

ДЕТСКИЙ СИРОП НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ: ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Т.Д. Синева*, канд. фарм. наук, Г.М. Алексеева, канд. хим. наук,
Т.С. Потехина, канд. биол. наук, Н.Ю. Фролова, канд. биол. наук

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 14

Е-mail: TD-Sineva@yandex.ru

Для детей младшего возраста разработан сироп неврологического действия, содержащий витамины группы В (тиамина бромид, пиридоксина гидрохлорид и цианокобаламин) и сироп сорбита в качестве дисперсионной среды. Установлена стабильность сиропа по органолептическим показателям, качественному и количественному содержанию всех ингредиентов, микробиологической чистоте и технологическим показателям в течение 30 мес (срок наблюдения). В эксперименте на животных установлено анксиолитическое действие сиропа.

Ключевые слова: сироп, дети младшего возраста, тиамина бромид, пиридоксина гидрохлорид, цианокобаламин, сорбит, стабильность, микробиологическая чистота, неврологическое действие.

В терапии неврологических заболеваний взрослых и детей в настоящее время широко применяются лекарственные препараты витаминов, аминокислот и эндогенных антиоксидантов. Препараты «Мильгамма», «Нейромультивит», «Нейробион» содержат комплекс витаминов группы В. Препараты выпускаются в виде раствора для инъекций и таблеток, покрытых оболочкой.

Парентеральный путь введения лекарственных препаратов детям младшего возраста считают средством неотложной помощи. Также следует учитывать, что указанные инъекционные растворы содержат в своем составе вспомогательные вещества – бензиловый спирт (Мильгамма) и калия цианид (Нейробион), что небезопасно для детей раннего возраста. Применение твердых лекарственных форм, предназначенных для взрослых, в педиатрии затруднено. Так как специальных детских препаратов нет, для разового приема детям предлагается использовать часть таблетки или воспользоваться порошками, приготовленными из них.

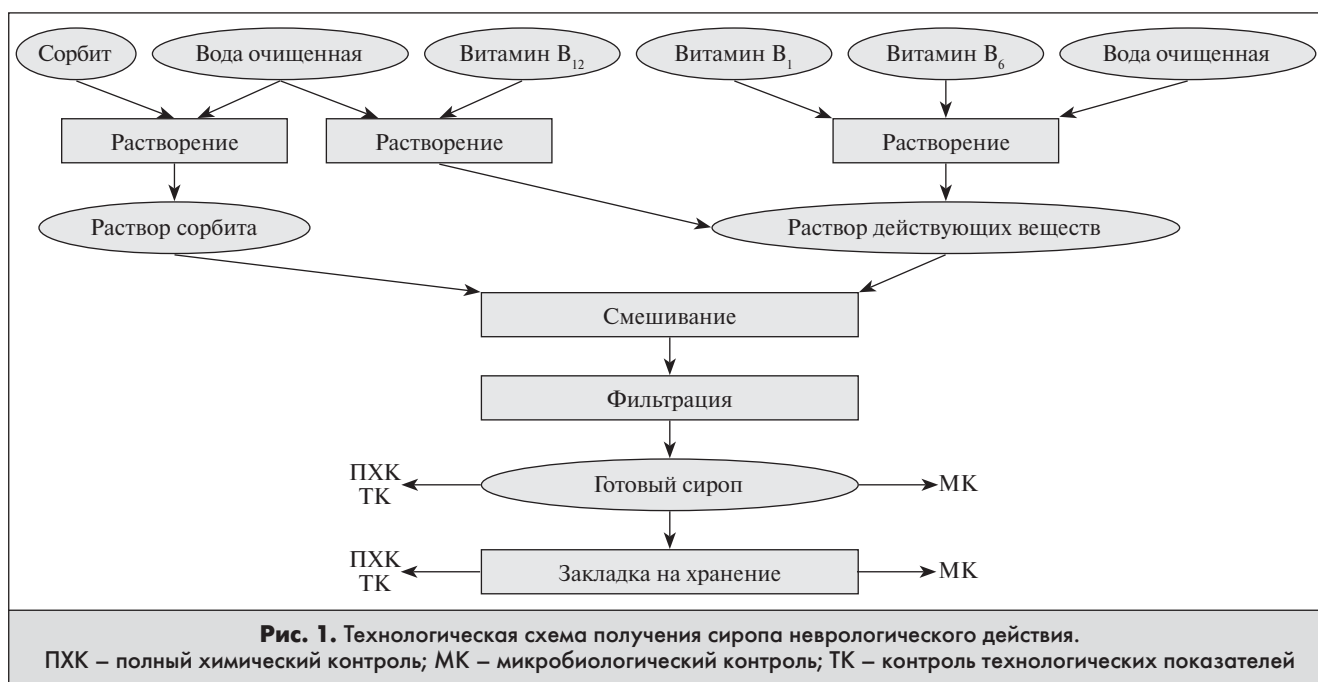
Цель настоящей работы – разработка технологии жидкого лекарственного препарата для перорального применения, содержащего комплекс витаминов группы В (тиамина бромид, пиридоксина гидрохлорид и цианокобаламин), предназначенного для детей младшего возраста.

