

УДК 001.891.5:615.453.8:615.242

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.228>

Ю. С. Маслій, О. А. Рубан, Т. Є. Колісник, О. О. Ляпунова

Національний фармацевтичний університет

ОБҐРУНТУВАННЯ СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ ЛІЗОЦИМУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ У СКЛАД ГУМОК ЖУВАЛЬНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ «ЛІЗОДЕНТ С»

Актуальність. В останні роки широкого розповсюдження як системи доставки ліків отримали гумки жувальні лікувальні. На кафедрі заводської технології ліків НФаУ розробляються пресовані гумки жувальні під умовною назвою «Лізодент С» для профілактики та лікування стоматологічних захворювань, у яких як активні фармацевтичні інгредієнти використовуються аскорбінова кислота та лізоциму гідрохлорид, а як жувальна основа – композиція Health in Gum® марки PWD-01 (Cafosa, Іспанія).

Мета роботи – дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів і жувальної основи з метою встановлення способу введення лізоциму гідрохлориду і аскорбінової кислоти у склад пресованих гумок жувальних лікувальних «Лізодент С».

Матеріали та методи. Об'єкти досліджень – лізоциму гідрохлорид, аскорбінова кислота, композиція Health in Gum® марки PWD-01 та їх суміш. У ході виконання експерименту використано фізико-хімічні (вологосорбційні та фармакотехнологічні (оптична мікроскопія, текучість, насипна густина та густина після усадки, визначення гранулометричного складу аналітичним просіюванням) випробування порошоків субстанцій згідно з вимогами ДФУ 2.0.

Результати та їх обговорення. Кристалографічним та ситовим аналізом встановлено полідисперсність та поліморфізм частинок суміші активних фармацевтичних інгредієнтів та їх комбінації з жувальною основою, що свідчить про можливе розшарування досліджуваних зразків у процесі отримання твердої лікарської форми. Дослідження вологосорбційної здатності субстанцій показали негігроскопічність аскорбінової кислоти та гігроскопічність лізоциму гідрохлориду і жувальної основи, що, своєю чергою, вказує на необхідність введення до складу гумок жувальних лікувальних вологопоглинаючих агентів або дотримання 40 % відносної вологості навколишнього середовища при виробництві гумок. За результатами фармакотехнологічних досліджень субстанція аскорбінової кислоти має задовільну текучість, композиція HiG марки PWD-01 – хорошу, а лізоциму гідрохлорид – допустиму, що відповідно передбачає корегування даного показника.

Висновки. На підставі проведених досліджень визначено, що лізоциму гідрохлорид раціонально вводити до складу гумок жувальних лікувальних з використанням технології попередньої грануляції, а аскорбінову кислоту – шляхом преміксування з гранулятом лізоциму і гумовою основою для уникнення окиснення субстанції при контакті зі зволожувачем.

Ключові слова: гумки жувальні лікувальні «Лізодент С»; лізоциму гідрохлорид; аскорбінова кислота; жувальна основа Health in Gum® марки PWD-01; фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження

Yu. Maslii, O. Ruban, T. Kolisnyk, O. Liapunova

National University of Pharmacy

The substantiation of the method for introduction of lysozyme hydrochloride and ascorbic acid in the composition of the medicated chewing gum "Lysodent C"

Topicality. In recent years, medicated chewing gums have been widely distributed as a drug delivery system. The Industrial Technology of Drugs Department of NUPH develops compressed chewing gums under the conventional name "Lysodent C" for the prevention and treatment of dental diseases, in which as active pharmaceutical ingredients ascorbic acid and lysozyme hydrochloride are used, and as a chewable base – composition Health in Gum® of brand PWD-01 (Cafosa, Spain).

Aim. To study the physico-chemical and pharmacotechnological properties of active pharmaceutical ingredients and chewable base for the purpose of establishing a method for the introduction of lysozyme hydrochloride and ascorbic acid into the composition of the compressed medicated chewing gums "Lysodent C".

Materials and methods. Research objects: lysozyme hydrochloride, ascorbic acid, Health in Gum® of brand PWD-01 and mixture thereof. During the experiment, the physico-chemical (moisture absorption) and pharmacotechnological (optical microscopy, flowability, bulk density and tap-density, determination of granulometric composition by analytical sifting) of the substances' powders methods were used in accordance with the requirements of SPU 2.0.

Results and discussion. The crystallographic and sieve analysis showed the polydispersity and polymorphism of the particles of active pharmaceutical ingredients mixture and its combination with the chewing gum base, indicating a possible stratification of the samples under study in the process of a solid dosage form obtaining. Study of the substances' moisture absorption capacity has shown non-hygroscopicity of ascorbic acid and hygroscopicity of lysozyme hydrochloride and chewable base, which, in turn, indicates the need for the introduction of moisture absorbing agents to the composition of medicated chewing gums or maintenance of 40 % relative humidity of the environment in the production of the chewing gums. According to the results of pharmacotechnological studies, the substance of ascorbic acid has a satisfactory flowability, the composition of HiG brand PWD-01 has good flowability, and lysozyme hydrochloride – acceptable flowability, which accordingly provides for the adjustment of this indicator.

Conclusions. Based on the studies conducted, it has been determined that the rational way of lysozyme hydrochloride administering to the composition of medicated chewing gums using pre-granulation technology, and ascorbic acid by premixing with lysozyme granulate and chewable base to avoid oxidation of the substance at contact with the moisturizer.

