

## РАЗРАБОТВАНЕ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ С ПРИЯТНИ ОРГАНОЛЕПТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ, СЪДЪРЖАЩ АСЕТЫЛЦИСТЕИН

**Кр. Кафеджийски<sup>1</sup>, Е. Григоров<sup>2</sup> и Т. Веков<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>CTG Bulgaria Ltd – София

<sup>2</sup>Катедра "Фармацевтични науки и фармацевтичен мениджмънт", Факултет по фармация, МУ – Варна

<sup>3</sup>Катедра "Общественоздравни науки",

Факултет "Обществено здраве",

Медицински университет – Плевен

**Резюме.** Разработен е фармацевтичен състав на прах за перорален разтвор, съдържащ acetylcysteine, чрез прилагане на подходяща и ефективна комплексна система за маскиране на вкуса и мириса. Установен е фармацевтично приемлив стабилизатор – citric acid, и оптималната концентрация в условия на перорален воден разтвор – топла напитка. Успешно е приложен нов метод за маскиране на неприятния вкус и мирис на acetylcysteine и негови примеси чрез механично смесване на активното вещество с Kleptose Linecaps 17 в определено тегловно съотношение. Използвано е подходящо разреждащо вещество в продукта – polyol xylitol, който може да се използва и от диабетици.

**Ключови думи:** acetylcysteine; лекарствена форма за перорална употреба

## DEVELOPMENT OF A PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF POWDER FOR PERORAL SOLUTION CONTAINING ACETYLCYSTEINE

**K. Kafedzhiyski<sup>1</sup>, E. Grigorov<sup>2</sup> and T. Vekov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>CTG Bulgaria Ltd – София

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Sciences and Pharmaceutical Management, Pharmacy Faculty, Medical University of Varna

<sup>3</sup>Department of Public Health Sciences, Public Health Faculty, Medical University of Pleven

**Summary.** A pharmaceutical composition of powder for peroral solution has been developed containing acetylcysteine via the application of a suitable and effective complex system for taste and odor masking. It has been ascertained a pharmaceutically acceptable stabilizer – citric acid and the optimal concentration under the conditions of a peroral aqueous solution – hot drink, was developed. Successfully has been applied a new method for masking the unpleasant taste and odor of acetylcysteine and its impurities through me-

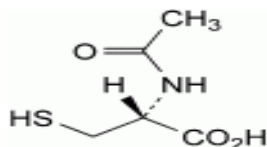
chanical mixture of the active substance with Kleptose Linecaps 17 in a defined weight ratio. It has been used a proper diluent in the product – polyol xylitol, which could be used as well by diabeticians.

**Key words:** *acetylcysteine; peroral solution drug form*

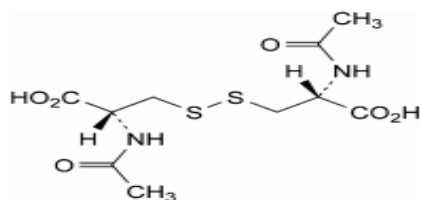
### Въведение

Ацетилцистеин представлява дериват на аминокиселината цистеин. Разкъсва дисулфидните мостове, свързващи мукополизахаридните влакна, и оказва деполимеризиращ ефект върху ДНК веригите в пурулентния бронхиален мукус, в резултат на което вискозитетът на бронхиалния секрет намалява, а възможността за неговото придвижване и евакуация от бронхиалното дърво и трахеята се увеличава. Пероралният прием на разтвора осигурява бърз муколитичен ефект [1].

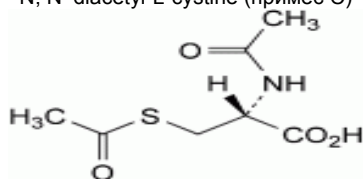
Търговски продукти на пазара в България и в Европа са популярните лекарства под формата на сашета – ACC acute 200, 600, powder for oral solution (Hexal AG), Flumucil 200 granules for oral solution, Flumucil 600 eff tablets, (Zambon S. A.). Разработването на подходящ състав, осигуряващ воден разтвор на ацетилцистеин, е свързано с решаване на два основни проблема: стабилизиране на ацетилцистеина, когато е в разтвор, и маскиране на неговия неприятен вкус и специфичен мирис.



