

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 54.02:661.122:579.873.13

## РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНОЇ ФОРМИ ПРОБІОТИКА З КИШКОВОРОЗЧИННИМ ПОКРИТТЯМ

М.М.Кобець, А.Д.Гордієнко

Національний фармацевтичний університет

**У процесі роботи на основі біфідумбактерину сухого у флаконах був розроблений склад і технологія таблетованої кишковорозчинної форми біфідумбактерину. Як кишковорозчинне покриття використано композицію американської фірми "Cologon" під торговою назвою ACRYL-EZE, плівкоутворювач, у складі якого є співполімер метакрилової кислоти з етиловим ефіром акрилової кислоти. Було визначено кількість життєздатних біфідобактерій у таблетках біфідумбактерину. На основі проведених досліджень можна зробити висновок, що технологічні процеси та склад оболонки дозволяють зберегти життєздатність біфідобактерій в отриманих таблетках пробіотика.**

Основними засобами профілактики та лікування дисбактеріозів є препарати-пробіотики, до складу яких входять живі мікроорганізми, представники нормальної мікрофлори кишечника.

Потреба в пробіотиках дуже висока, оскільки 90% населення земної кулі, в тому числі і в Україні, страждають на дисбактеріоз.

На сьогоднішній день ринок пробіотиків в Україні зайнятий лише на 30% вітчизняним виробником і то в основному несучасними лікарськими формами пробіотиків у флаконах та ампулах [1, 6].

Відсутність в Україні сучасних готових лікарських форм пробіотиків, вкритих кишковорозчинною оболонкою, в тому числі таблеток, не дає змоги вирішити питання повноцінного широкого профілактичного та лікувального застосування пробіотиків на цивілізованому рівні.

У теперішній час при виробництві таблеток, вкритих оболонками, актуальною є проблема створення покриття, яке володіє вибірковою розчинністю в середовищах з різним значенням рН, забезпечує надійний захист лікарської речовини від впливу вологи, кисню повітря, руйнівальної дії шлункового соку. Кишковорозчинні покриття сприяють локалізації лікарської речовини в концентрованому вигляді безпосередньо в потрібному відділі кишечника, виключають побічний вплив деяких лікарських речовин на слизову оболонку шлунка та усувають диспептичні явища [5, 12].

Метою наших досліджень була розробка складу та технології таблетованої кишковорозчинної форми біфідумбактерину.

### Експериментальна частина

Як об'єкт дослідження був обраний біфідумбактерин сухий у флаконах виробництва ЗАТ "Підприємство з виробництва імунологічних та лікарських препаратів "Біолік". Біфідумбактерин являє собою ліофільно висушену масу живих біфідобактерій штамів *Bifidobacterium bifidum* 1,791 чи ЛВА-3. Один флакон містить  $5 \times 10^7$  мікроорганізмів. Дослідження проводили не менше, ніж на трьох серіях препарату.

Оскільки субстанція біфідумбактерину дуже гігроскопічна, досліджували можливість зниження гігроскопічності препарату. З цією метою стояло завдання підібрати допоміжні речовини, які знижують гігроскопічність субстанції [10, 11]. Підібраний нами склад з вмістом 3% аеросилу та 10% натрію кроскармелози не змінював показники вологопоглинання у порівнянні з субстанцією біфідумбактерину.

Визначали такі фармакотехнологічні властивості порошків: плинність, насипну густину до усадки, насипну густину після усадки, пресуємість, силу виштовхування таблеток, вологовміст згідно з ДФУ 1-го видання [2]. Вологовміст визначали експрес-воломіром на основі торсійних терезів ВТ-500.

Для кишковорозчинного покриття ми використовували плівкоутворюючі склади двох видів: американської фірми "Cologon" під торговою назвою ACRYL-EZE та німецької фірми "BASF" під торговою назвою Kollicoat MAE 30 DP, плівкоутворювачем у складі яких є співполімер метакрилової кислоти з етиловим ефіром акрилової кислоти.

