

Т. Д. Синева, Т. С. Потехина, И. Г. Витенберг

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАЧЕСТВА СИРОПА СОРБИТА КАК ДИСПЕРСИОННОЙ СРЕДЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия

Проведены исследования по стандартизации качества субстанции и сиропа сорбита с целью дальнейшего их использования в технологии лекарственных препаратов для детей младшего возраста. Определены физико-химические показатели качества субстанции пищевого порошкообразного и химически чистого сорбита. Разработана технология сиропа сорбита и установлены его физико-химические и технологические показатели. Проведено сравнение воспроизводимости рефрактометрической и спектрофотометрической методик количественного определения сорбита в сиропе. Оценена микробиологическая чистота субстанции и сиропа сорбита. Предложены методы по деконтаминации субстанции и стерилизации сиропа.

Сиропы считаются лекарственной формой, перспективной для педиатрической практики. Однако сахаросодержащие сиропы могут способствовать развитию кариеса, появлению кандидозов и дерматитов, а также влиять на микробную контаминацию лекарственных препаратов. Сорбит имеет определенные преимущества перед другими углеводами в фармакологическом, технологическом и микробиологическом аспектах [1]. Сорбит разрешен к применению во многих странах как пищевой продукт или пищевая добавка, он применяется как заменитель сахарозы и относится к группе подслащивающих веществ [2]. Фармакопейные статьи на сорбит и раствор сорбита различных концентраций имеются в ряде зарубежных фармакопей [3 – 5]. ГФ XI [6] сорбит разрешен для использования в качестве вспомогательного вещества для ряда лекарственных форм, в том числе для внутреннего применения. В задачи исследования входили оценка физико-химических показателей качества различных серий субстанции сорбита, разработка технологии сиропа сорбита и стандартизация его физико-химических и технологических показателей с целью дальнейшего использования в качестве дисперсионной среды лекарственных препаратов для детей младшего возраста. В связи с нежелательностью добавления в детские препараты консервантов особое внимание было уделено микробиологической чистоте.

### *Экспериментальная часть*

Физико-химические показатели качества субстанции сорбита представлены в табл. 1. Нами исследованы три серии сорбита пищевого порошкообразного [7] и одна серия химически чистого сорбита [8]. Установлено, что субстанции всех серий удовлетворяли требованиям по основным показателям, представленным в табл. 1. Таким образом, качество субстанции не зависит от серии, поэтому для приготовления сиропа может быть использован как химически чистый, так и пищевой порошкообразный сорбит.

**Технология сиропа сорбита.** Согласно ГФ X [9], Британской фармакопее [3] и Европейской фармакопее [4] изготовление сиропов, в том числе сиропа сахарного, регламентировано методом по массе. Американской фармакопеей [5] для сиропа сахарного и в отечественной литературе для изготовления ряда вкусовых и лекарственных сиропов [10] предлагается использовать массо-объемный метод. Сироп сорбита можно также приготовить способом по массе. Однако вследствие хорошей растворимости сорбита в воде (1:1), нами предлагается готовить его концентрированный раствор массо-объемным методом. Так как субстанция сорбита имеет большую насыпную массу, приготовление его концентрированных растворов в мерной посуде затруднено. В связи с этим нами экспериментально определен коэффициент увеличения объема. Коэффициент увеличения объема рассчитывали по разнице объемов (мл) растворителя (воды очищенной) и раствора, полученного после растворения 1 г субстанции (табл. 1). Следует отметить, что, в отличие от сахарного, сироп сорбита даже при длительном кипячении не желтеет (не происходит его карамелизация) и не образуется пены.

**Определение физико-химических характеристик сиропа сорбита 64 %** проводили по соответствующим методикам ГФ XI [6]: плотность — с помощью пикнометра, вязкость — на ротационном вискозиметре “Реотест-2”, показатель преломления — на рефрактометре “RL-3”, значение pH среды — на потенциометре “pH-121”, оптическую плотность раствора — на спектрофотометре “СФ-56” (табл. 2). Статистическую обработку результатов проводили по методике ГФ XI [6] на ПЭВМ, используя пакет STATISTICA.

