

ПОРОШОК ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

Т.Д. Синева*, кандидат фармацевтических наук,
Г.М. Алексеева, кандидат химических наук, А.В. Пелюшкевич,
А.В. Караваева, кандидат биологических наук, А.И. Буткина
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия;
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

Введение. Лекарственные препараты нейропротекторного действия, в том числе препараты валерианы лекарственной, широко применяются для лечения заболеваний нервной системы у взрослых и детей. Регистрация в Государственном реестре лекарственных средств РФ «Валерианы экстракта сухого» позволяет создавать «сухие микстуры» – порошки для приготовления раствора для приема внутрь, которые являются универсальной лекарственной формой для педиатрической практики.

Цель работы – проведение технологического и аналитического контроля качества порошка для приготовления раствора нейропротекторного действия для приема внутрь для детей; выбор упаковки для длительного хранения дозированного готового продукта с перспективой его промышленного изготовления.

Материал и методы. Качественный и количественный контроль компонентов порошка выполнили с помощью современных методик анализа, используя физико-химические, технологические и микробиологические методы. Количественное определение содержания суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по разработанной нами методике.

Результаты. Согласно технологическим характеристикам порошковой массы (сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность), она относится к порошкам средней тяжести. Поэтому ее получение не требует каких-либо специальных технологических приемов. Изготовление порошковой массы указанного состава может осуществляться при стандартных климатических параметрах (температура – $20 \pm 2^\circ\text{C}$, влажность – около 65%). Для сохранения стабильности порошка в течение длительного хранения предлагается использовать специальную упаковку – саше (термосвариваемые пакеты из материала комбинированного пленочного с полиэтиленовым покрытием).

Заключение. Разработаны технология и методики контроля качества компонентов порошка для приготовления раствора нейропротекторного действия для приема внутрь для детей младшего возраста, содержащего натрия бромид, магния сульфат, валерианы экстракт сухой и декстрозу. Установлена стабильность химического состава и микробиологической чистоты дозированных порошков для приготовления раствора в виде саше в течение 6 мес (срок наблюдения).

Ключевые слова: нейропротекторное действие, дети младшего возраста, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, натрия бромид, магния сульфат, валерианы экстракт сухой, декстроза.

*E-mail: TD-Sineva@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости детей 1-го года жизни за период 2010–2015 гг. зафиксирован наибольший рост (на 24%) различных нарушений нервной системы [1]. Актуальным направлением лечения заболеваний нервной системы, в том числе у детей младшего возраста, является применение лекарственных препаратов нейропротекторного действия. Препараты валерианы лекарственной ранее были известны только как эффективные седативные средства, уменьшающие рефлекторную возбудимость центральной нервной системы (ЦНС). Однако в настоящее время установлено также их нейропротекторное действие [2].

В отечественной педиатрической практике накоплен значительный опыт применения лекарственных препаратов аптечного изготовления, содержащих настойку валерианы. Однако спиртосодержащие препа-

раты назначать детям раннего возраста нежелательно. В 2016 г. в Государственном реестре лекарственных средств РФ [3] был зарегистрирован «Валерианы экстракт сухой», который позволяет заменить спирто-содержащую настойку валерианы и создавать «сухие микстуры» – порошки для приготовления раствора для приема внутрь, являющиеся универсальной лекарственной формой для педиатрической практики. Они имеют все преимущества порошков как лекарственной формы (химическая и микробиологическая стабильность, портативность), но легко становятся жидкими, что предпочтительно для применения у детей младшего возраста.

В состав порошка для приготовления раствора для приема внутрь для детей, кроме сухого экстракта валерианы, входят фармацевтические субстанции, разрешенные для применения в педиатрической практике: натрия бромид (обладает успокоительным действием, устраняет раздражительность), магния сульфат (устраняет спазмы и судороги) и декстро-

за (корригент вкуса). Предлагаемая унифицированная пропись содержит фармацевтические субстанции в возрастных терапевтических дозировках для детей раннего возраста [4]. Ранее в этот состав также входил цитраль, который, согласно современным данным [5,

6], не оказывает действия на ЦНС. Кроме того, известно, что цитраль – консервант, а введение консервантов в лекарственные препараты, предназначенные для детей 1-го года жизни, крайне нежелательно.

