Scientia Pharmaceutica

MDPI

Стаття

Кумулятивні ризики допоміжних речовин у дитячих фітомуколітичних сиропах: значення для аптечної практики

Зупанець К. О.[1,*], Шебеко С. К.[1], Ратушна К. Л.[1] та Катілов О. В.[2]

[1] Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, 61057 Харків, Україна; clinpharm@nuph.edu.ua

[2] Кафедра пропедевтики дитячих захворювань, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, 21018 Вінниця, Україна; alexkatilov@gmail.com

*Ел. пошта для листування: katyazupanets@gmail.com; тел.: +38-067-917-4273

Анотація: Відхаркувальні фітомуколітичні сиропи – це широко застосовувані безрецептурні лікарські засоби для дітей. Лікарі, педіатри та фармацевти традиційно приділяють увагу ефективності діючих речовин у сиропах від кашлю та рідко розглядають аспекти безпеки допоміжних речовин, які, однак, не є абсолютно «неактивними» і, як доведено, спричиняють деякі негативні реакції та взаємодії з іншими лікарськими засобами. У цій статті представлено огляд, класифікацію та порівняльний аналіз профілю безпеки допоміжних речовин 22 найбільш продаваних безрецептурних дитячих фітомуколітичних сиропів, доступних на фармацевтичних ринках України та Німеччини, і запропонований підхід до розгляду ризиків безпеки їхніх допоміжних речовин фармацевтом у процесі надання фармацевтичної допомоги. Дослідження виявило, що тільки один із 22 проаналізованих сиропів не містить будь-яких допоміжних речовин, асоційованих з ризиком для здоров'я. Результати цього аналізу були використані для розробки чіткого інструменту прийняття рішень для фармацевта, який може бути використаний для мінімізації побічних реакцій та негативних наслідків для здоров'я, ініційованих допоміжними речовинами, при відпуску безрецептурних фітомуколітичних сиропів для дітей.

Ключові слова: фітомуколітичний сироп; допоміжні речовини; фармацевтична опіка; дитячі лікарські засоби

1. Вступ

Обсяг ринку сиропів від кашлю у світі оцінювався в 5232,73 млн доларів у 2019 році і, як очікується, досягне 6108,25 млн доларів до 2027 року [1]. В Україні сиропи є однією з найбільш продаваних лікарських форм із обсягом продажів понад 27 млн євро у 2019 році [2]. Оскільки сиропи переважно є дитячою лікарською формою, більша частина цих сиропів застосовується у дітей [3]. Величезна частка дитячих сиропів – це безрецептурні ліки від кашлю, які мають великий попит батьків і призначаються або купуються в аптеці для полегшення симптомів кашлю у дітей [4-6].

Газета «Нью-Йорк Таймс» (The NY Times) писала, що близько 60% батьків дають своїм дітям сиропи від кашлю, тому що це допомагає зменшити дискомфорт від застуди та грипу [6]. Поширені причини широкого застосування сиропів від кашлю полягають в тому, що батьки «повинні зробити щось,... що полегшить страждання їхніх дітей» [6]. До того ж, сиропи від кашлю мають довгу історію застосування, а також вони «фігурують у спогадах багатьох батьків про власні дні хвороби,...коли вони всі самі приймали ці ліки» [6]. Таким чином, очевидно, що дитячі сиропи від кашлю традиційно сприймаються як ключові ліки від застуди.

З технологічної точки зору сироп являє собою розчин, у якому для отримання в'язкої консистенції використовується цукроза [3]. У деяких сиропах цукрозу можуть замінювати на розчин поліолів, таких як сорбіт, або суміш поліолів, таких як сорбіт і гліцерин [7]. Загалом ключові функціональні компоненти сиропу від кашлю включають діючі речовини та допоміжні речовини: загусники, ароматизатори, барвники, антимікробні препарати, буфери [8]. Більшість із цих допоміжних речовин є добавками, які використовують у харчовій промисловості та виробництві напоїв [9].

У цілому, фармацевтичні допоміжні речовини є фармакологічно неактивними компонентами лікарського засобу, які відіграють допоміжну роль у виробництві розробленої лікарської форми, а також у її доставці [10,11]. Але в сиропах ці допоміжні речовини мають вирішальне значення, оскільки вони можуть значною мірою сприяти як їх ефективності, так і безпеці, деякі з них можуть навіть грати роль діючої речовини у препаратах від кашлю [12,13]. Окрім того, відповідно до принципів біофармацевтики, оптимальний і раціональний склад як діючих, так і допоміжних речовин необхідний для забезпечення ефективності ліків [14,15].

Посилання на першоджерело: Зупанець К., Шебеко С., Ратушна К., Катілов О. Кумулятивні ризики допоміжних речовин у дитячих фітомуколітичних сиропах: значення для аптечної практики. *Sci. Pharm.* **2021**, *89*, 32. https://doi.org/10.3390/scipharm89030032

Академічний редактор: Helen Skatsa

Отримано: 12 травня 2021
Затверджено: 1 липня 2021
Опубліковано: 5 липня 2021

Примітка видавця: MDPI зберігає за собою нейтралітет стосовно юрисдикційних претензій в опублікованих картах та приналежності до організацій.

Авторське право: © 2021 Автори статті. Представлено для можливої публікації у відкритому доступі відповідно до умов ліцензії Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Безпека допоміжних речовин, що входять до складу лікарських засобів для дітей, і обговорюється низкою авторів які звертають особливу увагу на барвники, деякі консерванти, етиловий спирт і підсолоджувачі [7-9,16-22,23,24]. Іноді ця настороженість підтверджувалась повідомленнями про заборону дозволених до продажу дитячих сиропів від кашлю через виявлені небезпечні добавки [25].

Незважаючи на зростаюче занепокоєння щодо застосування дитячих ліків від кашлю, які містять синтетичні речовини (ацетилцистеїн, аброксол, декстрометорфан, гвайфенезин), особливо у маленьких дітей, відхаркувальні засоби на рослинній основі як і раніше широко застосовуються батьками та представляють низку переваг [4,5,26,27]. Згідно з літературою, вони призводять до тривалої та комплексної дії, полегшення симптомів і поліпшення якості життя як у дітей, так і у батьків, які піклуються про хвору дитину [4].

Фітомуколітики у формі сиропів цілком відповідають очікуванням батьків з приводу лікування застуди та кашлю у їхньої дитини та сприймаються як безпечні й нетоксичні ліки. Таким чином, ризиками цих препаратів часто нехтують, а також тим фактом, що деякі негативні ефекти можуть бути спричинені допоміжними речовинами, які є основними компонентами сиропу.

Лікарі, педіатри та фармацевти також традиційно звертають основну увагу на ефективність діючих речовин у сиропі від кашлю та рідко розглядають аспекти безпеки допоміжних речовин, які, однак, не є повністю «неактивними» і, як доведено, спричиняють деякі негативні реакції та взаємодії з іншими лікарськими засобами [8]. Останнє стає досить значущим, оскільки на практиці інфекції дихальних шляхів у дітей лікуються із застосуванням декількох препаратів у комплексній терапії. З огляду на те, що сиропи від кашлю високо цінуються пацієнтами як ліки від застуди, можна припустити, що дитина, у якої щорічно буває до 6-8 випадків застуди, регулярно вживає величезні обсяги сиропів, піддаючись високому ризику виникнення побічних реакцій та передозування або діючими речовинами, або допоміжними речовинами. Тому очевидно, що практичні аспекти гарантування безпеки терапії дитячими сиропами від кашлю залишаються надзвичайно важливими та мають бути ретельно розглянуті медичними фахівцями, особливо в дітей раннього віку та в тих, у кого є додаткові фактори ризику (алергічні захворювання, хронічні захворювання, такі як діабет, порушення функції нирок і печінки) [5].

Застосування будь-якої допоміжної речовини, а також діючої речовини лікарського засобу має ґрунтуватися на оцінці ризику, яка враховує такі фактори, як вікова група дітей, частота дозування та тривалість лікування [3,28,29]. Керівні принципи агентства EMA (European Medicines Agency/Європейське агентство з лікарських засобів) попереджають фармацевтичних виробників, а також дослідників про необхідність надання особливої уваги безпеці будь-яких допоміжних речовин у дитячих препаратах [28,30]. Одним із факторів ризику, якого необхідно ретельно уникати, є алергія та сенсибілізація, оскільки ці стани частіше виникають в ранньому дитинстві, ніж у дорослому віці. Таким чином, агентство EMA підкреслює важливість уникнення допоміжних речовин із відомим потенціалом спричиняти сенсибілізацію або алергію, щоб уникнути цього негативного ефекту та розширити можливості терапії дітей з алергією [31,28].

Відповідно до вимог EU/GMP, виробники повинні гарантувати якість допоміжних речовин, які використовуються у готовому лікарському засобі, що повинно супроводжуватись формалізованим оцінюванням ризиків [33, 34]. Однак, ці вимоги не дозволяють повністю уникнути усіх ризиків, пов'язаних з застосуванням дитячих фітомуколітичних сиропів в реальній клінічній практиці. Оскільки фітомуколітичні сиропи належать до безрецептурних препаратів, призначених для полегшення одного з найбільш поширених симптомів застуди – кашлю – існує великий ризик нераціонального та неконтрольованого використання фітомуколітичних сиропів у дітей їхніми батьками. Більше того, огляд побічних ефектів допоміжних речовин дозволяє висловити припущення, що деякі з них не повинні використовуватись у певних категорій педіатричних пацієнтів, наприклад діти, які страждають на цукровий діабет, шлунково-кишкові, алергічні захворювання, поведінкові розлади та патології центральної нервової системи.

Наприклад, навіть якщо результати оцінки ризиків, в основу яких покладені визначені одиниці дозування чи упаковки лікарського засобу (пляшка сиропу), задовольняють усім вимогам, систематичне передозування або довготривале використання сиропу від кашлю може підвищити потенційну загрозу для безпеки,

 Sci. Pharm. 2021, 89, 32. ttps://doi.org/10.3390/scipharm89030032

пов'язану з допоміжними речовинами, та ініціювати відповідні клінічно значущі наслідки – особливо у дітей категорій ризику. В разі самолікування, споживачі часто не надають достатньої уваги попереджувальній інформації, наведеній в інструкції до лікарського засобу, яка до того ж може бути недостатньо зрозумілою для них. Більше того, вимоги щодо маркування переліку та вмісту допоміжних речовин в різних країнах відрізняються, тому ризики, пов'язані з застосуванням деяких потенційно небезпечних допоміжних речовин в клінічні практиці залишаються невирішеними.