рид и цианокобаламин), предназначенного для детей младшего возраста.

Экспериментальная часть

В качестве дисперсионной среды использован сироп сорбита стандартизированный [1]. Сорбит имеет определенные преимущества перед другими углеводами в фармакологическом, технологическом и микробиологическом аспектах. Он разрешен к медицинскому применению, входит в состав ряда лекарственных препаратов и БАД [2]. Обоснование дозировок витаминов осуществлено в соответствии с их лечебными дозами для приема внутрь детьми младшего возраста. Концентрация сорбита как корригента вкуса выбрана на основании микробиологических [3] и фармакологических [4] исследований, проведенных ранее.

Сироп готовили в асептическом блоке производственной аптеки, массо-объемным методом по разработанной нами технологии (рис. 1). После изготовления и в процессе хранения сироп подвергали контролю качества. *Качественный анализ* проводили по показателям: цвет, прозрачность, запах, вкус и подлинность компонентов. Сироп представлял собой слабо-розовую прозрачную жидкость без запаха, кисло-сладкого вкуса. Для подтверждения подлинности ингредиентов использовали соответствующие качественные реакции и хроматографию в тонком слое сорбента (ТСХ). ТСХ-анализ применяли также для изучения возможного разложения ингредиентов при хранении. ТСХ проводили на пластинках «Сорбфил» (табл. 1), в качестве подвижной фазы была экспериментально подобрана система растворителей: хлороформ – спирт этиловый (90%) – раствор аммиака (25%) – муравьиная кислота (5:7,5:1,5:1), для детекции использовали монохроматор КФ-4. Так как концентрация цианокобаламина в сиропе составляла 200 мкг, то идентифицировать его на хроматограмме не представлялось возможным.



Определение тиамин бромид и пиридоксина гидрохлорида при *количественном анализе ингредиентов сиропа* осуществляли спектрофотометрическим методом по разработанной методике [5]. Оптическую плотность сиропа измеряли на спектрофотометре СФ-26 при длинах волн 270 и 316 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Содержание тиамин бромид (B_1) и пиридоксина гидрохлорида (B_6) рассчитывали по формулам:

$$C_{B_1} = \frac{(D_{\text{сии}}^{316} \cdot a_{B_6}^{270} - D_{\text{сии}}^{270} \cdot a_{B_6}^{316}) \cdot W}{a_{B_6}^{270} \cdot a_{B_1}^{316} - a_{B_1}^{270} \cdot a_{B_6}^{316}},$$

$$C_{B_6} = \frac{(D_{\text{сии}}^{316} \cdot a_{B_1}^{270} - D_{\text{сии}}^{270} \cdot a_{B_1}^{316}) \cdot W}{a_{B_1}^{270} \cdot a_{B_6}^{316} - a_{B_6}^{270} \cdot a_{B_1}^{316}},$$

где: С – содержание ингредиента в лекарственной форме, г/мл; D – оптическая плотность при определенной длине волны; а – массовый коэффициент поглощения, $\text{мл} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$; W – разведение.