Цель работы – проведение технологического и аналитического контроля качества порошка нейропротекторного действия для детей в соответствии с требованиями нормативной документации; выбор упаковки для длительного хранения дозированного готового продукта с перспективой его промышленного изготовления.

Таблица 1
СОСТАВ ПОРОШКА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРИ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

Наименование компонента	Количество на 1 дозу, г
Натрия бромид	0,05*
Магния сульфат	0,02**
Валерианы экстракт сухой	0,005 (0,3 %)***
Декстроза	0,5*

Примечания. * – с учетом фактической влажности субстанции;
** – с учетом фактического содержания магния сульфата в препарате;
*** – сумма сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту, %. Перед применением содержимое пакета растворить в 5 мл охлажденной до комнатной температуры прокипяченной питьевой воды.

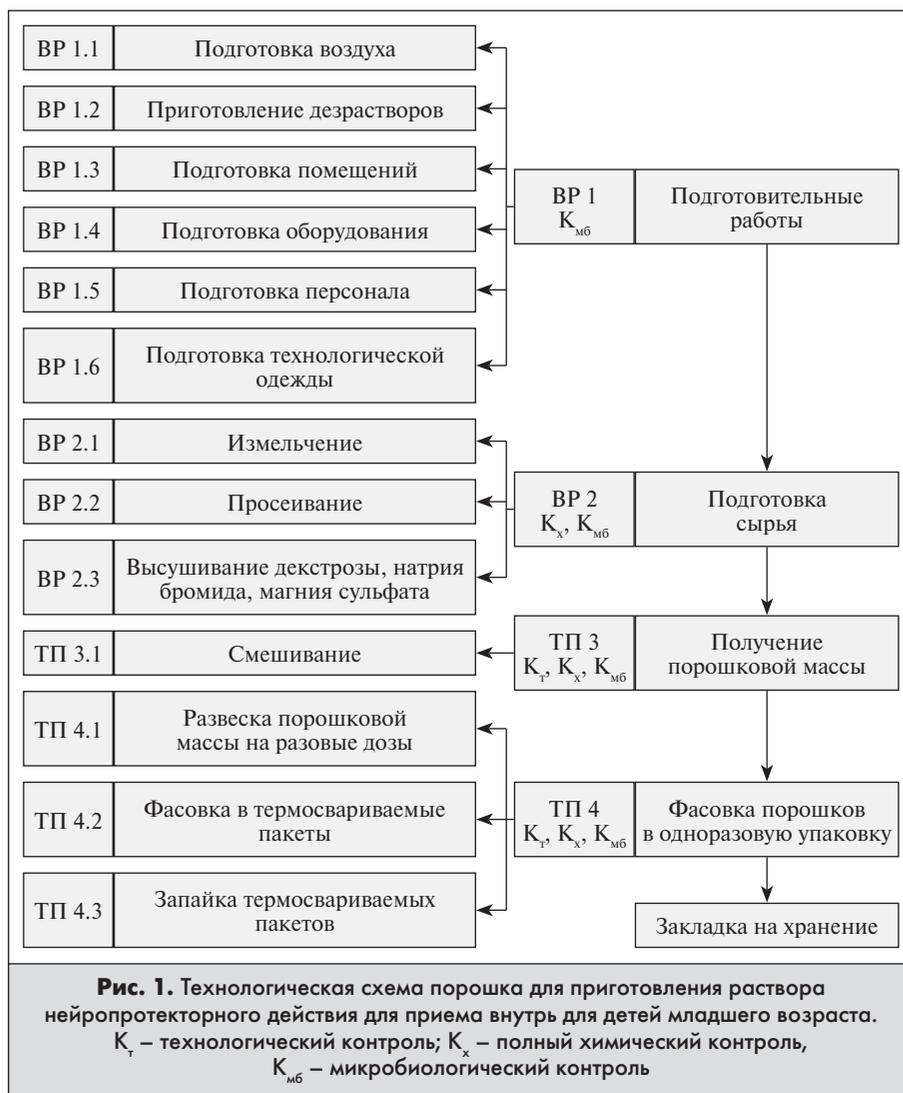
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – порошок для приготовления раствора нейропротекторного действия для приема внутрь для детей младшего возраста (табл. 1).

