

УДК: 54.02:661.122:579.873.13

**СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОВАНОГО КОМБІНОВАНОГО
ПРОБІОТИКА З КИШКОВОРОЗЧИННИМ ПОКРИТТЯМ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДИСБІОЗУ ТА ЙОГО ДОСЛІДЖЕННЯ**

Гордієнко А.Д., Чуєшов В.І., Кричковська Л.В.*

**Національний технічний університет (ХНУ), м.Харків, Україна
Національний фармацевтичний університет*, м.Харків, Україна**

В технології препаратів пробіотиків частіше за інші корисні бактерії використовують живі клітини біфідобактерій і лактобацил, які є домінуючими в мікробіоценозі ШКТ.

Труднощі отримання лікарських форм з пробіотиками і їх зберіганням, пов'язані з їх високою гігроскопічністю, що є однією з перешкод створення стабільних препаратів. 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, захисту від руйнівної дії кислого середовища шлунку та здатністю розчинятися у кишечнику.

На кафедрі промислової фармації НФаУ розроблений склад та технологія таблетованого комбінованого пробіотика з кишковорозчинним покриттям на основі субстанції біфілак біомаси ліофілізованого біфідумбактерина (ПАТ "Фарм-стандарт-Біолік", м.Харків) і біомаси ліофілізованого лактобактерину (ЗАТ "Біофарма", м.Київ) під умовною назвою "Біфілак".

Технологічні властивості субстанції біфілак, таблетованої маси з субстанцією біфілак, таблетованого препарату оцінювали за методиками, згідно ДФУ.

Таблетки покривали готовою композицією швейцарської фірми Selectchemie AG під торговою назвою SeleCoat™, плівкоутворювачем у складі якої є сополімер метакрилової кислоти тип С - Kollicoat® MAE 100P.

Кількість життєздатних клітин біфідобактерій і лактобактерій (число колонієутворюючих одиниць – КУО) в таблетках визначали методом десятикратних розведень і виражали логарифмом КУО в 1 мл. Морфологію клітин вивчали під мікроскопом в мазках, забарвлених по Граму. Контроль препаратів на стерильність проводили методом посіву.

В зв'язку з тим, що ліофілізовані пробіотики достатньо чутливі до дії вологи, температури, у наслідок чого можуть частково втрачати свою активність в процесі технологічної обробки при отриманні таблетованих препаратів найбільш придатним є використання технології прямого пресування.

Технологічний процес отримання таблеток визначається в основному двома основними технологічними властивостями таблетуємого матеріалу – сипучістю та пресуємістю.

Субстанція біфілак має низьку пресуємість ($15,0 \pm 0,8$) Н і задовільні показники плинності ($41,0 \pm 1,0$) с/100 г) зразка.

З метою збільшення пресуємісті субстанції біфілак і міцності таблеток та можливістю їх прямого пресування для отримання комбінованого таблетованого пробіотика "Біфілак" до пробіотичної субстанції додавали зв'язуючі речовини партек (гранульований маніт) та ди-кафос (дикальцію фосфат) у рівних

кількостях 12,0% і 11,9% (1:1,01) відповідно. Використовувані речовини мають належні зв'язувальні властивості та плинність. Для забезпечення оптимального розпадання таблеток "Біфілак" у якості дезінтегранта використовували натрій кроскармеллозу (7,0%). Комбінація допоміжних речовин партеку, ди-кафосу і натрій кроскармеллози забезпечує необхідну стійкість до роздавлювання таблеток ($80,0 \pm 0,9$) Н і час розпадання таблеток у межах 7 - 8 хв.

У якості змащуючого компонента використовували комбінацію тальку (2%) і магнію стеарату (1%), яка є оптимальною. Із метою зменшення гігроскопічності пробіотичної субстанції використовували аеросил (3%).

На основі проведених досліджень запропоновано склад таблеток "Біфілак". Склад на одну таблетку (в грамах): ліофілізований біфідумбактерин – 0,200; ліофілізований лактобактерин – 0,0018; натрію кроскармелоза – 0,024; партек – 0,0384; ді-кафос – 0,0382; аеросил-0096; тальк – 0,0064; магнію стеарат – 0,0032. **Маса таблетки – 0,320г.**

Покриття таблеток проводили в дражировальному котлі, наносячи водну суспензію плівкоутворювача SeleCoat™ через пневматичну форсунку.

Суспензію плівкоутворювача наносили на таблетки "Біфілак" масою 0,32г до одержання таблеток з оболонкою масою 0,35г.

В таблетках покритих суспензією плівкоутворювача спостерігалась суцільна по всій поверхні плівка. Поверхня таблеток була рівною і гладкою, не спостерігалось порушень цілості покриття. Кишкворозчинна оболонка захищає таблетки від дії кислого середовища та поглинання вологи.

Таблетовані пробіотики з кишкворозчинною оболонкою задовольняють вимогам на розпадаємість. В 0,1М НСІ таблетки не розпадались на протязі 2 год, а в фосфатному буферному розчині з рН 6,8 розпадались менш, ніж за 1 год.

Кількість життєздатних біфідо- і лактобактерій в таблетках з кишкворозчинною оболонкою зберігається на рівні контролю – ліофілізованих біфідумбактерина і лактобактеріна (термін спостереження 18 місяців при температурі зберігання таблеток при $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

На агарі після 8-годинної інкубації при температурі $+37^{\circ}\text{C}$ не спостерігали зростання сторонньої мікрофлори, а в мазках із препарату були відсутні мікроорганізми, які відрізняються по морфології від біфідо- і лактобактерій.

Таким чином отриманий таблетований комбінований пробіотик, технологія якого обумовлена характеристиками і специфічними властивостями ліофілізованих пробіотиків і готової лікарської форми забезпечує відповідність якості таблеток вимогам ДФУ.