Молекулата на ацетилцистеина съдържа тиолна група, която, както е известно от литературата, лесно се окислява до дисулфидни съединения [2, 3]. Така че основната реакция на разпадане на ацетилцистеина е окислението. Ацетилцистеинът може да се окисли до *N,N'*-diacetyl-L-cystine (примес C). Също така ацетилцистеинът може да претърпи *trans*acetylation reaction, в резултат на която се получава *N,S*-diacetyl-L-cysteine (примес D).



N, N'-diacetyl-L-cystine (примес C)



N, S-diacetyl-L-cysteine (примес D)

Във воден разтвор процесът на окисление протича с по-голяма скорост, поради което в редица търговски състави под формата на готов разтвор са включени стабилизатори – преди всичко edetate disodium или ascorbic acid. Тъй като използването на edetate disodium може да причини нежелани лекарствени реакции, за предпочитане е да се използват антиоксиданти като ascorbic acid, citric acid, fumaric acid. В начина на приложение на acetylcysteine 200, 600 mg powder for oral solution е предписано съдържанието на сашето да се разтваря в гореща вода 50°-60° C, което е също предпоставка за ускоряване на процеса на окисление на ацетилцистеина. Топлинната обработка също води до transacetylation reaction, формираща N,S-diacetyl-L-cysteine (примес D).

Ацетилцистеинът притежава много неприятен вкус и мирис, причиняващ даже повдигане, гадене и повръщане, и разработването на лекарствен продукт под формата на перорален разтвор изисква прилагането на комплексен метод за маскиране на вкуса и мириса. Разпадните продукти и сродните вещества на ацетилцистеина, макар и в минимални съдържания, притежават в по-голяма степен тези нежелани свойства – вкус и мирис на сярата. Така че стабилизирането на молекулата ацетилцистеин косвено повлиява неговия вкус и мирис [4].

За целта бяха предприети изследвания, които да установят оптималното съдържание на citric acid в продукта от гледна точка на стабилизиране на ацетилцистеина в приготвения перорален

разтвор и да определят необходимите съставки на продукта за маскиране вкуса и мириса на активното вещество.

#### **Материал и методи**

Acetylcysteine – Moehs Iberica S. L., Spain;

Citric acid anhydrous – Jungbunzlauer, Austria AG;

Xylitol (Xylosorb 200 DC);

Maltodextrin (Kleptose Linecaps 17) – Roquette, France.

Определянето на съдържанието на сродни вещества на ацетилцистеина се извършва съгласно Ph. Eur., 2.2.29., “Течна хроматография”.

Хроматографска система:

- Сравнителни вещества: acetylcysteine – сравнително вещество Ph. Eur.
- Течен хроматограф с UV детектор с променлива дължина на вълната.
- Колоната от неръждаема стомана с дължина 250 mm и вътрешен диаметър 4.6 mm.
- Пълнеж от octadecylsilyl silica gel (RP-18) с големина на частиците 5  $\mu$ m.

Подвижна фаза: 10 обема метанол и 90 обема разтвор на амониев сулфат (0.5% т/о), съдържащ 0.02 mol/l натриев октансулфонат и 1.0 ml триетиламин с рН  $2 \pm 0.05$ . рН на разтвора се довежда до 2 с помощта на хлороводородната киселина (2 mol/l).

Хроматографски условия:

- Скорост на потока: 1 ml/min
- Температура на колоната: 25° C
- Аналитична дължина на вълната: 214 nm
- Време на хроматографиране: около 15 min
- Обем на въвеждане: 20  $\mu$ l.

