



УДК 615.21:615.453.014.2

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.12721>

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

О. В. Рудакова, С. М. Губарь, О. М. Безчаснюк, Н. Ю. Бевз, Н. М. Смєлова, В. А. Георгіянц

Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків
rudakovaolha@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
07.02.2022

Після доопрацювання / Revised:
18.02.2022

Прийнято до друку / Accepted:
21.02.2022

Ключові слова:

алкогольна інтоксикація;
порошок;
фармако-технологічні
властивості.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Проведення фармако-технологічних досліджень із розробки складу та технології комбінованого лікарського засобу для фармакоterapiї алкогольної інтоксикації у формі порошку для приготування орального розчину.

Матеріали і методи. При виконанні досліджень використано активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини (сорбіт, фруктоза, глюкоза, сахароза, лимонна кислота моногідрат та лимонна кислота безводна), що за якістю відповідають вимогам нормативної документації. Аналіз проводили з використанням органолептичних, фізичних та фармако-технологічних методів дослідження.

Результати й обговорення. Експериментально обґрунтовано використання сорбіту як наповнювача та коригента смаку в лікарському засобі; розраховано масу кислоти лимонної безводної та натрію гідрокарбонату, які є оптимальними для створення шипучого ефекту при приготуванні орального розчину, а також зумовлюють найбільший індекс смакового відчуття; визначено основні фармако-технологічні характеристики препарату; розроблено ресурсозберігальну технологію промислового виробництва, визначено критичні параметри технологічного процесу.

Висновки. У результаті проведених комплексних досліджень розроблено склад оригінального комбінованого лікарського засобу для лікування алкогольної інтоксикації у формі порошку для приготування орального розчину в саше-пакетах на основі комбінації гліцину, глютамінової, ацетилсаліцилової та аскорбінової кислот.

Вступ. Алкогольна інтоксикація характеризується комплексом симптомів, серед яких гострий головний біль, сонливість, слабкість, нудота, іноді з блюванням, пригнічений настрій, тремор рук, порушення концентрації уваги, які виникають внаслідок токсичної дії спиртів або продуктів їх метаболізму на організм людини. Ці ознаки спостерігають у 80 % осіб, які вживають надмірну кількість алкоголю [1–10]. На світовому фармацевтичному ринку широко представлені засо-

би, які здатні зменшувати прояв симптомів алкогольної інтоксикації. Аналіз даних літератури показав, що ефективність більшості з них не досліджували з наукової точки зору. Отже, існує необхідність науково обґрунтованої розробки ефективного засобу, що зменшує прояви алкогольної інтоксикації [11, 12].

Мета роботи – розробка складу і технології нового комбінованого засобу для фармакоterapiї алкогольної інтоксикації у формі порошку для приготування розчину.

Матеріали і методи. Враховуючи результати попередніх досліджень [13], діючими речовинами лікарського засобу для фармакотерапії алкогольної інтоксикації у формі порошку були обрані активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ): гліцин, глютамінова кислота, ацетилсаліцилова кислота та аскорбінова кислота, які за якістю відповідають вимогам Європейської фармакопеї та Державної фармакопеї України (ЄФ/ДФУ). Допоміжні речовини, які були обрані для розробки складу препарату, описані в Європейській фармакопеї й включені до переліку назв допоміжних речовин, які входять до складу лікарських засобів (затверджений Наказом МОЗ України від 19.06.2007 р. № 339). Перелік АФІ та допоміжних речовин, що були використані під час дослідження, наведено в таблиці 1.

Об'єктами дослідження стали експериментальні зразки сумішей препарату для лікування алкогольної

інтоксикації, які були виготовлені методом змішування. Для приготування зразків використовували ваги аналітичної фірми «SARTORIUS» (Німеччина) та змішувач кубічний високошвидкісний «Farma test» (Німеччина). Фасування в одnodозові пакети проводили на автоматі фірми ТОВ «НВП ІНТА» (Україна).