Key words: medicated chewing gums "Lysodent C"; lysozyme hydrochloride; ascorbic acid; chewable base Health in Gum® brand PWD-01; physico-chemical and pharmacotechnological studies

Ю. С. Маслий, Е. А. Рубан, Т. Е. Колисник, О. А. Ляпунова

Національний фармацевтичний університет

Обоснование способа введения лизоцима гидрохлорида и аскорбиновой кислоты в состав резинок жевательных лечебных «Лизодент С»

Актуальность. В последние годы широкое распространение как системы доставки лекарств получили резинки жевательные лечебные. На кафедре заводской технологии лекарств НФаУ разрабатываются прессованные резинки жевательные под условным названием «Лизодент С» для профилактики и лечения стоматологических заболеваний, в которых как активные фармацевтические ингредиенты используются аскорбиновая кислота и лизоцима гидрохлорид, а как жевательная основа – композиция Health in Gum® марки PWD-01 (Cafosa, Испания).

Цель данной работы – исследование физико-химических и фармакотехнологических свойств активных фармацевтических ингредиентов и жевательной основы с целью определения способа введения лизоцима гидрохлорида и аскорбиновой кислоты в состав прессованных резинок жевательных лечебных «Лизодент С».

Материалы и методы. Объекты исследований – лизоцима гидрохлорид, аскорбиновая кислота, композиция Health in Gum® марки PWD-01 и их смесь. В ходе выполнения эксперимента использованы физико-химические (влагопоглощение) и фармакотехнологические (оптическая микроскопия, текучесть, насыпная плотность и плотность после усадки, определение гранулометрического состава аналитическим просеиванием) испытания порошков субстанций согласно требованиям ГФУ 2.0.

Результаты и их обсуждение. Кристаллографическим и ситовым анализом установлены полидисперсность и полиморфизм частиц смеси активных фармацевтических ингредиентов и их комбинации с жевательной основой, что свидетельствует о возможном расслоении исследуемых образцов в процессе получения твердой лекарственной формы. Исследование влагосорбционной способности субстанций показало негигроскопичность аскорбиновой кислоты и гигроскопичность лизоцима гидрохлорида и жевательной основы, что, в свою очередь, указывает на необходимость введения в состав резинок жевательных лечебных влагопоглощающих агентов или поддержания 40 % относительной влажности окружающей среды при производстве резинок. По результатам фармакотехнологических исследований субстанция аскорбиновой кислоты имеет удовлетворительную текучесть, композиция HiG марки PWD-01 – хорошую, а лизоцима гидрохлорид – допустимую, что соответственно предусматривает корректировку данного показателя.

Выводы. На основании проведенных исследований установлено, что лизоцима гидрохлорид рационально вводить в состав резинок жевательных лечебных с использованием технологии предварительной грануляции, а аскорбиновую кислоту – путем премиксинга с гранулятом лизоцима и резиновой основой для предотвращения окисления субстанции при контакте с увлажнителем.

Ключевые слова: резинки жевательные лечебные «Лизодент С»; лизоцима гидрохлорид; аскорбиновая кислота; жевательная основа Health in Gum® марки PWD-01; физико-химические и фармакотехнологические исследования

ВСТУП

В останні роки широкого розповсюдження як системи доставки ліків набули гумки жувальні лікувальні (ГЖЛ), які завдяки інтенсивному вивільненню діючих речовин у ротовій порожнині можуть забезпечувати як місцеву, так і системну дію після їх абсорбції через слизові оболонки рота та шлунково-кишкового тракту [1, 2]. На теперішній час ця лікарська форма включена до Європейської Фармакопеї, Державної фармакопеї України та Фармакопеї США [3-5].

На жаль, український фармацевтичний ринок препаратів у формі ГЖЛ формують лише іноземні виробники, серед яких жувальні гумки для догляду за ротовою порожниною займають лише 15 %. На теперішній час вітчизняні підприємства не виробляють препарати у формі гумок жувальних лікувальних, а в аптеках України наявні лише нікотинові жувальні гумки «Nicorette® Nicotine Gum» (Johnson & Johnson, США) та дитячі гумки з вітамінами і мінералами «Solaray®» (Nutraceutical Corporation, США) [6].

Серед засобів і методів профілактики та лікування стоматологічних захворювань найчастіше застосовуються саме препарати місцевої дії [7]. При цьому лікарський засіб повинен тривалий час знаходитись у ротовій порожнині та вступати в контакт з її

тканинами. Ці вимоги обумовлюють важливість використання ГЖЛ, які залишаються в ротовій порожнині більш тривалий час у порівнянні з іншими оральними лікарськими формами, краще сприймаються пацієнтом, не вимагають ковтання і застосування води при прийомі, а також забезпечують швидкий ефект та рідше виникнення побічних дій [1, 2, 8, 9].

Гумки жувальні лікувальні як стоматологічна лікарська форма мають ряд переваг: при жуванні посилюється слиновиділення, що сприяє поліпшенню процесу травлення, ремінералізації і очищенню зубів; слиновиділення сприяє зволоженню порожнини рота, що є профілактикою та лікуванням ксеростомії; жувальні м'язи отримують рівномірне, збалансоване навантаження на зуби та ясна в силу пластичних і фізико-механічних властивостей самої жувальної гумки; масаж ясен, що сприяє кращому кровопостачанню і мікроциркуляції тканин пародонту, що у деякій мірі є профілактикою пародонтозу; правильно підібрані активні інгредієнти у складі цієї лікарської форми чинять відповідну лікувально-профілактичну дію на тверді тканини зубів, тканини пародонту і слизову [1, 2, 8].

На кафедрі заводської технології ліків НФаУ розробляються пресовані гумки жувальні лікувальні

під умовною назвою «Лізодент С» для профілактики та лікування стоматологічних захворювань, зокрема ксеростомії, запальних захворювань пародонту (гінгівіту, пародонтиту), слизової оболонки (стоматиту) та карієсу. Як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) використовуються аскорбінова кислота та лізоциму гідрохлорид, а як жувальна основа – композиція Health in Gum® марки PWD-01, яка забезпечує приємні тактильні відчуття, еластичність та пластичність при жуванні.