#### **Резултати**

Приготвени са поредица от лабораторни партии под формата на *директни смеси* с цел установяване оптималното съдържание на citric acid в продукта от гледна точка на стабилизиране на ацетилцистеина в приготвения перорален раз-

твор, тоест максимално запазване съдържанието на ацетилцистеин в приготвената доза. Стабилизиращият ефект на citric acid се оценява, като проба-саше от всяка партида се разтваря при едни и същи условия – вода 150 ml и температура 50° C. Температурата се поддържа постоянна в продължение на 60 min, като през определени интервали от време се анализира съдържанието на acetylcysteine в разтвора. Всяка партида е изпитана трикратно. Средните данни са представени в табл. 2 и фиг. 1.

**Таблица 1. Състави на лабораторните партиди с различно съдържание на citric acid**

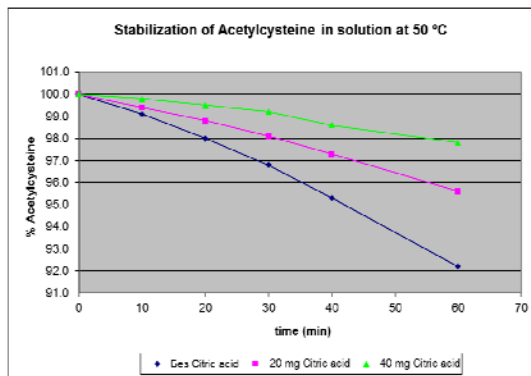
Имена на съставките	Количество mg/sachet		
	Batch No AC200 01	Batch No AC200 02	Batch No AC200 03
Acetylcysteine	200.0	200.0	200.0
Xylosorb 200 DC	1940.0	1940.0	1940.0
Citric acid anhydrous	-	20.0	40.0
Маса на едно саше	2140	2160	2180

**Таблица 2. Данни за съдържание на acetylcysteine в разтвор**

Време (min)	% acetylcysteine Batch No AC200 01	% acetylcysteine Batch No AC200 02	% acetylcysteine Batch No AC200 03
0	100.0	100.0	100.0
10	99.1	99.4	99.8
20	98.0	98.8	99.5
30	96.8	98.1	99.2
40	95.3	97.3	98.6
60	92.2	95.6	97.8

Данните показват, че в топъл воден разтвор ацетилцистеинът е подложен в определена степен на разпадане (2-8%), в резултат на което неговото съдържание в разтвора се понижава, особено при по-дълго време на престояване. Включването в

състава на citric acid оказва стабилизиращ ефект и забавя процеса на разпадане на acetylcysteine. Ефектът на citric acid е пропорционален на неговото съдържание. Като оптимален състав за по-нататъшно разработване е избрана партида AC200 03.



Фиг. 1. Сравнителен профил на съдържание на acetylcysteine в разтвор, Batch № AC200 01, AC200 02 и AC200 03

### Изпитване на органолептични характеристики

Бяха експериментирани няколко състава с цел постигане на оптимален синергизъм между различни видове подсладители и различните видове аромати. С най-добри маскиращи свойства и приемлив вкус се отличава комбинацията saccharin sodium, xylitol плюс цитрусов аромат. Предварителните експерименти показаха също, че прилагането само на този установен метод за маскиране вкуса и мириса на продукта не дава оптимален резултат. В литературата и фармацевтичната практика е известен и друг метод за маскиране – образуване на комплекси на активните вещества, например с циклодекстрини.

В изследването беше експериментирано с едно ново средство за маскиране на неприятен вкус – Kleptose Linecaps 17 (maltodextrin) – Roquette, France, с декстрозен еквивалент 15-20. Той е получен чрез контролирана ензимна хидролиза на нишесте от грах. Полизахаридната фракция се състои от амилопектин и високо съдържание на линейни молекули amylase. Kleptose Linecaps 17 е получен чрез “spray-dried” технология и в резултат притежава подходящи реологични свойства за директни смеси и

директно таблетирани. Проявява доказан капацитет на маскиране вкуса на активни вещества. За целта бяха приготвени следните лабораторни партии (табл. 3). Описаните експериментални партии бяха сравнени с наличните търговски сашета ACC 200 powder for oral solution (200 mg acetylcysteine), Hexal AG.