Враховуючи фізико-хімічні властивості діючих та допоміжних компонентів лікарської форми, які вивчали в попередніх дослідженнях, а саме значний ступінь гігроскопічності речовин (фруктоза, сорбіт, лимонна кислота) та здатність вступати у хімічні реакції в присутності надлишкової кількості вологи (лимонна кислота) [13], як матеріал для первинного пакування одержаних порошків було обрано буфлен. Він являє собою стрічку з алюмінієвої фольги та комбінованих полімерних матеріалів, які забезпечують надійний захист від адсорбування вологи повітря, має хімічну стійкість та біологічну інертність до лікарського пре-

Таблиця 1

Перелік активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, які використано в дослідженні

Найменування інгредієнта	Посилання на нормативну документацію	Виробник	Функціональне призначення
Діючі речовини			
Гліцин	ЄФ/ДФУ	Hebei Huayang Biological Technology Co., Ltd, Китай	АФІ. Регулятор обміну речовин. Виявляє антитоксичну та церебропротекторну дію. Ефективно знижує токсичні ефекти алкоголю
Глютамінова кислота	ЄФ/ДФУ	Sigma Aldrich, США	АФІ. Антиоксидант, амінокислота. Прискорює процес виведення етанолу, ацетальдегіду з організму, знижує їхній токсичний вплив
Ацетилсаліцилова кислота	ЄФ/ДФУ	Shandong Xinhua Pharmaceutical Ltd Co., Китай	АФІ. Виявляє виражену протизапальну, жарознижувальну й анальгетичну дію
Аскорбінова кислота	ЄФ/ДФУ	Northeast Pharmaceutical Group Co., Ltd, Китай	АФІ. Антиоксидант, стабілізатор. Сприяє оптимальному перебігу тканинного обміну. Бере активну участь в окисно-відновних реакціях, утворюючи з дегідроаскорбіновою кислотою систему перенесення протона, проявляє антиоксидантну дію, за рахунок чого забезпечує стабільність клітинних мембран
Допоміжні речовини			
Сорбіт	ЄФ/ДФУ	Shijiazhuang Ruixue Pharmaceutical Ltd Co., Китай	Наповнювач, коригент смаку
Фруктоза	ЄФ/ДФУ	ADM, США	Наповнювач, коригент смаку
Глюкоза	ЄФ/ДФУ	ADM, США	Наповнювач, коригент смаку
Сахароза	ЄФ	ADM, США	Наповнювач, коригент смаку
Лимонна кислота моногідрат	ЄФ/ДФУ	ТД «Макрохім», Україна	Модифікатор кислотно-лужного балансу, коригент смаку
Натрію гідрокарбонат	ЄФ/ДФУ	FS Dis Ticaret Limited Sirketi, Турція	Наповнювач, модифікатор кислотно-лужного балансу

парату, забезпечує стабільність лікарської форми до навколишнього середовища та дає змогу збільшити термін придатності засобу при зберіганні.

Для визначення смакових характеристик лікарського препарату використано органолептичний метод оцінки коригентів смаку, що полягає в розмежуванні інтенсивності сприйняття відчуттів і емоцій при проведенні аналізу. Дослідження проводили за методикою: вміст пакетів розчиняли у 200 мл гарячої води P та оцінювали смак розчину за п'ятибальною системою. Із одержаних даних виводили індекс смаку як середнє арифметичне значення від свідчень осіб, які брали участь у випробуванні. Чим більше значення числового індексу, тим вище маскувальний потенціал коригента.

Фармако-технологічні характеристики порошку препарату (насіпна маса, насипний об'єм, плинність) визначали за уніфікованими методиками відповідно до вимог ДФУ [14, 15]. Плинність встановлювали методом нерухокої лійки з використанням насадки діаметром $(10 + 0,01)$ мм. Такі показники, як насипний об'єм – об'єм до усадки (V_0 , мл), об'єми після усадки (V_{10} , мл; V_{500} , мл; V_{1250} , мл) визначали за допомогою вібраційного пристрою «Farma test» (Німеччина). Одержані значення використовували при розрахунку здатності порошку до усадки ($V_{10}-V_{500}$, мл), насипної густини (m/V_0 , г/мл) та густини після усадки (m/V_{1250} , г/мл).

Результати й обговорення. Основним завданням дослідження було створення комбінованого засобу у формі порошку та обґрунтування його технології. Оскільки лікарського засобу із вищезазначеними діючими речовинами (табл. 1) у формі порошку для орального розчину на фармацевтичному ринку не існує, при розробці складу керувалися теоретичними даними та рекомендаціями фармакологів щодо дозування компонентів.

