

Вода для запивання ліків Laqua: створення оптимальних умов для прийому лікарських засобів

«Найкраща вода — це вода джерельна, але не з усіх джерел, а тих, які виходять з-під чистого ґрунту. Кип'ятінням можна поліпшити воду. Також можна покращити її відстоюванням, переливаючи з посудини в посудину і позбавляючи осаду. Водопровідна вода, яка протікає по свинцевих трубах, шкідлива для організму, слід уникати її вживання. Застосування поганої води призводить до утворення каменів у нирках і сечовому міхурі».

Абу Алі Ібн Сіна (Авіценна)

З розвитком медичної науки актуальність інформації про вплив води на організм, дію лікарських засобів (ЛЗ) та ефективність терапії суттєво зростає. Серед основних напрямків досліджень взаємодії води та ліків можна виділити такі:

- фармацевтична (хімічна) взаємодія;
- стабільність ЛЗ для перорального прийому;
- фармакокінетична взаємодія (надходження, всмоктування та біодоступність);
- фармакодинамічна взаємодія (з рецепторами клітинних мембран тощо).

Дослідження хімічної взаємодії води та ліків особливо актуальне щодо антибіотиків-тетрациклінів. Для тетрацикліну, окситетрацикліну, доксацикліну встановлено виражений ефект зв'язування з іонами кальцію як на етапі прийому ЛЗ та взаємодії з їжею / водою у ШКТ, так і на етапі розподілу і накопичення в тканинах організму. Яскравими прикладами фармацевтичної та фармакокінетичної взаємодії ліків з компонентами води також є антибактеріальні засоби групи фторхінолонів, препарати для лікування остеопорозу класу бісфосфонатів. Вони виявляють підвищену реакційну здатність щодо звичних іонних компонентів питної води — кальцію (Ca^{2+}), магнію (Mg^{2+}), заліза (Fe^{3+}) та алюмінію (Al^{3+}). Обов'язковою умовою прийому цих препаратів є уникнення споживання продуктів, що містять такі катіони.

Крім того, хімічний склад води важливий з огляду на забезпечення стабільності розчинів ЛЗ. У нещодавньому дослідженні Еске А. et al. виявлено, що питна вода, фасована у споживчу тару (пляшки) або отримана з централізованого водогону (з-під крану), спричиняє швидку та виразну деградацію амоксициліну до амоксицилоєвої кислоти та кінцевих продуктів гідролізу. Причиною такого прискореного гідролізу є доволі значна кількість двовалентних іонів, таких як цинк (Zn^{2+}), кальцій (Ca^{2+}) та мідь (Cu^{2+}). Автори дослідження роблять висновок про обґрунтованість використання додатково обробленої води, позбавленої двовалентних іонів та збагаченої іонами натрію і хлору у фізіологічних концентраціях, для приготування розчинів антибіотиків для перорального застосування [1].

Оскільки ЛЗ у формі порошків для приготування розчину для перорального застосування широко використовуються в педіатричній практиці [2], важливим аспектом їх ефективного застосування є розчинення в спеціально підготованій воді для запивання ліків.

Іншою категорією ЛФ, для яких важливою є відсутність полівалентних іонів у воді для запивання, є рослинні ЛЗ. Рослинні екстракти містять низку біологічно та хімічно активних речовин, для яких характерною є висока реакційна здатність до фармацевтичної взаємодії. Такі хімічні перетворення ускладнюють розчинність рослинних ліків та зменшують їх біодоступність.