Результати цього дослідження підкреслюють, що попри важливість заходів забезпечення якості, які застосовують фармацевтичні виробники, та відповідні регуляторні вимоги щодо маркування допоміжних речовин, деякі фітомуколітичні сиропи все ж приховують низку ризиків для здоров'я, пов'язаних зі складом використовуваних допоміжних речовин. Це може бути результатом недостатнього виявлення ризиків, наприклад, відсутність даних щодо специфіки клінічного використання, відсутність стандартизованого та контрольованого виробництва рослинних препаратів, та недоліки регуляторних вимог щодо лікарських засобів на рослинній основі. Варто зауважити, що зазначені проблеми відсутні в фітоніринговиx препаратах, які створюються на засадах науково-обґрунтованої розробки технології, а також дослідницького підґрунтя з доклінічного та клінічного вивчення, що буде висвітлено у цій роботі далі. Однак, певні фітомуколітичні сиропи залишаються джерелом ризиків безпеки через склад допоміжних речовин, становлячи приховану загрозу для здоров'я дітей. Отже, ці ризики мають бути враховані вже на етапі призначення та застосування лікарського засобу за участі спеціалістів, які контролюють процес фармакотерапії. В цій роботі увага приділяється ролі фармацевта як спеціаліста сфери охорони здоров'я, до якого найчастіше в першу чергу звертають батьки при виникненні симптомів кашлю у дітей.

Фармацевт, як фахівець у галузі охорони здоров'я, який зазвичай надає консультації та безрецептурні ліки для лікування застуди, може зробити свій внесок у оцінку та мінімізацію ризиків, пов'язаних із фармацевтичними допоміжними речовинами для дітей. Для гарантування безпеки лікування фармацевт повинен виходити за рамки оцінювання ефекту тільки діючих речовин і паралельно враховувати специфічні особливості допоміжних речовин препарату, тобто токсичність (згідно з останніми відповідними даними), переносимість (ризик виникнення алергії/сенсибілізації, карієсогенність, шлунково-кишкові осмотичні ефекти та метаболічний шлях, калорійність), вік пацієнта, схильність пацієнта (пацієнти з діабетом, пацієнти з алергією і т.д.), можливий кумулятивний ефект із допоміжними речовинами в супутніх лікарських засобах [22].

Щоб надати фармацевту можливість враховувати вплив допоміжних речовин на результат терапії, потрібні конкретні алгоритми, які описують логіку оцінки допоміжних речовин і подальших дій у конкретному випадку. Ці алгоритми повинні бути впроваджені в процес надання фармацевтичної допомоги й можуть значно прискорити процес прийняття рішень фармацевтом, забезпечуючи кращий і точніший вибір безрецептурних ліків для окремого пацієнта.

З іншого боку, проблема виникає, коли фармацевт отримує рецепт лікаря на препарат, який містить допоміжні речовини, які можуть бути шкідливими для пацієнта або, принаймні, є досить суперечливими.

Цікава практика була продемонстрована проєктом ESNEE (Європейське дослідження впливу допоміжних речовин на новонароджених), у якому вивчалася можливість уникнути впливу на новонароджених потенційно шкідливих допоміжних речовин шляхом заміни препарату альтернативною лікарською формою, яка не містить досліджувану допоміжну речовину, доступною в Європі. Показово, що такий підхід призвів до скорочення на 44% кількості новонароджених, які отримують такі потенційно шкідливі допоміжні речовини, як парабени, полісорбат-80, пропіленгліколь, бензоати, сахарин натрію, сорбіт [32]. Ці результати підтверджують, що доцільно оцінити ризик добавок, які містяться в дитячій лікарській формі, і розглянути всі можливі альтернативні методи лікування, намагаючись звести до мінімуму застосування потенційно шкідливих допоміжних речовин у дітей, особливо молодшої вікової групи, і тими, у кого є додаткові ризики для здоров'я.

Відповідно до Належної аптечної практики, запобігання шкоди від ліків є однією зі складових місії фармацевта [33]. Фармацевт повинен оцінити всі рецепти «з урахуванням терапевтичних, соціальних, економічних і правових аспектів запропонованих показань, перш ніж надавати лікарські препарати пацієнту...Там, де це мож-

ливо, рекомендується заміщення дженериком» [33]. Таким чином, якщо в результаті оцінки терапевтичних аспектів лікарського засобу, включно з діючими речовинами та допоміжними речовинами, а також характеристик пацієнта виявляється несприятливе співвідношення ризик/користь, фармацевт повинен звести до мінімуму шкідливі впливи терапії. Одним із розумних рішень могло б стати впровадження більш безпечної та ефективної заміни там, де це можливо.

У цій статті наведено огляд допоміжних речовин безрецептурних дитячих 22 фітомуколітичних сиропів, аналіз питань їх безпеки та запропонований підхід до розгляду фармацевтом ризиків безпеки їх допоміжних речовин у процесі надання фармацевтичної допомоги. Результати цього аналізу будуть використані для розробки конкретного інструменту прийняття рішень для фармацевта, який може бути використаний з метою поліпшення фармацевтичної допомоги при наданні безрецептурних фітомуколітичних сиропів для дітей як одного з найпопулярніших безрецептурних лікарських засобів у аптечній практиці.

2. Матеріали та методи

Для проведення дослідження було вирішено проаналізувати дві вибірки дитячих фітомуколітичних сиропів, доступних на фармацевтичному ринку двох різних країн, щоб виключити залежність результатів від місцевих регуляторних норм фармацевтичного сектору. Інша причина полягала в підтвердженні нашого припущення про те, що проблеми безпеки, пов'язані з допоміжними речовинами, наявними в дитячих фітомуколітичних сиропах, не є локальною проблемою системи охорони здоров'я, а актуальні в усьому світі. Таким чином, виникає необхідність у розробці спеціальних підходів і рекомендацій, які можуть мінімізувати ризики для здоров'я та гарантувати безпеку застосування фітомуколітичних сиропів у дітей. Було проведено аналіз фармацевтичних допоміжних речовин, які містяться фітомуколітичних сиропах двох вибірок, обраних із ТОП-20 найбільш продаваних сиропів від кашлю, доступних на фармацевтичному ринку України та Німеччини відповідно. Кожна вибірка містила 12 дитячих фітомуколітичних сиропів. Два сиропи в кожній вибірці мають державну реєстрацію як в Україні, так і в Німеччині з однаковим складом як активних, так і неактивних речовин. Аспекти безпеки допоміжних речовин в аналізованих лікарських засобах були розглянуті з використанням даних найбільш авторитетних баз даних і доказів, представлених у відповідній літературі.

Інформація про перелік допоміжних речовин була отримана з офіційної брошури, розміщеної на сайті Міністерства охорони здоров'я України, а також з офіційних баз даних і німецького центру медичних баз даних DIMDI [34,35,36]. Аналіз перерахованих допоміжних речовин включав пошук його статусу в Настанові з неактивних речовин управління FDA (IIG), Базі даних харчових добавок управління FDA, Базі даних ЄС із харчових добавок, Кодексу загальних стандартів для харчових добавок (ФАО/ВООЗ) [37,38,39,40]. Огляд керівних принципів EMA та ВООЗ, а також інших літературних джерел з безпеки допоміжних речовин в дитячих лікарських засобах був проведений з метою виявлення ключового моменту, який слід враховувати при наданні фармацевтичної допомоги при відпуску дитячих фітомуколітичних сиропів [3,31,41,28,20].

Другим етапом дослідження було мікроскопічне дослідження найбільш популярних препаратів із групи фітомуколітичних сиропів зареєстрованих в Україні. Вибірка для мікроскопічного дослідження склала 50% від групи, тобто 6 з 12 сиропів. Мікроскопічне дослідження було спрямоване на оцінку однорідності та наявності випадкових включень залишків рослинного матеріалу. Мікроскопічне дослідження сиропів проводили з незміненими мікропрепаратами, виготовленими на стандартних предметних і покривних скельцях. Для цієї мети використовувався модульний світлопольний мікроскоп дослідницького класу B-1000BF (Optika, Італія) з цифровою камерою Optikam HDMI Pro (Optika, Італія). Елементи подрібненого рослинного матеріалу в полі зору мікроскопа оцінювалися в 10 мікропрепаратах для кожного експериментального об'єкта з використанням спеціального програмного забезпечення Optika IsView v. 3.9.0.602 (Optika, Італія). Збільшення було встановлено в діапазоні 100-400 разів залежно від поточних цілей і умов дослідження.

3. Результати

 Sci. Pharm. **2021**, *89*, 32. https://doi.org/10.3390/scipharm89030032

3.1. Огляд складу діючих речовин і допоміжних речовин

Більшість проаналізованих сиропів містили традиційні рослинні екстракти. Два сиропи (сироп 11 і сироп 12) були зареєстровані як на українському, так і на німецькому ринках, і тому представлені в обох аналізованих зразках. Один сироп являв собою фітоніринговий препарат, який містив екстракт чабрецю та плюща BNO 1201 (Сироп 11). Усі допоміжні речовини, ідентифіковані в аналізованих сиропах, як правило, належать до таких функціональних категорій: консерванти, підсолоджувачі, барвники, стабілізатори, ароматизатори та загущувачі. Більшість допоміжних речовин були консервантами та підсолоджувачами (Таблиця 1).

Наш аналіз виявив кілька допоміжних речовин з проблемами для безпеки, які містяться в аналізованих сиропах: підсолоджувач із високим карієсогенним ефектом і глікемічним індексом (цукроза), підсолоджувач із осмотичною активністю та проносною дією у високих дозах (сорбіт), синтетичні барвники, парабени та пропіленгліколь. Згідно з літературними даними, синтетичні барвники, пропіленгліколь, пропілпарабен були пов'язані зі значущими негативними впливами на організм людини, ініційованими допоміжними речовинами. Найбільш актуальні проблеми для безпеки для кожної з допоміжних речовин, якщо такі є, наведені в Таблиці 1 і розглянуті нижче.