Количественное содержание *цианокобаламина* определяли микробиологическим методом с использованием калибровочного графика и *Escherichia coli* в качестве тест-микроорганизма. Содержание цианокобаламина в 1 мл сиропа в граммах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{C \cdot K}{a \cdot 1000000},$$

где С – содержание цианокобаламина в 1 мл испытуемого раствора, найденного по калибровочному графику, мкг; К – коэффициент разведения; а – навеска препарата, мл; 1000000 – пересчет в граммы.

Количественное определение *сорбита* (C_c , %) выполняли рефрактометрическим методом и его содержание рассчитывали по формуле:

$$C_c = \frac{n - n_o}{F_c},$$

где n – показатель преломления сиропа; n_o – показатель преломления воды очищенной; F_c – фактор показателя преломления сорбита ($F_c = 0,0014327$).

Прирост показателя преломления за счет содержания других ингредиентов в сиропе не учитывали, так как он составлял меньше ошибки измерения на рефрактометре ($t = 0,0002$).

В течение 2,5 лет хранения сиропа изучалась динамика количественного содержания отдельных ингредиентов (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СИРОПА НА ПЛАСТИНАХ «СОРБИЛ» ($n=3$; $p=0,95$; $tp=4,30$)

Объект анализа	Значения Rf			
	витамин B_1	витамин B_6	витамин B_{12}	сорбит
Субстанции	0,26	0,71	0,40	0,50
Сироп контрольный	0,26	0,71	–	0,51
Срок хранения сиропа: после изготовления				
12 мес	0,25	0,71	–	0,51
18 мес	0,25	0,70	–	0,50
24 мес	0,25	0,70	–	0,50
24 мес	0,26	0,69	–	0,51
30 мес	0,25	0,71	–	0,51

Технологические показатели качества сиропа (табл. 3) оценивали по фармакопейным методикам [6]: *плотность* – по методу 1; *вязкость* – на ротационном вискозиметре Реотест-2 (напряжение сдвига и динамическую вязкость сиропа рассчитывали по соответствующим формулам); *коэффициент преломления* – на рефрактометре RL-3; *значение pH среды* – на потенциометре рН-150. Коэффициент преломления сиропа рассчитывали по формуле:

$$n = n_0 + C_c \cdot F_c,$$

где: n – показатель преломления исследуемого сиропа; n_0 – показатель преломления воды очищенной; C_c – концентрация сорбита; F_c – фактор показателя преломления сорбита

Микробиологическую чистоту сиропа (табл. 4) оценивали по методике, регламентированной действующей нормативной документацией [6].

Влияние сиропа на состояние центральной нервной системы изучали на растущих лабораторных животных с помощью оригинального комплексного этологического подхода на модернизированном приборе, реализующем одновременно 2 теста: «открытое поле» и «норковый рефлекс». В эксперименте использовали 34 белых нелинейных крысят-самцов массой тела 40–60 г. При формировании групп учитывали однородное распределение животных с разными психофизиологическими статусами (интроверт, амбиверт или экстраверт). После разделения на 4 группы животным перорально вводили: группа 1 (контроль) – воду, группа 2 – сироп сорбита, группа 3 – водный раствор витаминов, группа 4 – неврологический сироп. Через 14 дней их повторно тестировали. Дозы для крысят раствора витаминов и сиропа рассчитывали как эквивалентные терапевтической дозе для детей младшего возраста с учетом пересчета на видовые соотношения поверхности и массы тела [4].

Установлено, что животные из всех 4 групп почти не

отличались по ориентировочной активности (ОА) и агрессивности (Аг), однако поисковая активность (ПА) у крысят из 3-й и 4-й групп была статистически достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах (рис. 2). Эмоциональная лабильность (ЭЛ) крысят из 2-й, 3-й и 4-й групп оказалась ниже, чем в контрольной группе, что свидетельствовало об уменьшении тревожности животных. Снижение стрессорного гурминга крысят в группах 3 и 4 по сравнению с его значением в группах 1 и 2 также указывает на умень-

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ ИНГРЕДИЕНТОВ В СИРОПЕ В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ ($n=5$; $tp=2,75$; $p=0,95$; $n^*=3$; $tp=4,30$; $p=0,95$)