Як відомо, багато антисептиків знищує патогенну мікрофлору, але, разом з тим, порушує і нормальну флору ротової порожнини, яка виконує захисну дію. Відповідно при регулярному їх застосуванні існує підвищений ризик розвитку дисбактеріозу, що призводить до пошкодження слизової оболонки ротової порожнини, руйнування зубів, а також дає підґрунтя для розвитку кандидозу [10]. З огляду на це вибір антисептика, який би забезпечував захист від бактерій, м'яко видаляв наліт, сприяв посиленню захисних властивостей слини і зміцненню локального імунітету, залишається одним з найважливіших завдань терапії стоматологічних захворювань. Цими властивостями володіє лізоциму гідрохлорид, що належить до ферментів класу гідролаз та міститься в організмі людей, насамперед, у слині і слизових субстанціях носоглотки тощо. Отже, обраний АФІ є спорідненим з біологічними об'єктами, проявляє антимікробну, проти-запальну, репаративну, протикарієсну та противірусну активність, підсилює локальні клітинні та гуморальні механізми імунного захисту [11].

Враховуючи важливу роль вітамінних препаратів у комплексній терапії захворювань щелепно-лицьової області, до складу ГЖЛ «Лізодент С» було введено аскорбінову кислоту, яка крім широкого спектра дій на тканини жувально-мовного апарату забезпечує приємні смакові властивості гумки. Зважаючи на нестабільну поведінку даної субстанції у розчиненому стані, актуальним є її використання у складі пресованої твердої лікарської форми, що розробляється [12].

Композиція Health in Gum® (HiG) хімічно представляє собою суміш поліолів (сорбіту/ксиліту/маніту) з еластомерами, пластифікаторами і антизлежувальними агентами, що забезпечують добрі тактильні відчуття, еластичність та пластичність лікувальної гумки при жуванні. Використання композиції HiG марки PWD-01 забезпечує легке та швидке отримання ГЖЛ пресуванням без придбання та встановлення складного технологічного обладнання [9, 13, 14].

Мета роботи – дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей АФІ та жувальної основи HiG марки PWD-01 з метою визначення способу введення лізоциму гідрохлориду і аскорбінової кислоти у склад пресованих гумок жувальних лікувальних «Лізодент С».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами досліджень є субстанції лізоциму гідрохлориду (Bouwhuis Enthoven, Нідерланди) і аскорбінової кислоти (Foodchem, Китай), композиція Health in Gum® марки PWD-01 (Cafosa, Іспанія) та їх суміш.

У процесі експерименту використовувались фізико-хімічні, фармакотехнологічні та статистичні методи досліджень:

- дослідження вологосорбційної здатності субстанцій (маса наважки складала 1,0 г) здійснювали за кімнатної температури при значеннях відносної вологості 40, 60 та 75 % впродовж 24 год; приріст вологості визначали гравіметрично [15];
- оптична мікроскопія (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.9.37) проводилась з використанням лабораторного мікроскопу «Konus-Academy» (Італія), оснащеного камерою ScopeTek; фотографування відбувалось як у прохідному, так і у відображеному світлі; обробка фотографій здійснювалась у програмі Scope Photo (version 3.0.12.498) [3];
- текучість порошків визначали за часом витікання порошків крізь лійку на лабораторному приладі моделі ВП-12А (МЗТО); визначення кута природного укусу проводили за шкалою транспортуру та за розрахунком $\tan(\alpha)$ (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.9.36) [3];
- насипну густину та густину після усадки вимірювали на приладі для визначення насипного об'єму типу РТ-ТД1 «Pharma Test» (Німеччина) з використанням градуйованого циліндра місткістю 250 мл (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.9.34) [3];
- визначення гранулометричного складу аналітичним просіюванням (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.9.38) проводили на віброструшувачі моделі VEB MLW Labortechnik Ilmenau (Німеччина) з використанням набору лабораторних сит СЛМ-200 з розміром комірок 1,0, 0,7, 0,5, 0,355, 0,25 та 0,09 мм [3];
- статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 5.3) [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що фізико-хімічні та технологічні властивості порошків вихідних субстанцій істотно впливають на вибір технології одержання твердих лікарських форм та якість готового продукту [16].

Гігроскопічність порошків негативно впливає на якість пресованого продукту як у процесі приготування, так і під час зберігання, а також знижує його біодоступність [15, 16]. Тому нами було досліджено вологосорбційну здатність субстанцій АФІ, яку здійснювали за кімнатної температури при значеннях відносної вологості 40, 60 та 75 % впродовж 24 год. Значення відносної вологості обиралось згідно з нормативними документами і специфікаціями, існуючими на фармацевтичних підприємствах: фізіологічно оптимальна відносна вологість становить 40-60 %,

