



І.В. Шевченко, А.Г. Коцюба

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ЕТАПІ СТВОРЕННЯ СУСПЕНЗІЙНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРЕПАРАТУ КАЛЬЦІЮ

ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», м. Харків

Ключові слова: суспензія, допоміжні речовини, антимікробні консерванти, коригенти смаку.

Ключевые слова: суспензия, вспомогательные вещества, антимикробные консерванты, корригенты вкуса.

Key words: suspension, excipients, antimicrobial preservatives, flavouring agents.

Відповідно до вимог ДФУ вивчено ефективність антимікробних консервантів у суспензійній лікарській формі препарату кальцію та визначено їх якісний і кількісний склад. Обґрунтовано й експериментально підтверджено раціональний склад допоміжних речовин – коригентів смаку, що забезпечують прийнятні органолептичні характеристики суспензії.

В соответствии с требованиями ГФУ изучена эффективность антимикробных консервантов в суспензионной лекарственной форме препарата кальция и определен их качественный и количественный состав. Обоснован и экспериментально подтвержден рациональный состав вспомогательных веществ – корригентов вкуса, которые обеспечивают приемлемые органолептические характеристики суспензии.

In accordance with SPU efficacy of antimicrobial preservatives of calcium preparation in suspension dosage form has been studied and qualitative and quantitative composition of antimicrobial preservatives has been determined. The rational composition of excipients - flavouring agents, that allow to provide acceptable organoleptic characteristics of the suspension, has been substantiated scientifically and verified experimentally.

Заданими ВООЗ, остеопороз посідає четверте місце серед неінфекційних захворювань після хвороб серцево-судинної системи, онкологічних захворювань і цукрового діабету. Нині на це захворювання страждає близько 210 млн осіб у світі, а кількість переломів, зумовлених остеопорозом, складає близько 1,5 млн на рік. Це захворювання має багатофакторну природу. Основними причинами його розвитку вважають зниження споживання кальцію, порушення його абсорбції в кишечнику й дефіцит вітаміну D. У патогенезі багатьох форм остеопорозу важливою частиною є або екзогенний дефіцит кальцію, або його недостатнє всмоктування і/або підвищене виведення. Тому нині жодна терапевтична програма лікування остеопорозу не планується без призначення препаратів кальцію [1–3].

Для лікування остеопорозу й інших захворювань і станів, пов'язаних з порушеннями метаболізму кальцію, застосовують препарати на основі різних солей кальцію (як неорганічних, так і органічних), призначені для тривалого орального застосування [4]. Отже, створення вітчизняного оригінального препарату в формі суспензії для корекції кальційдефіцитних станів на основі солей кальцію, магнію, міді, марганцю з органічними кислотами є доцільним і актуальним.

МЕТА РОБОТИ

Провести комплексні дослідження з визначення складу й ефективності антимікробних консервантів і вибору коригентів смаку, з метою отримання суспензійної лікарської форми, що відповідає вимогам ДФУ і має прийнятні органолептичні характеристики.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження була оральна суспензія полікомпонентного складу, що містить солі кальцію, магнію, міді, марганцю з аспарагіновою і гліцерофосфорною кислотами, амінокислоти, вітаміни і допоміжні речовини.

Вивчено фізико-хімічні характеристики допоміжних речовин, ефективність антимікробних консервантів у модельних суспензіях, досліджувались різні коригенти смаку та їх оптимальні концентрації.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При розробці складу лікарського засобу для орального застосування у вигляді суспензії особлива увага була приділена вибору допоміжних речовин. Вивчено ряд допоміжних речовин різної хімічної структури, що виконують певні функції та забезпечують його споживчі якості (зручність застосування, смак, зовнішній вигляд, стійкість при зберіганні, рівень мікробної контамінації) [5].

Для вивчення ефективності антимікробних консервантів у полікомпонентній суспензії напрацьовано серії модельних зразків препарату. В якості консервантів досліджено калію сорбат і натрію бензоат, що застосовуються у фармацевтичній промисловості [6]. Передбачувані концентрації консервантів представлено в *табл. 1*.

Для вивчення ефективності антимікробних консервантів у суспензії використано біологічний метод, описаний у ДФУ (5.1.3) [7]. У роботі використано наступні тест-мікроорганізми:

Escherichia coli ATCC 25922;

Staphylococcus aureus ATCC 6538;

Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027;

Candida albicans ATCC 885-653;

Zygosaccharomyces rouxii (Boutroux) Yarrow VKMY-866;

Aspergillus niger ATCC 16404.