Количественное определение сорбита в сиропе (табл. 2) проводили рефрактометрическим и спектрофотометрическим методами. В результате проведенных рефрактометрических определений установлена линейная зависимость показателя преломления рас-

## Физико-химические и микробиологические показатели качества химически чистого и пищевого порошкообразного сорбита

Показатель	Метод	Норма
Описание	Визуальный	Белый зернистый или кристаллический порошок
Растворимость	ГФ XI, вып. 1, с. 175	Очень легко растворим в воде очищенной
Подлинность	Качественная реакция	Присутствие (на фильтровальной бумаге с раствором меди сульфата и раствором натра едкого сине-фиолетовое окрашивание)
Удельное вращение	ГФ XI, вып. 1, с. 30	От — 1,5 до — 2,5° (20 % раствор в воде очищенной)
Прозрачность раствора	ГФ XI, вып. 1, с. 198	Раствор в воде очищенной (1:5) должен выдерживать сравнение с эталонным раствором II
Цветность	ГФ XI, вып. 1, с. 194	Раствор в воде очищенной (1:5) должен быть бесцветным
Кислотность	ФС 42-2660-89	Не более 0,04 %
Потеря в массе при высушивании	ГФ XI, вып. 1, с.285	Не более 0,7 %
Редуцирующие сахара	ФС 42-2660-89	Не более 0,05 %
Тяжелые металлы	ФС 42-2660-89	Не более 0,001 %
Хлориды	ФС 42-2660-89	Не более 0,01 %
Сульфаты	ФС 42-2660-89	Не более 0,01 %
Коэффициент увеличения объема	Расчетный (по разнице объемов воды очищенной и раствора, полученного после растворения 1 г субстанции)	0,64 ± 0,01 мл/г (ε = 1,38 %)
Тонкослойная хроматография (ТСХ)	ГФ XI, вып 1, с. 102	Значение $R_f = 0,30 - 0,32$ . Желтое пятно на розовом фоне. Система растворителей: концентрированный раствор аммиака — этанол — вода (2:40:10). Пластинки “Сорбфил”. Проявитель пятен раствор калия перманганата
Показатель преломления	ГФ XI, вып 1, с. 29	Показатель преломления 5 % раствора в воде очищенной — 1,3405 – 1,3415
Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып. 2, с. 193 Изменение № 3 к статье ГФ XI “Методы микробиологического контроля лекарственных средств”	Категория 4.2

## Физико-химические, технологические и микробиологические характеристики сиропа сорбита 64 %

Показатель	Метод	Норма
Описание (внешний вид, цвет, запах, вкус)	Визуальный органолептический	Бесцветная прозрачная вязкая жидкость без запаха, сладкого вкуса
Подлинность	Качественная реакция	Присутствие (на фильтровальной бумаге с раствором меди сульфата и раствором натра едкого — сине-фиолетовое окрашивание)
Значение рН среды	ГФ XI, вып. 1, с. 113 (потенциометрически)	От 5,0 до 7,0
Плотность	ГФ XI, вып. 1, с. 24	1,2850 ± 0,01 г/см <sup>3</sup> (ε = 0,8 %)
Вязкость	ГФ XI, вып. 1, с. 90	11,7 · 10 <sup>3</sup> Па · с (ε = 4,46 %)
Показатель преломления	ГФ XI, вып. 1, с. 29	1,4246 ± 0,0003 (ε = 0,02 %)
Оптическая плотность	ГФ XI, вып. 1, с. 33	Оптическая плотность окрашенного в синий цвет комплекса сорбита с меди сульфатом в щелочной среде при длине волны 660 нм — 0,7310 – 0,7350
Тонкослойная хроматография (ТСХ)	ГФ XI, вып. 1, с. 102	Значение $R_f = 0,30 - 0,32$ . Система растворителей: концентрированный раствор аммиака — этанол — вода (2:40:10), пластинки “Сорбфил”, проявитель пятен раствор калия перманганата
Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып. 2, с. 193 Изменение № 3 к статье ГФ XI “Методы микробиологического контроля лекарственных средств”	Категория 3А
Стерильность (для изготовления лекарственных препаратов для новорожденных детей)	ГФ XI, вып. 2, с. 187	Стерильность

Сравнение воспроизводимости спектрофотометрической и рефрактометрической методик анализа сорбита в сиропе

