

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. О.І. Тихоновим

УДК 615.322:616-053.2

## **РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ГРАНУЛ СИЛІБОРУ – ПРЕПАРАТУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ПЕДІАТРІЇ**

© **Д.І. Дмитрієвський, О.І. Прохватило, Г.Д. Сліпченко**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** вивчено фармако-технологічні властивості діючої речовини – силібору. Досліджено вплив допоміжних речовин на процес отримання гранул і показники якості. На підставі проведених досліджень розроблена технологія отримання гранул силібору для дітей, що має високу біодоступність, достатню стійкість, необхідну легкість і точність дозування, приємні смакові властивості.

**Ключові слова:** гранули, силібор.

**ВСТУП.** У структурі дитячих захворювань важливе місце посідають хронічні хвороби печінки (ХХП), які характеризуються різноманітними клінічними формами, прогресуючим перебігом, нерідко з цирозом печінки (ЦП) і інвалідизацією хворих [1-3]. Хронічні вірусні гепатити (ХВГ) є однією з актуальних проблем сучасної гепатології. Значущість цієї патології визначається як її широким [4-7], так і можливістю несприятливого розвитку процесу з переходом в цироз печінки у дорослому віці, інфікованих HBV в дитинстві, гепатокліткову карциному [8-10].

Вдосконалення методів діагностики і лікування хронічних захворювань печінки у дітей дало можливість встановити їх етіологічну належність, своєчасно призначати патогенетичну терапію [11-13]. У дітей недостатньо вивчені клініко-морфологічні характеристики, природний перебіг хронічних вірусних гепатитів в дитячому віці. Роботи останніх років свідчать про те, що в основі патогенезу ХВГ лежать імунні порушення різного ступеня вираженості. Доведено, що при ХВГ відбувається зниження протівірусного імунітету, обумовлене порушенням функціональної активності фагоцитарної системи, дисбалансом чинників клітинного імунітету і різних цитокинів та недостатності синтезу інтерферону [12-17].

Лікарське забезпечення педіатричної служби активно розвивається. Щорічно росте кількість реєстрованих ЛЗ, які застосовують в дитячій практиці (на сьогодні ЛЗ цієї групи складають близько 30 %) [18-20].

Діти хворіють на ті ж хвороби, що і дорослі, але хвороби у них протікають важче. Незважаючи на величезну потребу, існує невелика кількість ЛЗ, у яких дитячі лікарські форми. Сьогодні діти змушені приймати частини розламаних таблеток, призначених для дорослих, з низькоюведеною ефективністю і безпекою даних доз.

Мета дослідження – створення нових пероральних дитячих лікарських форм гепатопротекторної дії на основі рослинної субстанції – силібору як одного з найменш шкідливого, доступного і терапевтично активного гепатопротектора, що містить суму флавоноїдів, виділену з плодів розторопші плямистої [21-25].

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** З метою розробки оптимального складу і технології отримання гранул силібору необхідно провести експериментальні роботи на субстанції силібору виробництва ВАТ “ФК “Здоров’я”, згідно з ФС 42У-7/37-1143-01 .

Дослідження включали такі етапи.

1. Вивчення фармако-технологічних властивостей силібору.
2. Визначення оптимального складу гранул, що забезпечує необхідну якість виготовлення суспензії (вивчити вплив коригентів на маскування смаку суспензії, вплив стабілізаторів-загусників на фізичну стійкість суспензії силібору).
3. Визначення параметрів якості одержаних гранул.

Фармако-технологічні властивості субстанції вивчали на лабораторному обладнанні ВП-12-А ( визначення плинності) і АК-3 (насипний об’єм).

Субстанція являє собою коричнево-жовтий аморфний порошок, що містить суму флавоноїдів із розторопші плямистої (*Silybum marianum* L.), род. складноквіткових (Asteraceae). Практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у спирті (70 %).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати вивчення основних фармако-технологічних характеристик наведені в таблиці 1.

Субстанція має недостатню плинність та значний час розпадання і потребує при розробці гранул допоміжних речовин для покращення плинності та потребує введення розпушувальних речовин.

**Таблиця 1.** Технологічні властивості субстанції силібор

Найменування субстанцій	Вологовміст, %	Насипний об'єм, г/мл	Плинність, с	Пресованість, Н	Ступінь ущільнення	Розпадання за пресовки, хв
Силібор (порошок) (ФС 42У-7/37-1143-01)	2,8±0,1	0,45±0,1	45,5±2,6	23± 3,8	2,0±0,02	45,0±2,8

Лікарська форма у вигляді гранул для подальшого розчинення є легкодозувальною, зручною при застосуванні, стійкою до тривалого зберігання та однією з найкращих для дітей різного віку.

