

8. Pharmaceutical evaluation of multipurpose excipients for direct compressed tablet manufacture: Comprissons of the capabilities of multipurpose excipients with those in general use /Goto Kenta, Sunada Hisakazu, Danjo Kazumi, Yon-zawa Yorinobu // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 57, N 11. – P. 869-878.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Г.Д. Слипченко, С.А. Малиновская, Е.И. Прохватило, И.М. Грубник

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: на основе литературных данных проведен поиск растений, проявляющих желчегонное действие, и в качестве объектов исследований выбраны сухие экстракты девясила высокого, тысячелистника и тмина обыкновенного. Изучены физические и фармакотехнологические свойства экстрактов и вспомогательных веществ препарата. Экспериментальным путем подобраны рациональные вспомогательные вещества для получения жевательных таблеток методом прямого прессования.

Ключевые слова: сухие экстракты, производство таблеток, прямое прессование.

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF CREATION OF CHEWING PILLS ON BASIS OF PLANT RAW MATERIAL

H.D. Slipchenko, S.A. Malynovska, O.I. Prokhvatylo, I.M. Hrubnyk

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: on the base of literary sources is organized searching the plants showing bilious action. The dry extracts of elecampane, yarrow and cumin were chosen as the objects of our researches. Physical and pharmaco-technological features of extracts and auxiliary substances of the preparation have been studied. By means of experimental way rational auxiliary material for reception of the chewing tablets, using method of the direct pressing was selected .

Key words: dry extracts, production of the tablets, direct pressing.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.А. Грошовим

УДК 54.02:661.122:579.873.13

ПОКРИТТЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ КИШКОВОРОЗЧИННОЮ ОБЛОНКОЮ ТА ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ

© П.А. Гордієнко, В.І. Чуєшов, Р.О. Пашнєва

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: досліджено технологію нанесення кишковорозчинного покриття – сополімеру метакрилової кислоти типу С на таблетовані пробіотичні препарати. Оболонка, отримана з вказаного плівкоутворювача, захищає таблетки від дії кислого середовища шлунка, поглинання вологи і не чинить негативного впливу на життєздатність біфідо- та лактобактерій в препаратах.

Ключові слова: таблетовані пробіотичні препарати, нанесення кишковорозчинного покриття.

Вступ. Більшість зареєстрованих на ринку України фармакопейних пробіотичних препаратів і БАД до їжі, збагачених пробіотичними культурами, за винятком капсул біфіформу (Ferrosan, Данія) з кишковорозчинним покриттям, є нестійкими в кислому середовищі [6,10]. Внаслідок дії кислого середовища шлунка велика кількість живих мікробних культур, що містяться у препаратах, інактивується, не досягнувши кишечника, де вони в основному і чинять терапевтичну дію [1, 2].

Труднощі отримання лікарських форм з пробіотиками й їх зберігання пов'язані з їх високою гігроскопічністю, що є однією з перешкод створення стабільних препаратів [9,12].

Одним із способів підвищення стабільності є нанесення на поверхню лікарських форм покриттів, зокрема кишковорозчинних, що забезпечують захист від дії вологи (з можливістю їх тривалого зберігання), кислого середовища шлунка та здатність розчинятися у кишечнику [3, 11].

Останнім часом актуальним є нанесення кишковорозчинних покриттів з водних дисперсій полімерів, оскільки це забезпечує нормальні санітарно-гігієнічні умови праці і запобігає вогне- та вибухонебезпечній ситуації на виробництві в порівнянні з покриттями, які отримують із застосуванням органічних токсичних розчинників [3].

Одним з таких продуктів для отримання плівкового кишковорозчинного покриття є готова композиція швейцарської фірми Selectchemie AG під торговою назвою SeleCoat™.

Нами були отримані таблетовані препарати: комбінований пробіотик "Біфілак" (біомаса ліофілізованих *B.bifidum* 1 і *L.plantarum* у дозі $2,5 \cdot 10^7$ КУО кожного штаму) і на його основі, з додаванням пребіотиків інутану та лактулаксу, 3 комбінованих синбіотики: 1) "Біфілактан" (*B.bifidum* 1 і *L.plantarum* + інутан, що містить комплекс інулінів, клітковину, слиз, поліфеноли, гіркоти, вітаміни, мікро- і макроелементи), 2) "Біфілакс" (*B.bifidum* 1 і *L.plantarum* + лактулакс, що містить 95% лактулози) і 3) "Біфілак-форм" (*B.bifidum* 1 і *L.plantarum* + інутан + лактулакс).

У зв'язку з тим, що отримані препарати поглинали вологу, виникла необхідність в покритті їх кишковорозчинною оболонкою, яка б захищала пробіотики від вологи і руйнуючої дії кислого середовища шлункового соку.

Мета роботи – дослідження технології нанесення покриття на основі сополімеру метакрилової кислоти типу С на таблетовані препарати і вивчення їх кислотостійкості.