Технологическая схема порошков для приготовления раствора для приема внутрь представлена на рис. 1. Так как раствор, полученный из порошка, предназначен для применения детям 1-го года жизни, его изготовление необходимо проводить в асептических условиях.

Качественный и количественный контроль компонентов порошка проводили в соответствии с современными методами анализа (табл. 2), а оценку порошка – согласно требованиям Государственной фармакопеи РФ XIII издания: физико-химические и технологические показатели качества – по ОФС 1.4.1.0010.15 «Порошки», микробиологическую чистоту – двухслойным агаровым методом по ОФС 1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота», статистическую обработку результатов исследований – по ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [7].

Фармакологический эффект валерианы экстракта сухого обусловлен содержанием в нем сесквитерпеновых кислот [8]. Поэтому методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) осуществляли количественное определение содержания суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту [9]. Параметры ВЭЖХ для количественного определения, разработанные нами, представлены в табл.



3. Хроматограмма анализа валерианы экстракта сухого в составе исследуемого порошка приведена на рис. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно технологическим характеристикам порошковой массы, она обладает хорошей сыпучестью и относится к порошкам средней тяжести (табл.4).

Изучена динамика влагопоглощения порошковой массы до фасовки/упаковки и дозированных порошков по методике, регламентированной нормативной документацией (рис. 3). В ходе исследования гигроскопичности порошковой массы «ангро» установлено, что при влажности 100% через 1 сут порош-

ковая масса быстро поглощает влагу и слипается в агломерат. При влажности 75% ее внешний вид значительно изменяется только через 3 сут. При влажности менее 65% порошковая масса в течение длительного времени остается сыпучей. Таким образом, производство порошка для приготовления раствора указанного состава может осуществляться при стандартных климатических параметрах, однако, чтобы препарат оставался стабильным при длительном хранении, необходима упаковка, надежно защищающая его от воздействия влаги.

Изучены следующие виды упаковки дозированных порошков (см. рис. 3): пергаментные капсулы, бумажные капсулы, термосвариваемые пакеты из материала комбинированного пленочного с полиэтиленовым покрытием и флаконы из нейтрального стекла (НС-1) вместимостью 10 мл, укупоренные пробками из бутилового каучука (ИР-119А). Установлено, что наименьшее влагопоглощение через 30 сут хранения

Таблица 2

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ ПОРОШКА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

Наименование компонента	Метод определения (аппаратура)
Натрия бромид	Прямая аргентометрия (метод Мора)
Магния сульфат	Комплексонометрия
Валерианы экстракт сухой	Высокоэффективная жидкостная хроматография (хроматограф Милихром А-02)
Декстроза	Рефрактометрия (рефрактометр ИРФ-454 Б2М)

Таблица 3

ПАРАМЕТРЫ ВЭЖХ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ В СОСТАВЕ ПОРОШКОВ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

Вариант ВЭЖХ	Обращенно-фазовая хроматография
Колонка	75×2,0 мм, сорбент силикагель ProntoSil-120-5-C18 AQ, 5 мкм
Подвижная фаза	А — 5,0 г/л раствор концентрированной фосфорной кислоты в воде (рН=2,4), Б — ацетонитрил
	Градиентный режим
	<i>Время</i> <i>Б, об. %</i> <i>А, об. %</i>
Способ элюирования	0–1 47 53
	1–4 47→50 53→50
	5–9 50→60 50→40
	9–12 60→100 40→0
	12–17 100→47 0→53
Скорость потока	0,2 мл/мин
Детектор	Спектрофотометрический
Длина волны	220 нм