З метою отримання лікарської форми у вигляді гранул з приємними смаковими властивостями нами досліджено вплив різних коригентів на смак суспензії силібору: фруктози, глюкози, сорбіту, ксиліту, цукру, лимонної кислоти та ін. (табл. 2.)

**Таблиця 2.** Вплив різних коригентів на маскування смаку суспензії силібор

№ за/п	Найменування коригента	Концентрація, %	Значення числового і основного індексу і смаку для суспензії силібору	
1	Фруктоза	20	4,0	4,0
2	Фруктоза	30	4,3	4,3
3	Фруктоза	40	4,5	4,5
4	Глюкоза	30	1,8	1,8
5	Глюкоза	40	2,0	2,0
6	Глюкоза	60	2,7	2,7
7	Сорбіт	30	2,0	2,0
8	Сорбіт	40	2,4	2,4
9	Сорбіт	50	2,6	2,6
10	Ксиліт	10	2,8	2,8
11	Ксиліт	20	3,2	3,2
12	Ксиліт	30	3,9	3,9
13	Цукор	20	2,3	2,3
14	Глюкоза	10	2,6	2,6
	Цукор	30		
	Сорбіт	5		
15	Глюкоза	15	3,4	3,8
	Цукор	20		
	Сорбіт	5		
16	Глюкоза	5	4,8	4,9
	Цукор і	25		
	лимона к-та	1,0		

Оцінку смаку коригувального потенціалу різних складів проводили за методикою А.І. Тенцової і І.А. Єгорова.

Як видно з таблиці 2, найбільший коригувальний потенціал має склад № 16, який містить цукор в концентрації 25 % і лимонну кислоту в кон-

центрації 1,0 %. Склади № 2, 3 і 15 мають високу оцінку смаку 3,8–4,5, але вони нетехнологічні. Решта складів № 1 і № 4 – № 13 мали невисокий коригувальний потенціал.

Для отримання фізично стійкої суспензії силібору вивчено вплив на цей показник ряду ста-

білізаторів – загусників в різних концентраціях: натрію карбоксиметилцелюлоза в концентрації 0,7 %, метилцелюлоза – 2,0 %, глицирам – 0,05 %, полівінілпіролідон – 0,5 %, пропіленгликоль – 0,5 %, натрію альгінат – 1,0 %, пектин яблучний – від 1,0 до 2,0 % (рис.3)

Як видно з діаграми 1, найбільшу фізичну стійкість має суспензія, що містить в своєму складі пектин яблучний в концентрації 1,5 %, стійкість якої складала 15 і більш хвилин у порівнянні з суспензією силібора без стабілізаторів.

Время разделения фаз (мин)

**Діаграма 1.** Фізична стійкість суспензії силібору, де:

- 1) суспензія силібору 1 %;
- 2) суспензія силібору 1 % + Na-КМЦ в концентрації 0,5%;
- 3) суспензія силібору 1 % + МЦ-100 в концентрації 0,7%;
- 4) суспензія силібору 1 % + глицирам в концентрації 0,05%;
- 5) суспензія силібору 1 % + ПВП в концентрації від 0,5 до 1%;
- 6) суспензія силібору 1 % + ПЕГ в концентрації 1%;
- 7) суспензія силібору 1 % + пектин яблучний в концентрації 1,5%.

Стійкість такої суспензії достатня для здійснення дозування з необхідною точністю групі дітей (наприклад, в умовах стаціонару). Крім того, пектин яблучний є радіопротектором та сприяє виведенню радіонуклідів і токсинів з організму дитини.

Для підвищення біодоступності і поліпшення розпадання гранул силібору до складу гранул було введено мікрокристалічну целюлозу в концентрації 0,01%.

До дитячих лікарських форм висуваються особливі вимоги по мікробній чистоті (вміст бактерій не більше 500 КУО/г). Тому в процесі роботи необхідно було вибрати найбільш ефективний консервант. Нами досліджені склади гранул з вмістом таких консервантів, як: нипагін з нипазолом, сорбінова кислота, бензалконію хлорид, натрію бензоат в концентраціях від 0,01 до 0,5 %.

Встановлено, що найбільш оптимальним консерватором є сорбінова кислота в концентрації 0,05 %.

Раціональне поєднання допоміжних речовин (пектин – лимонна і сорбінова кислоти – сахароза) надає ряд корисних фізіологічних і

біохімічних ефектів, що істотно позначається на фармако-токсикологічній характеристиці препарату.

Оцінку якості гранул силібору проводили згідно з аналітичною нормативною документацією: опис, насипна маса, вологовміст, сипкість, розмір і розчинення гранул, рН суспензії та ін.

