

РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДОВ АНАЛИЗА СИРОПА ДЛЯ ДЕТЕЙ С КИСЛОТОЙ ЯНТАРНОЙ

¹Сергеева Е.О., ¹Маринина Т.Ф., ¹Компанцева Е.В., ¹Тираспольская С.Г.,
¹Потапова А.А., ²Додохова М.А.

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск, e-mail: maklea@yandex.ru;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: dodohova@mail.ru

Применение янтарной кислоты (ЯК) является одним из перспективных направлений в лекарственной терапии распространённых в настоящее время заболеваний. Установлено, что ЯК обладает выраженным антиаритмическим действием. Назначение ЯК может оптимизировать фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний у детей. В настоящее время важным является создание специальных детских лекарственных форм, учитывающих психофизические особенности организма ребёнка. Целью работы явилось получение и стандартизация сиропа с ЯК, что позволит расширить спектр её применения, в частности в детской практике. Для корригирования кислого вкуса сиропа был использован натрия гидрокарбонат и различные эфирные масла. Сравнительная оценка корригирующего действия эфирных масел показала, что применение апельсинового масла позволило значительно улучшить вкус сиропа «Янтарный», который получил высокую оценку в дегустационных группах. Для идентификации ЯК использовали железа (III) хлорид. Количественное определение ЯК в сиропе устанавливали кислотно-основным титрованием. Учитывая, что фармакотерапия детей должна быть не только рациональной, но и безопасной, были разработаны нормы и показатели качества сиропа согласно ОС «Стандарты качества лекарственных средств».

Ключевые слова: янтарная кислота, сироп, педиатрия, эфирное масло, корригирующие вещества.

DEVELOPMENT OF STRUCTURE, TECHNOLOGY AND METHODS OF THE ANALYSIS OF SYRUP FOR CHILDREN WITH SUCCINIC ACID

¹Sergeeva E.O., ¹Marinina T.F., ¹Kompanceva E.V., ¹Tiraspolskya S.G., ¹Potapova A.A.,
²Dodohova M.A.

¹Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – a branch of the Federal State Educational Institution of Higher Education “The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation”, Pyatigorsk, e-mail: maklea@yandex.ru;

²Federal State Budget Educational Establishment of Higher Education «Rostov-on-Don State Medical University» of Health Service Ministry of Russian Federation, Rostov-on-don, e-mail: dodohova@mail.ru

Use of the succinic acid (SA) is one of the perspective directions in medicinal therapy of the diseases extended now. It is established that the SA possesses the expressed antiarrhythmic action. Appointment the SA can optimize a pharmacotherapy of cardiovascular diseases at children. Now creation of the special children's dosage forms considering psychophysical features of an organism of the child is important. The purpose of work was receiving and standardization of syrup with the SA that will allow to expand a range of its application, in particular, in children's practice. For a correction of sour taste of syrup was used Natrii hydrocarbonas and various essential oils. Comparative assessment of corrective action of essential oils showed that use of orange oil allowed to improve considerably taste of «Jantarnyj» syrup which was highly appreciated in tasting groups. For identification the SA used iron (III) chloride. The quantitative definition the SA in syrup was established by acid-base titration. Considering that the pharmacotherapy of children has to be not only rational, but also safe, norms and indexes of quality of syrup according to "Quality Standards of Pharmaceuticals" OS were developed.

Keywords: succinic acid, syrup, pediatrics, essential oil, corrective substances.

Сиропы - концентрированные водные растворы сахарозы, которые могут содержать лекарственные вещества, экстракты, настойки, плодово-ягодные соки. Они представляют собой густые, вследствие высокого содержания в них сахара - до 64%, прозрачные жидкости,

имеющие в зависимости от состава характерный вкус и запах. Плотность сиропов находится в пределах 1,18 - 1,37 [2; 6].

Главное назначение сиропов - скрывать неприятный вкус входящих в них основных лекарственных веществ. В этом отношении они являются незаменимыми лекарственными формами, прописываемыми детям. В педиатрии лекарственные сиропы применяют как отхаркивающие и смягчающие кашель средства при бронхите, коклюше (пертуссин, сироп алтейный, солодковый «Амтерсол»), как мягкое слабительное (сироп ревенный солодковый, коры крушины), при анемии (сироп алоэ с железом), гипо- и авитаминозах витамина С (сироп шиповника).