Метод	C, %	f	X	S <sup>2</sup>	S	P, %	t <sub>T</sub>	ε, %	FT	FB
Спектрофотометрический	63,66	5	63,730	0,00237	0,0486	95	2,57	0,25	5,05	1,42
	63,68									
	63,72									
	63,76									
	63,80									
Рефрактометрический	63,86	5	63,895	0,00167	0,0408	95	2,57	0,21	5,05	1,42
	63,86									
	63,88									
	64,90									
	63,90									
63,97										

Микробиологические показатели качества субстанции и сиропа сорбита

% п/п	Анализируемый образец	Микробиологическая чистота, КОЕ/г			
		до деконтаминации		после деконтаминации	
		бактерий	грибов	бактерий	грибов
<b>1. Субстанция сорбита</b>					
1.1	Сорбит пищевой порошкообразный	70	20	< 10	< 10
		150	30	< 10	< 10
		10	< 10	< 10	< 10
1.2	Сорбит химически чистый	10	< 10	< 10	< 10
		20	< 10	< 10	< 10
		40	< 10	< 10	< 10
<b>2. Сироп сорбита</b>					
2.1	Сироп сорбита, приготовленный из деконтаминированной субстанции			< 10	< 10
				< 10	< 10
2.2	Сироп сорбита термически простерилизованный паровым методом			стерильно	
2.3	Сироп сорбита после стерилизующей фильтрации			стерильно	

твор сорбита в интервале концентраций от 1 до 64 %. Фактор показателя преломления, определенный нами экспериментально, составляет 0,001433 ( $\epsilon = \pm 3,5\%$ ). Спектрофотометрическое определение основано на образовании окрашенного в синий цвет комплекса сорбита с меди сульфатом в щелочной среде и наличии его характерного максимума поглощения при длине волны 660 нм [11]. Было проведено сравнение воспроизводимости указанных методик по методу ГФ XI [6]. Для этого вычисляли критерий Фишера ( $F_B$ ) и сравнивали его с табличным значением ( $F_T$ ) (табл. 3). Так как вычисленное значение меньше табличного, то воспроизводимость рефрактометрического и спектрофотометрического методов (при  $p = 95\%$ ) можно считать одинаковой (табл. 3) и применять при необходимости любой из этих методов.

**Микробиологическую чистоту** субстанции и сиропа сорбита оценивали по методу ГФ XI [6]. Установлено, что микробиологическая чистота различных партий субстанции сорбита находится в пределах: от 10 до 150 клеток бактерий и от 10 до 30 грибов колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г (табл. 4). Посколь-

ку в дальнейшем предполагается использовать субстанцию и сироп сорбита в технологии лекарственных препаратов для детей первого года жизни, нами были изучены возможности повышения их микробиологической чистоты. Для этого были использованы три способа: деконтаминация субстанции, стерилизация сиропа термическим методом или стерилизующей фильтрацией.

Одним из способов снижения численности жизнеспособных клеток микроорганизмов в объекте является УФ-обработка. Для деконтаминации субстанции нами был использован лучевой метод, описанный в литературе как способ снижения численности жизнеспособных микроорганизмов для ряда лекарственных средств, сырья и вспомогательных материалов [12, 13, 14]. Микробиологическая чистота субстанции после УФ-облучения и сиропов, приготовленных из нее, составила менее 10 клеток бактерий и грибов в 1 г (табл. 4). Для изучения возможного влияния облучения на субстанцию из деконтаминированной субстанции были приготовлены сиропы и оценено их качество. В результате спектрофотометрических определе-

ний (условия проведения указаны в табл. 2) установлено, что неизменными остались как характерный максимум поглощения комплекса (при длине волны 660 нм), так и оптическая плотность сиропа (0,7310 – 0,7350). Методом ТСХ по методике ГФ XI [6] (условия проведения указаны в табл. 2) не обнаружено дополнительных пятен и изменения значения  $R_f$ , что свидетельствует об отсутствии продуктов деструкции сорбита.

