

ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ОРАЛЬНОГО РОЗЧИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармацевції,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Широко поширений в країнах СНД препарат Мілдронат є ефективним лікарським засобом метаболічної терапії ряду захворювань, в патогенезі яких важливу ланку займає ішемія тканин. До таких захворювань, перш за все, відносяться хвороби серця і судин, особливо пов'язані зі атеросклерозом, облітерацією судин та іншими порушеннями кровообігу.

Мета. Розробка ЛЗ у вигляді розчину для пиття в полімерних ампулах, що представляє собою разову дозу ЛЗ, яка дозволяє оптимізувати прийом препарату та можливість використовувати ліки в строго дозованої дозі є актуальною.

Матеріали та методи. Об'єктом досліджень була субстанція 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат та ампули з поліетилену марки Purell PE 3020D.

Результати. При створенні лікарських засобів у вигляді оральних розчинів велика увага приділяється їх смаковим властивостям. Тому необхідний вибір допоміжних речовин, які здатні зменшити або усунути неприємний смак. Для коригування неприємного смаку керувалися застосуванням фізіологічного антагонізму між неприємним і приємним смаком.

Висновки. Розроблено склад нового лікарського засобу для пиття на основі 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату. Якісний і кількісний склад компонентів забезпечує стабільність цільового продукту при його створенні, зберіганні та застосуванні. Проведено вибір допоміжних речовин коригентів смаку, що дозволив оптимізувати органолептичні характеристики лікарського засобу для орального застосування.

Ключеві слова: 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат, мілдронат, оральні лікарські засоби, поліетиленові ампули, допоміжні речовини, ароматизатори.

ВСТУП

Останні десятиліття ознаменувалися відродженням інтересу до препаратів, які надають позитивний вплив на метаболізм серцевого м'яза в умовах гіпоксії як до засобів патогенетичної терапії ішемічної хвороби серця (ІХС). Поштовхом до зміни уявлень про роль цитопротекторів в терапії ІХС послужили нові дані про порушення метаболізму в ішемізованому серцевому м'язі та розробка на їх основі нових високоефективних лікарських засобів (ЛЗ), таких як триметазидин, мілдронат, мексикор та ін. [1,2,3]. Випускають Мілдронат в 3-х лікарських формах – капсули по 250 мг і 500 мг, сироп 250 мг / 5 мл і 10% розчин для ін'єкцій [4]. **Мета.** На підставі вищесказаного розробка ЛЗ у вигляді розчину для пиття в полімерних ампулах, що представляє собою разову дозу ЛЗ, яка дозволяє оптимізувати прийом препарату та можливість використовувати ліки в строго дозованої дозі є актуальною [5].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом досліджень була субстанція 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат [1] та ампули з поліетилену марки Purell PE 3020D з відносною

щільністю 0,926 г/см³, дозволений МОЗУ до використання у фармацевтичній промисловості для виготовлення контейнерів для рідких лікарських засобів [6].

У ході досліджень проводився якісний і кількісний контроль зразків приготовлених розчинів на основі 3-(2,2,2-триметил-гідразиній) пропіонату дигідрату в поліетиленових ампулах. Досліджувалися фармако-технологічні показники якості розчину, такі як опис, прозорість, кольоровість, органолептичні властивості, рН, втрата маси контейнера при зберіганні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для визначення дози в препараті керувалися дозуванням лікарського препарату Мілдронат, сироп (250 мг/5 мл) по 250 мл у флаконах №1 АТ «Гріндекс», Латвія. На підставі чого концентрація 3-(2,2,2-триметил-гідразиній) пропіонату дигідрату в ампулі склала 50 мг/мл.

При створенні лікарських засобів у вигляді оральних розчинів велика увага приділяється їх смаковим властивостям. Тому необхідний вибір допоміжних речовин, які здатні зменшити або усунути неприємний смак.

Для коригування неприємного смаку керувалися застосуванням фізіологічного антагонізму між неприємним і приємним смаком [7].

У фармацевтичній промисловості як коригенти широко застосовуються речовини, що мають солодкий смак – підсолоджувачі. Найбільш поширеними є традиційні підсолоджувачі, такі як сахароза, глюкоза, сорбітол, сахарин натрію та ін. У фармацевтичній практиці в наш час найбільш поширеним підсолоджувачем є сорбітол, який також входить до складу препарату Мілдронат, сироп і має коефіцієнт солодкості Ксол. – 0,5 [8].

Оцінку коригуючих речовин у розроблюваному препараті проводили за методикою О.І. Тенцової. Для оцінки брали одноразову дозу розроблюваного препарату, тобто 5 мл. Між окремими дегустаціями інтервал часу складав 15 хв. Дегустатор до і після проби обов'язково споліскував ротову порожнину. Склад лікарського засобу не повідомлявся особам, які брали участь в дегустації, проби не ковтали.

Кожний з дегустаторів оцінював смак за п'ятибальною системою за допомогою таких термінів: дуже приємний – 5, приємний – 4, непоганий – 3, поганий – 2, дуже поганий – 1. Оцінку відчуттів заносили в таблицю і виводили числовий індекс смаку як середньоарифметичне значення всіх показників.