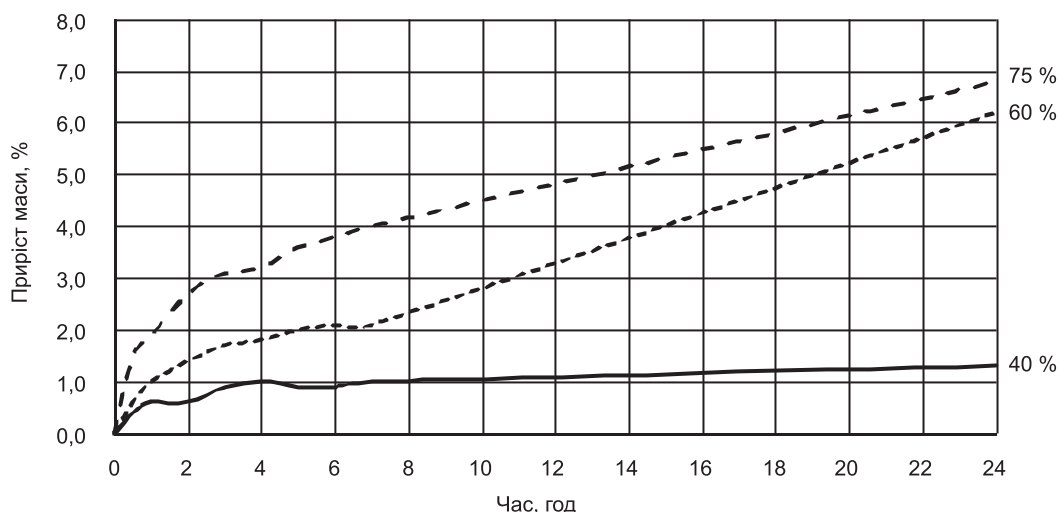


Рис. 1. Вологопоглинання субстанції лізоциму гідрохлориду

допустиме значення – не більше 75 % [17]. Такий діапазон є прийнятним для матеріалів, напівпродуктів і готової продукції, а також для персоналу та обладнання. Створення зони зі зниженою вологістю (до 40 %) може викликати у робітників алергічні реакції, спрагу, швидку стомлюваність тощо, призвести до появи статичної електрики на різних поверхнях, включаючи обладнання та використовувані електронні пристрої, пересушування і розтріскування матеріалу. Підвищена вологість (понад 75 %) також викликає у людей відчуття дискомфорту (задушливість, підвищене потовиділення і т. п.), призводить до корозії обладнання, відволоження матеріалів, тим самим створюючи сприятливе середовище для розмноження мікроорганізмів і появи цвілі [17].

Як показали отримані результати, маса зразків аскорбінової кислоти залишалася незмінною за всіх значень відносної вологості, що свідчить про негігроскопічність цього АФІ. Водночас маса зразків лізоциму гідрохлориду збільшилась на 1,30, 6,19 і 6,79 % при значеннях відносної вологості 40, 60 та 75 % відповідно (рис. 1). Своєю чергою це вказує на необхідність уведення до складу ГЖЛ вологопоглинаючих агентів або створення відповідних умов при отриманні жувальних гумок, а саме дотримання значен-

ня відносної вологості навколишнього середовища близько 40 %.

Як відомо, форма та розмір частинок порошку впливають на їх текучість і, відповідно, на однорідність дозування та розподіл у масі таблеткової суміші [16]. З цього приводу нами було проведено кристалографічний аналіз АФІ та їх суміші. Результати представлені на рис. 2.

Як видно з рис. 2, субстанція лізоциму гідрохлориду складається з частинок ізодіаметричної (близької до сферичної) форми та їх уламків, здатних до агломерації; розмір частинок складає 0,1-0,5 мкм, фактор форми – 0,95. Аскорбінова кислота має вигляд прозорих прямокутних частинок з багаточисленними уламками на гладкій поверхні, які рівномірно розподіляються у полі зору; розмір основної фракції складає 0,7-1,3 мкм. Утворення суміші АФІ не змінює загальну картину – у полі зору спостерігаються окремі частинки обох субстанцій зі збереженням лінійних розмірів та форм і без взаємодії за поверхневим типом. Результати порівняльного аналізу кристалографічних показників субстанцій АФІ та їх суміші свідчать про можливе розшарування досліджуваних зразків у процесі отримання твердої лікарської форми.

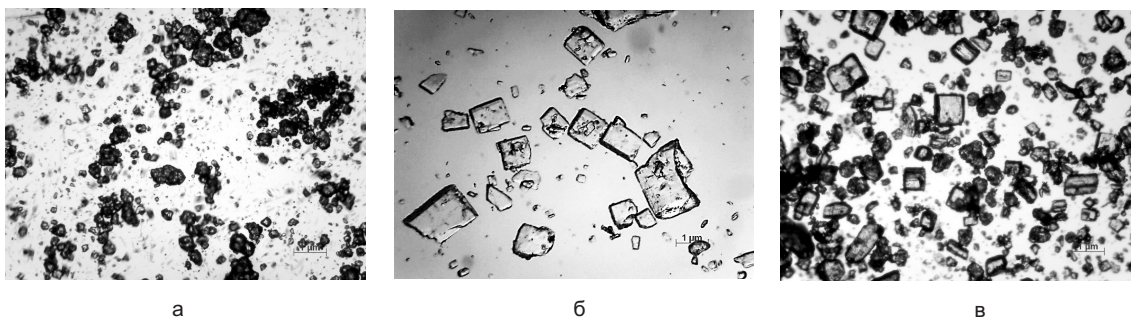


Рис. 2. Кристалографічний аналіз: а) лізоциму гідрохлориду; б) аскорбінової кислоти; в) суміші АФІ

