

УДК 615.014.24:550.34.012:550.34.012

**ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СИРОПОВ****<sup>1</sup>Камаева С.С., <sup>1</sup>Лефтерова М.И., <sup>2</sup>Анисимов А.Н.**<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань;

<sup>2</sup>ОАО «Татхимфармпрепараты», Казань, e-mail: maria-ya-ya@yandex.ru

Целью настоящей работы является обоснование новых методологических подходов в разработке лекарственных сиропов и применение их в практике. Подробное изучение отечественной и зарубежной нормативной документации, регламентирующей разработку и оценку качества сиропов как лекарственной формы, позволило сформулировать новую методологию и применить ее при изготовлении сиропа дезлоратадина, разработка которого является весьма актуальной в связи с отсутствием данной лекарственной формы на отечественном фармацевтическом рынке. На основании изученных литературных данных подобран состав сиропа антигистаминного препарата с использованием вспомогательных веществ, обеспечивающих оптимальные технологические и физико-химические свойства данной лекарственной формы. Оценка качества и стабильности данной лекарственной формы проводили в соответствии с требованиями ведущих фармакопей мира. Количественное определение дезлоратадина в сиропе определяли с использованием разработанного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Ключевые слова:** сироп, дезлоратадин, вспомогательные вещества, вязкость, плотность, высокоэффективная жидкостная хроматография, технология

**RESEARCH ON DEVELOPMENT OF DRUG SYRUPS****<sup>1</sup>Kamaeva S.S., <sup>1</sup>Lefterova M.I., <sup>2</sup>Anisimov A.N.**<sup>1</sup>SEGFI HPE «Kazan State Medical University» of the Russian Public Health Ministry, Kazan;<sup>2</sup>JSC «Tatchempharmpreparaty» Kazan, e-mail: maria-ya-ya@yandex.ru

The article is aimed at the development of new methodological approaches in the construction of drug syrups and their practical application. The authors of the paper have studied Russian and foreign regulatory documents regulating the development and evaluation of the syrups quality as the dosage form. New methodological approaches in the development of syrups are developed. The methodology has been used in the development of desloratadine syrup, the elaboration of which is very relevant, in the absence of a given dosage form in the domestic pharmaceutical market. On the basis of literature data, the composition of antihistamine syrup using auxiliary substances that provide optimal technological and physico-chemical properties of the dosage form has been matched. The assessment of quality and stability of this dosage form was carried out in accordance with the requirements of the world leading pharmacopoeias. Quantitative determination of desloratadine in the syrup was determined using the HPLC method developed by the authors.

**Keywords:** syrup, desloratadine, excipients, viscosity, density, high-performance liquid chromatography, technique

Сиро́пы – одна из наиболее удобных пероральных лекарственных форм в педиатрической практике. Сиро́пы, представляющие собой растворы лекарственных и вспомогательных веществ, являются с биофармацевтической точки зрения наиболее физиологичными и эффективными лекарственными формами, при этом лекарственные вещества, будучи растворёнными, быстрее всасываются [2, 12].

Однако в нормативной документации отсутствуют единые требования к сиропам. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» (прил. 1) даёт следующее определение сиропов – это жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, а также их смеси с лекарственными веществами [12]. Согласно определению ГФ Х «сиро́пы – густоватые, прозрачные

сладкого вкуса жидкости для внутреннего употребления, имеющие в зависимости от состава различный вкус и запах. Для приготовления сиропов, содержащих лекарственные вещества, и фруктовых сиропов используют сахарный сироп, полученный растворением сахара в воде. Сиро́пы готовят путём смешивания сахарного сиро́па с лекарственными экстрактами, настойками или фруктовыми пищевыми экстрактами». Анализ состава зарегистрированных сиропов позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время в данной лекарственной форме основы сиропов представлены растворами углеводов, многоатомных спиртов или их сочетаний. В качестве основ традиционно используются сахароза, глюкоза, фруктоза, сорбит, маннит, мальтитол, ксилит [12]. При необходимости к сиропам добавляют консерванты (спирт, нипагин, нипазол, кислоту сорбиновую) или другие консервирующие вещества, разрешенные к медицинскому

применению [1, 14]. Хранят сиропы в наполненной доверху и хорошо укуренной стеклянной таре, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности в прохладном и, если необходимо, в защищенном от света месте [6].