За останні десятиліття суттєво підвищилася складність хімічної структури ліків [3]. Розчинність ЛЗ у воді залежить як від заряду, іонізації, молекулярної маси, ліпофільності, водневих зв'язків, розподілу заряду на поверхні ЛР, так і від властивостей розчинника (води). Найважливішими параметрами розчинника (води) для процесу розчинення є коефіцієнт дифузії лікарської речовини через рідинний дифузійний шар, D (нерухомий шар на поверхні частинки), загальна площа поверхні твердих частинок ЛР, а також товщина дифузійного шару (D_n). Ці параметри залежать від співвідношення одно- та полівалентних іонів та рН [4]. Кальцій (Ca^{2+}), цинк (Zn^{2+}) та інші дво- і тривалентні іони утримують на своїй поверхні більше молекул води, ніж моновалентні іони (натрій, калій). Це сприяє створенню так званих «водних клатратів» — невеликих щільних структур всередині водного шару, які збільшують товщину дифузійного шару на поверхні частинок ЛР і знижують коефіцієнт дифузії в розчин [5]. Тому полівалентні іони води сповільнюють розчинність ЛЗ. На противагу полівалентним іонам, катіони натрію (Na^+) та калію (K^+) підтримують гомогенний стан водного середовища, чим сприяють дифузії твердих частинок ЛЗ в розчин та покращують біодоступність. Крім того, високий заряд полівалентних катіонів (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+}) призводить до заряд-індукованого зміщення ліпідного бішару (так званий «D-spacing effect») через взаємодію з поверхневими елементами ліпідних мембран [5, 6]. Це робить клітинну мембрану щільнішою та менш проникною для води і розчинених у ній лікарських речовин [7]. На відміну від полівалентних катіонів, однозарядні іони натрію (Na^+) та калію (K^+) значно збільшують взаємодію поверхневих ліпідів з водою і таким чином підвищують проникність мембран ентероцитів для води та розчинених у ній лікарських речовин.

Важливо!

З огляду на це, важливим є оптимальне співвідношення іонних компонентів води при використанні її для запивання ліків.

У ряді випадків існує суттєва невідповідність між фактичним вмістом складових води та зазначеним на маркуванні. Відтак, у статті [7] автори виявили, що кожен з 21 зразка питної води у пластикових пляшках мав значно вищий вміст кальцію, фтору та показника рН, а також суттєву невідповідність показника загальної мінералізації води вказаному на етикетках значенню. Це зменшує прогнозованість впливу води на ефективність ліків, які нею запивають, а також може створювати безпосередні ризики для здоров'я споживачів. Крім того, необхідно враховувати, що фізико-хімічні параметри води визначають її органолептичні властивості. У дослідженні [8] автори зазначають, що більша частка респондентів (більше 60%) віддають перевагу споживанню додатково обробленої води на

відміну від води, яка не проходить удосконаленої обробки (вода централізованого муніципального постачання або природні мінеральні води). На думку опитаних респондентів, вода, що проходить додаткову обробку та має прогнозований мінеральний склад, має кращі смакові властивості та є більш придатною для щоденного споживання. Оптимальний вибір води для запивання ліків, що відповідатиме смаковим уподобанням більшості пацієнтів, сприятиме належному дотриманню режиму лікування, а отже, і ефективності терапії.

В сучасних умовах важливою є ергономічність продукту. У випадку води, якою зазвичай запивають ліки, необхідно, щоб продукт був максимально зручним та комфортним у використанні. Адже прийом ЛЗ часто буває непередбачуваним. Наприклад, при нападах головного болю або підвищенні температури тіла чимало споживачів віддають перевагу лікам у формі шипучих таблеток. Для цього необхідно, щоб вода, якою запивають ліки, мала відповідну упаковку, яка дозволяє швидко розчинити таблетку у достатньому об'ємі води.

ВИСНОВОК

Таким чином, можна сформулювати основні вимоги до води, якою запивають ліки: збалансований хімічний склад та фізико-хімічні властивості, зниження ризиків взаємодії з ліками, оптимальний вплив на всмоктування ЛЗ та їх біодоступність, належні смакові властивості, а також ергономічність — зручність у застосуванні навіть за непередбачуваних умов.

Наразі на полицях українських аптек широкому колу споживачів доступний харчовий продукт для спеціального дієтичного споживання — вода для запивання ліків ТМ «**LAQUA**» виробництва фармацевтичної компанії «**ЮРІЯ-ФАРМ**».