Для забезпечення надійності методу інша група дегустаторів проводила органолептичну оцінку тих же складів допоміжних речовин розроблюваного орального розчину, що і в першому методі, але з іншим значенням балів, а саме з точки зору оцінки основного смаку за загальноприйнятою класифікацією. Оцінка проводилася за допомогою таких термінів: нетерпкий, не гіркий – 5; незначно терпкий або гіркий – 4; слабкотерпкий або гіркий – 3; терпкий або гіркий – 2; дуже терпкий або гіркий – 1. За цими даними виводився числовий індекс основного смаку. Чим більше числовий індекс основного смаку, тим вищий потенціал маскування коригуючих речовин. Результати визначень із двох груп дегустаторів узагальнювалися і зводилися в таблиці.

Крім того, нами для органолептичної оцінки наведених коригуючих складів був використаний метод оцінки смакової панелі (за Єгоровим І.А.), який дозволяє більш раціонально і цілеспрямовано вести пошук коригентів [7-8]. Методика зводилася до складання формул смаку за допомогою літер і числових індексів. Відчуття смаку умовно позначалися літерами: (О

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ І ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

– солодкий, Г – гіркий, С – солоний, К – кислий) і цифровими індексами: 1 – несолодкий, негіркий, несолоний, некислий; 2 – слабкосолодкий, слабкогіркий, слабкосолоний, слабкокислий; 3 – солодкий, гіркий, солоний, кислий; 4 – дуже солодкий, дуже гіркий, дуже солоний, дуже кислий.

Після проведення досліджень були визначені смакові характеристики, а саме, складені смакові карти і формули смаку розроблюваного розчину 3-(2,2,2-триметил-гідразиній) пропіонату дигідрату у концентрації 50 мг/мл. Для досліджень були приготовлені зразки розчину 3-(2,2,2-триметил-гідразиній) пропіонату дигідрату, до яких додавали коригенти смаку.

Для маскування специфічного запаху, який притаманний діючій речовині 3-(2,2,2-триметил-гідразиній) пропіонату дигідрату були використані харчові ароматизатори (малина, ментол, вишня). Вибір концентрації ароматизатору встановлювали експериментально.

Кількість ароматизатору вибирали на зразку, який за попередніми даними здобув найвищий бал смакової панелі. Для розчинення ароматизатору у склад ЛЗ був введений пропіленгліколь у кількості, яка була визначена експериментально. Ароматизатор вибирали за допомогою органолептичної оцінки смаку з точки зору об'єктивних відчуттів за такою системою: 5 – дуже приємний, 4 – приємний, 3 – непоганий, 2 – поганий, 1 – дуже поганий.

Склади одержаних зразків, значення їх числових індексів та смакови панелі наведені в таблиці.

Таблиця

Вибір коригентів смаку у розроблюваном лікарському засобі

№ п/п	Склад зразка розчину	Значення числового індексу (за методикою Тенцової О.І.)		Смакова панель (за методикою Єгорова І.А.)	
		Відчуття смаку (бал)	Відчуття основного смаку (бал)	Формула смаку	Загальний смак
1.	3-(2,2,2-триметил-гідразиній) пропіонату дигідрат – 50,0 мг сорбітолу – 50,0 мг пропіленгліколю – 50,0 мг вишня - 10,0 мг Вода для ін'єкцій до 1 мл	3,2	4,0	O2Г2	Слабко-солодкий, слабко-гіркий
2.	3-(2,2,2-триметил-гідразиній) пропіонату дигідрат – 50,0 мг сорбітолу – 90,0 мг сахарину натрію – 0,2 мг пропіленгліколю – 60,0 мг малина - 10,0 мг Вода для ін'єкцій до 1 мл	3,9	4,1	O2Г1	Слабко-солодкий, негіркий
3.	3-(2,2,2-триметил-гідразиній) пропіонату дигідрат – 50,0 мг сорбітолу – 100,0 мг сахарину натрію – 0,4 мг пропіленгліколю – 90,0 мг ментол - 10,0 мг Вода для ін'єкцій до 1 мл	4,5	4,3	O3Г1	Солодкий, негіркий

Примітка: О – солодкий смак; Г – гіркий смак.

На підставі одержаних результатів було обрано зразок № 3, в якому було використано в якості коригентів змішані коригенти смаку: сорбітол, сахарин натрію, пропіленгліколь, ментол і який був найбільш відповідним для відчуття комфортності смакового ефекту. Такий вибір узгоджувався з результатами, одержаними за двома методиками.

Розроблений технологічний процес складався з наступних стадій: до реактору з водою для ін'єкцій кімнатної температури завантажують при перемішуванні 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат, потім у розчин додають співрозчинник, підсолджувальні компоненти і ароматизатор, перемішують одержану суміш протягом 15-20 хв. Приготований розчин фільтрують через мембранні фільтри з рейтингом 0,2 мкм, стерильний розчин ампулюють в ампули з поліетилену марки Purrel PE 3020 D виробництва фірми Basell Polyolefine GmbH, Німеччина за ТУ У 25.2.20390397-001:2007.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено склад нового лікарського засобу для пиття на основі 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату. Якісний і кількісний склад компонентів забезпечує стабільність цільового продукту при його створенні, зберіганні та застосуванні.