Таким чином, на підставі проведених нами досліджень, розроблено технологію отримання гранул силібору для дітей, який має високу біодоступність, достатню стійкість, необхідну легкість і точність дозування та має приємні смакові властивості.

**ВИСНОВКИ.** 1. В результаті проведених досліджень вивчено фармако-технологічні властивості силібору.

2. Обрано оптимальний склад дитячої лікарської форми на основі вітчизняної субстанції. Теоретично визначені та обгрунтовані оптимальні формоутворювальні, розпушувальні, зв'язувальні та корегувальні речовини.

3. Вивчено вплив допоміжних речовин на фізичну стійкість суспензії силібору.

4. Запропонована лікарська форма відповідає усім вимогам НТД.

**Література**

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. – М.: Медицина, 2002. – С.528 – 530.
2. Шерлок Ш. Болезни печени. Заболевания печени, обусловленные нарушением питания и обмена веществ. – 1999. – С. 497-501
3. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней.Справочник. – М.: “МЕДпресс-информ”, 2002. – 208 с.
4. Akanuma, Toshinori Nishigaki, Kunihiro Fujii et al. Glycogen storage Disease Type 1a: Molecular Diagnosis of 51 Japanese Patients and Characterization of Splicing Mutations by Analysis of Ectopically Transcribed mRNA From Lymphoblastoid Cells // American Journal of Medical Genetics. – 2000 – 91 . – P.107-112.
5. John G. Grady, John R. Lake, Peter D. Howdle. Comprehensive clinical Hepatology. Gastrointestinal and Liver Disease. Glycogen storage disease. – 2000. – 7150. – P.122-128.
6. Chen Y.T. Glycogen Storage Diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. McGraw-Hill, New York. – 2001. – P. 1521-1551 21a Chou J.Y. Molecular basis of type 1 glycogen storage disease // Curr. Mol. Med. – 1. P. – 25-44.
7. Etiological structure of chronic liver disease in children in Moscow // Falk Symposium № 127 “Autoimmune diseases in pediatric gastroenterology”. Basel, November 8-9, 2001, p. 27. (соавт. Z.Zainudinov, O.Bukanovich, T.Strokova, A.Potapov, B. Kaganov).
8. Clinical manifestations of liver cirrhosis in children // Falk Symposium № 135, “Immunological Diseases of Liver and Gut”, Sertember 12-13, 2003 Prague (Czech Republic), p. 90. (соавт. Zainudinov Z.M., Potapov A.S., Gundobina O.S., Kaganov B.S.).
9. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО “Издат. дом “МВести”, 2002. – С. 416.
10. Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology, Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy. Berlin Heidelberg New York Springer Verlag, 2000. – P. 825.
11. Чистова Л.В., Потапов А.С., Дубченко О.В. Лечение хронического гепатита D у детей // Материалы научно-практической конференции педиатров России “Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии”, – Москва, 2000. – С.156.
12. Орлова И.И., Колесов А.Г., Каганов Б.С. Эффективность терапии Интерфероном у детей с хроническим гепатитом С // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – том 2. (приложение № 2): Материалы научно-практической конференции педиатров России “Фармакотерапия в педиатрии”. – Москва, 2003. – С. 66-67.
13. Галич А.Б., Потапов А.С., Каганов Б.С. Опыт применения комбинированной схемы противовирусной терапии у детей с хроническим гепатитом В // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – том 2. (приложение № 2): Материалы научно-практической конференции педиатров России “Фармакотерапия в педиатрии”. – Москва, 2003. – С. 77.
14. Lamivudine treatment in children with HBeAg-positive chronic hepatitis B // Falk Symposium № 137, “Liver diseases: Advances in treatment and prevention”, October 17-19, 2003, Freiburg (Germany), p. 39. (соавт. Chistova L., Galich A., Potapov A., Kaganov B.).
15. Гелабене: применение при заболеваниях печени у детей и взрослых // Практикующий врач. – 1998. – Т.2, № 13. – С. 24-27.
16. Марченко Н.В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих хронічними ураженнями печінки // Актуальні питання хронічних захворювань печінки. – Київ, 2004. – 124 с.
17. Berkson B.M. A conservativetriple antioxidant approach to the treatment of  $\alpha$  – lipoic acid // Med. Clin. – 1999. Oct. 15. – V. 94, №4. – P. 84-89.
18. Bonefont-Rousselot D. Antioxidant and antin-AGE therapeutics:evaluation and perspectives // O Soc. Biol. – 2001.-v.195, № 4.- p. 391-398.
19. Меркулова Ю.В. Чайка Л.А. Влияние глутамата аргинина на функциональное состояние печени при хроническом токсическом гепатите //Фармаком. – 1998. – № 5. – С. 34-39.
20. Спиридонов В.Н., Оболенцева Г.В., Георгиевский В.П. Детские лекарственные формы. Сообщение I. Некоторые итоги и перспективы создания // Фармаком. – 1992. – № 2. – С. 8-14.
21. Ясницкий В.Ю. Современные тенденции создания и применения вспомогательных веществ лекарственных препаратов // Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов: Тез. докл. всесоюз. науч. – техн. конф. – X., 1990. – С. 65.
22. Белоконов В.Ф., Спиридонов В.Н., Снежкин Ю.Ф. и др. Порошок яблочный – перспективное вспомогательное вещество для получения желированных детских лекарственных форм/ // Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов: Тез. докл. всесоюз. науч. – техн. конф. – X., 1990. – С. 130.
23. Аристовская Н.В., Волосатова И.С., Харитоновна С.И. и др. Применение отечественной микрокристаллической целлюлозы в создании твердых лекарственных форм // Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов: Тез. докл. всесоюз. науч. – техн. конф. – X., 1990. – С. 71.
24. Спиридонов В.Н., Оболенцева Г.В., Безрук П.И., Висленко Е.И и др. Изучение влияния вспомогательных веществ на стабильность и активность противовоспалительных и антиаллергических средств для детей // Состояние и перспективы разработки, производства и использования вспомогательных веществ для изготовления лекарственных средств: Тез. докл. Всесоюз. науч.-техн. конф. – Харьков, 1982. – Ч. I. – С. 104-105.
25. Белоконов И.Ф., Трунова М.А. О биофармацевтических исследованиях при разработке детских лекарственных форм // Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами: Тез. докл. Всесоюз. науч.-техн. конф. – Харьков, 1989. – С. 11.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГРАНУЛ СИЛИБОРА – ПРЕПАРАТА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ

