

ВИКОРИСТАННЯ МЕХАНІЧНОЇ ОБРОБКИ ДЛЯ ОБГРУНТУВАННЯ МОДЕЛЬНИХ СКЛАДІВ ТА РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ АНТАЦИДІВ ДЛЯ ДІТЕЙ

© О.І. Прохватило, Л.О. Бобрицька, Н.О. Бодренкова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вивчено фармако-технологічні властивості антацидів, седиментаційна стійкість суспензій антацидів до та після механічної обробки («активації»). Розроблена технологія одержання гранул антациду для дітей на основі «активованих» речовин.

Ключові слова: антациди, гранули, реологія.

Вступ. Захворювання органів травлення широко розповсюджені серед населення і складають у різних вікових групах від 18 до 37 %. Це пов'язано з багатьма причинами, зокрема нерациональним харчуванням, поганими умовами екології, зниженням імунного захисту організму, поширенням інфікованості *Helikobakter Pylori* [5-6].

Значний відсоток серед хворих гастроентерологічного профілю складають діти, що лікуються в терапевтичних стаціонарах. Тому лікування органів травлення займає особливе місце в терапії дитячих захворювань.

За даними статистики, хронічний гастрит у старшій віковій групі дітей спостерігається в більш ніж 40 % випадків. З цим пов'язана велика кількість звернень в аптеки з приводу придбання лікарських засобів для симптоматичного лікування різних порушень з боку шлунково-кишкового тракту. Ця проблема також погіршується тим, що вітчизняна промисловість виробляє дуже мало препаратів для лікування вказаних захворювань, що мають дозування для дітей та взагалі відсутністю спеціальних дитячих препаратів.

Ліки для дітей повинні розроблятися з урахуванням зручності приймання залежно від віку і стану дитини. Тому велике значення надають розробці пероральних лікарських форм для прийому в рідкому вигляді, що забезпечує найбільш природний шлях їх введення. При створенні таких препаратів можуть використовуватися лише нешкідливі допоміжні речовини, переважно натуральні продукти. Їх кількість повинна забезпечувати необхідний терапевтичний ефект і нешкідливість [1].

Необхідність введення коригованих речовин, що надають лікам приємний смак і запах, не зменшує їх активності і стабільності.

На сьогодні в технології одержання лікарських препаратів широке розповсюдження набула механохімія. Механохімія вивчає зміни фізичних та хімічних властивостей речовин, що відбуваються

в результаті дії на них механічних сил в процесі здрібнення, ультразвукової обробки тощо [2].

Для здрібнення лікарських і допоміжних речовин використовують високошвидкісні молоткові, вібраційні, струминні здрібнювачі. Процеси здрібнення можуть приводити до змін швидкості і теплоти розчинення, температури і теплоти плавлення, підвищення реакційної спроможності.

Після механічного здрібнення підвищується швидкість розчинення речовин, це пояснюється слабкістю міжмолекулярної взаємодії і розривом валентних зв'язків основних полімерних ланцюгів, зменшенням розміру частинок та розпорядкуванням структури молекули.

Зміни, що відбуваються в процесі механічної обробки, можуть сприяти покращенню фізико-хімічних і технологічних властивостей діючих речовин та зниженню кількості допоміжних речовин у лікарській формі, а іноді і кількості самої лікарської речовини.

Саме тому використанням механічної обробки («активації») лікарських і допоміжних речовин та створення на їх основі пероральної дитячої лікарської форми для лікування органів травлення є проблемою актуальною і своєчасною.

Методи дослідження. При створенні препаратів антацидів для дітей одним з найважливіших завдань є вибір допоміжних речовин, які б забезпечували високу біологічну активність діючої речовини, нешкідливість, приємні смакові властивості, високу мікробіологічну чистоту [3 – 6]. Для розробки антацидного препарату для дітей нами обрано природні антациди: кальцію карбонат осажденний і магнезію карбонат основний.

Фармако-технологічні та реологічні характеристики допоміжних речовин та складів антацидів вивчали згідно з вимогами ДФУ та іншої НТД.

Механічну обробку («активацію») проводили в планетарно-центробіжному дискретному млині з прискоренням 60g. Обробку антацидів у цен-

робіжно-планетарному млині проводили протягом 60-120 с. Експериментальна модель млина виготовлена в СВ АН Росії (м. Новосибірськ).

Седиментаційну стійкість суспензій антацидів та їх сумішей до та після механічної обробки вивчали за швидкістю осадження твердої фази.