2. Проведено вибір допоміжних речовин коригентів смаку, що дозволяє оптимізувати органолептичні характеристики лікарського засобу для орального застосування.

Література

1. Компендиум. Лекарственные препараты. – К: Морион, 2010. – 1388 с.
2. Нетяженко В.З. Выбор метаболической терапии при лечении больных с ишемической болезнью сердца / Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И., Мишанич Г.И. // Новости медицины и фармации. – 2010. – №7. – С8.
3. Чекман И.С. Кардиопротекторы – клинико-фармакологические аспекты / Чекман И.С., Горчакова Н.А. // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 6. – С. 18-25.
4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: справочник. – М.: АстраФармСервис", 2008. – С. 826-827.
5. Безуглая Е.П. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и ее стандартизация / Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А., Бовтенко В.А. // Фармаком. – 2008.- № 4. – С. 75-82.
6. Т.С. Гоцуля. Полімерні матеріали у фармації / Т.С. Гоцуля, А.В. Самко. // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, №3 – С. 153-156.
7. Промышленная технология лекарств: Т.2 / под ред. проф. Чуешова В.И. – Х.: МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2002. – 716 с.
8. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth edition // Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. – 2009. – 888 p.

В.А.Шевченко

Фармацевтическая композиция в форме орального раствора для лечения сердечнососудистых заболеваний

**Институт повышения квалификации специалистов фармации,
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков**

Введение. Широко распространенный в странах СНГ препарат Милдронат является эффективным ЛС метаболической терапии ряда заболеваний, в патогенезе которых важное звено занимает ишемия тканей. К таким заболеваниям, 3б. наук. спраць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика 23 (4)/2014

прежде всего, относятся болезни сердца и сосудов, особенно связанные с атеросклерозом, облитерацией сосудов и другими нарушениями кровообращения. **Цель.** Разработка ЛС в виде раствора для питья в полимерных ампулах, представляющая собой разовую дозу ЛС, которая позволяет оптимизировать прием препарата и использовать лекарства в строго дозированной дозе, актуальна.

Материалы и методы. Объектом исследования была субстанция 3-(2,2,2-триметил-гидразиний) пропионат дигидрат и ампулы с полиэтилена марки Purell PE 3020D.

Результаты. При создании лекарственных средств в виде оральных растворов большое внимание уделяется их вкусовым свойствам. Поэтому необходим выбор вспомогательных веществ, способных уменьшать или устранять неприятный вкус, свойственный активным субстанциям. Для корректировки неприятного вкуса руководствовались физиологическим антагонизмом между неприятным и приятным вкусом.

Выводы. Разработан состав нового лекарственного средства для питья на основе 3-(2,2,2 – триметил-гидразиний) пропионата дигидрата. Качественный и количественный состав компонентов обеспечивает стабильность конечного продукта при его создании, хранении и применении. Проведен выбор вспомогательных веществ корректоров вкуса, позволивший оптимизировать органолептические характеристики лекарственного средства для орального применения.

Ключевые слова: 3-(2,2,2-триметил-гидразиний) пропионата дигидрат, милдронат, оральные лекарственные средства, полиэтиленовые ампулы, вспомогательные вещества, ароматизаторы.

V.O.Shevchenko

Pharmaceutical oral solution composition for treating cardiovascular diseases

Institute of Advanced Training of Pharmacists,
National University of Pharmacy, Kharkov

Introduction. Mildronate, which is widespread in the CIS, is effective in metabolic therapy of a number of diseases which pathogenesis includes tissue ischemia. These diseases include the cardiovascular ones to begin with, especially those associated with atherosclerosis, vascular obliteration and other circulatory disorders.

The purpose. Developing a drug as a liquid suspension in plastic vials, which is a single dose of the drug, that makes it possible to optimize the drug use and range the optimal dose is actual.

Materials and methods. The object of the study was the substance 3-(2,2,2-trimethyl-hydrazinium) propionate dehydrate and ampoules in polyethylene, Purell PE 3020D.

Results. When creating pharmaceutical oral solutions much attention is paid to their taste properties. Therefore it is necessary to choose adjuncts reducing or eliminating the unpleasant taste. To correct the unpleasant taste we guided by the physiological antagonism between the unpleasant and pleasant taste.

Conclusions. There is developed a new liquid suspension, based on 3 - (2,2,2 - trimethyl-hydrazinium) propionate dihydrate. The qualitative and quantitative composition of the components ensures the stability of the final product during its creation, storage and use. There are selected adjuncts to correct their taste; it led to optimizing the organoleptic characteristics of the drug.

Key words: 3-(2,2,2-trimethyl hydrazinium) propionate dehydrate, Mildronate, oral drugs, plastic ampoules, adjunctants, flavorings.

Відомості про автора:

Шевченко В'ячеслав Олександрович – к. фарм. н., доцент кафедри загальної фармації та безпеки ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет. Адреса: Харків, пл. Повстання 17, тел./факс: (057) 732-27-98.