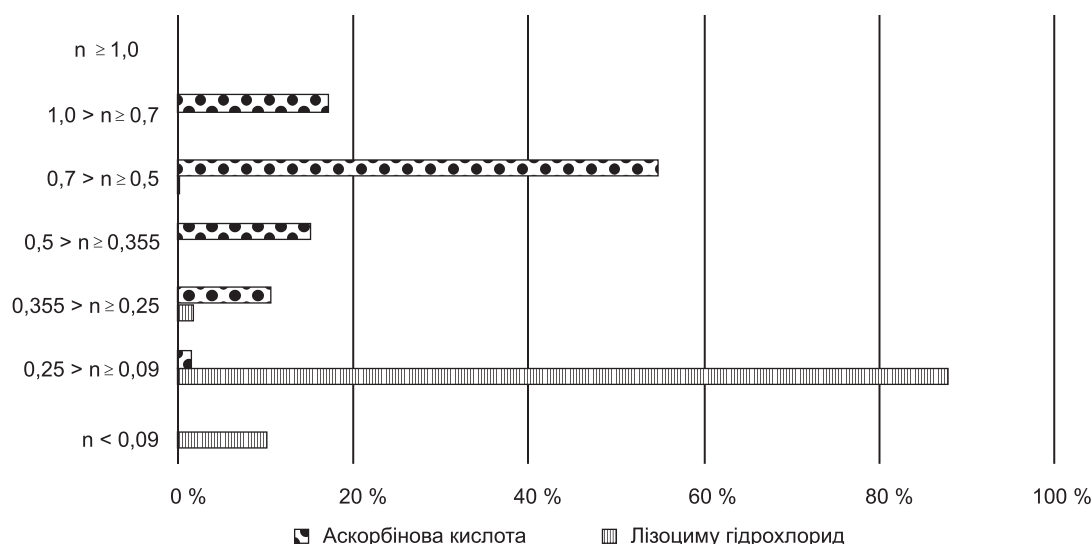


Рис. 3. Фракційний склад АФІ: n – розмір частинок субстанцій, мм

Полідисперсність суміші АФІ підтвердив і ситовий аналіз: основну фракцію лізоциму гідрохлориду складають частинки, розмір (n , мм) яких знаходиться у межах $0,25 > n \geq 0,09$, а аскорбінової кислоти – $0,7 > n \geq 0,5$ (рис. 3). Ґрунтуючись на отриманих результатах, попередньо можна говорити про недостатню плинність субстанції лізоциму гідрохлориду.

Результати дослідження фармакотехнологічних властивостей АФІ представлені у табл. 1.

Як видно з табл. 1, визначення часу витікання аскорбінової кислоти проводили методом нерухокої лійки, оскільки субстанція мала добру текучість. Навпаки, дослідження цього показника для лізоциму гідрохлориду проводили з використанням вібропристрою, оскільки порошок зависав у лійці і не висипався. За кутом природного укусу текучість порошку аскорбінової кислоти характеризується як задовільна як за шкалою транспорту, так і за розрахунком $\tan(\alpha)$. Вимі-

рювання кута природного укусу лізоциму гідрохлориду здійснювали лише за допомогою транспорту, оскільки при висипанні порошку з лійки не вдавалось отримати симетричний конус, що є вимогою для визначення кута за допомогою $\tan(\alpha)$ [3]; за кутом природного укусу текучість порошку даного АФІ є допустимою. Висновки щодо текучості АФІ також підтверджуються розрахунком показником стисливості (англ. Compressibility Index; надалі CI) та коефіцієнтом Гауснера (англ. Hausner Ratio; надалі HR): текучість аскорбінової кислоти є задовільною (CI = 19 %, HR = 1,24), а текучість лізоциму гідрохлориду – допустимою (CI = 24 %, HR = 1,32) [3].

Отже, на підставі проведених досліджень та їх результатів можна попередньо стверджувати, що лізоциму гідрохлорид раціонально вводити до складу гумок жувальних лікувальних «Лізодент С» з використанням технології попередньої грануляції, а ас-

Таблиця 1

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АФІ

Фармакотехнологічні показники	Результати	
	аскорбінова кислота	лізоциму гідрохлорид
Плинність, с/100 г зразка	7,90 ± 1,09	22,46 ± 5,22 (з використанням вібропристрою)
Кут природного укусу $\tan(\alpha)$, град. транспорту, град.	35,75 ± 0,74	-
	37,60 ± 0,68	42,80 ± 1,62
Насипний об'єм до усадки, V_0 , мл	167,1 ± 0,9	170,6 ± 0,5
Об'єм після усадки, V_{1250} , мл	134,5 ± 1,4	129,4 ± 0,5
Насипна густина до усадки, $\frac{m}{V_0}$, г/мл	0,902 ± 0,013	0,586 ± 0,002
Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$ або $\frac{m}{V_{2500}}$, г/мл	1,120 ± 0,013	0,773 ± 0,003
Показник стисливості, %	19	24
Коефіцієнт Гауснера	1,24	1,32

Примітка: $n = 5$, $P = 95$ %.

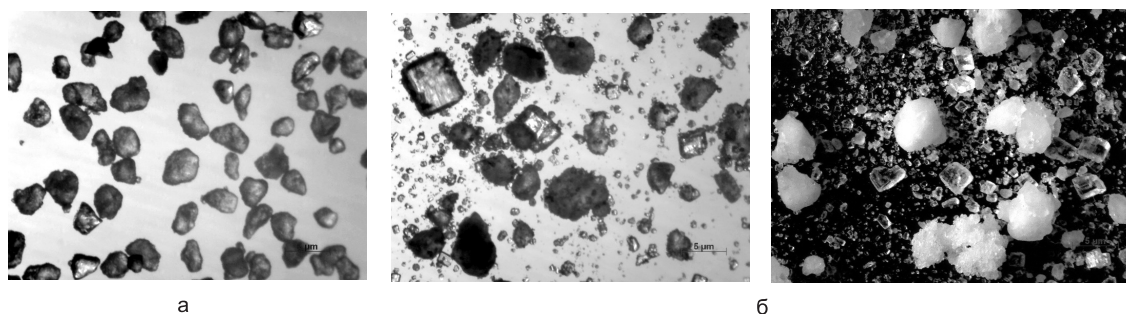


Рис. 4. Кристалографічний аналіз: а) композиції НіГ марки PWD-01; б) суміші АФІ з НіГ

корбінову кислоту – шляхом преміксингу для недопущення окиснення субстанції при контакті зі зволожувачем.

Основною допоміжною речовиною, що використовується у виробництві ГЖЛ та забезпечує технологічні та споживчі показники, є жувальна основа Health in Gum® марки PWD-01, яка за вимогами щодо цієї лікарської форми повинна складати не менше 80 % від загальної маси гумки [13, 14]. Тому для остаточного встановлення способу введення АФІ до складу пресованих гумок жувальних лікувальних нами також були досліджені фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості композиції НіГ марки PWD-01.

На рис. 4 представлено мікроскопічний аналіз жувальної основи та її суміш з досліджуваними АФІ.

Згідно з рис. 4 жувальна основа представляє собою білі гранули округлої форми; фактор форми знаходиться в межах 0,82-0,95. Основна фракція частинок має лінійний розмір у межах 4,5-5,5 мкм. Суміш АФІ з НіГ являє собою полідисперсну систему з різними за формою частинками, що не дозволить отримати однорідну таблеткову масу та призведе до її розшарування у процесі пресування ГЖЛ.