Термическую стерилизацию сиропа проводили в паровом стерилизаторе (при избыточном давлении 0,11 МПа и температуре 120 °С) [6]. Стерилизующую фильтрацию [6] проводили на установке фирмы “Millpore” (через нитратцеллюлозные фильтры с диаметром пор 0,22 мкм). Стерильность сиропов контролировали по методикам ГФ XI [6] путем посева на среды (тиогликолевую и Сабуро). Посевы культивировали в течение 14 сут (сиропа после термической стерилизации) и 7 сут (фильтраты после бактериальной фильтрации). Признаков микробного роста на указанных средах не обнаружено, что свидетельствует об их стерильности (табл. 4).

Было установлено, что термическая стерилизация и стерилизующая фильтрация не повлияли на качество сиропов — без изменений остались все физико-химические и технологические показатели, представленные в табл. 2. В результате ТСХ-исследований (условия проведения указаны в табл. 2) показана неизменность значения  $R_f$  ( $R_f = 0,30 - 0,32$ ) для свежеприготовленных, стерильных и стерильных сиропов после 30 сут их хранения. На хроматограммах не обнаружено дополнительных пятен, что свидетельствует об отсутствии продуктов разложения сорбита, обнаруживаемых методом ТСХ.

Таким образом, показано, что метод деконтаминации может быть использован для повышения микро-

биологической чистоты субстанции, а термическая стерилизация и бактериальная фильтрация — для получения стерильного сиропа, используемых в дальнейшем в технологии лекарственных форм для новорожденных детей. Следует отметить, что сахарный сироп не подлежит как паровой стерилизации (из-за термической неустойчивости), так и стерилизующей фильтрации (из-за значительной вязкости).

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. Г. Вереникина, В. В. Заруцкий, *Хим.-фарм. производство (Обзорная информация)*, ВНИИСЭНТИ Минмедпрома СССР, Москва (1991), Вып. 1.
2. А. С. Булдаков, *Пищевые добавки*, Справочник, Ut, С.-Пб. (1996), сс. 68 – 69, 149.
3. *British Pharmacopoeia (2004)*, Addendum 2005, Art. Syrups — Electronic complete, Ed. CD, London, The stationary office copyright (2005).
4. *European Pharmacopoeia*, 4-th Td. (2004) (version 4.8. CD), pp. 4800 – 4801.
5. *United States Pharmacopoeia*, 28, 23 The National Formulary, Twinbrook Parkway, Rochville (2005), pp. 1795, 3085, 3086, 3097.
6. *Государственная фармакопея СССР*, МЗ СССР, Медицина, Москва (1987), Вып. 1, сс. 24, 33, 87, 102, 113, 199 и (1990), Вып. 2, сс. 20, 23, 155, 160, 187, 193.
7. ТУ-64-17-86 “Сорбит пищевой порошкообразный”.
8. ФС 42-2660-89 “Д-сорбит”.
9. *Государственная фармакопея СССР*, 10-е изд., Медгиз, Москва (1968), сс. 624, 625.
10. А. И. Бондаренко, *Фармация*, № 6, 70 – 71 (1984).
11. ВФС 42-34-89 “Корибар-Д”.
12. Патент США № 9422 7959 (УФ-стерилизатор).
13. А. Д. Агеев, А. С. Арутюнов, П. П. Барашев, Е. А. Тырина, *Хим.-фарм. журн.*, **18**(2), 209 – 213 (1984).
14. В. В. Бочкарева, Е. П. Павлов, Т. Я. Кивман, *Хим.-фарм. журн.*, **22**(3), 26 – 30 (1988).

Поступила 05.10.06

## DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND STANDARDIZATION OF QUALITY OF SORBITOL SYRUP AS DISPERSION MEDIUM OF MEDICINAL PRODUCTS FOR CHILDREN

T. D. Sineva, T. S. Potekhina, and I. G. Vitenberg

St. Petersburg State Chemico-Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, Russia

Standardization of the quality of the parent substance of sorbitol and sorbitol syrup is described. Sorbitol syrup is intended for use in the production of medicines for children of younger age. Physicochemical characteristics of the food grade powder and chemical purity grade sorbitol have been studied. The technology of sorbitol syrup production is developed and the physicochemical and technological parameters of the product are determined. Repeatability of the refractometric and spectrophotometric techniques for the quantitative analysis of sorbitol in syrup has been checked. Microbiological cleanness of the parent substance and sorbitol syrup has been estimated. Methods for the microbiological decontamination of the parent substance and sterilization of syrup are proposed.