Янтарная кислота (ЯК) относится к препаратам, обладающим широким спектром фармакологического действия, среди которых выделяется кардиотоническое и антиаритмическое. В последние годы было установлено, что янтарная кислота стимулирует выработку в организме больного сахарным диабетом собственного инсулина и нормализует обмен веществ [8]. С целью выяснения количества заболеваний различными формами аритмий у детей в Пятигорске мы проанализировали 150 историй болезней в Пятигорской детской больнице. Нами установлено, что около 20% детей страдают экстрасистолией, брадикардией – 5%. Средний возраст детей от 1,5 до 10 лет. Лечение, как правило, проводилось классическими антиаритмическими средствами, которые достаточно эффективно подавляют аритмию, но вызывают ряд нежелательных побочных эффектов. Назначение янтарной кислоты может оптимизировать фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний не только по ассортименту, но и по стоимости лечения. В настоящее время остро стоит вопрос о наличии специальных детских лекарственных форм, учитывающих психофизические особенности детского организма [4; 5; 7; 9].

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение возможности получения и стандартизации сиропа с ЯК («Янтарный»), что позволит расширить спектр её применения в детской практике.

ЯК, являясь многопрофильным лекарственным средством, обладает минимальным количеством побочных эффектов, но имеет ярко выраженный кислый вкус, что значительно ограничивает её применение. Известно, что лекарства, обладающие кислым вкусом, разрушают эмаль зубов, особенно в детском возрасте.

Материалы и методы

Приготовление сиропа проводили с учётом физико-химических свойств ЯК. Для приготовления сиропа сахарного применяли сахар высшей степени очистки – рафинад, содержащий не менее 99,9% сахарозы в пересчёте на сухое вещество. Вначале отмеривали необходимое количество воды очищенной из расчёта 36 г воды на 64 г сахара. Воду

нагревали до температуры 60-70 °С и при непрерывном перемешивании всыпали ЯК, а затем частями рассчитанное количество сахара. После его полного растворения сиропу дали два раза вскипеть. Образующуюся пену снимали шумовкой. Сироп варили непродолжительно, иначе он пожелтеет вследствие карамелизации. Признаком готовности сиропа служит прекращение образования пены на его поверхности. Готовый сироп в горячем виде фильтровали через двойной слой марли. ЯК вводили в сироп из расчёта 2 г на 100 г сиропа. Концентрация ЯК избрана с учётом её терапевтической дозы и способа приёма. Получили сироп светло-жёлтого цвета и кислого вкуса.

С целью уменьшения кислого вкуса сиропа провели стехиометрический расчёт реакции нейтрализации ЯК натрия гидрокарбонатом. Установили, что оптимальным количеством натрия гидрокарбоната является 1,4 г. При добавлении натрия гидрокарбоната к готовому сиропу образовывались стойкие пузырьки газа, которые не исчезали при хранении. Поэтому в технологическом плане было необходимо изменить способ введения натрия гидрокарбоната. Избрали оптимальным введение натрия гидрокарбоната в воду до варки сиропа. Таким образом, получили сироп без пузырьков газа, прозрачный. Дальнейшее улучшение вкуса достигалось путём введения различных эфирных масел, цитраля, так как известно, что эти вещества корректируют кислый вкус.

Корректировка - изменение комплекса ощущений вкуса, обоняния, осязания, внешнего вида, в комбинации называют восприятием вещества. Корректировку можно осуществлять по нескольким направлениям, наиболее признанный и перспективный из них - использование корректирующих веществ [3]. Корригенты должны прилагать лекарствам приятный вкус, запах и цвет; хорошо смешиваться с лекарствами, не снижать его активности, стабильности и устойчивости, быть индифферентными или полезными для организма веществами, быть стабильными в определенной области рН, устойчивыми к свету, окислению и восстановлению [3] .

Вкус - сложный комплекс ощущений, обусловленных химическими, физико-химическими свойствами вещества, условиями его приема и общим состоянием организма. Лекарства, сладкие на вкус, предпочитают 73% детей, слабосладкие - 38% и сладковатые 31%.