Методи дослідження. Як кишковорозчинне покриття для таблетованих препаратів використовували композицію SeleCoat™, плівко-

утворювачем у складі якої є сополімер метакрилової кислоти тип С- Kollocoat® MAE 100P [3,11].

До складу SeleCoat™ входять також діоксид титану і тальк. Тальк виконує функцію сепарації речовин, знижує клейкість лакової плівки, що сохне і сприяє утворенню гладкої поверхні. Діоксид титану додає покриттю рівномірний білий колір, робить лакову плівку непрозорою.

Покриття таблеток проводили в дражировальному котлі, наносячи водну суспензію плівкоутворювача SeleCoat™ через пневматичну форсунку із швидкістю розпилювання плівкоутворюючої суспензії 30-35 мл/хв, кут нахилу котла 45°, швидкість обертання котла 20-25 об/хв; з підігріванням та висушуванням таблеток повітрям при температурі (27±3)°С. Суспензію плівкоутворювача наносили на таблетки "Біфілак", "Біфілактан", "Біфілакс" масою 0,32 г до одержання таблеток з оболонкою масою 0,35 г, а на "Біфілак-форм" масою 0,40 г до одержання таблеток з оболонкою масою 0,43 г.

Кількість життєздатних біфідо- і лактобактерій (число колонієутворювальних одиниць – КУО) в таблетках з оболонкою визначали методом граничних розведень [6, 7]. Як еталон порівняння використовували ліофілізовані субстанції біфідумбактерину і лактобактерину.

Результати й обговорення. Життєздатність та збереження пробіотичних культур у ШКТ багато в чому залежить від лікарської форми препарату і особливо з кишковорозчинною оболонкою, яка здатна захистити його від дії низького рН шлунка [3, 13, 14].

Для оцінки плівкоутворювальних властивостей SeleCoat™ проведені дослідження на вологопоглинання, розпадання таблетованих препаратів та визначення кількості життєздатних біфідо- і лактобактерій у їх складі.

Поверхня таблеток, покритих SeleCoat™, була рівною і гладкою, не спостерігалось порушення цілісності покриття.

У ході проведених досліджень було показано, що отримані таблетки, покриті оболонкою, при зберіганні їх протягом 1 год при кімнатній температурі не змінювали масу, тоді як таблетки без покриття на 2,2 % поглинали вологу.

Отримані таблетки з кишковорозчинним покриттям на основі композиції SeleCoat™ задовільняють вимоги щодо розпадання. У 0,1М НСІ усі таблетовані препарати не розпадалися протягом 2 год, а у фосфатному буферному розчині з рН 6,8 розпадалися менш ніж за 1год (табл. 1) [4].

Кількість життєздатних біфідо- і лактобактерій в таблетованих препаратах з кишковорозчинним покриттям зберігається на рівні контролю – ліофілізованих субстанцій біфідумбактерину і лактобактерину (термін спостереження 3 місяці при температурі зберігання таблеток (4±2)°С).

Таблица 1. Розпадання таблетованих пробіотиків, у хв

Препарати	У 0,1М НСІ	У фосфатному буферному розчині, рН 6,8
Біфілак	132±10	46±9
Біфілактан	133±11	45±9
Біфілакс	132±10	46±9
Біфілак-форм	129±8	43±8

Примітка: n=5.

На агарі після 8-годинної інкубації при температурі (+37±0,1)°C не спостерігали зростання сторонньої мікрофлори, а в мазках із препаратів були відсутні мікроорганізми, які відрізняються за морфологією від біфідо- і лактобактерій [8].

Таким чином, отримані нами таблетовані препарати з кишковорозчинним покриттям на основі композиції SeleCoat™ мають переваги порівняно з препаратами без покриття. Таблетки, будучи кислотостійкими, не будуть розчинятися у середовищі з соляною кислотою (у шлунку), а будуть добре розчинятися у середовищі кишечника, що забезпечить вивільнення біфідо- і лактобактерій з препаратів, практично без їх інактивації. Присутність лактулакса, що містить лактулозу як субстрат живлення, дозволить стимулювати зростання пробіотиків у кишечнику. Інутан як пребіотичне поживне середовище, що містить комплекс інулінів і клітковину, дозволить не тільки стимулювати зростання пробіотиків, але й колонізувати їх, завдяки слизу (чиннику адгезії). Вітаміни, що містяться в інутані, мікро- і макроелементи є необхідними компонентами для нормального розвитку організму і додатковим чинником, який забезпечує баланс нормальної мікрофлори кишеч-

ника. Перспективним у медичній практиці є синбіотик “Біфілак-форм”, який може проявляти біотерапевтичну активність більшою мірою, ніж “Біфілак”, “Біфілактан” і “Біфілакс”, завдяки позитивному впливу на біфідо- і лактобактерії поєднаної дії інутану і лактулаксу.

