

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО
МУКОЛІТИЧНОГО ЗАСОБУ**

Ткаченко І.В.¹, Тарасенко Г.В.¹, Ренський С.О.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

²ПрАТ «Технолог» (група компаній «Лекхім»), м. Умань

Вступ. Найбільш частою причиною звернень пацієнтів до лікаря, особливо восени та взимку, є кашель, причиною якого найчастіше є простудні захворювання, алергії, іноді хвилювання або емоційні потрясіння. Деякі види кашлю супроводжують легеневі захворювання, такі як – пневмонія, бронхіальна астма, туберкульоз. Даний симптом виникає при багатьох патологічних станах, але найчастіше сигналізує про захворювання органів дихання, які на сьогоднішній день зустрічаються у 15-20 % населення України [6].

Кашель є складнорефлекторною реакцією, що спрямована на відновлення провідності верхніх дихальних шляхів при будь-яких її порушеннях [8]. За даними Європейського респіраторного товариства, з 18277 пацієнтів віком 20-48 років на кашель у нічний час скаржаться 30%, на продуктивний кашель – 10 %, непродуктивний – 10 % [10]. Причину кашлю вдається встановити в 9 з 10 випадків звернень до лікаря загальної практики, однак нерідко лікування спрямовується на боротьбу з цим симптомом замість з'ясування й усунення причини кашлю – захисного рефлекторного акту [4].

За захворювання органів дихання до теперішнього часу, незважаючи на досягнуті успіхи, за даними офіційної статистики, складають 50-73 % всієї дитячої патології. Високий рівень гострих респіраторних захворювань серед дітей – важлива й соціальна задача, вирішення якої є одним з основних завдань охорони здоров'я в педіатрії [5].

Що стосується гострих бронхітів, то хоча 80-90 % із них мають не бактеріальну етіологію, вірусні патогени, порушуючи мукоциліарний кліренс респіраторного епітелію дихальних шляхів, призводячи до злущування епітеліальних покривів бронхіального дерева, викликаючи гіперпродукцію бронхіального секрету та порушення його евакуації, створюють передумови для приєднання вторинної бактеріальної інфекції та розвитку бронхопневмонії [2, 3]. Зважаючи на викликане явище, мукоактивна терапія при гострих бронхітах є патогенетично обґрунтованою та певною мірою попереджує поширення запального процесу з бронхів на легеневий інтерстицій.

Лікування захворювань дихальних шляхів потребує комбінованої терапії – тривалого прийому 2-х – 4-х препаратів по декілька разів на добу, що суттєво ускладнює ефективність лікування, особливо у дітей та пацієнтів похилого віку. Тому, для лікування доцільним є застосування комбінованих засобів, що дозволяють зменшити кількість та кратність прийому та ризик виникнення побічних реакцій. На фармацевтичному ринку України вже спостерігається тенденція до застосування комбінованих препаратів для лікування захворювання дихальних шляхів [11].

Проте можна відзначити практичну відсутність вітчизняних комплексних препаратів для лікування хронічних обструктивних захворювань легень. Слід зазначити, що поєднання декількох діючих речовин з подібними фармакологічними властивостями дозволяє водночас позитивно вплинути на всі ланки патологічного процесу, знизити терапевтичні дози діючих речовин, уникнути поліпрагмазії, що дає змогу підвищити лікувальний ефект та суттєво скоротити час, необхідний для проведення лікування хворого.

Важливе місце в лікуванні бронхітів та запалення легень займають муколітичні засоби, дія яких спрямована на покращення дренажної функції, тобто на полегшення відхаркування та зовнішнього дихання [7, 9].

Серед мукоактивних засобів, що представлені на ринку України є достатня кількість комбінованих препаратів, але серед них особливу увагу заслуговують препарати до складу яких, як активні фармацевтичні інгредієнти, входять амброксол і карбоцистеїн. Так, терапевтичний ефект амброксолу пов'язаний з деполімеризацією мукопротеїнових і мукополісахаридних молекул мокротиння, нормалізацією функції секреторних клітин і миготливого епітелію слизової бронхів, а також стимуляцією синтезу та секреції сурфактанта. Завдяки цьому відновлюється ефективний рівень мукоциліарного транспорту, що сприяє адекватному виведенню мокротиння. Встановлено, що амброксол стимулює місцевий імунітет (сприяє збільшенню активності макрофагів і підвищенню концентрації s-IgA). При цьому одночасне застосування амброксолу з антибіотиками сприяє збільшенню їх альвеолярної концентрації. Слід зазначити, що в останні роки в педіатричній практиці перевага віддається амброксолу, що зумовлено його високою терапевтичною ефективністю і хорошою переносимістю. Карбоцистеїн здатний руйнувати дисульфідні зв'язки мукополісахаридів мокротиння. Поліпшення реологічних параметрів бронхіального секрету відбувається також завдяки нормалізації кількісних співвідношень кислих і нейтральних сіаломуцинов у складі слизу. Одночасно відновлюється структура слизової трахеобронхіального дерева. Все це призводить до стимуляції моторної функції миготливого епітелію і сприяє поліпшенню мукоциліарного транспорту. Карбоцистеїн потенціює ефективність теофіліну і антибактеріальних препаратів. Крім того, як амброксол, так і карбоцистеїн сприяють збільшенню проникнення в бронхіальний секрет антибіотиків, наприклад амоксициліну та цефуроксиму [1].