Объективную сравнительную характеристику вкуса проводили по методике А.И. Тенцовой, согласно которой были подготовлены анкеты и на основании опроса 20 студентов-добровольцев составлены оценочные таблицы вкуса сиропа с ЯК. Оценка вкуса проводилась по пятибалльной шкале. Метод основан на разграничении интенсивности восприятия ощущений и эмоций при проведении анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Первоначально было отмечено, что вкус у сиропа слабокислый, неплохой. Дальнейшее улучшение вкуса достигалось путём введения различных эфирных масел, в частности апельсинового, т.к. известно, что эфирные масла цитрусовых корректируют кислый вкус. В работе принимали участие две дегустационные группы: одна давала ощущения основного вкуса (горький, солёный, кислый), а другая - с точки зрения объективных ощущений (очень приятный, неплохой, скверный). При проведении испытания соблюдали все необходимые правила дегустационных проб. Используемый нами метод носит название «слепого»: наименование лекарственного средства и корректирующего вещества не были известны лицам, проходившим испытание. Рот предварительно ополаскивали водой очищенной. Разрыв между испытаниями составлял не менее 15 минут. Свои ощущения каждый член дегустационной группы заносил в индивидуальную оценочную таблицу по пятибалльной системе. Для оценки корректирующего действия эфирных масел нами были рассчитаны числовые индексы, представляющие собой среднее арифметическое от отдельных показателей. Полученные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная оценка корректирующего действия эфирных масел на вкус сиропа
«Янтарный»

| Состав | Значение числового индекса | |
|---|---|--|
| | Вкус сиропа «Янтарный» различного состава | Основной вкус сиропа «Янтарный» различного состава |
| Сахар, вода, янтарная кислота (А) | 2,8±0,08 | 2,9±0,09 |
| Сахар, вода, янтарная кислота, гидрокарбонат натрия (В) | 3,85±0,10 | 3,95±0,07 |
| В + лимонное масло | 4,35±0,14 | 4,40±1,10 |
| В + мятное масло | 3,85±0,16 | 3,90±0,15 |
| В + цитраль | 3,80±0,14 | 3,85±0,16 |
| В + апельсиновое масло | 4,85±0,07 | 4,90±0,12 |
| В + масло Melissa | 4,0±0,15 | 3,90±0,15 |

Числовые обозначения

| Вкус | Основной вкус |
|----------------------|----------------------------|
| «5» - очень приятный | «5» - не кислый |
| «4» - приятный | «4» - незначительно кислый |
| «3» - неплохой | «3» - слабокислый |
| «2» - скверный | «2» - кислый |
| «1» - очень скверный | «1» - очень кислый |

Сравнительная оценка корректирующего действия эфирных масел показала, что

применение апельсинового масла позволило значительно улучшить вкус сиропа «Янтарный», который получил высокую оценку в дегустационных группах. В результате проведённых исследований мы предлагаем сироп следующего состава: янтарной кислоты 2,0; натрия гидрокарбоната 1,4; сахара 64,0; масла апельсинового 2 капли; воды очищенной 36,0.

Степень и скорость высвобождения ЯК из сиропов изучали *in vitro* методом равновесного диализа.

Диализ осуществляли через полупроницаемую мембрану. Предварительно на мембрану помещали 5 г сиропа, диализную трубку погружали в воду на 2–3 см и прибор термостатировали ($t=37\pm 1$ °C). Средой для диализа явилась вода очищенная ($V=50$ мл). Отбор проб (5 мл) проводили через 15, 30, 45, 60, 90 минут с восполнением объёма. Количественное определение ЯК в диализате осуществляли титриметрическим методом, вычисляя при этом процент высвобождения вещества из модельных образцов сиропа по общепринятой формуле. Опыт проводили на трёх образцах сиропа. Полученные данные приведены в таблице 2.