Для кожного з тест-мікроорганізмів розроблено методику визначення кількості життєздатних клітин в інокульованих зразках, що дозволяє ефективно нейтралізувати антимікробну дію досліджуваного зразка відносно даного тест-мікроорганізму. Перевірку придатності методики проводили

Таблиця 1
Передбачувані концентрації антимікробних консервантів

Найменування консервантів	Вміст консервантів у 100 мл суспензії, г		
	Серія 80704	Серія 90704	Серія 110704
Натрію бензоат	0,15	0,2	0,2
Калію сорбат	0,15	0,15	0,2

відповідно до вимог ДФУ 1.1 (2.6.12, N) [8]. За необхідності готували серійні десятиразові розведення підготовленого зразка. Критерієм оцінки ефективності консерванту було зменшення кількості життєздатних клітин мікроорганізмів у препараті за певний період часу після його інокуляції. Відповідно до вимог ДФУ (5.1.3), у препаратах для орального застосування логарифм зниження кількості життєздатних клітин бактерій через 14 діб має складати не менше 3, далі їх кількість не повинна збільшуватись. Логарифм зниження кількості життєздатних клітин грибів через 14 діб має складати не менше 1, далі їх кількість не повинна збільшуватись [7]. Результати досліджень представлено в табл. 2.

З даних табл. 2 видно, що у випробовуваних зразках препарату спостерігається швидка загибель бактерій. Через 7 діб і при наступних висівах життєздатні клітини *E. coli* та *P. aeruginosa* не виявлені. Через 7 діб логарифм зменшення життєздатних клітин *S. aureus* склав 5,2, при наступних висівах життєздатні клітини *S. aureus* не виявлені. Консерванти виявили ефективність також відносно грибів. Через 7 діб і при наступних висівах життєздатні клітини *Z. rouxii* не виявлені. Через 7 діб логарифм зменшення життєздатних клітин *C. albicans* і *A. niger* склав 2,91 і 1,38 відповідно. При наступних висівах життєздатні клітини *C. albicans* не виявлені. Через 14 діб логарифм зменшення життєздатних клітин *A. niger* склав 3,14, через 28 діб – 4,11. Аналогічні результати отримано при використанні консервантів у концентрації натрію бензоату і калію сорбату по 0,2% (с. 110704). При використанні в якості антимікробних консервантів натрію бензоату і калію сорбату в концентрації по 0,15% (с. 80704) кількість життєздатних клітин *P. aeruginosa* через 28 діб була значно вищою, ніж через 14 діб. Отримані результати показали, що використання в якості консервантів 0,15% натрію бензоату та 0,15% калію сорбату не забезпечує

Ефективність антимікробних консервантів у суспензії (серія 90704)

Таблиця 2

Експозиція	Вимоги ДФУ		Кількість мікроорганізмів, КУО/мл (Log зменшення)					
	Число бактерій КУО/мл (Log зменшення)	Число грибів КУО/мл (Log зменшення)	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	<i>Z. rouxii</i> (Boutroux) Yarrow VKMY-866	<i>A. niger</i> ATCC 16404
Вихідне навантаження	1x10 ⁶	1x10 ⁵	8x10 ⁵	4,72x10 ⁶	6,08x10 ⁶	5,8x10 ⁵	2,4x10 ⁵	3,9x10 ⁵
Вихідний висів	-	-	6,85x10 ⁵ (0,07)	4,96x10 ⁶	5x10 ⁶ (0,09)	4,2x10 ⁵ (0,14)	2,3x10 ⁵ (0,02)	3,1x10 ⁵ (0,1)
7 діб	-	-	НВ	3x10(5,2)	НВ	7,2x10 ² (2,91)	НВ	1,62x10 ⁴ (1,38)
14 діб	1x10 ³ (3)	1x10 ⁴ (1)	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ	2,8x10 ² (3,14)
28 діб	НЗ	НЗ	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ	3x10(4,11)

Примітки: НВ – життєздатні клітини тест-мікроорганізмів не виявлені; НЗ – не спостерігається збільшення кількості життєздатних клітин тест-мікроорганізмів.

Вплив кількості коригентів у суспензії на зміну смакових відчуттів (за О.І. Тенцовою)

Таблиця 3

Номер серії	Концентрація коригентів, %			Значення числового індексу	
	мальтітол	сорбітол	сахарин натрію	Відчуття смаку (бал)	Відчуття основного смаку (бал)
120704	20	3	0,02	3,8	3,8
140704	30	5	0,05	4,9	4,6
190704	35	5	0,06	4,4	4,2

Смакова панель зразків суспензії

Таблиця 4

Номер серії	Концентрація коригентів, %			Значення числового індексу	
	мальтітол	сорбітол	сахарин натрію	Формула смаку	Загальний смак
120704	20	3	0,02	O2Г2С1К2	слабко солодкий з слабкими гірким і кислим смаками
140704	30	5	0,05	O3Г2С1К1	солодкий з слабким гірким смаком
190704	35	5	0,06	O4Г2С1К1	дуже солодкий з слабким гірким смаком



ефективність антимікробної дії відповідно до вимог ДФУ [7]. Отже дослідження ефективності антимікробних консервантів у зразках суспензії дозволили обрати оптимальне їх співвідношення. Серія препарату 90704 з вмістом калію сорбату в концентрації 0,15% і натрію бензоату в концентрації 0,2% за ефективністю антимікробних консервантів відповідає вимогам ДФУ (5.1.3.) [7]. До складу препарату вказані консерванти введені в саме такому співвідношенні.