Таблиця 1. Аналіз безпеки допоміжних речовин у проаналізованих зразках дитячих фітомуколітичних сиропів, які зареєстровані в Україні (n=10), у Німеччині (n=10) та сиропів зареєстрованих в Україні та Німеччині (n=2)

Категорія допоміжної речовини	**Назва допоміжної речовини**	**Е-код**	**Частота**			**Загалом**			**Загальна кількість допоміжних речовин з ризиком**		
			УКР	НІМ	УКР/НІМ	УКР	НІМ	УКР/НІМ	УКР	НІМ	УКР/НІМ
Підсолоджувачі	Мальтитол	Е 965	-	2	1	11	13	2	11	11	1
	Мед*	-	1								
	Цукроза (з використанням інвертованого цукрового сиропу, цукрового сиропу і т.д.)*	-	7	5	-						
	Сорбіт *	Е 420	3	4	-						
	Ксиліт*	Е 967	-	-	1						
	Сукралоза*	Е 955	-	1	-						
	Натрію сахарин*	Е 954	-	1	-						
Консерванти, антиоксиданти	Калію сорбат	Е 202	4	3	1	17	10	5	7	4	2
	Лимонна кислота моногідрат/безводна	Е 330	4	2	2						
	Бензоат натрію	Е 211	2	1	-						
	Метилпарагідроксибензоат	Е 218	4	2	1						
	Пропілпарагідроксибензоат	Е 216	1	2	1						
	Натрію метилпарагідроксибензоат	Е 219	1	-	-						
	Натрію пропілпарагідроксибензоат	Е 217	1	-	-						
	Кислота сорбінова	Е 200	1	-	-						
Ароматизатори	Натуральні ароматизатори	-	3	3	1	5	4	1	2	1	-
	Ароматизатори зі складниками ризику (ПГ, етанол)	-	2	1	-						
Барвники	Натуральні	-	-	-	1	1	-	1	1	-	-
	Синтетичні (діамантовий синій FCF)	Е 133	1	-	1						

Речовини, які підвищують в'язкість	Акація	Е 414	-	-	1	2	1	3	2	1	1
	Мальтодекстрин		-	-	1						
	Ксантанова камедь	Е 415	2	1	1						
Розчинник	Етанол у безпечному обсязі	-	1	4	1	3	10	1	3	6	-
	Етанол в небезпечній кількості	-	1	2	-						
	Гліцерин	Е 422	2	1	-						
	Пропіленгліколь	Е 1520	-	3	-						
Розчинник	Гідроксіпропілбетадекс	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-
Буферна речовина	Натрію цитрат	Е 331	1	1	-	1	1	-	-	-	-
Стабілізатори	Гідроксиетилцелюлоза	-	-	2	-		2			2	-
Емульгатор	Макроголу гліцерилгідроксистеарат (поліоксил 40 гідрогенізованої рицинової олії)	-	-	2	-	-	2	-	-	-	-

[1] УКР - реєстрація в Україні
[2] НІМ - реєстрація в Німеччині

3.1.1. Підсолоджувачі

Підсолоджувачі є ключовим складником дитячих лікарських засобів і значною мірою сприяють відповідності встановленим стандартам та смаковим якостям [7,8]. Однак використання підсолоджувачів пов'язане з цілою низкою проблем для безпеки. По-перше, використання підсолоджувачів вкрай обмежене у дітей з такими специфічними медичними станами, як діабет, гостра ниркова недостатність, харчова непереносимість) [16,42]. Що стосується інших дітей, то перевагу також слід надавати підсолоджувачам із низьким глікемічним індексом або без глікемічної реакції. Друга проблема, яка досить близька до першої, – це додаткові калорії, одержувані дитиною з сиропом від кашлю. У разі короткочасного застосування препарату це може бути несуттєво для дитини без порушень маси тіла, однак калорійність слід враховувати у всіх випадках, коли строго контролюється калорійність раціону дитини. Третя проблема безпеки – карієсогенна дія деяких цукрів, які зазвичай залишаються основним прихованим ризиком дитячих сиропів для батьків і стоматологів [18,43,44]. І останнє, але не менш важливе – це потенціал проносної дії, спричиненої деякими неперетравлюваними поліолами, особливо у високих концентраціях (сорбіт, маніт), оскільки це призводить не тільки до дискомфорту, але й до порушення біодоступності [45,10]. Останнє стає критичною проблемою в разі комплексної терапії, особливо якщо вона включає антибіотики або інші препарати, які вимагають суворого дозування. Нині більшість повідомлень про проносну дію як побічну реакцію подсоложувачів стосується сорбіту [16]. Перевагою сиропів, які містять високу концентрацію наутральних цукрів, є відсутність необхідності в додаткових консервантах [10]. Перевага надається використанню неглікогенного багатоатомного спирту в ролі підсолоджувачів або використанню більш низької концентрації цукрози, однак при цьому потребується введення додаткових консервантів [10].

3.1.2. Парабени: Метилпарагідроксибензоат (метилпарабен) і пропілпарагідроксибензоат (пропілпарабен)

Аналіз показав, що 5 із 10 фітомуколітичних сиропів зареєстрованих в Україні, 2 з 10 німецьких сиропів і один сироп з зареєстрований як в Україні, так і в Німеччині, містили парабени. Деякі дослідження показали, що парабени зв'язуються з естрогенними рецепторами, та спричиняють агоністичний ефект, який стає джерелом численних побоювань та обговорень безпеки парабенів [41]. Метилпарабен не впливав на чоловічі та жіночі репродуктивні органи тварин, проте є дані про тварин, які вказують на те, що пропілпарабен має певну естрогенну активність (збільшення маси матки, прискорене настання статевого дозрівання). Інше дослідження токсич-

ності пропілпарабену виявило негативний вплив на сперматогенез у самців щурів (зменшення кількості сперматозоїдів у яєчках і придатках) [41,46]. У деяких дослідженнях повідомлялося, що парабени стимулюють проліферацію клітин раку молочної залози [47]. Більш того, потенційний зв'язок естрогенної активності парабенів і розвитку раку молочної залози обговорювалася в низці джерел, оскільки естроген розглядається як основний фактор у більшості випадків розвитку раку молочної залози у людини [47].

Згідно з даними досліджень на тваринах, розглянутим Комітетом з питань лікарських засобів для медичного застосування (CHMP) агентства EMA, відсутність чіткого значення NOAEL (максимальна доза, яка не спричиняє виявлений негативний вплив на людину) і потенційне порушення функціонування репродуктивних органів пропілпарабеном може бути проблемою для безпеки людини [41]. Таким чином, на підставі висновку агентства EFSA від липня 2004 року пропілпарабен заборонений для використання в ролі харчової добавки в Європейському Союзі з 2006 року (Директива 2006/52/EC). Для пероральних фармацевтичних лікарських форм дозволяється використовувати метилпарабен у пероральних лікарських формах до 0,2% препарату, і після повторної оцінки у 2015 році для пропілпарабену було визначено консервативне значення NOEL в розмірі 100 мг/кг/добу, що відповідає можливому щоденному прийому 2 мг/кг/добу пропілпарабену в дорослих пацієнтів і пацієнтів дитячого віку [41]. Пропілпарабен також згадується ВООЗ серед допоміжних речовин дитячих лікарських засобів, які часто спричиняли проблеми у дітей [3]. Окрім того, в одномоментних дослідженнях парабени продемонстрували зв'язок із сенсибілізацією до алергенів [48]. В іншому дослідженні, в якому взяли участь 455 дітей, було доведено, що вплив пропілпарабену пов'язаний із сенсибілізацією до аероалергену та збільшенням індексу площі ураження та ступеня тяжкості екземи тяжкості (EASI) [48]. Варто зазначити, що люди, чутливі до парабенів, можуть постійно піддаватися впливу парабенів у повсякденному житті, оскільки ці допоміжні речовини містяться не тільки в ліках, а й в інших різних виробах: косметиці, засобах особистої гігієни та продуктах харчування [49]. Агентство EMA чітко висловлює думку про те, що слід уникати застосування сенсибілізуючої речовини у дітей [50].

3.1.3. Синтетичні барвники

Один із аналізованих сиропів з українською ліцензією містив синтетичний барвник – діамантовий синій FCF. Цей барвник не схвалений ані агентством FDA, ані стандартом GSFA.

Він може викликати підвищену чутливість і гіперкінетичну активність, особливо у дітей. Загалом ВООЗ заявляє, що застосування барвників у дитячих лікарських засобах, як правило, не рекомендується, особливо для немовлят і дітей раннього віку [51]. Агентство EMA вимагає, щоб використання будь-якого барвника було належним чином обґрунтовано з точки зору алергогенного потенціалу, мінімальних токсикологічних наслідків у цільовій віковій групі [28]. Ці вимоги ґрунтуються на побоюваннях щодо безпеки синтетичних барвників, кількість яких зростає протягом багатьох років [9]. Однією з найбільш серйозних проблем є низка даних досліджень, які є чітким доказом того, що синтетичні барвники впливають на поведінку дітей, у тому числі з харчовою алергією, гіперактивністю, синдромом дефіциту уважності та гіперактивності (СДУГ) без будь-яких алергічних або поведінкових розладів [52,52,53].

3.1.4. Розчинники: пропіленгліколь, гліцерин, етанол

Деякі з аналізованих сиропів містили пропіленгліколь як розчинник барвників і ароматизаторів (два українських і один німецький сиропи). Три сиропи зареєстрованих в Німеччині містили пропіленгліколь у якості розчинника. У літературі повідомлялося про низку побічних ефектів пропіленгліколю. За даними Американського товариства з вивчення контактного дерматиту (ACDS), пропіленгліколь був визнаний «алергеном року» [54]. Пропіленгліколь стає присутнім у надзвичайно великій кількості продуктів, і, за оцінками дерматологів, частка алергії на ПГ коливається в межах від 0,8% до 3,5% [54]. Найбільш імовірною алергічною реакцією є атопічний дерматит, який може бути системним, якщо пацієнти застосовують пропіленгліколь перорально. У цьому випадку висип, швидше за все, розви-

неться протягом 3-16 годин після прийому всередину. Пацієнти, які страждають на атопічний дерматит, можуть бути найбільше схильні до ризику цієї алергії. Також повідомлялося про судоми після прийому пропіленгліколю, який застосовували як розчинник для введення вітаміну D [19]. Він інтенсивно метаболізується в печінці та у великих обсягах пов'язаний із небажаними явищами, які найбільш часто виявляються у центральній нервовій системі, особливо у новонароджених і дітей [10,55]. Інші зареєстровані небажані явища, хоча і в цілому поодинокі, включають: ототоксичність, реакції з боку серцево-судинної системи; судоми; гіперосмолярність і лактоацидоз, які найчастіше виникають у пацієнтів з порушенням функції нирок [10]. Небажані явища частіше виникають після вживання великої кількості пропіленгліколю або при застосуванні новонародженим, дітям віком до 4 років, вагітним жінкам і пацієнтам з печінковою або нирковою недостатністю. Одночасне застосування з будь-яким субстратом алкогольдегідрогенази, таким як етанол, може спричиняти побічні ефекти у дітей віком до 5 років [56]. Варто відзначити, що один із проаналізованих дитячих фітомуколітичних сиропів містить етанол і пропіленгліколь – один із групи сиропів з німецьким реєстраційним посвідченням, який призначений для застосування у дітей віком від 3 років, і один український сироп, призначений для дітей віком від 2 років.