Исходя из вышесказанного можно заключить, что в настоящее время приведенное в ГФ X определение сиропов устарело. Следовательно, изучив ведущие фармакопеи мира, при разработке составов сиропов и оценке их качества мы решили ориентироваться на требования Американской Фармакопеи и Фармакопеи Казахстана, так как требования к сиропам, описанные в них, позволяют расширить номенклатуру вводимых в сиропы вспомогательных веществ и регламентировать характеристики по оценке качества разработанных лекарственных форм.

Методологический подход при разработке сиропов включал три последовательных этапа: информационно-теоретический; исследовательский и идентификационно-аналитический.

На первом этапе исследований (информационно-теоретическом) проводился анализ литературных данных и современного состояния рынка сиропов с целью выбора лекарственных веществ, а также с целью выявления номенклатуры наиболее часто используемых вспомогательных веществ в зарегистрированных препаратах и изучения требований, предъявляемых к детским лекарственным формам, которыми необходимо руководствоваться при их разработке.

Следующий этап (исследовательский) заключался в выборе вспомогательных веществ, разработке состава сиропа и его технологии и в биофармацевтической оценке лекарственной формы. Данный этап можно структурировать следующим образом: изучение физико-химических свойств лекарственных веществ; выбор входящих в сироп компонентов и обоснование их количеств; изучение совместимости компонентов сиропа; изучение плотности и вязкости сиропа; отработка технологии сиропа; изучение фармацевтической доступности лекарственных веществ из сиропа *in vitro*; исследование *in vivo* с корреляционной оценкой данных с экспериментами *in vitro*.

На третьем этапе исследований (идентификационно-аналитическом) проводилась оценка качества лекарственной формы, разработка методик анализа полученных сиропов, установление их сроков годности и разработка соответствующей нормативной документации.

Реализация данного методологического подхода осуществлялась, например, при получении сиропа дезлоратадина. Лечение

различных проявлений аллергии является серьезной проблемой для современной медицины. Аллергия в настоящее время рассматривается как сложное системное иммунное расстройство, которое включает много уровней клеточной и гуморальной регуляции. Дезлоратадин является самым сильным блокатором  $H_1$ -гистаминовых рецепторов среди всех известных антигистаминных препаратов, оказывает селективный блокирующий эффект, при этом седативного воздействия не отмечается, так как через гематоэнцефалический барьер дезлоратадин не проникает, оказывает стабильный высокий терапевтический эффект и имеет высокий уровень безопасности [11].

На фармацевтическом рынке отсутствует сироп дезлоратадина отечественного производства, что обусловило необходимость разработки данной лекарственной формы. Импортный оригинальный препарат (сироп «Эриус») содержит в составе сахарозу, использование которой в лекарственных формах для лечения аллергических заболеваний нецелесообразно. Таким образом, разработка антигистаминного сиропа дезлоратадина с иной комбинацией вспомогательных веществ является весьма актуальной, так как позволит получить лекарственную форму значительно дешевле по цене и не уступающую по фармакологическому действию импортному препарату.

Разработка сиропа проводилась последовательно согласно методологическому подходу. Анализ литературных данных позволил выявить следующие закономерности. Доля сиропов на фармацевтическом рынке невелика. По данным Государственного реестра лекарственных средств РФ количество сиропов как лекарственной формы от общего числа зарегистрированных в России препаратов составляет менее 1 %, однако за последние несколько лет потребность в сиропах увеличилась, так как для детей они являются наиболее предпочтительной лекарственной формой, что говорит об относительной новизне данной лекарственной формы для отечественного фармацевтического рынка [3].