Розробка складу лікарського засобу полягала в розгляді можливості застосування різних видів допоміжних речовин та їхніх комбінацій у комплексі з різними типовими схемами технологічного процесу одержання порошків, які б відповідали вимогам ДФУ.

На первинному етапі фармацевтичної розробки попередньо ми визначали сумісність діючих та допоміжних речовин. У результаті досліджень було прийнято рішення розділити дозування препарату на 2 пакети, що вміщують визначені комбінації сумішей діючих та допоміжних речовин [13].

На підставі аналізу компонентного складу препарату й аналогічних препаратів, описаних у літературі, і результатів визначення фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанцій виготовлено експериментальні зразки препарату наступних складів № 1–4 масою по 4,00 г (табл. 2).

Одержані суміші були розфасовані в пакети із буфлену, герметично упаковані та поміщені в стресові умови при температурі 60 °C впродовж однієї доби. Після витримання пакетів експериментальних

зразків складу № 1–4 у стресових умовах візуально оцінювали зовнішній вигляд вмісту пакетів (табл. 3).

Враховуючи визначену лікарську форму та масу вмісту порошку в одному пакеті (4,0 г), можна зазначити найбільш помітний вплив обраних допоміжних речовин на якісні та технологічні характеристики запропонованого препарату. Склад зразків № 1–4 відрізнявся вмістом наповнювачів (фруктоза, глюкоза, сахароза, сорбіт), частка яких в одному пакеті складає від 52,5 до 53,75 %. За результатами таблиці 3, було встановлено непридатність використання фруктози, глюкози та сахарози для застосування в подальших дослідженнях, тоді як склад № 4 відповідав вимогам.

При розробці препарату для виготовлення орального розчину також звертали особливу увагу на досягнення прийнятних смакових властивостей, що є важливим фактором споживчої придатності препарату. Сьогодні як найрозповсюдженіші застосовують методи органолептичної оцінки визначення числового індексу смаку, що вказує на найкращу маскуючу силу середовища [15].

Необхідно зазначити, що всі експериментальні зразки (№ 1–4) препарату складаються зі значної кількості речовин, що мають власні смакові характеристики і можуть впливати на загальний смак готового продукту (аскорбінова кислота, глютамінова кислота, ацетилсаліцилова кислота, гліцин). Зважаючи на кількісний вміст компонентів, найвагомішими речовинами, які зумовлюють основні смакові якості препарату, є солодкі речовини – фруктоза, глюкоза, сахароза та сорбіт, а шипучий ефект досягається за взаємореагуючими речовинами – кислотою лимонною та натрію гідрокарбонатом.

Для зразків випробовуваних розчинів із різним вмістом основних коригентів визначали значення числових індексів, які характеризують комплексну оцінку смаку як з точки зору його інтенсивності, так і сприятливих емоційних відчуттів. Результати цих досліджень наведено в таблиці 4.

За результатами проведеної оцінки всі розчини експериментальних зразків № 1–4 мають низькі значення числового індексу та викликають неприємні смакові відчуття. Всі зразки мають солодко-кислий основний смак із переважаючим гірко-соленим (лужним) присмаком натрію гідрокарбонату. При визначенні основного солодко-кислого відтінку смаку було відзначено, що використані наповнювачі (при однаковій кількості у розчині) виявляють різну інтенсивність солодкості. За шкалою одиниць відносної солодкості [15] коригенти, які ми використовували у ряду зменшення інтенсивності солодкості розташовуються так: фруктоза (1,75), сахароза (1,0), глюкоза (0,75), сорбіт (0,5). Враховуючи, що лікарський засіб має використовуватися при алкогольній інтоксикації, всі дослідники віддали перевагу коригенту, що має найменший показник одиниць солодкості (сорбіт). Перевагою сорбіту є й те, що для його засвоєння в організмі, як і фруктози, не потрібно