Модельні зразки гранул з різними допоміжними речовинами готували у змішувачі – грануляторі методом вологої грануляції [5, 6].

Результати й обговорення. На підставі результатів, одержаних вивченням нейтралізуючої спроможності різних складів антацидів в дослідах *in vitro* за методом Горда, Мартіна та Тейлора (лабораторія фармакології ДП ДНЦЛЗ), вибрано кількісні співвідношення складу діючих антацидів, що пропонуються для препарату антацидної дії, призначеного для дітей на одну дозу:

- кальцію карбонату осадженого 0,152 г;
- магнію карбонату основного 0,247 г.

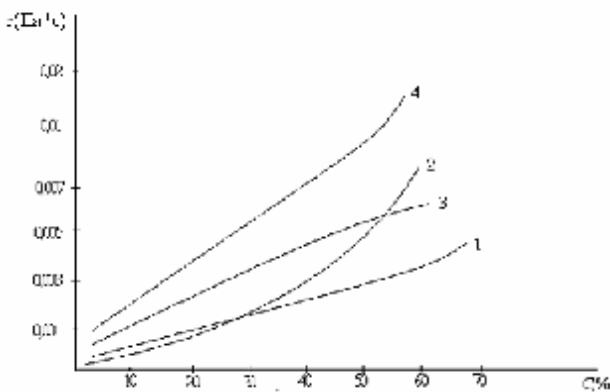


Рис. 1. Залежність в'язкості розчинів коригентів від концентрації: 1 – глюкоза, 2 – ксиліт, 3 – сорбіт, 4 – цукор.

Аналіз досліджуваних зразків антацидів показав, що показники плинності та насипного об'єму магнію карбонату основного і суміші порошків достатньо низькі. Вологовміст діючих речовин теж суттєво відрізняється.

Результати фармако-технологічних властиво-

Таблиця 1. Фармако-технологічні властивості антацидів та їх суміші

Найменування порошку	Зовнішній вигляд	Вологовміст %	Плинність, с/100г	Насипний об'єм, г/см ³
Кальцію карбонат осаджений	порошок білого кольору	2,0±0,3	121±0,02	0,2023±0,02
Магнію карбонат основний	порошок білого кольору	5±0,05	60±0,05	0,1809±0,01
Суміш кальцію карбонату осадженого (4,0г) та магнію карбонату основного (6,5г) на 100 мл суспензії	порошок білого кольору	2,7±0,08	90±0,05	0,2231±0,01

Примітка. n = 5.

В'язкість допоміжних речовин суттєво впливає на седиментаційну стійкість суспензії, яку готують з гранул, та точність її дозування. Тому було вивчено в'язкість розчинів допоміжних речовин залежно від їх концентрації.

На рисунках 1 та 2 наведено результати вивчення в'язкості коригентів (глюкози, ксиліту, сорбіту, сахарози) в різних концентраціях та стабілізаторів-згущувачів (натрію альгілату, полівінілпіролідону, натрію КМЦ, метилцелюлози та ін.).

В'язкість розчинів коригентів збільшується пропорційно збільшенню їх концентрацій (рис. 1). Встановлено, що в'язкість сахарози, порівняно з іншими речовинами, взятими в концентрації 20 %, вища, ніж в'язкість глюкози в 3 рази, ксиліту в 1,8 раза та сорбіту в 2,5 раза.

Серед стабілізаторів-згущувачів найбільшу в'язкість має метилцелюлоза та натрію кроскармелоза (натрію КМЦ).

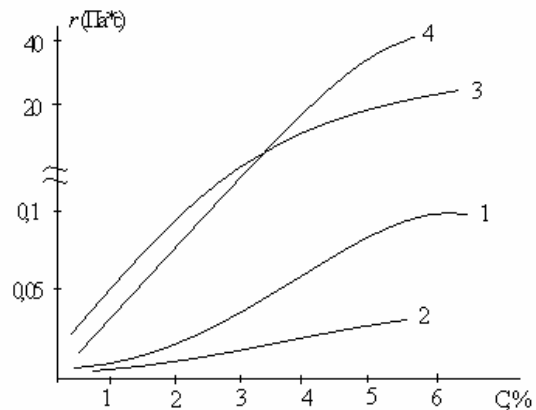


Рис. 2. Залежність в'язкості розчинів стабілізаторів-згущувачів від концентрації: 1 – натрію альгілат; 2 – полівінілпіролідон; 3 – натрію кроскармелоза; 4 – метилцелюлоза-100.