Мета дослідження. Метою даної роботи є розширення спектру муколітичних препаратів для лікування кашлю при застудних захворювання шляхом розробки складу та технології виробництва комбінованого лікарського засобу у вигляді сиропу у флаконах, основними діючими речовинами якого є амброксолу гідрохлорид та карбоцистеїн.

Методи дослідження. Для кількісного визначення вмісту діючих речовин амброксолу гідрохлориду та карбоцистеїну та допоміжних речовин у препараті використали спектрофотометричний та хроматографічний методи дослідження, встановлення рН сиропу проводили потенціометричним методом, густину сиропу визначали пікнометричним методом, визначення загального числа аеробних мікроорганізмів, дріжджових та плісневих грибів проводили

мікробіологічними методами.

Основні результати. Розробка ефективних фармацевтичних препаратів вимагає використання не лише певних активних речовин, але й великого асортименту допоміжних речовин з різними властивостями. При розробці складу лікарського засобу у вигляді сиропу вибір допоміжних речовин обумовлений наданням лікарському засобу наступних властивостей – необхідної в'язкості, підтримання відповідного значення рН, смаку, кольору, питомої ваги.

В результаті проведених досліджень розроблено склад лікарського засобу «МУКОСОЛ КОМБІ, сироп по 125 мл у банках № 1, разом із мірною ложкою», з комбінацією двох діючих речовин муколітичної дії – амброксолу гідрохлориду та карбоцистеїну. Для визначення складу лікарського засобу з фіксованою комбінацією вказаних діючих речовин, використані наступні лікарські засоби у формі сиропів, що містять еквівалентні кількості діючих речовин, в тій самій лікарській формі в монопрепаратах – «ФЛЮДІТЕК, сироп 2 %, по у флаконах № 1, з дозувальним стаканчиком» (виробник «InnotheraChouzy», Франція) та «ЛАЗОЛВАН® ЗІ СМАКОМ ЛІСОВИХ ЯГІД, сироп по 15 мг/5 мл по 100 мл або по 200 мл у флаконах № 1 у комплекті з мірним ковпачком № 1» (виробник Берінгер Інгельхайм Еспана, С.А., Іспанія; Дельфарм Реймс, Франція).

Таблиця 1

МУКОСОЛ КОМБІ, сироп по 125 мл у банках № 1, разом із мірною ложкою	ФЛЮДІТЕК, сироп 2 %, по у флаконах № 1, з дозувальним стаканчиком»	«ЛАЗОЛВАН® ЗІ СМАКОМ ЛІСОВИХ ЯГІД, сироп по 15 мг/5 мл по 100 мл або по 200 мл у флаконах № 1 у комплекті з мірним ковпачком № 1»
діючі речовини		
Карбоцистеїн -2% (20мг/в 1мл) Амброксолу гідрохлорид – 15 мг/5 мл (3мг/в1мл)	Карбоцистеїн -2% (20мг/в 1мл)	Амброксолу гідрохлорид – 15 мг/5 мл (3мг/в1мл)
допоміжні речовини		
Цукор білий кристалічний* Сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420) Натрію бензоат (Е 211) Гліцерин Пропіленгліколь Динатрію едетат Натрію гідроксид Кислота лимонна, моногідрат Ароматизатор «Полуниця» Барвник Понсо 4R (Е 124) Вода очищена	Метилпарагідроксибензоат (Е 218) Сахароза Барвник оранжево-жовтий S (Е 110) Гліцерин Натрію гідроксид Ароматизатор банановий Вода очищена	Кислота бензойна (Е 210) Гідроксіетилцелюлоза Сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420) Гліцерин 85 % (Е 422), Калію ацесульфам (Е 950) Аромат «лісові ягоди» (містить пропіленгліколь (Е 1520)) Ванільний аромат (містить пропіленгліколь (Е 1520), спирт бензиловий, етанол) Вода очищена

Технологія виробництва лікарського засобу у вигляді сиропу складається з наступних стадій:

Стадія 1. Приготування цукрового сиропу – в реактор завантажували воду

очищену, нагрівали до температури 45 ± 5 °С, додавали цукор білий кристалічний та проводили його розчинення при постійному перемішуванні. Отриманий сироп нагрівали до кипіння та кип'ятили протягом 5 хвилин, а потім проводили охолодження до температури *не вище 60*°С.

Стадія 2. *Приготування розчину натрію бензоату* – в реактор завантажували воду очищену та натрію бензоат та проводили розчинення при постійному перемішуванні.