Таблиця 2

Склад і співвідношення інгредієнтів в експериментальних зразках № 1–4

№ з/п	Найменування компонентів	Вміст інгредієнта							
		мг	% (м/м)	мг	% (м/м)	мг	% (м/м)	мг	% (м/м)
		склад № 1		склад № 2		склад № 3		склад № 4	
Склад і співвідношення інгредієнтів на один пакет № 1									
1	Глютамінова кислота	500,00	12,25	500,00	12,25	500,00	12,25	500,00	12,25
2	Ацетилсаліцилова кислота	325,00	8,125	325,00	8,125	325,00	8,125	325,00	8,125
3	Аскорбінова кислота	100,00	2,50	100,00	2,50	100,00	2,50	100,00	2,50
4	Фруктоза	2150,00	53,75	–	–	–	–	–	–
5	Глюкоза	–	–	2150,00	53,75	–	–	–	–
6	Сахароза	–	–	–	–	2150,00	53,75	–	–
7	Сорбіт	–	–	–	–	–	–	2150,00	53,75
8	Лимонна кислота моногідрат	925,00	23,125	925,00	23,125	925,00	23,125	925,00	23,125
Всього		4000,00	100,00	4000,00	100,00	4000,00	100,00	4000,00	100,00
Склад і співвідношення інгредієнтів на один пакет № 2									
1	Гліцин	300,00	7,50	300,00	7,50	300,00	7,50	300,00	7,50
2	Натрію гідрокарбонат	1600,00	40,00	1600,00	40,00	1600,00	40,00	1600,00	40,00
3	Фруктоза	2100,00	52,50	–	–	–	–	–	–
4	Глюкоза	–	–	2100,00	52,50	–	–	–	–
5	Сахароза	–	–	–	–	2100,00	52,50	–	–
6	Сорбіт	–	–	–	–	–	–	2100,00	52,50
Всього		4000,00	100,00	4000,00	100,00	4000,00	100,00	4000,00	100,00

Таблиця 3

Оцінка зовнішнього вигляду експериментальних зразків після впливу стресових умов

Назва експериментального зразка	Наповнювач	Вплив стресових умов на зовнішній вигляд зразка
Склад № 1	Фруктоза	Суміші пакетів змінили білий колір на коричневий. Суміш у пакетах розпливається
Склад № 2	Глюкоза	Суміші пакетів змінили білий колір на коричневий
Склад № 3	Сахароза	Суміші пакетів змінили білий колір на коричневий
Склад № 4	Сорбіт	Суміші пакетів не змінили колір. Колір білий

гормону інсуліну і його можна використовувати хворим на цукровий діабет [16].

На підставі отриманих результатів було визначено, що серед випробовуваних експериментальних зразків більш прийнятним є смак розчину зі складом № 4, але наявний присмак питної соди (натрію гідрокарбонату) не задовольняє належні смакові властивості препарату та навіть викликає блювотний реф-

лекс у ряду випробовувачів. Це може бути зумовлено наявністю надлишку натрію гідрокарбонату, що не прореагував у ході реакції з лимонною кислотою.

З метою зниження впливу цих речовин на загальний смак продукту було прийнято рішення зменшити кількість натрію гідрокарбонату вдвічі до 800 мг. Такий вміст натрію гідрокарбонату у випробовувальному розчині (200 мл) складає 4 г/л, що відповідає се-

Таблиця 4

Вплив основних коригентів на зміну смакових відчуттів досліджуваного препарату

Номер складу препарату	Найменування та вміст коригентів, г			Значення числового індексу
	наповнювач	натрію гідрокарбонат	кислота лимонна моногідрат	середній бал об'єктивних відчуттів
Склад № 1	Фруктоза – 4,2	1,6	0,925	1,2
Склад № 2	Глюкоза – 4,2	1,6	0,925	1,7
Склад № 3	Сахароза – 4,2	1,6	0,925	2,0
Склад № 4	Сорбіт – 4,2	1,6	0,925	2,5

редньому вмісту гідрокарбонатів (3,4 – 6,5 г/л) практично у всіх природних мінеральних водах – одному з найпоширеніших споживчих товарів.

З метою забезпечення стабільності препарату впродовж тривалого терміну зберігання запропоновано використовувати у складі препарату кислоту лимонну безводну. Розраховано кількість лимонної кислоти, а саме 0,610 г, що забезпечує проходження пов-

ної реакції нейтралізації з натрію гідрокарбонатом та створення шипучого ефекту при розчиненні порошоків.

Для подальших досліджень були сформовані додаткові зразки експериментальних сумішей складів № 5 та 6 зі зменшеним вмістом натрію гідрокарбонату та лимонної кислоти та проведено порівняльну органолептичну оцінку цих зразків зі зразком № 4 за методом А. І. Тенцової (табл. 5, 6).