Далее проводился подбор вспомогательных веществ, которые выбирались с учётом физико-химических свойств дезлоратадина и по принципу большего числа положительных эффектов у компонентов. В качестве основного вспомогательного вещества для сиропа использовали сорбит. Он экономичен, является менее благоприятной средой для роста и размножения дрожжей и бактерий, способствует пролонгированному действию, медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Все это выгодно

отличает его от других углеводов, используемых в качестве основ сиропа [15]. К недостаткам сорбита как сахарозаменителя относится его специфический «металлический» привкус. В связи с этим, а также по причине очень горького вкуса дезлоратадина было принято решение в сироп ввести корригент кислотности и вкуса, маскирующий «металлический» привкус – 0,2% лимонной кислоты, которая по данным литературы обладает антимикробной активностью. Для обеспечения лёгкости дозирования препарата в состав сиропов принято вводить вещества, увеличивающие вязкость. В качестве таких веществ нами были использованы: пропиленгликоль, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (табл. 1). Анализ ассортимента сиропов показал, что данные вспомогательные вещества широко используются в лекарственных формах, использующихся в педиатрической практике в качестве веществ, увеличивающих вязкость.

Пропиленгликоль в жидких пероральных лекарственных формах применяется

в концентрации 10–25%, метилцеллюлоза – 1–2%, гидроксипропилцеллюлоза – 0,1–0,5%. В предварительных испытаниях с целью подбора оптимальной вязкости для удобства дозирования сиропа нами были изучены 9 образцов сиропов с использованием данных вспомогательных веществ в вышеуказанных концентрациях с 40% сиропом сорбита. Изучение заключалось в определении динамической вязкости на вискозиметре Гепплера с падающим шариком, которую рассчитывали по формуле

$$\eta = K(\rho_{ш} - \rho_{ж})t_{cp}$$

где  $\eta$  – динамическая вязкость;  $K$  – постоянная вискозиметра;  $\rho_{ш}$  и  $\rho_{ж}$  – плотности шарика и жидкости соответственно;  $t_{cp}$  – среднее время движения шарика между крайними метками. Для проведения вычислений определена плотность полученных растворов при помощи пикнометра в соответствии с методикой ГФ XII [4]. Результаты определения вышеуказанных технологических показателей представлены в табл. 2.

Таблица 1

Составы основ сиропов

Номер состава \ Наименование вещества	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сорбит	20,0	40,0	20,0	40,0	40,0	40,0	20,0	40,0	20,0
Фруктоза	20,0	–	20,0	–	–	–	20,0	–	20,0
Метилцеллюлоза	1,0	1,0	–	–	–	–	–	–	–
Гидроксипропилцеллюлоза	–	–	1,0	0,3	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Лимонная кислота	–	–	–	–	–	0,2	0,2	0,2	0,2
Сорбиновая кислота	–	–	–	–	–	0,1	0,1	0,1	0,1
Натрий бензоат	–	–	–	–	–	–	–	0,1	0,1
Пропиленгликоль (мл)	–	–	–	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Вода очищенная (до)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 2

Показатели вязкости и плотности сиропов дезлоратадина

Номер состава	Динамическая вязкость, мПа·с	Плотность, г/см <sup>3</sup>
1	93,083 ± 1,433	1,1374 ± 0,166
2	149,250 ± 2,433	1,1349 ± 0,174
3	265,457 ± 2,842	1,1317 ± 0,160
4	17,976 ± 1,323	1,1281 ± 0,149
5	32,886 ± 2,168	1,1086 ± 0,112
6	36,056 ± 2,542	1,1400 ± 0,213
7	41,166 ± 2,482	1,1424 ± 0,214
8	49,457 ± 1,792	1,1412 ± 0,189
9	57,477 ± 1,866	1,1431 ± 0,233