Етанол може вважатися безпечним тільки в тому випадку, якщо він міститься в прийнятній кількості, зазначеній в конкретних нормативних актах [57,58]. Встановлено, що один український та два німецькі сиропи, які призначені для маленьких дітей і містять етанол у потенційно шкідливій концентрації.

Пероральний прийом гліцерину надає пом'якшувальну та м'яку проносну дію, у великих дозах він може спричиняти головний біль, спрагу, нудоту та гіперглікемію. Побічні ефекти гліцерину в основному обумовлені дегідратуючими властивостями гліцерину [10].

3.2. Порівняльний аналіз допоміжних речовин з проблемами для безпеки, виявлених у фітомуколітичних сиропах з українським та німецьким реєстраційним посвідченням.

Щоб оптимізувати аналіз допоміжних речовин у дитячих фітомуколітичних сиропах, ми вирішили розділити всі допоміжні речовини на чотири категорії залежно від ступеня та тяжкості їхнього впливу на дитячий організм. До першої категорії (без ризику) належать допоміжні речовини, які довели свою безпеку при застосуванні у всіх категорій пацієнтів. У нашому аналізі ця категорія включає мальтит; сорбінову кислоту етанол у прийнятній та безпечній кількості, натрію бензоат, сорбат калію, моногідрат лимонної кислоти і безводну лимонну кислоту, натрію бензоат, барвники та ароматизатори на натуральній основі, акацію, мальтодекстрин, гідроксипропілбетадекс, натрію цитрат, макроголу гліцерилгідроксистеарат.

Друга категорія (високий ризик) включає допоміжні речовини високого ризику для безпеки, які можуть спричинити довгострокові, незворотні, тяжкі негативні реакції, що вимагають спеціального лікування або значно погіршують функції організму. Згідно з наявними даними, розглянутими вище, ризик таких реакцій не може бути усунений щодо таких допоміжних речовин, присутніх в аналізованих сиропах: парабени, синтетичні барвники, пропіленгліколь.

Третя категорія (специфічний ризик) включає допоміжні речовини, які не мають ризику серйозної шкоди для загальної дитячої популяції, але можуть призвести до значних негативних реакцій у конкретних пацієнтів або у великих дозах і, таким чином, мають особливі протипоказання і заходи безпеки. У нашому аналізі це – натуральні цукри з високим глікемічним індексом, який необхідно строго враховувати при призначенні фітомуколітичних сиропів дітям із діабетом; мед та натрію сахарин з ризиком алергічних реакцій; етанол у кількості, яка може бути шкідливою для дітей раннього віку або при супутніх захворюваннях; гліцерин, дозування якого може бути перевищене у маленьких дітей або певних категорій, сорбіт і ксиліт, негативні реакції як наслідок застосування яких можуть бути значущими для дітей із супутніми факторами ризику (наприклад, шлунково-кишкові захворювання, застосування супутніх лікарських засобів).

Нарешті, четверта категорія (низький ризик) включає допоміжні речовини, які не піддають дітей значному ризику, але не мають статусу GRAS або мають неясні/недостатні дані про безпеку. У нашому аналізі до цієї категорії відносяться ксантанова камедь, гідроксиетилцелюлоза, сукралоза. Використовуючи цю класифікацію, ми

 Sci. Pharm. **2021**, *89*, 32. https://doi.org/10.3390/scipharm89030032

провели порівняння кількості допоміжних речовин з точки зору їх безпеки в аналізованих сиропах, доступних на фармацевтичному ринку України та Німеччини (рис. 1). Рівень кумулятивних ризиків представлений у від'ємній шкалі по осі у, що відповідає кількості допоміжних речовин із будь-якими ризиками для безпеки. Сиропи, які мають реєстраційне посвідчення як в Україні, так і в Німеччині, представлені в центрі і позначені як Сиропи 11 і 12

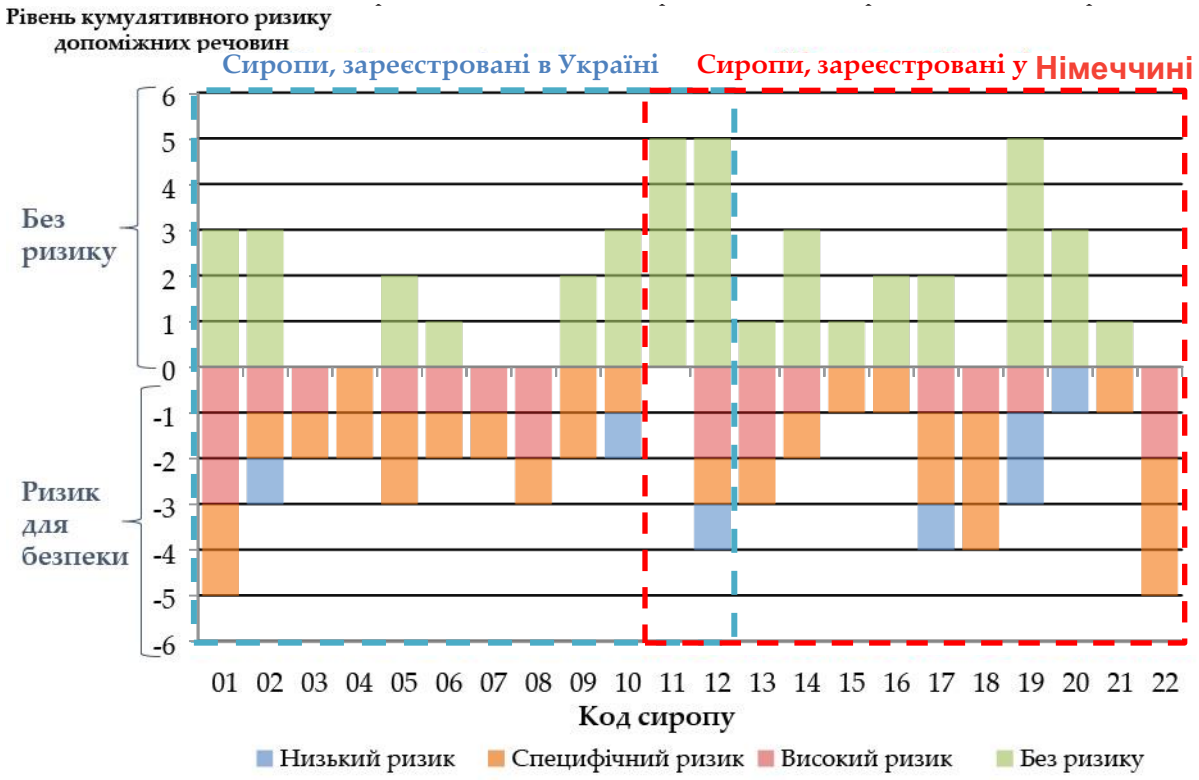

Рисунок 1. Кумулятивний ризик безпеки допоміжних речовин, які містяться в аналізованих сиропах, з реєстраційним посвідченням в Україні та Німеччині

На рис. 1 продемонстрована відсутність суттєвих відмінностей у кількості допоміжних речовин з проблемами для безпеки між двома групами аналізованих сиропів (які мають реєстраційні посвідчення в Україні та Німеччині). У кожній групі майже половина сиропів містить принаймні одну допоміжну речовину з категорії високого ризику. Окрім того, у групі сиропів, які зареєстровані тільки в Україні, один сироп включає 2 допоміжні речовини високого ризику, а один сироп містить 3 допоміжні речовини з категорії високого ризику. У групі сиропів, які зареєстровані тільки в Німеччині, два сиропи містять 2 допоміжних речовини з категорії високого ризику. Сироп 12 зареєстрований як в Україні ,так і в Німеччині, містить дві допоміжні речовини високого ризику. Допоміжні речовини, віднесені до категорії специфічного ризику, містилися в 10 сиропах, які мають тільки українське реєстраційне посвідчення, і в 8 сиропах, доступних тільки на німецькому ринку. Сироп 12 містить 1 допоміжну речовину специфічного ризику. Нарешті, допоміжні речовини низького ризику, віднесені до четвертої категорії, були наявні у складі 2 сиропів, зареєстрованих в Україні, і 3 сиропів, ліцензованих лише в Німеччині. Сироп 11, зареєстрований в Україні та Німеччині, не містив жодної допоміжної речовини з зазначених категорій ризику. Таким чином, виходячи з кількості допоміжних речовин з ризиком для безпеки, кожна з аналізованих груп має один сироп із максимальним кумулятивним ризиком (рівень ризику -5). Три сиропи, зареєстровані тільки в Україні, мають кумулятивний рівень ризику -3, а всі інші мають рівень ризику -1 або -2. Два сиропи, зареєстровані тільки в Німеччині, мають кумулятивний рівень ризику -4 два сиропи - рівень ризику -3, та 5 сиропів мають рівень ризику -1 або-2. Показово, що тільки Сироп 11, який є фітоніринговим препаратом із реєстраційним посвідченням як в Україні, так і в Німеччині, містить 5 допоміжних речовин, які всі безпечні і не становлять жодного ризику для безпеки для всіх категорій пацієнтів, яким може

бути призначений цей фітоніринговий сироп.

Ґрунтуючись на цьому порівняльному аналізі, ми можемо припустити, що питання про ризики безпеки, пов'язані з фармацевтичними допоміжними речовинами, які містяться в дитячих фітомуколітичних сиропах, актуальне для більшості країн, незалежно від відмінностей у регулюванні, сфери застосування та суворості вимог нормативних документів. Тому розробка підходів та керівних принципів для врахування ризиків допоміжних речовин, наявних у дитячих фітомуколітичних сиропах, має велике значення для гарантування безпеки лікування та якості фармацевтичної опіки.