Проведені дослідження показали, що плівкоутворювальний матеріал – композиція SeleCoat™, може бути використаний для отримання кишковорозчинної оболонки, яка захищає таблетки від дії кислого середовища та поглинання вологи.

Висновки. 1. Запропоновано технологію нанесення кишковорозчинного покриття – сополімеру метакрилової кислоти (композиція SeleCoat™) на таблетовані пробіотичні препарати. Загальна маса покриття становить 7,0 та 8,6 % від маси ядер таблеток.

2. Оболонка, отримана з плівкоутворювача SeleCoat™, захищає таблетки від дії кислого середовища з рН=1,1 та поглинання вологи при відносній вологості повітря від 65 до 70 %.

3. Склад оболонки і процес покриття не чинять негативного впливу на життєздатність біфідо- та лактобактерій у таблетках.

Література

1. Бондаренко В.М., Грачева Н.М. Препараты пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // Фарматека. – 2003. – № 7. – С. 56-63.
2. Бондаренко В.М. Поликомпонентные пробиотики: механизм действия и терапевтический эффект при дисбиозах кишечника // Фарматека. – 2005. – № 20. – С. 46-54.
3. Гаврилов А.С., Гусельникова Е.В., Конева Л.А., Бахарев В.П., Петров А.Ю. Разработка метода получения и тестирования полимерных пленок с целью оптимизации пленочного покрытия таблеток // Хим. фарм. журнал. – 2003. – Т.30, – № 6. – С. 54-56.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. - 1-ше вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Молохова Е.И., Тарасевич В.Н. Лекарственные препараты – пробиотики на Российском фармацевтическом рынке // Фармация. – 2000. – № 3. – С. 55-58.

6. Медицинская микробиология / Гл. ред. В.И. Покровский, О.К. Поздеев. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 1200 с.
7. Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И. Покровского. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2001. – 768 с.
8. Пучнин В.С., Алюшин И.Т. Исследование влагозащитных свойств пленочного покрытия таблеток бифидумбактерина // Фармация. – 1986. – Т. 35. – № 5. – С. 29-30.
9. Смирнов В.В., Коваленко Н.К., Подгорский В.С., Сорокулова И.Б. Пробиотики на основе живых культур микроорганизмов // Микробиологический журнал. – 2002. – Т.64, № 4. – С.62-80.
10. Флисюк Е.Ф. Исследование процесса нанесения кишечнорастворимых покрытий на основе полиакрилатов на таблетки в псевдооживленном слое // Хим. фарм. журнал. – 2004. – Т.38, № 9. – С. 34-36.

11. Чугунова Н.Н., Сафин В.А., Попова Л.Л. и др. Исследование технологии покрытия таблеток коли- и лактобактерина // Фармация. – 1978. – Т.27, № 5. – С. 21-23.

12. Collins M.D., Gibson G.R. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – V. 69. – N5. – P. 1052-1057.

13. Hunter J.O., Madden J.A. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics // Br. J. Nutr. – 2002. – V. 88(suppl.1). – P. 67-72.

14. Vijaya Kumar S.G., Singh S.K., Goyal P., Dilbaghi N., Mishra D.N. Beneficial effects of probiotics and prebiotics on human health // Pharmazie. – 2005. – V. 60, N 3. – P. 163-169.

ПОКРЫТИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ И ИХ ИССЛЕДОВАНИЕ

П.А. Гордиенко, В.И. Чуешов, Р.А. Пашнева

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: исследована технология нанесения кишечнорастворимого покрытия – сополимера метакриловой кислоты типа С на таблетированные пробиотические препараты. Оболочка, полученная из указанного пленкообразователя, защищает таблетки от действия кислой среды желудка и не оказывает отрицательного влияния на жизнедеятельность бифидо- и лактобактерий в препаратах.

Ключевые слова: таблетированные пробиотические препараты, нанесение кишечнорастворимого покрытия.

INTESTINE-SOLUBLE COATING OF TABLETED PROBIOTIC PREPARATIONS AND THEIR RESEARCH

P.A. Hordiyenko, V.I. Chuyeshov, R.O. Pashnyeva

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: technology of intestine-soluble coating of tableted probiotic preparations with methacrylic acid copolymer (type C) has been studied. Coating obtained by means of the mentioned filming agent protects tablets from effects produced by gastric acid medium and does not affect viability of bifido- and lactobacteria contained in the preparations.

Key words: tableted probiotic preparations, intestine-soluble coating.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.В. Трохимчуком

УДК 615.232:614.272

ДОСЛІДЖЕННЯ МІСЦЕВОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ

© **О.Р. Левицька, Г.Д. Гасюк, І.В. Любимська**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено дослідження продуктової кон'юнктури ринку лікарських засобів для лікування хронічного обструктивного бронхіту на прикладі роздрібного сегмента фармацевтичного ринку міста Новий Розділ.

Ключові слова: хронічний обструктивний бронхіт, антихолінергічні засоби, агоністи β_2 -адренорецепторів, муколітичні засоби, ксантини.