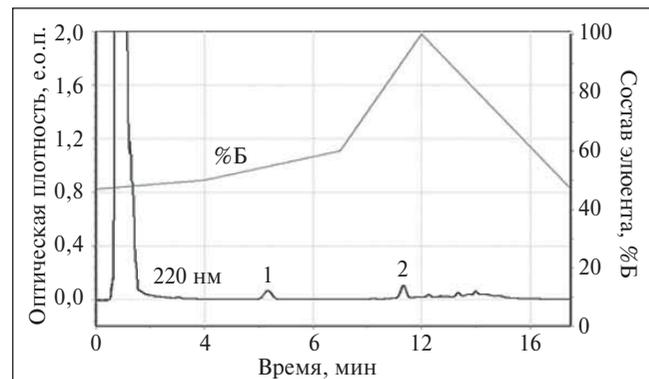


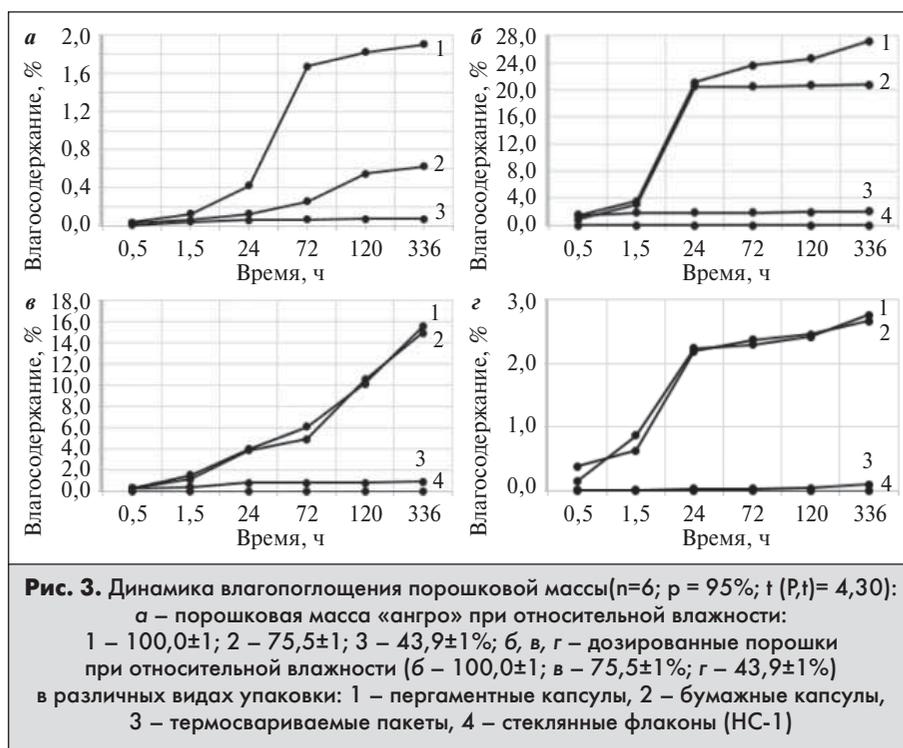
Рис. 2. Хроматограмма анализа валерианы экстракта сухого в составе исследуемого порошка. Пик 1 – ацетоксивалериеновая кислота, пик 2 – валериеновая кислота

Таблица 4

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРОШКОВОЙ МАССЫ ДО ФАСОВКИ*

Показатель (прибор)	Результат определения				
	диаметр отверстий сит, мм				
Фракционный состав, %	1	0,5	0,25	0,1	≤0,1
	—	2,75±0,52	27,43±0,34	50,98±1,43	18,84±2,29
Сыпучесть, с/100 г (тестер Erweka GT)	3,40±0,07				
Угол естественного откоса, градус	33±1				
Насыпная плотность, г/см ³ (тестер Erweka SVM 221)	0,70±0,01				
Потеря в массе при высушивании, %	8,29±0,04				

*Здесь и в табл. 5, 6: n=6; p = 95% t, (Pt) = 4,30



при всех изучаемых значениях относительной влажности характерно для порошков, упакованных в стеклянные флаконы (не более 0,01%) и термосвариваемые пакеты (около 2%).

Выбор по дальнейшему использованию для упаковки готового продукта термосвариваемых пакетов саше – очевиден, поэтому они были использованы для фасовки/упаковки порошков при закладке на хранение с целью изучения стабильности. Показатели качества дозированных порошков после фасовки в пакеты саше представлены в табл. 5.