Таблиця 5

Склад і співвідношення інгредієнтів в експериментальних зразках № 5 та 6

№ з/п	Найменування компонентів	Вміст інгредієнта			
		мг	% (м/м)	мг	% (м/м)
		склад № 5		склад № 6	
Склад і співвідношення інгредієнтів на один пакет № 1					
1	Глютамінова кислота	500,00	12,50	500,00	12,50
2	Ацетилсаліцилова кислота	325,00	8,125	325,00	8,125
3	Аскорбінова кислота	100,00	2,50	100,00	2,50
4	Лимонна кислота безводна	610,00	15,25	700,00	17,50
5	Сорбіт	2465,00	61,625	2375,00	59,375
Всього		4000,00	100,00	4000,00	100,00
Склад і співвідношення інгредієнтів на один пакет № 2					
1	Гліцин	300,00	7,50	300,00	7,50
2	Натрію гідрокарбонат	800,00	20,00	800,00	20,00
3	Сорбіт	2900,00	72,50	2900,00	72,50
Всього		4000,00	100,00	4000,00	100,00

Таблиця 6

Результати оцінки впливу кількості коригентів на зміну смакових відчуттів для фармакотерапії алкогольної інтоксикації

Номер складу	Найменування та вміст коригентів, г			Середній бал об'єктивних відчуттів
	наповнювач сорбіт	натрію гідрокарбонат	кислота лимонна	
Склад № 5	5,365	0,800	Безводна – 0,610	3,7
Склад № 6	5,275	0,800	Безводна – 0,700	4,5

За результатами встановлено, що найбільший індекс смакового відчуття отримав склад № 6, що свідчить про приємніші відчуття дегустаторів смаку. Порівняно з іншими зразками він має кислуватіший присмак. Додатково ми провели порівняльну органолептичну оцінку препаратів, які присутні на фармацевтичному ринку для лікування алкогольної інтоксикації: Медихронал, Алка-Зельтцер, Алкоклін, Алька-Прим. За загальною оцінкою всіх дослідників, які брали участь у випробуваннях, розчин препарату складу № 6 не поступається за смаковими характеристиками іншим препаратам, що виробляються фармацевтичною промисловістю.

Результати дослідження технологічних властивостей (насипна маса, насипний об'єм, текучість) експериментальних сумішей пакета № 1 та пакета № 2 обраного складу № 6 наведено в таблиці 7.

Використання методу змішування забезпечує прийнятні технологічні показники якості як пакета № 1, так і пакета № 2, та забезпечує однорідність фасування лікарського засобу.

Таким чином, за фармако-технологічними та споживчими властивостями склад № 6 визначено як оптимальний для подальшої розробки препарату для фармакотерапії алкогольної інтоксикації, який було напрацьовано у кількості 3-х серій у пакетах із буфлену для вивчення стабільності та терміну придатності. Дослідження стабільності засобу із зазначеним складом в умовах прискореного зберігання (впродовж 6 місяців) та довготривалому зберіганні (впродовж 2 років) підтвердили його стійкість.

Вибір і оптимізацію виробничого процесу виконували паралельно з розробкою складу лікарської форми. Визначали основні аспекти вибору технології

виробництва. Для усунення ризику порушення однорідності вмісту діючих речовин і отримання порошку із заданими показниками якості, з використанням заявлених субстанції вибрано метод прямого змішування порошків, що дало змогу зменшити економічні, технологічні, ресурсні та затрати праці із виготовлення препарату.

Стадії технологічного процесу виробництва препарату:

Стадія 1. Підготовка виробництва (комплекс стандартних заходів щодо підготовки повітря, води, виробничих приміщень, технологічного обладнання, технологічного одягу, персоналу тощо).

Стадія 2. Підготовка та вхідний контроль сировини, пакувальних і друкарських матеріалів, зважування компонентів на вагах (контроль маси), просіювання.

Стадія 3. Отримання суміші № 1: змішування компонентів (контроль маси і порядку введення компонентів), перемішування (контроль тривалості сухого змішування та маси суміші № 1).

Стадія 4. Отримання суміші № 2: змішування компонентів (контроль маси і порядку введення компонентів), перемішування (контроль тривалості сухого змішування та маси суміші № 2).