Це також підтвердив ситовий аналіз, результати якого представлені на рис. 5.

Згідно з отриманими результатами (рис. 5) основну фракцію НіГ марки PWD-01 складають частинки розміром $1,0 > n \geq 0,7$. Це передбачає, що лише за умови змішування жувальної основи та аскорбінової кислоти можна досягти однорідної системи, оскільки цей АФІ за розміром частинок має наближені значення до розміру частинок НіГ. Змішування жувальної основи з двома АФІ не дозволить отримати однорідну систему та досягти рівномірного розподілу лізоциму гідрохлориду у всій масі жувальної гумки. Отже, отримані результати підтверджують попередній висновок про неможливість безпосереднього введення порошку лізоциму гідрохлориду у таблеткову масу жувальної гумки та отримання твердої лікарської форми методом прямого пресування.

При дослідженні вологосорбційної здатності НіГ марки PWD-01 при різній відносній вологості виявлено специфічну поведінку композиції, що можна пов'язати з наявністю у складі основи синтетичного еластомера [18]. Результати представлені на рис. 6.

Як видно з рис. 6, впродовж 7 год спостереження не відбувались значні зміни у масі зразка – при відносній вологості 40, 60 та 75 % маса збільшувалась на 0,10, 0,40 і 1,70 % відповідно, тобто жувальна основа у зазначений термін характеризується як

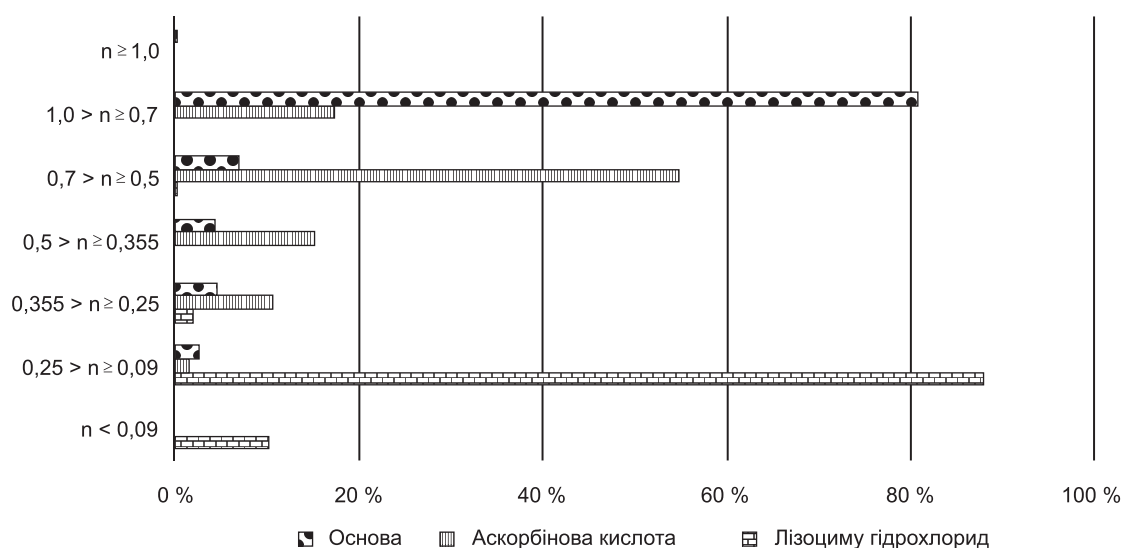


Рис. 5. Фракційний склад АФІ та композиції НіГ марки PWD-01: n – розмір частинок субстанції, мм

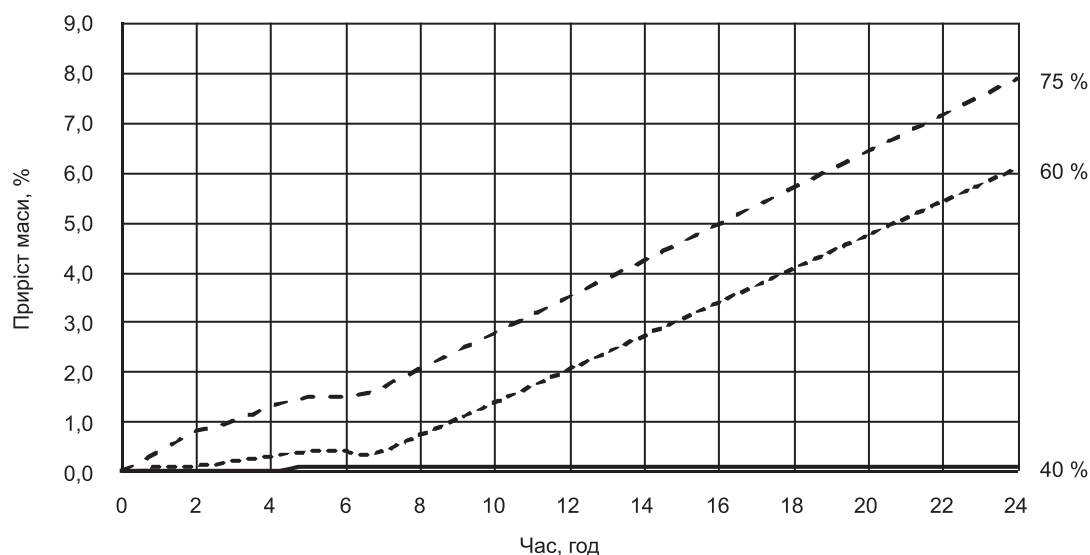


Рис. 6. Вологопоглинання композиції HiG PWD-01

негіроскопічна. Але через 24 год експерименту при значеннях відносної вологості 60 і 75 % спостерігався значний стрибок у прирості маси жувальної основи до 6,09 та 7,88 % відповідно. Тобто, можна зробити висновок, що жувальна основа проявляє стійкість щодо дії водяних парів навколишнього середовища. Тривалий вплив підвищеної вологості, очевидно, поступово призводить до розм'якшення жорсткої структури еластомера, що з певного моменту часу обумовлює різке зростання вологосорбційної активності. Своєю чергою, такі зміни можуть спричинити у подальшому появу липкості гумки, що негативно позначиться на процесі отримання твердої лікарської форми та її вживанні. Отже, дані свідчать, що при підвищених значеннях відносної вологості середовища композиція HiG марки PWD-01 є гігроскопічною, що також вимагає використання вологопоглинаючих агентів при розробці складу ГЖЛ «Лізодент С».