3.3. Мікроскопічне дослідження сиропів від кашлю

Сучасна концепція фармацевтичних допоміжних речовин значно розширила їхню біологічну роль, вийшовши за рамки простого забезпечення технологічних аспектів і якості медичного продукту як фізико-хімічної системи. Сьогодні фармацевтичні допоміжні речовини розглядаються як середовище та регулятор біологічної активності фармацевтичного препарату, що також відповідає аспектам біофармацевтики. Однією з ключових особливостей, важливих для досягнення належної біодоступності рослинного препарату, є однорідність.

Для вивчення консистенції, однорідності та наявності будь-яких включень, частинок або скупчень досліджуваних сиропів була проведена мікроскопічна оцінка. Досліджувана вибірка включала сиропи 01, 02, 03, 10, 11 і 12 з групи сиропів з українським реєстраційним посвідченням. Було виявлено, що тільки один сироп – сироп 11 мав однорідну структуру без будь-яких додаткових включень (рис. 2). На відміну від нього, інші сиропи (сиропи 01, 02, 03, 10 і 12) не були однорідними та містили включення, які були розцінені морфолом як елементи органічного та неорганічного походження, а також залишки рослинного матеріалу. Ці елементи відзначені на Рисунку 2 (b-f). Оскільки ці включення не є суспезованими частинками рослинного засобу, можна припустити, що забруднення, виявлені в мікроскопічних зразках сиропів 01, 02, 03, 10 і 12, можуть бути викликані недоліками в технології виробництва екстракту. Наявність додаткових включень може негативно вплинути на біофармацевтичні властивості досліджуваних лікарських засобів, а також вплинути на їхню безпеку та ефективність [51]. Погана однорідність також може бути результатом невідповідності допоміжних речовин або їх комбінації.

Варто відзначити, що однорідність фітоніринговогo препарату – сиропу 11 є результатом специфічної технології, яка використовується для його виробництва, – низькотемпературна вакуумна екстракція в замкнутому циклі яка запобігає кількісним та якісним змінам діючих речовин і забезпечує отримання стандартизованого екстракту [59].

3.4. «Порочне коло» невідповідного складу допоміжних речовин: прихована загроза клінічним результатам

Варто відзначити, що, окрім негативного ефекту, допоміжні речовини мають потенціал для підвищення ефективності препарату. Наприклад, було показано, що солодкий смак сиропів від кашлю відповідає за ефект плацебо та полегшення кашлю, які можуть навіть переважити фармакологічну дію діючих речовин [8]. Добре відомо, що в'язкість сиропу також робить дуже важливий внесок в ефект плацебо [12,13]. В'язкі сиропи можуть прилипати до слизової оболонки порожнини рота та зубів і продовжувати відчуття солодкого смаку й аромату, надаючи в цілому позитивний сенсорний вплив [8,60]. Таким чином, фармацевтичні виробники часто використовують величезні концентрації глюкози та інших цукрів, гліцерину та інших допоміжних речовин для збільшення в'язкості та солодкого смаку. Однак спроба забезпечити найкращі органолептичні характеристики, які сприяють ефекту плацебо, відповідності вимогам і привабливості препарату, може негативно вплинути на біофармацевтику, ефективність і профіль безпеки сиропу від кашлю.

Наприклад, камеді (мальтодекстрин, акація, ксантанова камедь) зазвичай використовуються для підвищення в'язкості фітомуколітичних сиропів [10]. Однак вони схильні до бактеріальної та ферментативної деградації, яка вимагає додаткових антимікробних консервантів. Розчин акації може зберігати структуру за допомогою

Sci. Pharm. **2021**, *89*, 32. https://doi.org/10.3390/scipharm89030032

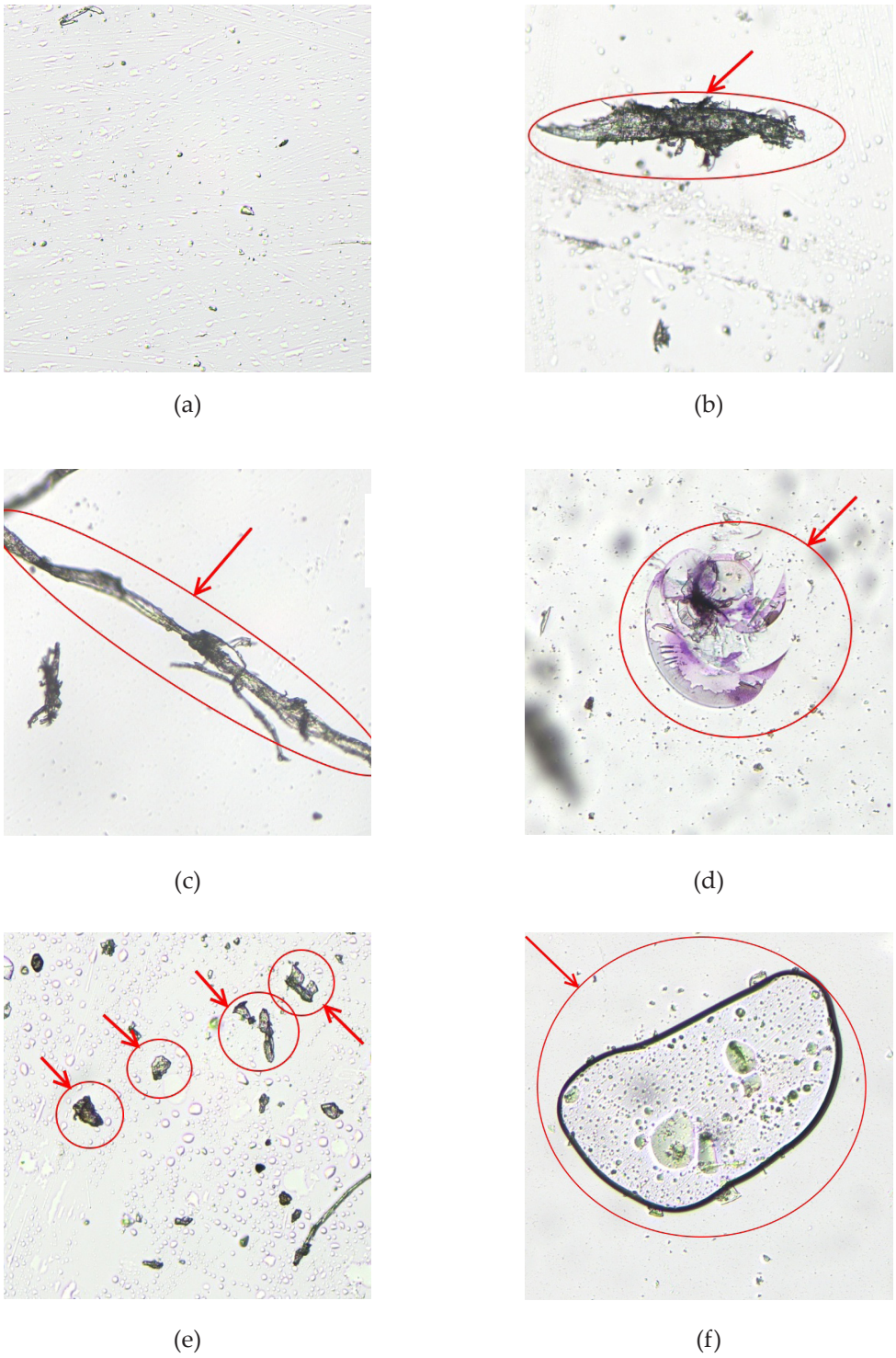

Рисунок 2. Мікроскопічне дослідження сиропів: (a) Сироп 11; (b) Сироп 01; (c) Сироп 10; (d) Сироп 02; (e) Сироп 03; (f) Сироп 12

суміші метилпарабену та пропілпарабену, які мають сумнівні профілі безпеки, особливо при застосуванні у дітей. Розчини мальтодекстрину можуть вимагати додавання антимікробного консерванту. Окрім того, існує місце для випадкової взаємодії камедей і діючих речовин, наприклад, акація несумісна з декількома речовинами, у тому числі тимол, який є основним компонентом багатьох трав'яних відхаркувальних сиропів [10]. У нашому аналізі такі несумісні інгредієнти були присутні в Сиропі 12, який доступний як на українському, так і на німецькому ринку (рис. 1).

Ефективність суміші парабенів (зазвичай метилгідроксибензоату та пропілгідроксибензоату) може бути знижена присутністю гідрофільних полімерів (зазвичай використовуваних для підвищення в'язкості) через їхню взаємодію [10]. Щоб уникнути цього впливу, виробники збільшують загальну концентрацію консерванту, що знову стає проблемою для безпеки.

Вибір ефективного і водночас безпечного консерванту є особливо важливим питанням при виробництві сиропів від кашлю з трав, оскільки вони особливо сприйнятливі до росту мікроорганізмів. Сприйнятливість до мікробного росту буде збільшуватися за наявності різних включень, наприклад, випадкової частини рослин, яка надходить у процесі екстракції, як це було виявлено в Сиропах 01, 02, 03, 10 і 12. Таким чином, недолік процедури виробництва екстракту призведе до необхідності використання консервантів або інших фармацевтичних допоміжних речовин для поліпшення фізичних і хімічних властивостей лікарських засобів і збільшення терміну придатності.

Описана ситуація розглядається як негативний вплив допоміжних речовин: замість посилення дії активних речовин у рослинні сиропи додають фармацевтичні допоміжні речовини для усунення недоліків у виробництві діючих речовин – екстрактів рослин.

Збільшення кількості та концентрацій використовуваних допоміжних речовин є фактором ризику їх негативних ефектів, у тому числі алергічних і токсичних, загострення хронічних захворювань. Підвищений ризик побічних реакцій з одного боку і незадовільний біофармацевтичний профіль – з другого призведуть до зміни клінічної відповіді у дитини. Недостатня ефективність і безпека застосовуваних ліків може призвести до посилення кашлю, загострення інших симптомів і загального погіршення стану дитини. Не дивно, що поширеним сценарієм у цьому випадку є призначення додаткових препаратів, включно з іншим фітомуколітичним сиропом, який може знову наражати дитину на такі ж ризики. Описана ситуація являє собою «порочне коло», у якому приховані технологічні та біофармацевтичні проблеми лежать в основі значних негативних клінічних результатів, які до того ж, можуть бути неправильно діагностовані (рис. 3).