Согласно ранее проведенным на кафедре исследованиям наиболее удобными для дозирования ложкой являются растворы с динамической вязкостью около 60 мПа·с [8, 9, 10], которая характеризует оптимальную густоту сиропа, обеспечивающую необходимую точность дозирования и позволяющую ему вытекать из флакона и наполнять ложку с оптимальной скоростью. В результате проведенных исследований установлено, что оптимальной вязкостью обладает состав с содержанием 40% сорбита и фруктозы 1:1 с добавлением 0,5 г гидроксипропилцеллюлозы (состав 9 табл. 1), который и был выбран для проведения дальнейших экспериментов. На основании литературных данных натрия бензоат проявляет выраженную антимицробную активность, в связи с чем он вводился в состав сиропа в качестве консерванта. Количественное определение дезлоратадина в сиропе проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по методике, предложенной ниже. Подвижную фазу, растворитель, раствор плацебо, стандартный и испытуемый раствор хроматографировали в изократическом режиме не менее 3 раз при следующих условиях хроматографирования: металлическая колонка, заполненная сорбентом  $C_{18}$  с диаметром частиц 5 мкм (150 × 4,6 мм) (например, Symmetry  $C_{18}$ ); подвижной фазой являлась смесь фосфатного буферного раствора с pH 3,7, ацетонитрила и метанола в соотношении 70:20:10; объем пробы – 100 мкл; скорость потока – 1 мл/мин; детектор – спектрофотометрический, 240 нм; температура колонки – 18–23 °С.

Определение стабильности разработанных нами сиропов проводили согласно «Инструкции по определению сроков годности ЛС на основе ускоренного хранения при повышенной температуре (И – 42–2–82)» [7]. Образцы сиропов в количестве 100 мл хранились в банках оранжевого стекла в термостате при температуре 60 °С. Стабильность оценивали по следующим показателям: органолептические свойства, подлинность, pH, количественное определение действующего вещества. Установлено, что в процессе ускоренного старения органолептические свойства, физико-механические свойства, количественное содержание дезлоратадина в разработанных образцах сиропа практически не изменились (или изменялись в пределах допустимых значений), что соответствует сроку годности препарата в течение 2 лет.

Таким образом, данный методологический подход реализован при разработке си-

ропа дезлоратадина и может быть применён при создании сиропов других лекарственных веществ.

### Список литературы

1. Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л. Лекарственные средства: современные требования к стандартизации и контролю их качества // Новая аптека. – 2007. – № 5. – С. 58–61.
2. Биофармация: учеб. для студ. фармац. вузов и фак / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец, О.С. Данькевич, Е.Е. Богущкая, Н.В. Бездетко, Ю.Н. Азаренко; под ред. А.И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 240 с.
3. Государственный Реестр Лекарственных Средств. МЗ СР РФ [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 04.02.2015).
4. Государственная фармакопея Российской Федерации: 12 – е изд. Часть 1. – М.: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.
5. Государственная фармакопея СССР: 10 – е изд. – М.: «Медицина», 1968. – 1080 с.
6. Государственная фармакопея СССР. – 11-е изд. Вып. 2. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.
7. Инструкция по определению сроков годности лекарственных средств на основе метода ускоренного хранения при повышенной температуре. – М., 1983. – 15 с.
8. Камаева С.С., Меркурьева Г.Ю., Степанов Д.В. Выбор концентрации пропиленгликоля в пероральной лекарственной форме: тр. VIII Всерос. науч.-практич. конф. с между. участием «Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения», 21–23 ноября 2013. – СПб., 2013. – Т.8, ч. II. – С. 988–990.
9. Камаева С.С., Меркурьева Г.Ю., Степанов Д.В. Разработка сиропа амброксола: выбор вспомогательных веществ: тр. VII Всерос. науч.-практич. конф. с между. участием «Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения», 22–24 ноября 2012. – СПб., 2012. – Т.7, ч. II. – С. 846–848.
10. Камаева С.С., Лаврентьев Т.С., Меркурьева Г.Ю. Выбор вспомогательных веществ для сиропа кислоты глютаминной // Актуальные вопросы повышения качества последиplomной подготовки фармацевтических кадров: материалы Российской научно-практической конференции. – Казань, КГМУ, 2013. – С. 56–58.
11. Коповая Н.Ю., Шепеленко А.Ф. Чем лечить аллергию // Новая аптека. – 2007. – № 5. – С. 22–25.
12. Пятигорская Н.В., Ханова Н.И. Особенности выбора лекарственной формы для детей // Фармация. – 2009. – № 2. – С. 24–27.
13. Синева Т.Д., Потехина Т.С., Витенберг И.Г. Разработка технологии и стандартизация качества сиропа сорбита как дисперсионной среды лекарственных препаратов для детей // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – Т.7. – № 12. – С. 26–29.
14. British Pharmacopoeia 2009, Art. Syrups – Electronics complete, Ed. CD, London, The stationary office copyright (2009).
15. United States Pharmacopoeia, 28, 23, The National Formulary, Twinbrook Parkway, Rockville. – 2005. – pp. 1795, 3085, 3086, 3097.