**Таблица 3. Състави на лабораторните партии с маскиран вкус и мирис**

Имена на съставките	Количество mg/sachet	
	Batch No AC200 04	Batch No AC200 05 Acetylcysteine:Kleptose = 1:2
Acetylcysteine	200.0	200.0
Xylosorb 200 DC	1943.0	1943.0
Citric acid anhydrous	40.0	40.0
Kleptose Linecaps 17	-	400.0
Saccharin sodium	15.0	15.0
Powder flavour 1	80.0	80.0
Powder flavour 2	20.0	20.0
Silica, Colloidal Anhydrous	2.0	2.0
Маса на едно саше	2300	2700

Изпитването за вкус беше проведено с 6 здрави доброволци.

Едно саше от всеки състав беше разтворено в 150 ml вода при 20° C, а след това и в гореща вода при 60° C. От всеки доброволец бе изискано да оцени следните параметри:

- Мирис на разтвора
- Вкус на разтвора
- Вкус, който остава,

като се отбелязват точки съгласно следните критерии:

- 1 = лош
- 2 = умерен
- 3 = добър
- 4 = отличен.

Резултатите от изпитването са отразени в табл. 4.

Сравнението на резултатите ясно показва, че съставът на партида No AC200 05, който допълнително съдържа Kleptose Linecaps 17 като маскиращо вкуса вещество, е оценен с най-

голям общ брой точки, т.е. този състав проявява най-добри свойства на мирис, аромат и вкус спрямо сравнените продукти. При тегловно съотношение на acetylcysteine:Kleptose Linecaps 17 = 1:2 се постига достатъчна степен на маскиране на вкуса и мириса. Този ефект може да се обясни с образуване на включвания или комплекси на acetylcysteine и/или неговите примеси с гъвкавите спираловидни форми на фракцията amylose, съдържаща се в Kleptose Linecaps 17.

**Таблица 4. Изпитване за вкус на изследвани партии продукт**

Продукти	Общ брой точки на оценка от 6 доброволци	
	Температура 20° C	Температура 60° C
Партида No AC200 04	63	60
Партида No AC200 05	72	69
ACC 200 powder for oral solution, партида No 1R1568	55	47

Недобрите органолептични свойства на търговския продукт ACC 200 powder for oral solution (200 mg acetylcysteine), Hexal AG, могат да се обяснят с наличието на разреждащото и подсладящо вещество захар, което взаимодейства с acetylcysteine и причинява неприятен мирис.

#### **Заклучение**

Проведени са изследвания, в резултат на които е установен подходящ, фармацевтично приемлив стабилизатор на acetylcysteine – citric acid, и оптималната концентрация в условия на перорален воден разтвор – топла напитка. Успешно е приложен нов метод за маскиране на неприятния вкус и мирис на acetylcysteine и негови примеси чрез механично смесване на активното вещество с Kleptose Linecaps 17 в определено тегловно съотношение. Използвано е подходящо разреждащо вещество в продукта – полиол xylitol, който може да се използва и от диабетици. Разработена е подходяща и ефективна комплексна система за маскиране на вкуса и мириса на acetylcysteine. Получените резултати могат да се използват за по-нататъшно разработване на нов търговски продукт на acetylcysteine.

### **Библиография**

1. S a n t u s , P. et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. – COPD, **11**, 2014, № 6, 705-717.
2. A c e t y l c y s t e i n e , British Pharmacopoeia, 2015, I-59, V-S6.
3. T o u s s a i n t , B. et al. Quantitative analysis of N-acetylcysteine and its pharmaceutical impurities in a pharmaceutical formulation by liquid chromatography-UV detection-mass spectrometry. – J. Chromatogr., **896**, 2000, № 1-2, 191-199.
4. P a t e n t WO2011/128230A1. Effervescent Pharmaceutical Composition Containing N-Acetylcysteine.

✉ *Адрес за кореспонденция:*  
Кр. Кафеджийски  
СТG Bulgaria Ltd – София  
e-mail: k\_kafedjiiski@yahoo.com