Таблица 5

**ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ПОРОШКА
 ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА
 НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ
 ДЛЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ
 ФАСОВКИ В ТЕРМОСВАРИВАЕМЫЕ ПАКЕТЫ**

Показатель качества (прибор)		Результат определения
Описание	Порошок	Мелкий кристаллический порошок бежевого цвета
	Раствор для приема внутрь	Прозрачная жидкость светлого зеленовато-желтого цвета со слабым запахом валерианы и сладковатым вкусом
Растворимость порошка		Легко растворим
рН полученного водного раствора (рН-метр МАРК-901)		5,5±0,1
Отклонение от средней массы, %		± 1,3

Таким образом, порошки для приготовления раствора указанного состава обладают как удовлетворительными технологическими свойствами ангро, так и приемлемыми показателями качества в виде саше. Поэтому не требуется каких-либо специальных технологических приемов или введения дополнительных компонентов в процессе изготовления или для улучшения органолептических характеристик готового продукта.

С целью изучения стабильности дозированных порошков проводили определение микробиологической чистоты и полный химический контроль после изготовления и через 10 дней, 1 мес, 3 мес, 6 мес. Дозированные порошки показали стабильность состава в течение 6 мес (табл. 6). В результате

микробиологического контроля установлено, что количество аэробных бактерий (при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) и количество дрожжевых и плесневых грибов в 1 г дозированных порошков составляет менее 10 колониеобразующих единиц после изготовления и при хранении в течение 6 мес, что соответствует требованиям нормативной документации [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны технология и методики контроля качества компонентов порошка для приготовления раствора нейропротекторного действия для приема внутрь для детей младшего возраста, содержащего натрия бромид, магния сульфат, валерианы экстракт сухой и декстрозу.

Предложена упаковка дозированных порошков в термосвариваемые пакеты из материала комбинированного пленочного с полиэтиленовым покрытием. Порошки указанного состава обладают: удовлетворительными технологическими свойствами ангро, показателями качества готового продукта в саше и в виде раствора для приема внутрь. Поэтому их изготовление не требует каких-либо специальных технологических приемов по улучшению показателей качества порошковой массы и органолептических характеристик готового продукта.

Установлена стабильность химического состава и микробиологической чистоты дозированных порошков для приготовления раствора нейропротекторного действия для приема внутрь для детей младшего возраста в течение 6 мес (срок наблюдения).

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ СОСТАВА ПОРОШКОВ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

Количественное содержание в разовой дозе, г	Период хранения				
	после изготовления	10 дней	1 мес	3 мес	6 мес
Натрия бромид	0,0499±0,0005	0,0494±0,0005	0,0490±0,0004	0,0503±0,0004	0,0493±0,0003
Магния сульфат высушенный	0,0248±0,0001	0,0239±0,00004	0,0243±0,00004	0,0244±0,0002	0,0243±0,0002
Валерианы экстракт сухой (сумма сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту, %)	0,318± 0,002	0,327±0,003	0,304±0,002	0,307±0,002	0,280±0,003
Декстроза	0,501±0,004	0,507±0,003	0,509±0,003	0,500±0,003	0,508±0,004

ЛИТЕРАТУРА

1. Машина Н.С., Галактионова М. Ю. Состояние здоровья детей первого года жизни и определяющие его факторы. Сибирское медицинское обозрение, 2015; 2: 26–31.
2. Кузнецова С.М., Бачинская Н.Ю., Юрченко Ф.В. Новые возможности препаратов валерианы в неврологической практике. Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского, 2015; 3: 62–8.
3. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
4. Синева Т.Д., Саканян Е.И., Фролова Н.Ю., Потехина Т.С. Состав седативной активностью (варианты). Патент РФ 2223091: МПК А61К9/08, А61К35/78, А61Р25/20/ БИ 2004; 4: 6.
5. Студеникин В.М. Беспокойный ребенок. Лечащий врач, 2002; 9: 10–2.
6. Медико-фармацевтическая служба. (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://www.webapteka.ru/>
7. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд., т. 1,2. (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml>
8. Рождественский Д.А. Обзор клинической фармакологии седативных средств. Лечебное дело, 2015; 1: 13–21.
9. Navarrete A., Avula B., Choi Y.W., Khan I.A. Chemical fingerprinting of valeriana species: simultaneous determination of valerenic acids, flavonoids, and phenylpropanoids using liquid chromatography with ultraviolet detection. Journal of AOAC International, 2013; 89: 8–15.