Крім того, лише за умов створення 40 % відносної вологості навколишнього середовища, при якій не відбуваються зміни у структурі гумки, можна отримати якісну продукцію.

У табл. 2 представлені результати фармакотехнологічних досліджень композиції HiG PWD-01.

Згідно з результатами табл. 2 жувальна основа має хорошу текучість, що підтверджується значеннями кута природного укусу, показника стисливості та коефіцієнта Гауснера. Ці експериментальні дані підтверджують той факт, що композиція Health in Gum® призначена саме для отримання ГЖЛ методом прямого пресування [9, 13, 14].

Таким чином, враховуючи полідисперсність досліджуваної системи та незадовільні фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості лізоциму гідрохлориду, головним завданням при розробці гумок жувальних лікувальних «Лізодент С» є досягнення одно-

Таблиця 2

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЖУВАЛЬНОЇ ОСНОВИ HiG МАРКИ PWD-01

Фармакотехнологічні показники	Результати
Плинність, с/100 г зразка	7,45 ± 0,38
Кут природного укусу $\tan(\alpha)$, град.	29,26 ± 1,61
транспортир, град.	30,00 ± 2,91
Насипний об'єм до усадки, V_0 , мл	155,9 ± 0,3
Об'єм після усадки, V_{2500} , мл	135,8 ± 0,3
Здатність до усадки, $V_{10}-V_{500}$, мл	9,0 ± 0,3
Насипна густина до усадки, $\frac{m}{V_0}$, г/мл	0,642 ± 0,001
Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$ або $\frac{m}{V_{2500}}$, г/мл	0,737 ± 0,002
Показник стисливості, %	13
Коефіцієнт Гауснера	1,15

Примітка: n = 5, P = 95 %.

рідності та рівномірності розподілу АФІ у таблеткової суміші з метою отримання якісної пресованої твердої лікарської форми.

ВИСНОВКИ

1. Шляхом проведення фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень АФІ і жувальної основи та їх суміші встановлено задовільну текучість для аскорбінової кислоти, допустиму для лізоциму гідрохлориду та хорошу для композиції НіГ PWD-01.
2. На підставі результатів вологосорбційної здатності субстанцій доведено негігроскопічність аскорбінової кислоти та гігроскопічність лізоциму гідрохлориду і жувальної основи у випадку підвищеної відносної вологості повітря (60 та 75 %). Це вимагає

введення у склад гумки вологопоглинаючих агентів або створення відповідних умов при виробництві ГЖЛ, а саме відносної вологості навколишнього середовища, що не перевищує 40 %.

3. Отже, на підставі проведених досліджень визначено, що лізоциму гідрохлорид раціонально вводити до складу гумок жувальних лікувальних з використанням технології попередньої грануляції, а аскорбінову кислоту – шляхом преміксингу з гранулятом лізоциму і гумовою основою для уникнення окиснення субстанції при контакті зі зволожувачем. Передбачається, що запропонований підхід забезпечить оптимальні технологічні властивості таблеткової маси та сприятиме отриманню однорідної гумки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Aslani, A. Medicated chewing gum, a novel drug delivery system / A. Aslani, F. Rostami // *J. Res. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 20 (4). – P. 403–411.
2. Medicated chewing gum – a novel drug delivery for Systematic and targeted drug delivery system / K. Ezhumalai et al. // *Intern. J. of Pharmacy and Technol.* – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 725–744.
3. Державна фармакопея України : в 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
4. United States Pharmacopeia and National Formulary USP 30-NF 25; The United States Pharmacopeial Convention, Inc. : Rockville, MD, 2007. – P. 2751.
5. General Monograph on Dosage Forms. Chewing gums, Medicated. In *European Pharmacopoeia*, 6th ed.; European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe : Strasbourg, France, 2008. – P. 719.
6. Маслій, Ю. С. Маркетинговий аналіз асортименту лікувальних жувальних гумок на сучасному фармацевтичному ринку / Ю. С. Маслій, О. А. Рубан, А. Б. Ольховська // *Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* – 2017. – Вип. 27. – С. 286–298.
7. Орехова, Л. Ю. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии / Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева, Ю. С. Бурлакова // *Пародонтол.* – 2016. – № 1. – С. 34–39.
8. Surana, A. S. Chewing gum : A friendly oral mucosal drug delivery system / A. S. Surana // *Intern. J. of Pharm. Sci. Rev. and Res.* – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 68–71.
9. Ruban, O. A. Technological peculiarities for obtaining of medicated chewing gums / O. A. Ruban, Ju. S. Masliy // *News of Pharmacy.* – 2014. – Vol. 4, № 80. – P. 32–34. <https://doi.org/10.24959/nphj.14.2005>
10. Микробиология полости рта и ее роль в развитии стоматологических заболеваний : монография / В. С. Крамарь, С. В. Дмитриенко, Т. Н. Климова и др. – Волгоград : ООО «Бланк», 2010. – 250 с.
11. Дослідження з метою розробки м'якої лікарської форми з лізоцимом для застосування у стоматології / О. А. Рубан, Акрам Ель Гуедрор, Ю. С. Маслій, Н. С. Кавушевська // *Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.* – 2014. – Вип. 23, кн. 4. – С. 373–380.
12. Витамин С (Аскорбиновая кислота). [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.calorizator.ru/vitamin/c>
13. Cafosa Health Решения на базе жевательной резинки для здоровья и хорошего самочувствия. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : www.cafosa.com or www.healthgum.com
14. Belmar, J. Eye on Excipients. Health in Gum by Cafosa, Barcelona, Spain / J. Belmar, Marc Ribé // As appeared in *Tablets & Capsules.* – 2013. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : www.tabletscapsules.com
15. Сліпченко, Г. Д. Комплексна оцінка реологічних властивостей подрібненої сировини шоломниці байкальської / Г. Д. Сліпченко // *Фармац. журн.* – 2012. – № 5. – С. 58–62.
16. Технологія ліків промислового виробництва : підручник для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
17. ДСН 3.3.6.042-99. Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень.
18. Phase Transitions and Hygroscopicity in Chewing Gum Manufacture : Chapter from book "Food Engineering: Integrated Approaches" / J. Welti-Chanes, F. Vergara-Balderas, E. Pérez. – USA : Springer Science+Business Media, 2008. – P. 139–153.