Срок хранения сиропа	Содержание компонента в сиропе (г/100 мл)			
	тиамина бромид, 0,06 г (0,051÷0,069)	пиридоксина гидрохлорид, 0,04 г (0,034÷0,046)	*цианокобаламин, 200 мкг (160÷240)	сорбит, 50 г (48,5÷51,5)
После изготовления	0,0636±0,0006 $\bar{\varepsilon}=0,9\%$	0,0423±0,0008 $\bar{\varepsilon}=1,8\%$	208±13 $\bar{\varepsilon}=6\%$	49,41±0,04 $\bar{\varepsilon}=0,08\%$
12 мес	0,0599±0,0005 $\bar{\varepsilon}=0,8\%$	0,0414±0,0004 $\bar{\varepsilon}=1\%$	182±4 $\bar{\varepsilon}=2,4\%$	49,57±0,05 $\bar{\varepsilon}=0,1\%$
18 мес	0,0571±0,0002 $\bar{\varepsilon}=0,35\%$	0,0372±0,0003 $\bar{\varepsilon}=0,8\%$	188±7 $\bar{\varepsilon}=3,7\%$	49,60±0,05 $\bar{\varepsilon}=0,1$
24 мес	0,0577±0,0004 $\bar{\varepsilon}=0,75\%$	0,0395±0,0002 $\bar{\varepsilon}=0,56\%$	205±4 $\bar{\varepsilon}=2,2\%$	49,59±0,05 $\bar{\varepsilon}=0,096\%$
30 мес	0,0531±0,0003 $\bar{\varepsilon}=0,55\%$	0,0343±0,0001 $\bar{\varepsilon}=0,32\%$	177±9 $\bar{\varepsilon}=4,9\%$	49,49±0,06 $\bar{\varepsilon}=0,12\%$

Таблица 3

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИРОПА ($n=5$; $tp=2,78$; $p=0,95$)

Срок хранения сиропа	Плотность сиропа, г/мл	Вязкость, спз	Показатель преломления сиропа, n_d	Значение pH среды
После изготовления	1,1699±0,0001	11,63	1,4043±0,0001	4,20
12 мес	1,1699±0,0003	11,63	1,4045±0,0001	4,25
18 мес	1,1699±0,0001	11,61	1,4045±0,0001	4,25
24 мес	1,1676±0,0001	11,63	1,4045±0,0001	4,15
30 мес	1,1676±0,0001	11,62	1,4044±0,0001	4,20

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ СИРОПА

Срок хранения сиропа	Микробиологическая чистота сиропа			
	КОЕ на чашках при разведении 1: 10		ОМЧ в 1 г	
	бактерий	грибов	бактерий	грибов
После изготовления	0/0	Нет роста	<10	<10
12 мес	0/0	Нет роста	<10	<10
18 мес	1/0	Нет роста	10	<10
24 мес	0/0	Нет роста	<10	<10
30 мес	0/0	Нет роста	<10	<10

Примечание. КОЕ – колониеобразующие единицы; ОМЧ – общее микробное число; 0/0 – параллельные пробы.

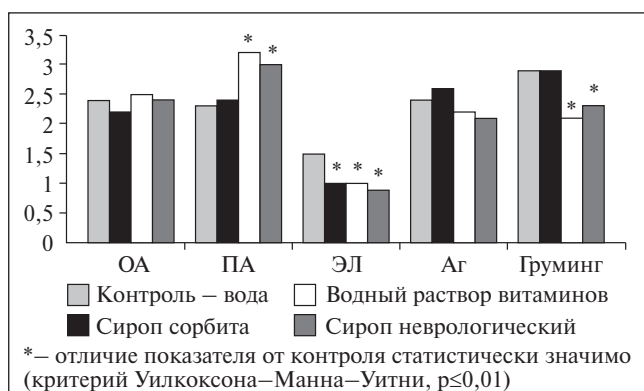


Рис. 2. Результаты теста «открытое поле» + «норковый рефлекс», проведенного на растущих лабораторных животных

шение тревожности животных под действием раствора витаминов и сиропа.

Выводы

1. Установлена стабильность органолептических показателей качества и подлинности компонентов сиропа, содержащего тиамин бромид, пиридоксина гидрохлорид, цианокобаламин и сорбит в течение 30 мес (срок наблюдения). В процессе хранения величина R_f ингредиентов не изменилась, дополнительные пятна на хроматограмме отсутствовали.