стей порошків антацидів та їх суміші (табл. 1) показали необхідність введення допоміжних речовин у склад лікарської форми [4, 6].

При проведенні досліджень седиментаційної стійкості суспензій антацидів спостерігалось швидке осадження досліджуваних зразків.

Для підвищення седиментаційної стійкості суспензії антацидів нами проведено механічну обробку антацидів та їх суміші в центробіжно-планетарному дискретному млині [3].

Після обробки седиментаційна стійкість каль-

цію карбонату осадженого практично не змінюється, тоді як магнію карбонату основного підвищується в 1,5 – 2 рази, а суміші антацидів – в 2-3 рази порівняно із суспензією, що містить суміш «неактивованих» антацидів (рис. 3).

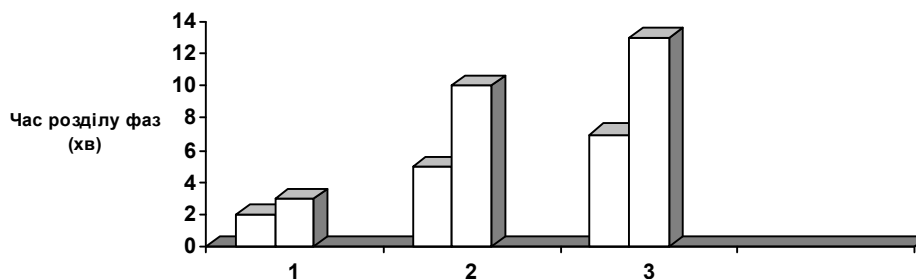


Рис. 3. Діаграма седиментаційної стійкості суспензій антацидів до і після механічної обробки: 1 – суспензія кальцію карбонату осадженого; 2 – суспензія магнію карбонату основного; 3 – суспензія суміші кальцію та магнію карбонатів.

Таким чином, підвищення седиментаційної стійкості суспензій пояснюється підвищенням розчину «активованих» антацидних порошоків. Використання методу механічної обробки дозволяє зменшити кількість допоміжних речовин-згущувачів та наповнювачів у складі лікарської форми,

що є важливим для препаратів, призначених спеціально для дитячої терапії. Але стійкість суспензії із суміші антацидів недостатня (рис. 3).

Нами розроблені склади антацидів з різними згущувачами і коригентами та проведені дослідження їх седиментаційної стійкості (рис. 4).

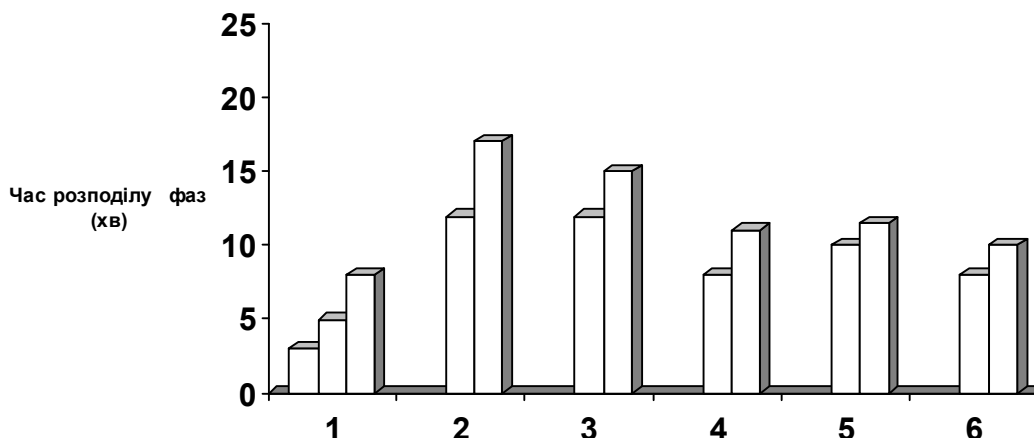


Рис. 4. Діаграма седиментації суспензій антацидів з різними стабілізаторами до та після механічної обробки: 1 – антациди + цукор в концентрації 20, 40, 64 %; 2 – антациди+ цукор 64 %+ натрію КМЦ 0,3, 0,15 %; 3 – теж саме + МЦ-100 0,3, 0,1 %; 4 – теж саме + гліцерин 6,0, 2,5 %; 5 – теж саме + полівінілпіролідон 1,0, 0,5 %; 6 – теж саме + пропіленгліколь 6,0, 1,0 %.