Стадія 3. *Приготування розчину барвника та ароматизатора* – в реактор завантажували воду очищеної та послідовно додавали при перемішуванні барвника Понсо 4R та ароматизатор «Полуниця», перемішування проводили до повного розчинення компонентів.

Стадія 4. *Приготування розчину сорбіту з пропіленгліколем та гліцерином* – в реактор послідовно завантажували сорбіту розчин, що не кристалізується, пропіленгліколь та гліцерин, та проводили перемішування до отримання гомогенної маси.

Стадія 5. *Змішування компонентів* – до приготовленого розчину сорбіту з пропіленгліколем додавали розчин натрію бензоату і розчин барвника та ароматизатора і проводили перемішування до одержання прозорого гомогенного розчину.

Стадія 6. *Приготування розчину карбоцистеїну* – в реактор завантажують воду очищену, додають натрію гідроксид і проводять його розчинення при перемішуванні. До лужного розчину натрію гідроксиду додають при перемішуванні карбоцистеїн і проводять розчинення до одержання прозорого розчину.

Стадія 7. *Приготування розчину амброксолу гідрохлориду* – в реактор завантажують воду очищену і послідовно додають кислоту лимонну моногідрат та динатрію едетат, проводять перемішування до повного розчинення компонентів. До одержаного розчину додають амброксолу гідрохлорид і проводять перемішування розчину при температурі 37-40 °С до одержання однорідного прозорого розчину.

Стадія 8. *Приготування сиропу* – в реактор до охолодженого близько 60°С цукрового сиропу, при постійному перемішуванні послідовно додають отриманий розчин сорбіту з пропіленгліколем, гліцерином, натрію бензоатом, барвником та ароматизатором, а потім додають розчин карбоцистеїну та перемішують до повної гомогенізації. До одержаного розчину порційно в декілька прийомів додають розчин амброксолу гідро хлориду та перемішують до отримання гомогенної маси. Значення рН при необхідності доводять 1 М розчином натрію гідроксиду до рН 5,5-6,2.

Стадія 9. *Фільтрування розчину* – фільтрування розчину сиропу проводять через фільтр з діаметром отворів пор 50 мкм.

Контроль якості нерозфасованої продукції проводять за наступними показниками: опис, ідентифікація (карбоцистеїн, амброксолу гідрохлорид, натрію бензоат), рН, густина, супровідні домішки, кількісне визначення вмісту карбоцистеїну, амброксолу гідрохлориду та натрію бензоату в 1 мл сиропу відповідно до специфікації на нерозфасовану продукцію.

Стадія 10. Фасування сиропу у банки та маркування.

Контроль показників якості готової продукції проводять за наступними показниками: опис, якість закупорювання, об'єм вмісту, маркування (номер серії та термін придатності).

Висновки. Враховуючи результати проведених досліджень обґрунтовано склад та розроблено технологію виробництва комбінованого муколітичного лікарського засобу у вигляді сиропу для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, що супроводжуються кашлем. Впровадження у виробництво запропонованої технології виробництва комбінованого муколітичного препарату «МУКОСОЛ КОМБІ» з амброксолем і карбоцистеїном дозволить розширити спектр муколітичних засобів, а саме забезпечити широкі версти населення різних вікових категорій недорогим лікарським препаратом вітчизняного виробництва.

Список літератури

1. Абатуров А.Е. Муколитическая терапия при воспалительных заболеваниях трахеобронхиальной системы у детей // *Medicus Amicus*. – 2006. - №1.
2. Антипкін Ю. Г., Марушко Ю. В., Крамарев С. О. та співавт. Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей: Науково-інформаційний посібник. – Приватна друкарня ФО-П Петришин Г. М., 2011. – 496 с.
3. Інструкція із застосування препарату Пектолван Ц (наказ МОЗ України №431 від 25.05.2010)
4. Овчинников А.А. Патогенез и дифференциальная диагностика хронического кашля // *Пульмонология. Бронхиты* – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 92-99.
5. Таточенко В.К. / *Практическая пульмонология детского возраста*) (под ред. В.К. Таточенко). М.: Мед., 2000, – С. 101-111.
6. Швайко Л.И. Кашель как симптом различных заболеваний // *Здоров'я України*. – 2008. – № 3/1. – С.45-47.
7. Bennett W.D., Zeman K.L., Foy C., Shaffer C.L. et al. Effect of aerosolized uridine 5'-triphosphate on mucociliary clearance in mild chronic bronchitis / *Amer. J. Respir. Crit Care Med*. 2001, V. 164, – P. 942-946.
8. Chung K.F. Clinical cough VI: the need for new therapies for cough: disease-specific and symptom-related antitussives // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2009. – № 187. – P. 343-68.
9. Dowson L.J., Guest P.J., Stockley R.A. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, V. 164, p. 1805–1809.
10. Janson C., Chinn S., Jarvis D., Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey // *Eur. Respir. J.* – 2001. – 18. – 647-654.
11. Snow V., Mottur-Pilson C., Gonzales R. // *Ann. Inter. Med.* – 2001. – Vol. 134. – P. 518-520.