Поступила 21 июля 2017 г.

POWDER FOR A SOLUTION HAVING NEUROPROTECTIVE ACTIVITY FOR YOUNG CHILDREN

T.D. Sineva, PhD; G.M. Alekseeva, PhD; A.V. Pelyushkevich; A.V. Karavaeva, PhD; A.I. Butkina

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

SUMMARY

Introduction. Neuroprotective agents, including valerian (*Valeriana officinalis*) preparations, are widely used to treat nervous system diseases in adults and children. Registration of dry valerian extract in the State Register of Medicines of Russia allows the design of dry mixtures for an oral solution, which are a versatile pediatric dosage form.

Objective: to implement a technological and analytical control of the quality of powder for a solution having neuroprotective activity for oral pediatric use; to choose a package for a metered-dose finished product to be long stored with a view to its commercial manufacture.

Material and methods. The components of the powder were qualitatively and quantitatively controlled by current analytical methods, by using physicochemical, technological, and microbiological techniques. The amount of sesquiterpene acids was quantified with reference to valeric acid by high performance liquid chromatography according to the procedure developed by the authors.

Results. The technological characteristics (flowability, repose angle, tapped density) of powder mass suggest that the latter belongs to average-weight powders. Therefore, it does not require any special process techniques. The powder mass of the above composition can be prepared if there are standard climatic parameters (a temperature of 20±2°C, a relative humidity of about 65%). A special package (sachets that are heat-sealed bags from combined film material with a polyethylene coating) is proposed to preserve the stability of the powder during long-term storage.

Conclusion. Technology and methods for controlling the quality of the powder's components have been developed to prepare an oral pediatric neuroprotective solution that contains sodium bromide, magnesium sulfate, dry valerian extract, and dextrose. The chemical composition and microbiological purity of metered-dose powders for an oral solution as sachets have been established to be 6 months (a follow-up period).

Key words: neuroprotective activity, young children, powder for oral solution, sodium bromide, magnesium sulfate, dry valerian (*Valeriana officinalis*) extract, dextrose.

REFERENCES

1. Mashina N.S., Galaktionova M.Yu. Health status of infants and its determining factors. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie, 2015; 02: 26–31 (in Russian).
2. Kuznetsova S.M., Bachinskaja N.Yu., Yurchenko F.V. Added functionality of valerian drugs in neurological practice. Zurnal nevrologii imeni B.M. Mankovskogo, 2015; 3: 62–8 (in Russian).
3. State Register of medicines of the Russian Federation (Electronic resource). Access mode: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (in Russian).
4. Sineva T.D., Sakanyan E.I., Frolova N.Yu., Potekhina T.S. Composition with sedative activity (variants). Patent Russian Federation 2223091: IPC A61K9/08, A61K35/78, A61P25/20/ IB 2004; 4: 6 (in Russian).
5. Studenikin V.M. Restless child. Lechashiy vrach, 2002; 09: 10–2 (in Russian).
6. Medical and Pharmaceutical Service (Electronic resource). Access mode: <http://www.webapteka.ru/> (in Russian).
7. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. T. 1,2. (Electronic resource). Access mode: <http://www.femb.ru/feml> (in Russian).
8. Rozhdestvensky D.A. The review of clinical pharmacology of the sedatives. Lechebnoe delo, 2015; 01: 13–21 (in Russian).
9. Navarrete A., Avula B., Choi Y.W., Khan I.A. Chemical fingerprinting of valeriana species: simultaneous determination of valerenic acids, flavonoids, and phenylpropanoids using liquid chromatography with ultraviolet detection. Journal of AOAC International, 2013; 89: 8–15.