LAQUA розроблена з урахуванням необхідності виключити будь-яку взаємодію з ліками, а також забезпечити їх максимальну біодоступність. Тому **LAQUA** позбавлена органічних домішок та має мінеральний склад, вільний від дво- та полівалентних катіонів (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+}), а також гідрокарбонат- та фосфат- (SO_4^{2-}) аніонів (HCO_3^-), з фізіологічним рівнем катіонів натрію, калію та хлорид-аніонів (таблиця 1). Завдяки високим стандартам Державної фармакопеї України, Європейської фармакопеї, які регламентують виробництво продукції на фармацевтичних підприємствах, вода для запивання ліків **LAQUA** має прогнозовані властивості та відповідає усім необхідним критеріям щодо мінімізації ризиків взаємодії з ліками.

Для експерименту в аптеках міста Києва було придбано декілька зразків питної води в пляшках об'ємом 0,5 дм³. Також в якості дослідних зразків використали харчовий продукт для спеціального дієтичного споживання — вода для запивання ліків ТМ «**Laqua**» (далі — **LAQUA**), а також — воду централізованого міського (муніципального) постачання (з-під крану).

Таблиця 1. Порівняння показників мінерального складу води, якою зазвичай запивають ліки

Вода	Катіони, мг/дм ³				Аніони, мг/дм ³			М ^А , мг/дм ³
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	SO ₄ ²⁻	HCO ₃ ⁻	
LAQUA	50	70	–	–	250	–	–	300 – 350
Вода мінеральна (зразок №1)	< 50		200	< 50	< 50	< 100	450	300 – 800
Вода мінеральна (зразок №2)	< 50		< 100	< 50	< 50	< 100	300	300 – 600
Вода фільтрована водопровідна	–	–	< 130	< 80	< 250	< 250	–	< 1000



Примітки. Зразок №1 — вода мінеральна природна столова гідрокарбонатна кальцієва негазована; зразок №2 — вода мінеральна природна столова негазована; вода

фільтрована водопровідна — підготовлена в побутових умовах для щоденного харчового споживання вода муніципального постачання, профільтрована через побутовий адсорбційний фільтр (показники вказані відповідно до технічної документації); ^ — показник мінералізації (загальної жорсткості води).

ВИСНОВОК

Як видно з таблиці 1, вода для запивання ліків **LAQUA** має збалансований вміст мінеральних компонентів, який включає фізіологічно значимі кількості важливих мікроелементів клітинного та позаклітинного середовища організму — натрію, калію (Na^+ , K^+), хлорид-аніонів (Cl^-), та відсутність дво- та полівалентних катіонів (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+}), а також гідрокарбонат-аніонів (HCO_3^-) та фосфат (SO_4^{2-})-аніонів. Такий спектр мінерального складу сприяє оптимальним фізико-хімічним властивостям води для запивання ліків **LAQUA**: нейтральному рН, фізіологічному осмотичному тиску, низькій загальній жорсткості. Крім того, наявність одновалентних іонів Na^+ , K^+ , Cl^- обумовлює гомогенність водного середовища, що є важливим фактором розчинності ліків у воді. Цим **LAQUA** відрізняється від інших зразків води (мінеральних, столових та водопровідної), які зазвичай використовують для запивання ліків і які містять суттєві кількості катіонів кальцію, магнію, сульфат-аніонів. З одного боку, наявність у звичайній воді (мінеральній, столовій чи водопровідній) двовалентних катіонів кальцію та магнію зумовлює мінеральну жорсткість, з іншого боку — створює ризики для хімічної (фармацевтичної) взаємодії.