Стадія 5. Фасування, упаковка та маркування (контроль робочого режиму фасування, правильності нанесення номера серії, терміну придатності, кількості пакетів в пачці, кількості пачок в ящику, маркування).

Критичні параметри процесу технологічного процесу виробництва наведено в таблиці 8.

Експериментально встановлені параметри технологічного процесу є базовими для напрацювання дослідно-промислових серій препарату в умовах підприємства і розробки схеми валідації технологічного процесу.

Таблиця 7

Фармако-технологічні характеристики досліджуваних експериментальних сумішей препарату для лікування алкогольної інтоксикації (пакет 1 та пакет 2)

Найменування характеристик	Пакет 1	Пакет 2
Плинність, с/100 г	3,96 ± 0,02	2,91 ± 0,02
Насипний об'єм V_0 , мл	172 ± 0,2	135 ± 0,2
Об'єм після усадки V_{10} , мл	169 ± 0,1	133 ± 0,2
Об'єм після усадки V_{500} , мл	153 ± 0,1	130 ± 0,1
Об'єм після усадки V_{1250} , мл	152 ± 0,2	130 ± 0,2
Здатність до усадки $V_{10} - V_{500}$, мл	16 ± 0,5	3 ± 0,5
Насипна густина m/V_0 , г/мл	0,5816 ± 0,02	0,7419 ± 0,01
Густина після усадки m/V_{1250} , г/мл	0,6581 ± 0,02	0,7704 ± 0,01

Примітка: n= 5; P = 95 %.

Таблиця 8

Критичні параметри процесу виробництва

Критичні етапи технологічної операції	Параметри	Критерії прийнятності	Метод контролю
Стадія 2. Підготовка сировини (зважування)			
Підготовка і зважування сировини	Кількість компонентів	Відповідно до виробничої рецептури	Ваговий
Стадія 3. Отримання суміші № 1			
Змішування компонентів	Режим процесу змішування	Швидкість обертів змішувача – 50–80 об/хв Час перемішування – 8–10 хв	Програмне керування
Маса суміші № 1	Кількісний вихід проміжної продукції	Відповідно до технологічної інструкції	Ваговий Кількісний
Стадія 4. Отримання суміші № 2			
Змішування компонентів	Режим процесу змішування	Швидкість обертів змішувача – 50–80 об/хв Час перемішування – 8–10 хв	Програмне керування
Маса суміші № 2	Кількісний вихід проміжної продукції	Відповідно до технологічної інструкції	Ваговий
Контроль всіх показників проміжної продукції відповідно до специфікації			
Стадія 5. Фасування, упаковка та маркування			
Формування пакета	Режим формування пакета	Температура пристроїв формування і термосклеювання Режим подачі вхідного повітря	Програмне керування
Фасування:	Рівень заповнення бункеру	Дотримання рівня заповнення бункера	Візуально
у пакети № 1 та № 2	Заповнення пакета	Незаповнені пакети відбраковуються	Контрольний датчик
	Герметичність пакетів	Пакети повинні бути герметичні	СОП із перевірки пакетів
	Зовнішній вид пакета	Відповідно до інструкції з пакування	Візуальне маркування

Висновки. У результаті проведених комплексних досліджень розроблено склад оригінального комбінованого лікарського засобу для лікування алкогольної інтоксикації у формі порошку для приготування орального розчину у саше-пакетах на основі комбінації гліцину, глютамінової, ацетилсаліцилової та аскорбінової кислот. Обґрунтовано вибір наповнювача – сорбіту та допоміжних речовин – кислоти лимонної безводної та натрію гідрокарбонату для створення

шипучого ефекту при приготуванні орального розчину.

Визначено основні стадії та критичні параметри технологічного процесу. Одержані результати можуть бути використані при напрацюванні серії лікарського засобу в умовах виробничого процесу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF COMBINED MEDICINE FOR PHARMACOTHERAPY OF ALCOHOL INTOXICATION

O. V. Rudakova, O. M. Bezchasnyuk, S. M. Gubar, N. Yu. Bevz, N. M. Smielova, V. A. Georgiyants

rudakovaolha@gmail.com

The aim of the work. To conduct pharmaco-technological research to develop the composition and technology of the combined medicine for pharmacotherapy of alcohol intoxication in the form of effervescent powder for oral solution, the active substances of which are glycine, glutamic acid, acetylsalicylic and ascorbic acid.