REFERENCES

1. Aslani, A., Rostami, F. (2015). Medicated chewing gum, a novel drug delivery system. *J. Res. Med. Sci.*, 20 (4), 403–411.
2. Ezhumalai, K., Ilavarasan, P., Rajalakshmi, A. N., Sathiyaraj, U., Murali Mugundhan, R. (2011). Medicated chewing gum- A novel drug delivery technique for systemic and targeted drug delivery. *IJPT*, 3 (1), 725–744.
3. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*: (2015). Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". Kharkiv : Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 1, 1128.
4. *United States Pharmacopeia and National Formulary USP 30-NF 25* (2007). The United States Pharmacopeial Convention, Inc. : Rockville, MD, 2751.
5. *General Monograph on Dosage Forms. Chewing gums, Medicated.* In *European Pharmacopoeia*, 6th ed. (2008). European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe: Strasbourg, France, 719.
6. Masliy, Yu. S., Ruban, O. A., Olkhovska, A. B. (2017). *Zbirnyk nauovykh. prats spivrob. NMAPO im. P. L. Shupyka*, 27, 286–298.
7. Orehova, L. Yu., Kudryavceva, T. V., Burlakova, Yu. S. (2016). *Parodontologija*, 1, 34–39.
8. Surana, A. S. (2010). Chewing gum : A friendly oral mucosal drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4 (2), 68–71.
9. Ruban, O., & Masliy, Y. (2014). Technological peculiarities for obtaining of medicated chewing gums. *Visnik Farmacii*, 4 (80), 32–34. <https://doi.org/10.24959/nphj.14.2005>

10. Kramar, V. S., Dmitrienko, S. V., Klimova, T. N., Kramar, V. O., Matisova, E. V. (2010). *Mikroekologiya polosti rta i ee rol v razvitii stomatologicheskikh zabolevaniy : monografiya*. Volgograd: OOO "Blank", 250.
11. Ruban, O. A., Akram El Huedror, Maslii, Yu. S., Kavushevska, N. S. (2014). *Zbirnyk nauovykh. prats spivrob. NMAPO im. P. L. Shupyka, 23 (4)*, 373–380.
12. *Vitamin C (Askorbinovaya kislota)*. (n.d.). Available at : <http://www.calorizator.ru/vitamin/c>.
13. *Cafosa Health Resheniya na baze zhevatelynoy rezinki dlya zdorovya i horoshego samochuvstviya*. (n.d.). Available at : www.cafosa.com or www.healthgum.com.
14. Belmar, J., Ribé, M. (2013). Eye on Excipients. Health in Gum by Cafosa, Barcelona, Spain. *As appeared in Tablets & Capsules*. Available at : www.tabletscapsulea.com.
15. Slipchenko, H. D. (2012). *Farmatsevtichnyi zhurnal, 5*, 58–62.
16. Chuieshov, V. I., Hladukh, Ye. V., Saiko, I. V. (2012). *Tekhnologiya likiv promyslovoho vyrobnytstva pidruchnyk*. (Vols. 1–2; Vol. 1). Kharkiv : NFAU: Oryhinal, 694.
17. *DSN 3.3.6.042-99*. (n.d.). Sanitarni normy mikroklimatu vyrobnychkykh prymishchen.
18. Welty-Chanes, J., Vergara-Balderas, F., Pérez, E. (2008). *Phase Transitions and Hygroscopicity in Chewing Gum Manufacture: Chapter from book "Food Engineering: Integrated Approaches"*. USA: Springer Science+Business Media, 139–153.

Відомості про авторів:

Маслій Ю. С., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: julia.masliy@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8968-0262>

Рубан О. А., д-р фармацевт. наук, професор, завідувач кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <http://0000-0002-2456-8210>

Колісник Т. С., здобувач кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: kolisnyktyana@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-0360>

Ляпунова О. О., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри промислової фармації, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: ksalex@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4760-7024>

Information about authors:

Maslii Yu, Candidate of Pharmaceutical Sciences, assistant professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: julia.masliy@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8968-0262>

Ruban O., Doctor of Pharmacy, professor, head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: ztl@ukrfa.kharkov.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Kolisnyk T., PhD student at the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy.

E-mail: kolisnyktyana@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-0360>

Liapunova O., Candidate of Pharmaceutical Sciences, assistant professor of the Department of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: ksalex@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4760-7024>

E-mail: ksalex@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4760-7024>

Сведения об авторах:

Маслий Ю. С., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: julia.masliy@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8968-0262>

Рубан О. А., д-р фармацевт. наук, профессор, заведующая кафедрой заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет. E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <http://0000-0002-2456-8210>

E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <http://0000-0002-2456-8210>

Колісник Т. С., соискатель кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: kolisnyktyana@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-0360>

Ляпунова О. А., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: ksalex@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4760-7024>

Надійшла до редакції 22.05.2019 р.