Фізико-хімічні властивості води для запивання ліків **LAQUA** сприяють створенню оптимальних умов для всмоктування ЛЗ двома шляхами. По-перше, завдяки підтримці гомогенного стану дисперсного середовища (розчинника) покращують дифузію твердих частинок ЛЗ в розчин та, відповідно, підвищують його всмоктування в ШКТ і біодоступність за перорального прийому. По-друге, завдяки збільшенню гідратації поверхневих ліпідів мембран ентероцитів вода для запивання ліків **LAQUA** дозволяє прискорити проникнення розчиненої речовини ЛЗ через клітинні мембрани тонкого кишечника та більш повною мірою надійти в системний кровообіг.

ВИСНОВОК

Ці особливості води для запивання ліків **LAQUA** з одного боку — знижують ризики будь-якої взаємодії ЛЗ та компонентів самої води, з іншого боку — забезпечують необхідні для найбільш повного та швидкого всмоктування ліків умови, а відтак, сприяють ефективній реалізації фармакологічної дії ЛЗ. Крім того, завдяки відповідним фізико-хімічним властивостям вода для запивання ліків **LAQUA** сприяє стабільності лікарських речовин при приготуванні розчинів для перорального застосування.



Наведені фізико-хімічні властивості води для запивання ліків LAQUA створюють очевидні ПЕРЕВАГИ її використання для прийому ЛЗ:

- Зменшення ризиків зміни хімічної структури (будови) ліків — завдяки мінімізації ризиків хімічної взаємодії (особливо з двовалентними катіонами Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+});
- створення оптимальних умов для всмоктування ліків в ШКТ завдяки створенню однорідного дисперсного середовища та гідратації поверхневих ліпідів мембран ентероцитів;
- забезпечення стабільності приготованих розчинів ЛЗ для перорального прийому (що надзвичайно важливо у випадку антибіотиків у вигляді порошку, з якого готують розчин / суспензію);
- покращення біодоступності ліків завдяки їх високому ступеню розчинення у воді та найбільш повному всмоктуванню у ШКТ (саме розчинність — критичний етап біодоступності для переважної більшості ЛЗ) [7];
- попередження побічних ефектів фармакотерапії шляхом зниження ризиків утворення комплексів ліків та компонентів води, які можуть виявляти пошкоджувальний вплив на клітини організму (наприклад, у випадку бісфосфонатів);
- підвищення ефективності лікування та прихильності до режиму прийому ЛЗ шляхом створення комфортних умов для прогнозованої дії ЛЗ і досягнення бажаного ефекту (наприклад, у випадку прийому шипучих знеболювальних таблеток, коли важливо, щоб дія настала якомога скоріше, а процес прийому таблетки відбувся якомога більш комфортно).

Зважаючи на виявлені переваги води для запивання ліків **LAQUA**, представляє інтерес практична перевірка порівняння параметрів розчинення ЛЗ в різних типах води, якою запивають ліки.

У першому тесті досліджували масу ЛЗ у формі порошків, яка розчиняється без залишку у кожному зразку води. Для цього використали ЛЗ, що містить парацетамолу 500 мг, аскорбінової кислоти 200 мг та феніраміну 25 мг, та ЛЗ, що містить в якості АФІ німесулід 10 мг. Порошки розчиняли в 20 мл кожного зразка води для запивання, додаючи малими порціями та перемішуючи склянкою паличкою. Зважування здійснювали за допомогою вагів Pocket Scale MH-200 з точністю до 0,01 грама. Для кожного зразка води розчинення порошків

проводили тричі, розраховуючи середній показник маси порошка, що розчиняється без видимого залишку.

Отримані дані наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Маса порошоків для перорального прийому, що розчиняється без видимого залишку у різних зразках води, якою запивають ліки

Вода*	Парацетамол + аскорбінова к-та + фенірамін	Німесулід
	Маса порошка, що повністю розчинився, г, середнє [мін — max]	
LAQUA	1,98 [1,82 — 2,11]	2,22 [2,12 — 2,33]
Вода мінеральна (зразок №1)	1,68 [1,48 — 1,84]	1,52 [1,33 — 1,64]
Вода мінеральна (зразок №2)	1,88 [1,75 — 2,01]	1,90 [1,71 — 2,09]
Вода фільтрована водопровідна	1,35 [1,22 — 1,45]	2,00 [1,91 — 2,09]



Примітки. Зразок №1 — вода мінеральна природна столова гідрокарбонатна кальцієва негазована; зразок № 2 — вода мінеральна природна столова негазована; вода фільтрована водопровідна — підготовлена в побутових умовах для щоденного харчового споживання вода муніципального постачання, профільтрована через побутовий адсорбційний фільтр (показники вказані відповідно до технічної документації).