Materials and Methods. The active pharmaceutical ingredients and excipients (sorbitol, fructose, glucose, sucrose, citric acid monohydrate and citric acid anhydrous) are used in the research, which meet the requirements of regulatory documentation. The analysis was performed using organoleptic, physical and pharmaco-technological research methods.

Results and Discussion. The use of sorbitol as a filler and flavor corrector in a medicinal product has been experimentally substantiated; calculated the mass of citric anhydrous acid and sodium bicarbonate, which are optimal for creating an effervescent effect in the preparation of oral solution, as well as determine the highest index of taste sensation (according to the method of A. Tentsova); the main pharmaco-technological characteristics of drug mixtures are determined; resource-saving technology of industrial production is developed, critical parameters of technological process are defined.

Conclusions. The obtained results can be used in the development of batches of medicine in the production process.

Key words: alcohol intoxication; effervescent powder; pharmaco-technological properties; medicine production.

Перелік бібліографічних посилань

1. Alcohol intoxication, but not hangover, differentially impairs learning and automatization of complex motor response sequences. A. Opitz, F. Ghin, J. Hubert et al. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11 (1). P. 1–18.
2. The Alcohol Hangover Research Group: Ten Years of Progress in Research on the Causes, Consequences, and Treatment of the Alcohol Hangover. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9 (11). P. 3670.
3. Verster J. C., Stephens R., Penning R. The alcohol hangover research group consensus statement on best practice in alcohol hangover research. *Current Drug Abuse Reviews*. 2010. Vol. 3 (2). P. 116–126.
4. The pathology of alcohol hangover. R. Penning, M. van Nuland, A. L. Fliervoet et al. *Current Drug Abuse Reviews*. 2010. Vol. 3 (2). P. 68–75.
5. Stephens R., Verster J. C. The importance of raising the profile of alcohol hangover research. *Current Drug Abuse Reviews*. 2010. Vol. 3 (2). P. 64–67.
6. The effects of alcohol hangover on executive functions. C. Gunn, G. Fairchild, J. C. Verster, S. Adams. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9 (4). P. 1148.
7. Gjerde H., Christophersen A. S., Moan I. S. Use of alcohol and drugs by Norwegian employees: a pilot study using questionnaires and analysis of oral fluid. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2010. Vol. 5 (1).
8. Verster J.C., Berthélemy O. Consumer satisfaction and efficacy of the hangover cure after-effect. *Advances in Preventive Medicine*. 2012.
9. Low versus high level of response to alcohol affects amygdala functional connectivity during processing of emotional stimuli. B. S. McKenna, R. M. Anthenelli, T. L. Smith, M. A. Schuckit. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2022. Vol. 46 (1). P. 66–76.
10. Verster J. C. Alcohol hangover effects on driving and flying. *International Journal on Disability and Human Development*. 2007. Vol. 6 (4). P. 361–367.
11. Verster J., Van Rossum C. J., Scholey A. P. 0308 Safety and efficacy of alcohol hangover treatments. *European Neuropsychopharmacology*. 2021. Vol. 1 (53). P. 223–224.
12. Verster J. C. Penning R. Treatment and prevention of alcohol hangover. *Current Drug Abuse Reviews*. 2010. Vol. 3 (2). P. 103–109.
13. Study of compatibility of components of a new combined drug for treatment of alcoholic intoxication and its hepatoprotective effect on a model of alcoholic liver injury. O. Rudakova, S. Gubar, N. Smielova et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 6 (34). P. 91–100.
14. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
15. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
16. Juvonen H., Antikainen O., Lemmens M., Ehlers H., Juppola A. The effect of relative humidity and formulation variables on chewable xylitol-sorbitol tablets. *Int J Pharm*. 2021 May 15;601:120573. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120573. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33831484.