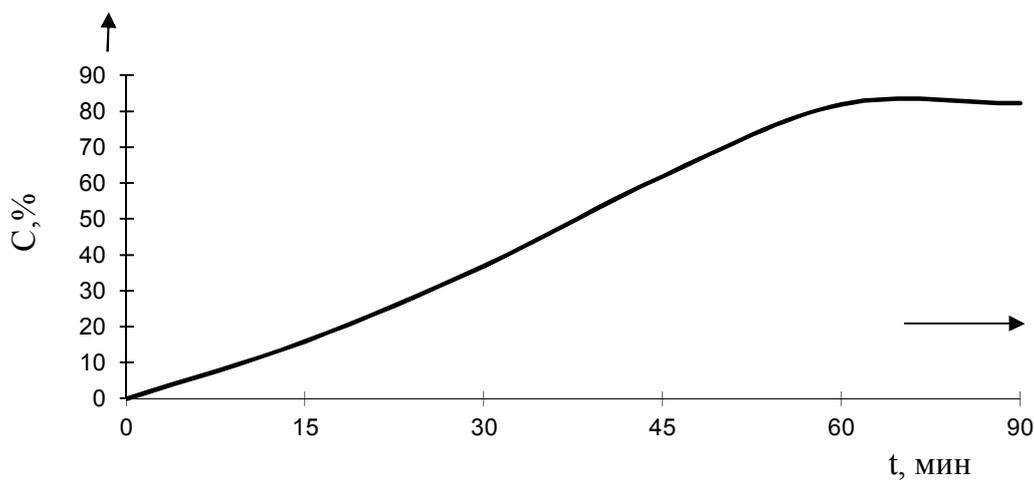
Таблица 2

Содержание янтарной кислоты в диализате (%) сиропа «Янтарный»

| Образец сиропа | Время диализа | | | | |
|------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|
| | 15 мин | 30 мин | 45 мин | 60 мин | 90 мин |
| 1 | 15,18 | 31,10 | 60,12 | 78,26 | 78,51 |
| 2 | 14,25 | 28,64 | 58,44 | 76,15 | 76,32 |
| 3 | 13,60 | 29,33 | 59,36 | 77,81 | 78,12 |
| Среднее значение | 14,34 | 29,63 | 59,31 | 77,37 | 77,65 |

На основании полученных данных кинетики высвобождения ЯК установлено, что через 60 мин диализа в раствор переходит более 77% лекарственного вещества.

Это позволяет судить о возможности всасывания ЯК в желудочно-кишечном тракте. Полученные данные представлены на рисунке.



Высвобождение ЯК из сиропа "Янтарный"

Структурно-механические свойства сиропа «Янтарный» изучали с использованием ротационного вискозиметра «Реостат-2», по показаниям (α) которого рассчитывали значения напряжения сдвига (τ) в Па и эффективной вязкости Па*с исследуемых образцов сиропа в диапазоне различных скоростей сдвига (D). Найденные значения эффективной вязкости и напряжения сдвига трёх модельных образцов сиропа «Янтарный» приведены в таблице 3.

Таблица 3

Значение эффективной вязкости и напряжения сдвига модельных образцов сиропа «Янтарный»

| Скорость сдвига, с ⁻¹ | Образец 1 | | Образец 2 | | Образец 3 | |
|----------------------------------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
| | η | τ | η | τ | H | τ |
| 3,0 | 18,43 | 55,3 | 18,97 | 56,9 | 19,07 | 57,2 |
| 5,4 | 15,69 | 84,7 | 15,81 | 85,4 | 15,98 | 86,3 |
| 9,0 | 12,83 | 115,5 | 12,8 | 115,2 | 12,74 | 114,7 |
| 16,2 | 12,23 | 198,1 | 12,45 | 201,7 | 12,33 | 199,7 |
| 27,0 | 10,60 | 286,2 | 11,1 | 299,7 | 10,5 | 283,5 |
| 48,6 | 9,7 | 471,42 | 9,88 | 480,2 | 10,01 | 486,49 |
| 81,0 | 9,65 | 781,65 | 9,45 | 765,43 | 9,85 | 797,85 |
| 145,8 | 8,32 | 1213,06 | 8,37 | 1220,14 | 8,24 | 1201,39 |

По данным, полученным в результате эксперимента, установили, что эффективная вязкость находится в пределах оптимума.

Колебания температуры, механическое воздействие при транспортировке и хранении могут привести к разрушению структуры сиропа, что может быть выражено в седиментации твёрдых частиц. Для определения стабильности сиропа применяли центрифугирование в

сочетании с изменяющимся температурным воздействием.

Навеску сиропа по 20 г помещали в бюкс, который закрывали крышкой, и выдерживали в термостате при $t=50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 6 часов. При этом не наблюдали изменение цвета, запаха или других каких-либо видимых перемен. Затем бюкс помещали в морозильную камеру, и сироп замораживали при $t=0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 6 часов. По истечении указанного времени бюкс вынимали из морозильной камеры и постепенно оттаивали при комнатной температуре. При этом наблюдали, что сироп не претерпевал видимых изменений. Это позволяет сделать вывод о возможности замораживания его при транспортировке.

При определении механического воздействия на стабильность сиропа «Янтарный» брали 6 навесок в количестве 20,0 г, помещали в стакан лабораторной центрифуги и центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 10 минут, затем рассчитывали коэффициент K :

$$K = \frac{H_1}{H}, \quad (1)$$

где H_1 – высота слоя жидкости, выделившейся после центрифугирования, см;

H – высота слоя сиропа, см.