Діти, у яких більше 6-8 епізодів застуди на рік, мають особливо високий ризик. З огляду на високу популярність сиропів від кашлю серед батьків, що призводить до їхнього неконтрольованого застосування, багато дітей отримують сироп від кашлю при кожному випадку застуди, потрапляючи до категорії особливо підвищеного ризику сенсибілізації та інших негативних наслідків. Після багатьох років рецидивуючих респіраторних захворювань у деяких із цих дітей розвивається хронічне захворювання – бронхіальна астма, хронічний риносинусит. Було б несправедливо ігнорувати потенційний внесок фармацевтичних допоміжних речовин у розвиток і прогресування таких станів. Сьогодні існує брак даних з цього питання, що є важливим предметом для подальших досліджень.

Описана проблема може бути спільною для багатьох фітомуколітичних сиропів, оскільки, як правило, більшості фітопрепаратів не вистачає стандартизації, забезпечення стабільності та контролю якості, а також можливої взаємодії з фармацевтичною допоміжною речовиною, яка може бути невідомо [51]. Однак цієї проблеми можна уникнути шляхом суворої стандартизації виробництва екстрактів і контролю якості на кожному етапі виробництва. Згідно з літературними даними, суворе застосування таких підходів у виробництві фітопрепаратів було продемонстровано на прикладі фітоніринговиx препаратів, одним із яких у досліджуваному зразку сиропів є Сироп 11 [59].

 Sci. Pharm. **2021**, *89*, 32. https://doi.org/10.3390/scipharm89030032

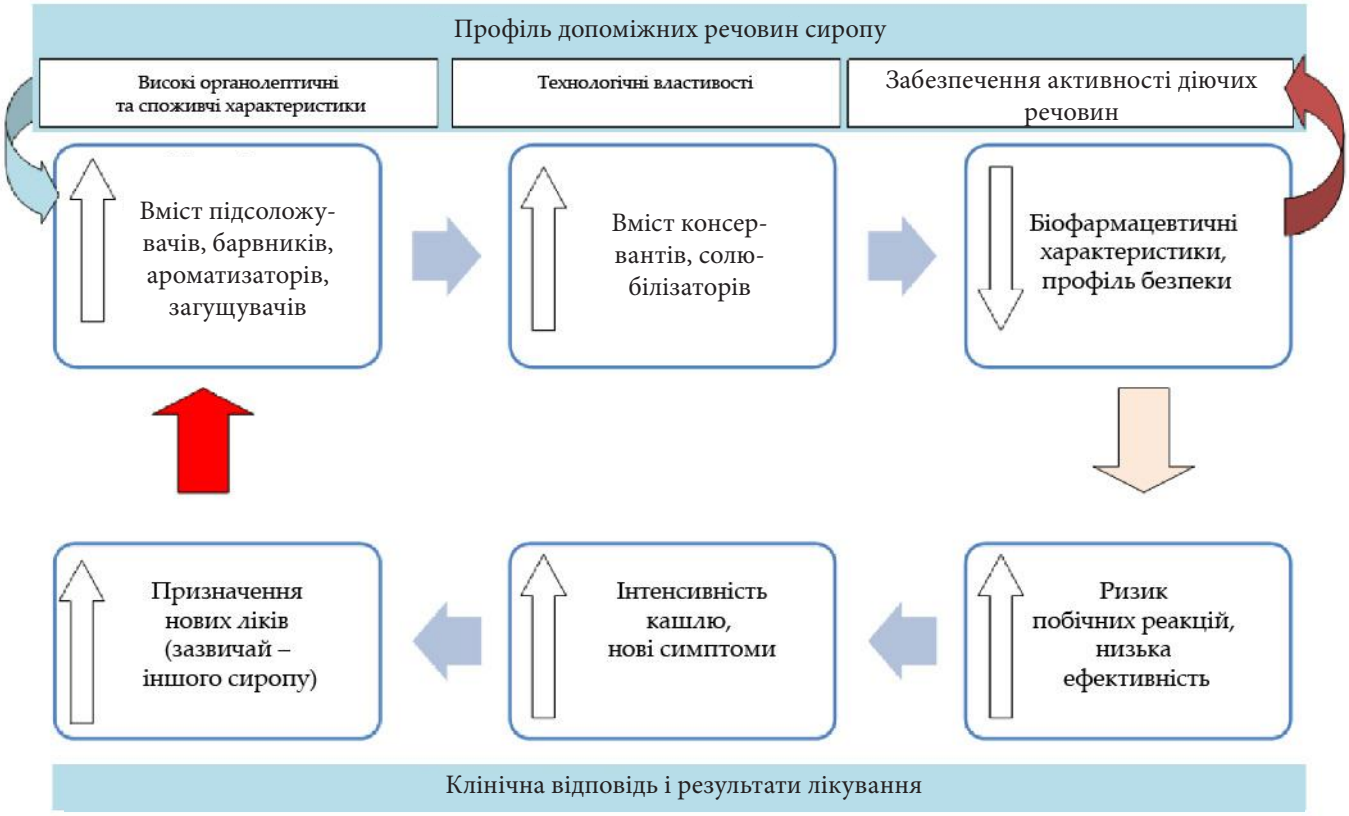

Рисунок 3. Механізм «порочного кола», який ініціюється невідповідним складом допоміжних речовин фітомуколітичного сиропу.

Таким чином, добре розроблені фітомуколітичні препарати, в яких як діючі речовини, так і допоміжні речовини належним чином обґрунтовані, синергетичні та сумісні, демонструють альтернативну ситуацію з точки зору забезпечення безпеки та ефективності. У цьому випадку стає можливим уникнути надмірної кількості допоміжних речовин і забезпечити високу ефективність та безпеку при досягненні оптимальних органолептичних і споживчих переваг. Варто відзначити, що тільки в одному сиропі немає потенційно шкідливих допоміжних речовин. Допоміжні речовини Сиропу 11 (міжнародна патентована назва BNO 1201), який має як українську, так і німецьку ліцензію, були такими: калію сорбат, мальтит, моногідрат лимонної кислоти, гідроксипропілбетадекс, етанол у безпечній кількості.

Наприклад, мальтит, присутній у Сиропі 11, є некарієсогенним підсолоджувачем із низькою калорійністю, який водночас забезпечує необхідну в'язкість і запобігає кристалізації сиропу [10,18]. Мальтит дуже близький до цукрози за відносною солодкістю та є найбільш широко використовуваним цукровим спиртом як у фармацевтичному, так і в харчовому виробництві [43]. Мальтит можна вважати одним із найбезпечніших, неалергенних підсолоджувачів через його природне походження і відсутність карієсогенної активності. Окрім того, мальтит має низький глікемічний індекс і тому може під наглядом лікаря займати місце в раціоні хворих на діабет. Як речовина, яка не метаболізується бактеріями порожнини рота, мальтит має перевагу перед сорбітом, оскільки він не спричиняє карієс зубів [7,43,44]. Мальтит не кристалізується та легко забезпечує кращу розчинність сиропу й запобігає таким негативним наслідкам використання, як прилипання до верхньої частини пляшки [8,10]. Тимол як активний елемент екстракту Сиропу 11 служить також консервантом, роблячи Сироп 11 «самоконсервуючим», що запобігає необхідності використання більшої кількості консервантів із сумнівним статусом безпеки [61]. У калію сорбату не було зареєстровано побічних ефектів при його пероральному застосуванні [10]. Лимонна кислота є нетоксичним природним антиоксидантом, який зазвичай є частиною звичайного раціону харчування. Важливо, що етанол, який використовується як розчинник, міститься в Сиропі 11 в прийнятній кількості відповідно до

всіх міжнародних керівних принципів [57,62].

Безпека гідроксипропілбетадексу була показана в дослідженнях токсичності на тваринах і нині він схвалений для використання в харчових продуктах і фармацевтичних препаратах для перорального застосування у багатьох країнах [10].

4. Обговорення

З огляду на все вищесказане, фармацевт може значно запобігти ризику та можливої шкоди фітомуколітичних сиропів від кашлю, розглянувши кілька важливих аспектів у процесі видачі безрецептурного дитячого сиропу від кашлю:

- Перевіряти наявність підсолоджувачів з глікемічним потенціалом у дітей з діабетом або підсолоджувачів, які індивідуально не переносяться.
- Перевагу слід віддавати натуральним підсолоджувачам, а не штучним.
- Перевіряти наявність неперетравлюваних підсолоджувачів у високій концентрації (наприклад, сорбіту), особливо для дітей зі шлунково-кишковими розладами.
- Звести до мінімуму застосування ліків з карієсогенними підсолоджувачами,проінформувати батьків про заходи щодо зниження карієсогенного впливу.
- Уникати застосування синтетичних барвників, особливо в дітей з алергією.
- Уникати застосування лікарських засобів, які містять потенційно шкідливі допоміжні речовини з сумнівним профілем безпеки – до них відносяться парабени,пропіленгліколь.
- Перевіряти індивідуальні протипоказання до деяких допоміжних речовин.

Сироп, який містить будь-які допоміжні речовини, які можуть бути небезпечними для дитини в кожному конкретному випадку, слід уникати або їх має замінювати фармацевт відповідно до принципів фармацевтичної опіки.

Аспекти, згадані вище, закладають основу для цільових характеристик безпеки дитячого фітомуколітичного сиропу.

До того ж деякі сиропи від кашлю можуть містити деякі інгредієнти, які вимагають спеціального маркування відповідно до рекомендацій агентства EMA (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, цукроза). Було б доцільним, якби фармацевт надавав батькам необхідну інформацію про ці інгредієнти [31]. Інструмент прийняття рішень для фармацевта, який охоплює вищезазначені аспекти, представлений на рисунку 4.

5. Висновки

Безпека фармацевтичних допоміжних речовин, які використовуються в безрецептурних дитячих сиропах від кашлю, залишається дискусійним питанням, яке вимагає особливої уваги. Аналіз 22 фітомуколітичних сиропів від кашлю для дітей, які є найбільш популярними на фармацевтичному ринку України та Німеччини, показав, що тільки один сироп – Сироп 11 з BNO 1201 в ролі діючої речовини не містить будь-яких допоміжних речовин з ризиком. Із 22 проаналізованих сиропів 7 з лише українською реєстрацією, 6 з реєстрацією в Німеччини та один сироп зареєстрований як в Україні, так і в Німеччині, містять принаймні одну допоміжну речовину категорії високого ризику, яка пов’язана з важкими побічними ефектами у дітей та іншими небажаними явищами (парабени, синтетичні барвники, пропіленгліколь).