References

1. Opitz A, Ghin F, Hubert J, Verster JC, Beste C, Stock A-K. Alcohol intoxication, but not hangover, differentially impairs learning and automatization of complex motor response sequences. *Scientific Reports*. 2021;11(1): 1-18.
2. Verster JC, Arnoldy L, Benson S, Scholey A, Stock A-K. The Alcohol Hangover Research Group: Ten Years of Progress in Research on the Causes, Consequences, and Treatment of the Alcohol Hangover. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(11): 3670.
3. Verster JC, Stephens R, Penning R. The alcohol hangover research group consensus statement on best practice in alcohol hangover research. *Current Drug Abuse Reviews*. 2010;3(2): 116-26.
4. Penning R, van Nuland M, Fliervoet LAL, Olivier B, Verster JC. The pathology of alcohol hangover. *Current Drug Abuse Reviews*. 2010;3(2): 68-75.
5. Stephens R, Verster JC. The importance of raising the profile of alcohol hangover research. *Current Drug Abuse Reviews*. 2010;3(2): 64-67.
6. Gunn C, Fairchild G, Verster JC, Adams S. The effects of alcohol hangover on executive functions. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4): 1148.
7. Gjerde H, Christophersen AS, Moan IS. Use of alcohol and drugs by Norwegian employees: a pilot study using questionnaires and analysis of oral fluid. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2010;5(1).
8. Verster JC, Berthélemy O. Consumer satisfaction and efficacy of the hangover cure after-effect. *Advances in Preventive Medicine*. 2012.
9. McKenna BS, Anthenelli RM, Smith TL, Schuckit MA. Low versus high level of response to alcohol affects amygdala functional connectivity during processing of emotional stimuli. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2022;46(1): 66-76.
10. Verster JC. Alcohol hangover effects on driving and flying. *International Journal on Disability and Human Development*. 2007;6(4): 361-7.
11. Verster J, Van Rossum CJ, Scholey AP. 0308 Safety and efficacy of alcohol hangover treatments. *European Neuropsychopharmacology*. 2021;1(53): 223-24.
12. Verster JC, Penning R. Treatment and prevention of alcohol hangover. *Current Drug Abuse Reviews*. 2010;3(2): 103-9.
13. Rudakova O, Gubar S, Smielova N, Lytkin D, Briukhanova T, Bezchasnyuk E, Bezv N, Georgiyants V. Study of compatibility of components of a new combined drug for treatment of alcoholic intoxication and its hepatoprotective effect on a model of alcoholic liver injury. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021;6(34): 91-100.
14. The State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 vol. [Державна Фармакопея України: в 3 т.] Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2014. Ukrainian.
15. The State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 vol. [Державна Фармакопея України: в 3 т.] Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2015. Ukrainian.
16. Juvonen H, Antikainen O, Lemmens M, Ehlers H, Juppo A. The effect of relative humidity and formulation variables on chewable xylitol-sorbitol tablets. *Int J Pharm*. 2021 May 15;601:120573. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120573. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33831484.

Відомості про авторів

Рудакова О. В. – аспірантка кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, викладач циклової комісії фармацевтичної хімії та фармакогнозії Фахового коледжу НФаУ, м. Харків, Україна. E-mail: rudakovaolha@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4216-0590>

Губарь С. М. – канд. фармац. наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна. E-mail: gubarsn@ukr.net, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5434-9502>

Безчаснюк О. М. – канд. фармац. наук, доцент кафедри товарознавства, завідувач Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна. E-mail: eluat16@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3923-4755>

Бевз Н. Ю. – канд. фармац. наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна. E-mail: nata.bevz.60@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7259-8908>

Смелова Н. М. – канд. фармац. наук, асистент кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна. E-mail: smelova08@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5878-5072>

Георгіянець В. А. – д. фармац. наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна. E-mail: vgeor@nuph.edu.ua, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8794-8010>

Information about the authors

Rudakova O. V. – PhD-Student of the Pharmaceutical Chemistry Department, National University of Pharmacy; Teacher at Cyclic Committee of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosis, The Professional College of National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: rudakovaolha@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4216-0590>

Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія

Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy

Gubar S. M. – PhD (Pharmacy), PhD-assistant of the Pharmaceutical Chemistry Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: gubarsn@ukr.net, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5434-9502>

Bezchasnyuk O. M. – PhD (Pharmacy), Head of the State Research Laboratory for Quality Control of Medicines, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: eluat16@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3923-4755>

Bevz N. Yu. – PhD (Pharmacy), PhD-assistant of the Pharmaceutical Chemistry Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: nata.bevz.60@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7259-8908>

Smielova N. M. – PhD (Pharmacy), Teaching Assistant of the Pharmaceutical Chemistry Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: smelova08@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5878-5072>

Georgiyants V. A. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Pharmaceutical Chemistry Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: vgeor@ukr.net, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8794-8010>