2. В процессе хранения не происходит значительного изменения количественного содержания всех ингредиентов сиропа, полученные результаты соответствуют допустимым отклонениям, согласно нормативной документации.

3. Предлагаемая технология обеспечивает микробиологическую чистоту сиропа. Непосредствен-

но после изготовления сироп содержит минимальное число бактерий и грибов (менее 10 клеток в 1 мл). Несмотря на отсутствие консервантов, в процессе хранения их число увеличивается незначительно.

4. Наблюдается стабильность технологических показателей сиропа (плотность, вязкость, показатель преломления и значение pH среды).

5. Сироп активизирует поисковую активность лабораторных животных и обладает анксиолитическим действием аналогичным эффектам водного раствора исследуемых витаминов. Присутствие сиропа сорбита как дисперсионной среды не оказывает влияния на поведенческие реакции растущих лабораторных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синева Т.Д., Потехина Т.С., Виттенберг Т.Г. Разработка технологии и стандартизация качества сиропа сорбита как дисперсионной среды лекарственных препаратов для детей. Химико-фармацевтический журнал, 2007; 12: 26–29.
2. Государственный реестр лекарственных средств РФ (электронный ресурс). Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
3. Потехина Т.С., Синева Т.Д. Микробиологические аспекты применения сорбита в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах для детей. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2010; 2: 83–86.
4. Синева Т.Д., Фролова Н.Ю. Фармакологические аспекты применения сорбита в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах для детей. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2007; 2: 17–21.
5. Алексеева Г.М., Синева Т.Д., Ковалева И.В. Применение спектрофотометрии для количественного определения компонентов сиропа неврологического действия для детей. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Вып. 62. Пятигорск, 2007; 241–243.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII изд. Часть 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008; 704.

Поступила 27 ноября 2014 г.

CHILD SYRUP HAVING NEUROLOGICAL ACTIVITY: INVESTIGATION OF STABILITY AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

T.D. Sineva, PhD; G.M. Alekseeva, PhD; T.S. Potekhina, PhD; N.Yu. Frolova, PhD

Saint Petersburg State Chemopharmaceutical Academy, 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376

SUMMARY

A technology of syrup having neurological activity was developed for young children. The syrup consisted of thiamine bromide, pyridoxine hydrochloride, cyanocobalamin, and sorbitol syrup as a dispersion medium. The syrup did not contain excipients that were unwanted for young children (stabilizers, dyes, aromatics), as well as ethanol and saccharose. Procedures were developed for the qualitative and quantitative analysis of all syrup ingredients. According to organoleptic indicators, the qualitative and quantitative content of all ingredients, microbiological purity, and technological parameters, the syrup was ascertained to be stable within 30 months (follow-up time).

Animal experiments revealed that the syrup had anxiolytic activity.

Key words: syrup, young children, thiamine bromide, pyridoxine hydrochloride, cyanocobalamin, sorbitol, stability, microbiological purity, neurological activity.

REFERENCES

1. Sineva T.D., Potekhina T.S., Vittenberg I.G. Development of technology and standardization of quality of sorbitol syrup as dispersion medium of medicines for children. Pharmaceutical Chemistry Journal, 2007; 12: 26–29 (in Russian).
2. State Register of medicines of the Russian Federation (Electronic resource). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (in Russian).
3. Potekhina T.S., Sineva T.D. Microbiological aspects of sorbitol use as an excipient in pharmaceutical preparations for children. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry, 2010; 2: 83–86 (in Russian).
4. Sineva T.D., Frolova N.Yu. Pharmacological aspects of sorbitol use as an excipient in pharmaceutical preparations for children. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry, 2007; 2: 17–21 (in Russian) (in Russian).
5. Alekseeva G.M., Sineva T.D., Kovaleva I.V. The use of spectrophotometry to quantify the components of the syrup with neurological action for children. Development, research and marketing of new pharmaceutical products: collection of scientific papers. Issue 62. Pyatigorsk, 2007; 241–243 (in Russian).
6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation Xlied. Part+1. Moscow. Scientific Center for Expert Evaluation of Medical Products, 2008; 704 (in Russian).