Д.И. Дмитриевский, Е.И. Прохватило, Г.Д. Слипченко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

**Резюме:** исследованы фармако-технологические свойства действующего вещества – силибора. Изучено влияние вспомогательных веществ на процесс получения гранул и показатели качества. На основании проведенных исследований разработана технология получения гранул силибора для детей, обладающая высокой биодоступностью, достаточной устойчивостью, необходимой легкостью и точностью дозирования, приятными вкусовыми свойствами.

**Ключевые слова:** гранулы, силибор.

## DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF OBTAINING THE SILYBOR GRANULES – DRUG OF HEPATOPROTECTIVE ACTION FOR APPLICATION IN PAEDIATRICS

D.I. Dmytryevsky, O.I. Prokhvatylo, H.D. Slipchenko

National Pharmaceutical University, Kharkiv

**Summary:** pharmaco-technological properties of active matter – silybor have been researched. Influence of auxiliary matters on the process of obtainining the granules and quality indexes has been studied. On the basis of the conducted researches, technology of receipt of granules of silyborfor children, possessing high bioavailability, sufficient stability, necessary lightness and exactness of dosage, pleasant taste properties, has been developed .

**Key words:** granules, silybor.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. О.Г. Башурою

УДК 582.681.71:548

## ВИВЧЕННЯ КРИСТАЛОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЛІОФІЛІЗОВАНИХ ПОРОШКІВ КАВУНА ЗВИЧАЙНОГО

© Л.В. Соколова, О.О. Вовчук

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**Резюме:** наведено результати вивчення кристалографічних характеристик ліофілізованих порошків кавуна (ЛПК). Визначено деякі технологічні властивості одержаних зразків. Встановлено вплив допоміжних речовин на властивості ліофілізованого порошку кавуна. Встановлено доцільність введення структуроутворювачів при ліофілізаційному сушінні м'якоті кавуна з метою покращення характеристик кінцевих ліофілізатів.

**Ключові слова:** кавун звичайний, кристалографічні характеристики, ліофілізовані порошки, структуроутворювачі.

ВСТУП. Кавун звичайний є цінною харчовою рослиною. На території свого природного про-ростання, зокрема в Римі, Китаї, Єгипті, його використовували здавна завдяки його лікуваль-ним властивостям, а саме η-діуретичній, проти-лихоманній, жовчолітичній, крововідновлюваній.

Кавун звичайний є незамінним для виведення холестерину з організму і для відновлення кис-лотно-основної рівноваги [3].

М'якоть кавуна містить 80 % води, 6-11% цукрів (сахароза, фруктоза, глюкоза), 0,7 % пек-тинових речовин, 0,54 % клітковини, вітаміни В<sub>1</sub>,