Механічна обробка суміші антацидів дозволила знизити кількість натрію кроскармелози і цукру у складі гранул в 1,5 -2 рази. При зниженні кількості допоміжних речовин-згущувачів седиментаційна стійкість суспензії відповідає вимогам, які висувають до упаковки багаторазового використання (стійкість суспензії протягом 15 хв). Зниження концентрації натрію КМЦ та цукру у складі гранул не впливає на технологічні параметри операції вологого гранулювання та фізико-хімічні і технологічні властивості одержаних гранул антациду. Аеросил сприяє вологопоглинанню і вводиться до складу в кількості 0,0375 г на одноразову упаковку.

На підставі проведених досліджень нами запропонований наступний склад гранул антациду для дітей.

Склад гранул на одноразову упаковку:

Склад:	До обробки:	Після обробки:
Кальцію карбонат осаджений	- 0,152	0,152
Магнію карбонат основний	- 0,247	0,247
Натрію КМЦ	- 0,015	0,0075
Аеросил	- 0,0375	0,0375
Цукор	до 3,8 г	до 1,75

Гранули антациду для дітей одержували в змішувачі-грануляторі типу «Gral». Це сприяє здешевленню препарату, скороченню технологічного процесу у 10-15 разів, зменшує кількість обслуговуючого персоналу тощо.

Висновки. Вивчено фармако-технологічні властивості порошків антацидів до активації. Про-

ведено дослідження седиментаційної стійкості порошків антацидів та їх суміші до та після «активації» та обрано допоміжні речовини для гранул антациду (натрію кроскармелоза та цукор).

Розроблено склад та технологію одержання гранул антациду для дітей з використанням механічної обробки діючих речовин.

Література

1. Детские лекарственные формы. Сообщение I. Некоторые итоги и перспективы создания / В.Н. Спиридонов, Г.В. Оболенцева, В.П. Георгиевский, С.И. Дихтярев // Фармаком. – 1992. – № 2. – С. 8-14.
2. Дубинская А.М. Механохимия лекарственных веществ (Обзор) // Хим. фармац. журн. – 1989. – № 6. – С. 755-764.
3. Малиновська С.А., Гладух Є.В. Вивчення впливу зв'язувальних речовин на характеристики таблеток елагової кислоти // Ліки України. – 2004. – № 9. – С. 134.
4. Спиридонов С.В., Дмитрієвський Д.І. Розробка складу та технології лікарського препарату у вигляді гра-

нул для лікування і профілактики запальних захворювань шлунково-кишкового тракту // Вісник фармації. – 2007. – № 1(49). – С. 28-31.

5. Etiological structure of chronic liver disease in children in Moscow. // Falk Symposium № 127 "Autoimmune diseases in pediatric gastroenterology". Basel, November 8-9, 2001, p. 27. (соавт. Z. Zainudinov, O. Bukanovich, T. Strokova, A. Potapov, B. Kaganov).

6. Clinical manifestations of liver cirrhosis in children.// Falk Symposium № 135, "Immunological Diseases of Liver and Gut", September 12-13, 2003 Prague (Czech Republic), p. 90. (соавт. Zainudinov Z.M., Potapov A.S., Gundobina O.S., Kaganov B.S.).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ МОДЕЛЬНЫХ СОСТАВОВ И РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГРАНУЛ АНТАЦИДА ДЛЯ ДЕТЕЙ

Е.И. Прохватило, Л.А. Бобрицкая, Н.А. Бодренкова

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: изучены фармако-технологические свойства субстанций антацидов, седиментационная стойкость суспензий до и после механической обработки («активации»). Разработаны состав и технология получения гранул антацида для детей на основе «активированных» веществ.

Ключевые слова: антациды, гранулы, реология.

THE USE OF MECHANICAL OF TREATMENT FOR GROUNDING OF MODEL COMPOSITIONS AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT GRANUL OF ANTACIDS FOR CHILDREN

H.I. Prochvatylo, L.A. Bobritska, N.A. Bodrencova

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: pharmacotechnological properties of antacid substances; sedimentation resistance of antacids suspensions (before- and after- mechanical treatment) have been studied. Technology of production of antacid granules for children on the basis of the «activated» substaces has been developed.

Key words: antacids, granules, rheology.