З даних таблиці 2, видно, що за показником маси порошокоподібних ліків, яка розчиняється у зразкові води без видимого залишку, встановлено, максимальний показник серед усіх досліджених зразків характерний для води для запивання ліків **LAQUA**. У 20 мл води **LAQUA** розчиняється 1,98 г порошку парацетамолу з аскорбіновою кислотою і феніраміном, та 2,22 г порошку з німесулідом.

Це свідчить про найкращу розчинність порошокоподібних ЛЗ при використанні спеціально підготовленої води для запивання ліків **LAQUA**. Оскільки з точки зору біофармації саме розчинність ЛЗ є критичним етапом процесу всмоктування ліків в ШКТ, а отже, і їх біодоступності, отримані результати підтверджують, що вода для запивання ліків **LAQUA** забезпечує оптимальні умови для всмоктування, високої біодоступності ліків за перорального прийому і, відповідно, — їх належного фармакологічного ефекту.

У другому тесті розчиняли два види шипучих таблеток в 200 см³ кожного зі зразків води.

Перший ЛЗ в якості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) містив 400 мг ацетилсаліцилової кислоти та 240 мг аскорбінової кислоти.

Другий засіб — 500 мг парацетамолу та 65 мг кофеїну. За допомогою електронного секундоміру засікали час повного розчинення та занотовували стан приготованого розчину ЛЗ. Для кожного зразка води розчинення шипучих таблеток проводили тричі, розраховуючи середній показник тривалості розчинення. Отримані дані наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Тривалість та повнота розчинення шипучих таблеток у різних зразках води, якою запивають ліки

Вода	АЦС + аскорбінова к-та	Парацетамол + кофеїн
	Час розчинення, сек., середнє [min — max]	Час розчинення, сек., середнє [min — max]
LAQUA	118 [110 — 128]	72 [66 — 80]
Вода мінеральна (зразок №1)	127 [111 — 148]	63 [59 — 69]
Вода мінеральна (зразок №2)	130 [119 — 151]	85 [79 — 95]
Вода фільтрована водопровідна	115 [110 — 122]	100 [95 — 104]

Примітки. Зразок №1 — вода мінеральна природна столова гідрокарбонатна кальцієва негазована; зразок №2 — вода мінеральна природна столова негазована; вода фільтрована водопровідна — підготовлена в побутових умовах для щоденного харчового споживання вода муніципального постачання, профільтрована через побутовий адсорбційний фільтр (показники вказані відповідно до технічної документації).



Як видно з таблиці 3, шипучі таблетки ацетилсаліцилової кислоти з вітаміном С розчинялися у різних зразках води впродовж приблизно однакового часу (від 115 до 130 секунд). Тривалість розчинення шипучих таблеток при використанні мінеральних вод з вищою мінералізацією (вода мінеральна, зразок № 1 та зразок № 2) була дещо більшою за показники зразків з низьким рівнем мінералізації. При використанні води для запивання ліків **LAQUA** шипучі таблетки розчинялися в середньому за 118 секунд. Також близькі значення тривалості розчинення у різних зразках води було отримано для таблеток парацетамолу з кофеїном. Такі шипучі таблетки розчинялися у воді за 63–100 секунд. При використанні води для запивання ліків **LAQUA** показник швидкості розчинення шипучих таблеток був одним із найкращих — 72 секунди. Це вказує на високу швидкість розчинення різних ЛЗ у формі шипучих таблеток у воді **LAQUA**, що сприяє їх високій біодоступності за перорального прийому. У випадку з таблетками парацетамолу з кофеїном отриманий розчин був прозорим без сторонніх включень для всіх зразків води, окрім мінеральної води зразок №1. Крім того, при розчиненні шипучих таблеток у водопровідній фільтрованій воді тривалість процесу була найдовшою — 100 секунд.