При определении агрегатной стабильности выявлено, что во всех случаях K оказался равен нулю. Это говорит о стабильности сиропа «Янтарный».

Нами разработаны нормы и показатели качества сиропа «Янтарный».

Критерием качества сиропа служили следующие показатели: описание, плотность, показатель преломления, значение рН, отсутствие посторонних примесей, подлинность и количественное определение. При разработке норм качества и условий стандартизации разработанной лекарственной формы руководствовались инструкцией о порядке разработки и утверждения нормативной документации на лекарственные средства. Прозрачность определяли путём сравнения сиропа с водой. 5 мл препарата должны быть прозрачными (ГФ XIII) [6]. Сироп «Янтарный» является слегка желтоватой жидкостью, поэтому при определении цветности 5 мл его должны выдерживать испытание с эталонным раствором 5 б (ГФ XIII) [2].

Для определения плотности приготовленных сиропов использовали методику, описанную в ГФ XI. Плотность вычисляли по формуле:

$$\rho = \frac{(m_2 - m) \cdot 0,99703}{m_1 - m} + 0,0012, \quad (2)$$

где m – масса пустого пикнометра (г);

m_1 – масса пикнометра с водой очищенной (г);

m_2 – масса пикнометра с сиропами (г);

0,99703 – значение плотности воды при 20 °С;

0,0012 – плотность воздуха при 20 °С и барометрическом давлении (760 мм рт. ст.).

На основании полученных данных установили, что плотность сиропа «Янтарный» находится в пределах 1,328-1,336.

Следующий этап наших исследований заключался в определении показателя преломления рефрактометрически (ГФ XIII) [2]. В перечень требований, предъявляемых в НД на сиропы, входит также определение значения рН, которое мы устанавливали потенциометрически (ГФ XIII) [2].

Определение плотности показателя преломления, значения рН проводили на трёх сериях образца сиропа не менее трёх раз. Для идентификации ЯК в сиропе нами рекомендовано использование растворов хлорида железа (III) и перманганата калия. Для подтверждения подлинности сахара в сиропе к 0,5 мл препарата прибавляют 2 капли натрия гидроксида и 1 каплю раствора кобальта нитрата, в результате чего появлялось сине-фиолетовое окрашивание. Количественное содержание ЯК в сиропах проводили кислотно-основным титрованием. Установлено, что содержание янтарной кислоты в сиропе находится в пределах от 1,94 до 2,05 г. Исходя из современных требований разработанные методики подвергались валидационной оценке по показателям: специфичность, линейность, прецизионность [1].

Полученные результаты показали приемлемость методик для контроля качества полученного сиропа с янтарной кислотой для детей.

Выводы:

1. Разработан состав и технология скорректированного сиропа «Янтарный» для применения в детской практике.
2. Установлены технологические характеристики сиропа «Янтарный».
3. Разработаны методики качественного и количественного определения ЯК в сиропе.
4. Установлены условия и срок хранения сиропа «Янтарный».

Список литературы

1. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия : учебник. - М. : МЕДпресс-информ, 2016. - 464 с.
2. Государственная фармакопея РФ. - 13-е изд. - М., 2015. - Т. 1-3. - 1294 с.
3. Краснокурский П.С. Общие правила для корригентов // Новая аптека. – 1998. – № 1. – С. 16-17.
4. Кузьмичева Н.Н. Тяжело стать маленькой вкусной таблеткой / Н.Н. Кузьмичева, В.И.

Щербаков // Ремедиум. – 2000. – № 5. – С. 51-53.

5. Маравина С.В. Корригирование вкуса жидких лекарств // Фармация. – 2001. – № 5. – С. 31.

6. ОС 91500.05.001-00. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. – М., 2001.

7. Попов И.В. Разработка и стандартизация лекарственных форм кровохлёбки лекарственной для лечения заболеваний ЖКТ : автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Пятигорск : Пятигорская гос. фармацевт. академия, 2003. – 24 с.

8. Состояние и перспективы использования янтарной кислоты в медицине / Е.В. Компанцева, Н.И. Гаврилина, Е.О. Паукова и др. // Саратовский мед-фармац. вестник. – 2003. – № 12 (143). – С. 24-28.

9. Тенцова А.И. Актуальные вопросы поиска и технология лекарств. – Харьков, 1981. – 145 с.