Для коригування неприємного смаку суспензії керувались застосуванням фізіологічного антагонізму між неприємним і приємним смаком. Солодкі речовини, що входять до складу оральних лікарських препаратів, повинні бути нетоксичними і безпечними для здоров'я людини. Для коригування смаку рідких лікарських форм у фармацевтичній технології використовують сорбітол, мальтітол, натрію сахаринат. Тому саме їх обрано в якості допоміжних речовин для подальших досліджень при розробці складу оральної суспензії препарату кальцію. Підбір їх концентрацій ґрунтувався на визначенні коригуючого потенціалу основного смаку й смакових відчуттів відносно смаку розчину, взятого за еталон гірко-терпкого смаку [9–10].

Для зразків суспензії з різним вмістом коригентів визначали значення кількісних індексів, що характеризують подвійну оцінку коригенту смаку з погляду інтенсивності відчуття й позитивних емоцій. Значення індексів наведено в *табл. 3*.

На підставі отриманих результатів визначено, що оптимальний смак має суспензія серії 140704.

Для органолептичної оцінки цих же зразків з різним вмістом коригентів смаку також використано метод оцінної смакової панелі І.А. Єгорова. Дані представлено в *табл. 4*.

Наведені в *табл. 4* дані свідчать, що зразки с. 120704 мали слабкий солодкий смак, що не маскує основний гіркувато-кислуватий смак основних діючих речовин суспензії. Зразки с. 190704 мали дуже солодкий неприємний смак. Суспензія с. 190704 має прийнятні смакові характеристики. Цей вибір узгоджується з результатами, отриманими за методикою О.І. Тенцової (*табл. 3*). Отже,

на підставі одержаних результатів для коригування смаку суспензії обрано мальтітолу (30%), сорбітолу (5%), сахарину натрію (0,05%).

ВИСНОВКИ

1. Відповідно до вимог ДФУ вивчено ефективність антимікробних консервантів у суспензійній лікарській формі препарату кальцію та визначено їх якісний і кількісний склад.

2. Обґрунтовано й експериментально підтверджено раціональний склад допоміжних речовин – коригентів смаку, що забезпечують прийнятні органолептичні характеристики суспензії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Родионова С.С. Остеопороз: патогенез, диагностика и лечение / Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Марова Е.И. // Региональная организация врачей и ученых по изучению проблем, связанных с остеопорозом. – М., 1997. – С. 11–17, 29–43.
2. Дамбахер М.А. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: Мысли, которые приходят в голову / Дамбахер М.А., Шахт Е. – Basle: EULAR Publishers, 1996. – 140 с.
3. Дзеранова Л.К. Профилактика остеопороза / Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Марова Е.И. и др. // Третий Российский симпозиум по остеопорозу. – СПб, 2000. – С. 153.
4. Vidal 2002. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России – ЗАО «АстраФармСервис», 2002. – 1488 с.
5. Технологія и стандартизація лікарств: Сб. научних трудов / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева – Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
6. Люк Э. Консерванты в пищевой промышленности. Свойства и применение / Э. Люк, М. Ягер – СПб: ГИОРД, 2003. – 256 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 531 с.
8. Державна Фармакопея України. Доповнення 1 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2004. – 520 с.
9. Нечаев А.П. Пищевая химия / Нечаев А.П., Траубенберг С.Е., Кочеткова А.А. и др.; под ред. А.П.Нечаева. – СПб.: ГИОРД, 2003. – 640 с.
10. Гетало О.В. Розробка сиропу з магнію хлоридом і вітаміном В₆ / Гетало О.В., Ціхоцька О.О., Салій О.О. // Вісник фармации. – 2005. – №3 (43). – С. 59–61.

Відомості про авторів:

Шевченко І.В., к. фарм. н., ст. наук. співр. лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів ДП «ДНЦЛЗ».
Коцюба А.Г., мл. наук. співр. сектора хімічної технології лікарських засобів ДП «ДНЦЛЗ».

Адрес для переписки:

Шевченко Ірина Василівна. 61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33.
Тел.: (095) 689 00 17
E-mail: andr_andr@ukr.net