ВИСНОВОК

Таким чином, результати цього експерименту свідчать про обґрунтованість використання води для запивання ліків **LAQUA** для розчинення шипучих таблеток — з огляду на високу швидкість та повноту розчинення, що сприяє всмоктуванню ліків у ШКТ та їх оптимальному фармакологічному ефекту за перорального прийому.

Підсумовуючи викладену інформацію, можна сформулювати такі рекомендації із використання води для запивання ліків **LAQUA** для створення оптимальних умов при прийомі пероральних лікарських форм:

Таблиця 4. Обґрунтування доцільності прийому окремих груп ліків з водою для запивання ліків Laqua

№ з/п	Групи ліків	Обґрунтування
1	Антибіотики у вигляді порошків для приготування розчину для перорального прийому	Висока стабільність антибіотика у приготованому розчині для перорального прийому — зниження ризиків хімічної модифікації та незадовільного результату лікування
2	Ліки від остеопорозу, таблетовані антибіотики або синтетичні протимікробні засоби	Зниження ризиків фармацевтичної або фармакокінетичної взаємодії ЛЗ з водою та забезпечення прогнозованого ефекту за перорального прийому
3	Шипучі таблетки	Більш швидке та повне розчинення таблеток, що забезпечує більш повне всмоктування у ШКТ та прогнозований ефект лікування
4	Препарати рослинного походження	Зменшення ризиків утворення погано розчинних комплексів компонентів води та БАР рослинних екстрактів, їх окислення або інших видів хімічної модифікації; створення оптимальних умов для всмоктування ліків рослинного походження у ШКТ та їх терапевтичного ефекту
5	Порошкоподібні ЛЗ для перорального прийому	Більш повне розчинення порошкоподібних ЛФ та всмоктування у ШКТ, що забезпечує швидший та прогнозованіший ефект за перорального прийому

Таким чином, вода для запивання ліків **LAQUA** дозволяє створити оптимальні умови для прийому пероральних ЛЗ, що значною мірою сприяє їхній високій ефективності та задоволеності споживачів зручним форматом корисного рішення такого, на перший погляд, непомітного, але надзвичайно важливого питання запивання ліків водою.

Автор:

- Роман Дейко, кандидат фармацевтичних наук, НФаУ

Список літератури:

1. Ecke A. et al. Factors affecting the hydrolysis of the antibiotic amoxicillin in the aquatic environment. *Chemosphere*. 2023. Vol. 311. Iss. 1. 136921
2. www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-absorption
3. Singh A. Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011. Vol. 8 (10). P. 1361-78.
4. Головенко М.Я., Баула О.П., Борисюк І.Ю. Біофармацевтична класифікаційна система. — К.: 2010. — 300 с.

5. Kučerka N., Gallová J., Uhríková D. The membrane structure and function affected by water. *Chemistry and Physics of Lipids*. 2019. Vol. 221. P. 140–144.
6. Charman W. et al. Physiochemical and physiological mechanisms for the effects of food on drug absorption: the role of lipids and pH. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1997. Vol. 86. Iss. 3. 269–282
7. Khan N., Chohan A. Accuracy of bottled drinking water label content. *Environ Monit Assess.* 2010. Vol. 166. Iss. 1-4. 169–176.
8. Lou Jie-Chung, Lee Wei-Li and Han Jia-Yun. Influence of alkalinity, hardness and dissolved solids on drinking water taste: A case study of consumer satisfaction. *J Environ Manage.* 2007. Vol. 82 (1). 1–12.