### References

1. Arzamastsev A.P., Dorofeev V.L. Lekarstvennyye sredstva: sovremennyye trebovaniya k standartizatsii i kontrolyu ikh kachestva, Novaya apteka. 2007, no.5, pp. 58–61.
2. Tikonov A.I., T.G. Yarnykh, I.A. Zupanets, O.S. Dankovich, Bogutskaya E.E., Bezdetko N.V., Azarenko Y.N. *Biofar-*



*matsiya* [Biofarmaceutics]: Student's Book for stud. of pharmaceutical institutions and departments. Kharkov, Zoloty stranitsy, 2003, pp. 204.

3. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. MZ SR RF. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

4. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii: 12<sup>th</sup> edition. Issue 1. Moscow, Nauchnyi tsentr ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya, 2008, p. 704.

5. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR: 10<sup>th</sup> edition. Moscow, Meditsina. 1968, pp. 1080.

6. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR: 11<sup>th</sup> edition. Moscow, Meditsina. 1990, pp. 400.

7. Instruktsiya po opredeleniyu srokov godnosti lekarstvennykh sredstv na osnove metoda uskorennoy khraneniya pri povyshennoy temperature. Moscow, 1983, pp. 15.

8. Kamaeva S.S., Merkurjeva G.Yu., Stepanov D.V. *Izbor kontsentratsii propilenglikolya v peroralnoy lekarstvennoy forme* [The choice of propylene glycol concentration in peroral drug form]. Trudy VII vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Health is the basis of human potencial. Problems and ways of their solution". S. Petersburg, 2013, Vol.8, Issue 2, pp. 988–990.

9. Kamaeva S.S., Merkurjeva G.Yu., Stepanov D.V. *Razrabotka siropa ambroksola: izbor vspomogatelnykh veschestv* [The development of ambroxol syrup: the choice of excipients]. Trudy VII vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Health is the basis of human potencial. Problems and ways of their solution». S. Petersburg, 2012, Vol.7, Issue 2, pp. 846–848.

10. Kamaeva S.S., Lavrentjev T.S., Merkurjeva G.Y. *Izbor vspomogatelnykh veschestv dlya siropa kisloty glyutaminovoy* [The choice of excipients for syrup of glutaminic acid]: materialy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Topical issues increasing quality of postgraduate training of pharmaceutical specialists». Kazan, KGMU. 2013, pp. 56–58.41. Pyatigorskaya N.V., Khanova N.I. Osobennosti vybora lekarstvennoy formy dlya detey. Farmatsiya. 2009, no.2, pp. 24–27.

11. Kopovaya N.Yu., Shepelenko A.F. *Chem lechit allergiyu* [How to cure allergy]. Novaya apteka. 2007, no. 5, pp. 22–25.

12. Pyatigorskaya N.V., Khanova N.I. Osobennosti vybora lekarstvennoy formy dlya detei // Farmatsiya. 2009, no. 2, pp. 24–27.

13. Sineva T.D., Potekhina T.S., Vitenberg I.G. Razrabotka tekhnologii I standartizatsiya kachestva siropa sorbita kak dispersionnoy sredy lekarstvennykh preparatov dlya detey. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal. 2007. Vol. 7, no. 12, pp. 26–29.

14. British Pharmacopoeia 2009, Art. Syrups – Electronics complete, Ed. CD, London, The stationary office copy-right (2009).

15. United States Pharmacopoeia, 28, 23, The National Formulary, Twinbrook Parkway, Rockville. 2005. pp. 1795, 3085, 3086, 3097.

---

### Рецензенты:

Абдуллина С.Г., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань;

Шакирова Д.Х., д.фарм.н., профессор кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 01.04.2015.