 Sci. Pharm. **2021**, *89*, 32. https://doi.org/10.3390/scipharm89030032

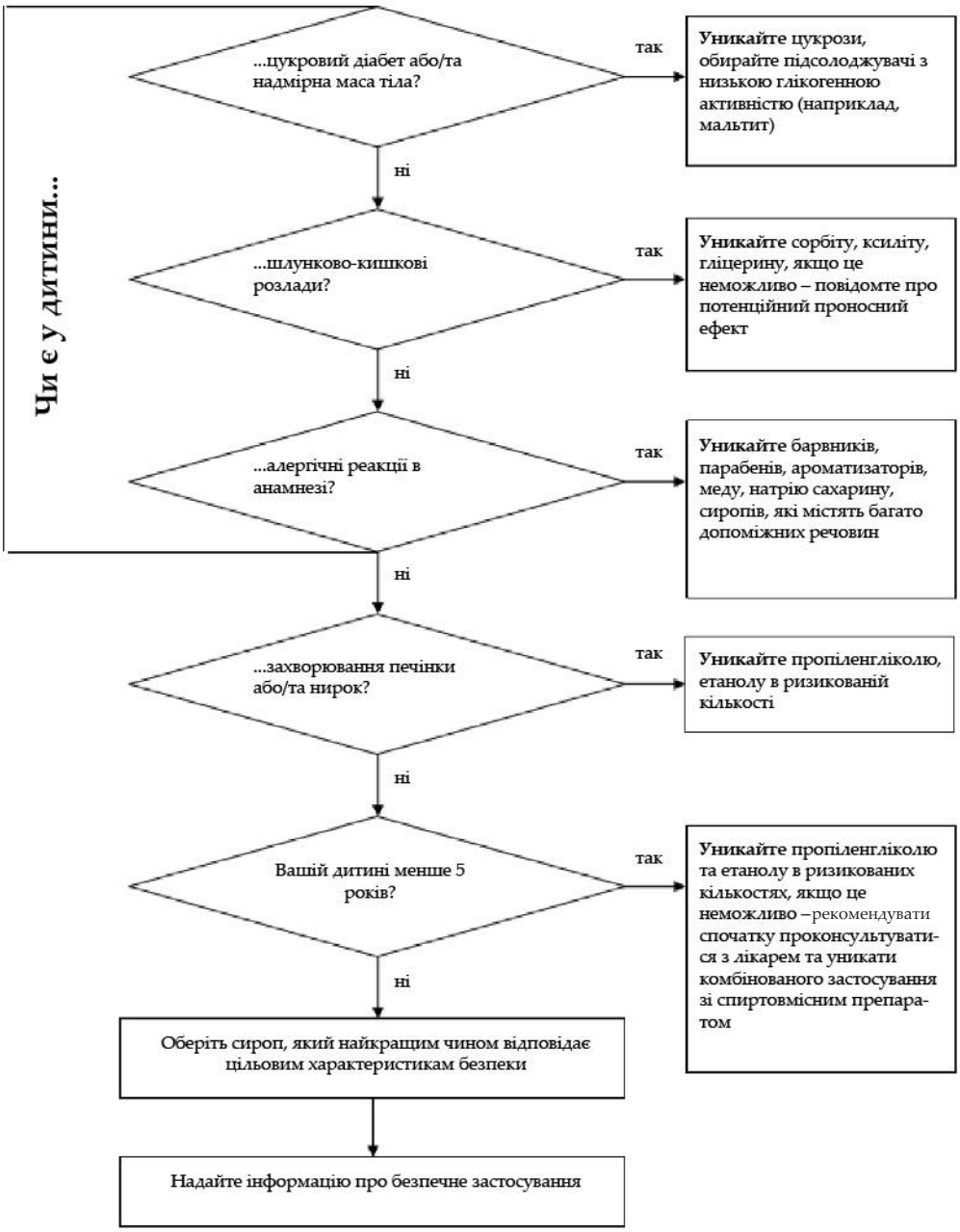

Рисунок 4. Інструмент прийняття рішень для фармацевта при відпуску дитячого фітомуколітичного сиропу від кашлю.

Ці речовини становлять особливу приховану загрозу для дітей із супутніми захворюваннями та схильністю до них (алергічні захворювання, діабет, порушення функції печінки та нирок і т.д.). Допоміжні речовини специфічного ризику (етанол у ризиковій кількості, цукроза, мед і натрію сахарин, гліцерин, сорбіт, ксиліт) були присутні у складі 10 сиропів, зареєстрованих лише в Україні, 8 сиропів, зареєстрованих лише в Німеччині, і одному сиропі, зареєстрованому в обох країнах. Два українських сиропи, три німецьких і один сироп, зареєстрований в обох країнах, містять принаймні одну допоміжну речовину низького ризику.

Потенційно шкідливі допоміжні речовини та невідповідний склад як діючих речовин, так і допоміжних речовин у дитячому сиропі від кашлю створюють «порочне» коло, в якому технологічні недоліки призводять до неналежних біофармацевтичного профілю та профілю безпеки, що, в свою чергу, призводить до низької ефективності лікування та підвищеного ризику розвитку побічних реакцій. Останнє проявляється у вигляді посилення інтенсивності кашлю та появи в дитини нових симптомів. У клінічній практиці ці результати зазвичай ініціюють нові лікарські призначення, які містять інші сиропи від кашлю з тими ж суперечливими допоміжними речовинами. Описані ризики можуть бути ефективно зведені до мінімуму за допомогою запобіжних заходів, які застосовуються фармацевтом на етапі відпуску фітомуколітичного сиропу. У статті також представлений інструмент прийняття фармацевтичних рішень, який

враховує найбільш значущі фактори ризику допоміжних речовин з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта дитячого віку. Цей інструмент може бути впроваджено в повсякденну аптечну практику без надмірного навантаження й він може оптимізувати вибір безрецептурного фітомуколітичного сиропу для лікування кашлю в дітей, уникаючи можливих негативних результатів терапії та сприяючи досягненню найкращих терапевтичних результатів.

Особистий внесок авторів: Розробка концепції, К.О.З.; методологія, К.О.З і С.К.Ш..; програмне забезпечення, С.К.Ш.; перевірка, К.О.З. і С.К.Ш.; формальний аналіз, К.О.З. і К.Л.Р.; дослідження, К.О.З. і С.К.Ш.; ресурси, С.К.Ш.; написання—підготовка оригінального проєкту, К.О.З. і К.Л.Р.; написання—огляд і редагування, К.О.З. і К.С.В.; візуалізація, С.К.Ш.; спостереження, К.О.З.; адміністрування проєкту, К.О.З. Усі автори прочитали опубліковану версію рукопису та погодили її.

Фінансування: Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Заява щодо етичних аспектів проведення дослідження: Не застосовується

Заява про надання інформованої згоди: Не застосовується

Подяки: Автори висловлюють подяку співробітникам кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФУ (Харків, Україна), лабораторії клінічної діагностики (Харків, Україна) та завідувачу кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Ігорю Альбертовичу Зупанцю за надання матеріально-технічної бази для дослідження.

Конфлікт інтересів: Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів.

Список літератури

(1) Allied market research https://www.alliedmarketresearch.com/cough-syrup-market-A10312 (accessed Apr 10, 2021).

(2) Proxima Research. Retail Sale Out Consumption http://proximaresearch.ua (accessed Apr 10, 2021).

(3) World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* **2011**, No. 961.

(4) Goldsobel, A. B.; Chipps, B. E. Cough in the Pediatric Population. *J. Pediatr.* **2010**, *156* (3). https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.12.004.

(5) Chang, A. B. Pediatric Cough: Children Are Not Miniature Adults. In *Lung*; Lung, 2010; Vol. 188. https://doi.org/10.1007/s00408-009-9166-2.

(6) Klass, P. For a Child's Cough, the Best Medicine Is No Medicine https://www.nytimes.com/2018/11/05/well/family/for-a-childs-cough-the-best-medicine-is-no-medicine.html (accessed Apr 10, 2021).

(7) Al Humaid, J. Sweetener Content and Cariogenic Potential of Pediatric Oral Medications: A Literature. *Int. J. Health Sci. (Qassim).* **2018**, *12* (3), 75-82.

(8) Eccles, R. What Is the Role of Over 100 Excipients in Over the Counter (OTC) Cough Medicines? *Lung* **2020**, *198* (5), 727-734. https://doi.org/10.1007/s00408-020-00390-x.

(9) Perez-Ibarbia, L.; Majdanski, T.; Schubert, S.; Windhab, N.; Schubert, U. S. Safety and Regulatory Review of Dyes Commonly Used as Excipients in Pharmaceutical and Nutraceutical Applications. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *93*, 264-273. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.026.

(10) Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Quinn, M. E. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Pharmaceutical Press: London, Chicago, 2009.

(11) Reker, D.; Blum, S. M.; Steiger, C.; Anger, K. E.; Sommer, J. M.; Fanikos, J.; Traverso, G. Inactive Ingredients in Oral Medications. *Sci. Transl. Med.* **2019**, *11* (483). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau6753.

(12) Eccles, R. Mechanisms of the Placebo Effect of Sweet Cough Syrups. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2006**, *152* (3), 340-348. https://doi.org/10.1016/j.resp.2005.10.004.

(13) Eccles, R. The Powerful Placebo Effect in Cough: Relevance to Treatment and Clinical Trials. *Lung* **2020**, *198* (1), 13-21. https://doi.org/10.1007/s00408-019-00305-5.

(14) Earle, C. S. Chapter 2. **2013**, 19-30.

(15) Batchelor, H. K.; Fotaki, N.; Klein, S. Paediatric Oral Biopharmaceutics: Key Considerations and Current Challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier June 30, 2014, pp 102-126. https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.10.006.

(16) Dash, R. P.; Srinivas, N. R.; Babu, R. J. Use of Sorbitol as Pharmaceutical Excipient in the Present Day Formulations-Issues and Challenges for Drug Absorption and Bioavailability. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2019**, *45* (9), 1421-1429. https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1640722.

(17) Yochana, S.; Yu, M.; Alvi, M.; Varenya, S.; Chatterjee, P. Pharmaceutical Excipients and Pediatric Formulations. *Chim. Oggi/Chemistry Today* **2012**, *30* (5), 56-61.

(18) Ruiz-Ojeda, F. J.; Plaza-Díaz, J.; Saez-Lara, M. J.; Gil, A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. *Adv. Nutr.* **2019**, *10*, S31-S48. https://doi.org/10.1093/advances/nmy037.

(19) Lim, T. Y.; Poole, R. L.; Pageler, N. M. Propylene Glycol Toxicity in Children. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* **2014**, *19* (4), 277-282. https://doi.org/10.5863/1551-6776-19.4.277.

(20) Mcglue, K. European Regulations for Excipients and the Application of EXCiPACT. **2018**.

(21) Osterberg, R. E.; See, N. A. Toxicity of Excipients - A Food and Drug Administration Perspective. *Int. J. Toxicol.* **2003**, *22* (5), 377-380. https://doi.org/10.1177/109158180302200507.

(22) Walsh, J.; Cram, A.; Woertz, K.; Breitkreutz, J.; Winzenburg, G.; Turner, R.; Tuleu, C. Playing Hide and Seek with Poorly Tasting Paediatric Medicines: Do Not Forget the Excipients. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2014**, *73*, 14-33. https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.02.012.

(23) Biggs, J.; Yoo, A.; Lardieri, A.; Morgan, J. Alcohol Content in Pediatric Liquid Formulations. 16.

(24) Christensen, M. L. Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act: Time for Permanent Status. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* **2012**, *17* (2), 140-141. https://doi.org/10.5863/1551-6776-17.2.140.

(25) Sayid, R. Banned E numbers found in over-the-counter medicines for CHILDREN https://www.mirror.co.uk/news/uk-news/banned-e-numbers-found-over-the-counter-2478068 (accessed Apr 10, 2021).

(26) Dart, R. C.; Paul, I. M.; Bond, G. R.; Winston, D. C.; Manoguerra, A. S.; Palmer, R. B.; Kauffman, R. E.; Banner, W.; Green, J. L.; Rumack, B. H. Pediatric Fatalities Associated With Over the Counter (Nonprescription) Cough and Cold Medications. *Ann. Emerg. Med.* **2009**, *53* (4), 411-417. https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.09.015.

(27) Murgia, V.; Manti, S.; Licari, A.; De Filippo, M.; Ciprandi, G.; Marseglia, G. L. Upper Respiratory Tract Infection-Associated Acute Cough and the Urge to Cough: New Insights for Clinical Practice. *Pediatric, Allergy, Immunology, and Pulmonology*. Mary Ann Liebert Inc. March 1, 2020, pp 3-11. https://doi.org/10.1089/ped.2019.1135.

(28) European Medicines Agency. Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use Table of Contents. **2014**, *44* (August 2013), 1-24.

(29) Salunke, S.; Liu, F.; Batchelor, H.; Walsh, J.; Turner, R.; Ju, T. R.; Tuleu, C. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI)—Formulating Ideas for Better Medicines for Children. *AAPS PharmSciTech*. Springer New York LLC February 1, 2017, pp 257-262. https://doi.org/10.1208/s12249-016-0584-1.

(30) Van Riet-Nales, D. A.; Kozarewicz, P.; Aylward, B.; de Vries, R.; Egberts, T. C. G.; Rademaker, C. M. A.; Schobben, A. F. A. M. Paediatric Drug Development and Formulation Design—a European Perspective. *AAPS PharmSciTech* **2017**, *18* (2), 241-249. https://doi.org/10.1208/s12249-016-0558-3.

(31) Committee for Human Medicinal Products (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Annex to the European Commission Guideline on 'Excipients in the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use (SANTE-2017-11668). EMA/CHMP/302620/2017 Corr. 1*. Last Update. **2017**, No. October, 0-20.

(32) Nellis, G.; Metsvaht, T.; Varendi, H.; Lass, J.; Duncan, J.; Nunn, A. J.; Turner, M. A.; Lutsar, I. Product Substitution as a Way Forward in Avoiding Potentially Harmful Excipients in Neonates. *Pediatr. Drugs* **2016**, *18* (3), 221-230. https://doi.org/10.1007/s40272-016-0173-5.

(33) Joint FIP / WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice : Standards for Quality of Pharmacy Services.

(34) Legislative and regulative documents. Ministry of Health of Ukraine. https://mozdocs.kiev.ua/ (accessed Apr 10, 2021).

(35) Compendium - medicines. https://compendium.com.ua/uk/ (accessed Apr 10, 2021).

(36) German medical database center DIMDI https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate?accessid=freeSelectDe#__DEFANCHOR__ (accessed Apr 12, 2020).

(37) FDA. Food Additive Status List https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/food-additive-status-list#ftnM (accessed Apr 10, 2021).

(38) FDA. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm (accessed Apr 10, 2021).

(39) EMA. Food Additives Database. https://webgate.ec.europa.eu/foods_system/main/index.cfm (accessed Apr 10, 2021).

(40) FAO/WHO Food Standards. Codex Alimentarius. GSFA Online. http://www.fao.org/gsfaonline/additives/details.html?id=148 (accessed Apr 10, 2021).

(41) European Medicines Agency. Reflection Paper on the Use of Methyl- and Propylparaben as Excipients in Human Medicinal Products for Oral Use. *Eur. Union* **2015**, *44* (EMA/CHMP/SWP/272921/2012), 1-3.

(42) Corazza, G. R.; Strocchi, A.; Rossi, R.; Sirola, D.; Gasbarrini, G. Sorbitol Malabsorption in Normal Volunteers and in Patients with Coeliac Disease. *Gut* **1988**, *29* (1), 44-48. https://doi.org/10.1136/gut.29.1.44.

(43) Saraiva, A.; Carrascosa, C.; Raheem, D.; Ramos, F.; Raposo, A. Natural Sweeteners: The Relevance of Food Naturalness for Consumers, Food Security Aspects, Sustainability and Health Impacts. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17* (17), 6285. https://doi.org/10.3390/ijerph17176285.

(44) European Food Safety Authority (EFSA). Call for Technical Data on Sweeteners Authorised as Food Additives in the EU. **2019**, No. 1333, 1-4.

(45) Chen, M. L.; Straughn, A. B.; Sadrieh, N.; Meyer, M.; Faustino, P. J.; Ciavarella, A. B.; Meibohm, B.; Yates, C. R.; Hussain, A. S. A Modern View of Excipient Effects on Bioequivalence: Case Study of Sorbitol. *Pharm. Res.* **2007**, *24* (1), 73-80. https://doi.org/10.1007/s11095-006-9120-4.

(46) Snodin, D. Regulatory Risk Assessments: Is There a Need to Reduce Uncertainty and Enhance Robustness? Update on Propylparaben in Relation to Its EU Regulatory Status. *Hum. Exp. Toxicol.* **2017**, *36* (10), 1007-1014. https://doi.org/10.1177/0960327117718042.

(47) P K Deshmukh2, P. O. P. R. S. T. M. P. M. V. K. C. Safety and Toxicity Assessment of Parabens in Pharmaceutical and Food Products. **2018**, *2018* (3), 1-9. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.23621.40161.

(48) Lee, Y.; Lee, E.; Yon, D. K.; Jee, H. M.; Baek, H. S.; Lee, S. W.; Cho, J. Y.; Han, M. Y. The Potential Pathways Underlying the Association of Propyl-Paraben Exposure with Aeroallergen Sensitization and EASI Score Using Metabolomics Analysis. *Sci. Rep.* **2021**, *11* (1), 1-10. https://doi.org/10.1038/s41598-021-83288-9.

(49) Fransway, A. F.; Fransway, P. J.; Belsito, D. V.; Yiannias, J. A. Paraben Toxicology. *Dermatitis* **2019**, *30* (1), 32-45. https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000428.

(50) European Medicines Agency. Reflection Paper: Formulation of Choice for the Paediatric Population (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005). *Eur. Med. Agency* **2006**, *EMEA/CHMP/* (December 2005), 1-45.

(51) World Health Organisation. Annex 1: WHO Guidelines on Good Herbal Processing Practices for Herbal Medicines. *WHO Tech. Rep. Ser. No. 1010* **2018**, 81-152.

(52) Pane, D. N.; Fikri, M. EL; Ritonga, H. M. Seing Red. *J. Chem. Inf. Model.* **2018**, *53* (9), 1689-1699.

(53) Trasande, L.; Shaffer, R. M.; Sathyanarayana, S. Food Additives and Child Health. *Pediatrics* **2018**, *142* (2), e20181408. https://doi.org/10.1542/peds.2018-1408.

(54) Jeannette Y Wick. And the Allergen Winner Is: Propylene Glycol! https://www.contemporaryclinic.com/view/and-the-allergen-winner-is-propylene-glycol (accessed Apr 12, 1BC).

(55) Narang, A. S.; Boddu, S. H. Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery. In *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*; 2015; pp 1-681. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20206-8.

(56) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report Propylene Glycol in Medicinal Products for Children International. **2014**, *EMA/175205* (March), 18.

(57) European Medicines Agency. European Medicines Agency. Ethanol Content in Herbal Medicinal Products and Traditional Herbal Medicinal Products Used in Children. **2010**, *44* (January), 1-8.

(58) Framework, L. Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use Introduction. **1997**, *44* (January), 223-232.

(59) Seibel, J.; Pergola, C.; Werz, O.; Kryshen, K.; Wosikowski, K.; Lehner, M. D.; Haunschild, J. Bronchipret® Syrup Containing Thyme and Ivy Extracts Suppresses Bronchoalveolar Inflammation and Goblet Cell Hyperplasia in Experimental Bronchoalveolitis. *Phytomedicine* **2015**, *22* (13), 1172-1177. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.09.001.

(60) Wise, P. M.; Breslin, P. A. S.; Dalton, P. Effect of Taste Sensation on Cough Reflex Sensitivity. *Lung* **2014**, *192* (1), 9-13. https://doi.org/10.1007/s00408-013-9515-z.

(61) Falcone, P.; Speranza, B.; Del Nobile, M. A.; Corbo, M. R.; Sinigaglia, M. A Study on the Antimicrobial Activity of Thymol Intended as a Natural Preservative. *J. Food Prot.* **2005**, *68* (8), 1664-1670. https://doi.org/10.4315/0362-028X-68.8.1664.

(62) FDA. Department of Health and Human Services. *21 CFR Part 328. Over-the-Counter Drug Products Intended for Oral Ingestion That Contain Alcohol*; 2010; Vol. 75, pp 56928-56935. https://doi.org/10.1016/0196-335x(80)90058-8.