ACRYL-EZE являє собою білий порошок. Kollicoat MAE 30 DP — водна дисперсія молочно-білого кольору із вмістом твердої речовини 30%. Kollicoat містить 0,7% лаурилсульфату натрію та 2,3% твіну-80 в якості емульгаторів. На відміну від Kollicoat MAE 30 DP до складу ACRYL-EZE входить діоксид титану і тальк. Тальк виконує функцію сепарації речовин, знижує липкість висихаю-

Таблиця

Фармакотехнологічні властивості біфідумбактерину і таблеткової маси біфідумбактерину

Параметри	Одиниці вимірювання	Біфідумбактерин	Таблеткова маса біфідумбактерину
Насипна густина до/після усадки	г/мл	0,250±0,025/ 0,435±0,021	0,320±0,019/ 0,420±0,015
Плинність	с/100 г зразка або (г/с)	40,0±1,0 (2,5±0,06)	34,5±1,0 (2,9±0,08)
Кут природного укосу	град	28,0±0,3	26,0±0,3
Пресуємість	Н	150,00±1,20	45,00±0,95
Сила виштовхування таблеток	МПа	8,00±0,38	10,00±0,40
Вологовміст	%	7,80±0,18	8,33±0,20

чої лакової плівки та сприяє утворенню гладкої поверхні. Діоксид титану надає покриттю рівномірний білий колір, що робить лакову плівку непрозорою. ACRYL-EZE відрізняється і тим, що до його складу входить пластифікатор (триетилцитрат) [1, 5].

Визначали кількість життєздатних біфідобактерій в одержаних таблетках (з оболонкою і без неї) і субстанції біфідумбактерину. Визначення росту біфідобактерій проводили методом десятикратних розведень. Всі представлені зразки розчиняли у фосфатному буфері з рН 6,8. Виділення біфідобактерій проводили на поживному біфідумсередовищі та інкубували в термостаті при 37°C протягом 24 годин [3, 4].

Контроль препарату на мікробіологічну чистоту виконували бактеріологічно — шляхом посіву біфідумбактерину на м'ясо-пептонний агар з 9% розчином хлориду натрію.

#### Результати та їх обговорення

Результати вивчення фармакотехнологічних властивостей біфідумбактерину і таблеткової маси біфідумбактерину наведені в табл.

Як видно з даних табл., досліджувані субстанції мають приблизно рівні фармакотехнологічні параметри, окрім пресуємісті. Висока пресуємість субстанції біфідумбактерину підтвердила доцільність введення 10% розпушувача — натрію кроскармелози, що знижує пресуємість таблеткової маси біфідумбактерину в 3,3 рази. Як розпушуючу та зв'язуючу речовину використовували крохмаль кукурудзяний [10, 11]. З метою підвищення механічної стійкості до таблеткової маси додавали суху зв'язуючу речовину — мікрокристалічну целюлозу (МКЦ).

Субстанції мають задовільні плинні властивості: плинність має показники 40,0 і 34,5 с/100 г зразка (2,5 і 2,9 г/с) відповідно. Отримана таблеткова маса має кращі плинні властивості, ніж біфідумбактерин і добре пресується на таблеткових машинах з великою глибиною заповнення матриці (20 мм та більше з діаметром таблеток 9 мм масою 0,3 г).

Щоб зменшити прилипання маси до прес-інструменту та знизити силу виштовхування таб-

леток із матриць використовували комбінацію змащувальних речовин — тальку з магнію стеаратом [7, 8]. У ході експериментальних досліджень доведено, що оптимальною є комбінація з вмістом 2% тальку та 1% магнію стеарату [9, 10].

Нанесення оболонки на таблетки-ядра проводили в дражировальному котлі шляхом розпилювання суспензії плівкоутворювача через пневматичну форсунку.

У ході проведених досліджень нами було вивчено вплив плівкоутворюючих складів ACRYL-EZE та Kollicoat MAE 30 DP на розпадання та життєздатність таблеток біфідумбактерину. Величина парапропускної здатності плівок має велике значення для процесу покриття таблеток, так як при невідповідності парапропускної здатності оболонки та кількості пари, яка утворюється внаслідок висушування вологи в ядрі, може виникнути порушення цілісності покриття. В таблетках, вкритих Kollicoat MAE 30 DP, спостерігалось порушення цілісності покриття. Плівки, отримані із ACRYL-EZE, майже вдвічі повільніше, ніж Kollicoat MAE 30 DP пропускають вологу, що пов'язано з додаванням тальку і діоксиду титану, які заповнюють пори у плівці та перешкоджають проникненню вологи. Тому в якості кишковорозчинного покриття в подальшому ми використовували ACRYL-EZE, який захищає таблетки від дії кислого середовища шлункового соку та значно знижує гігроскопічність таблеток [5, 11].

Отримані таблетки, вкриті оболонкою, при зберіганні протягом 1 год при кімнатній температурі не змінювали масу, в той час як таблетки-ядра на 2,8% поглинали вологу.

Одержані таблетки задовольняють вимогам на розпадання. В 0,1 М НСІ таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, не розпадаються протягом 2 год, а у фосфатному буферному розчині з рН 6,8 розпадаються менше, ніж за 1 год [2].

Життєздатність біфідобактерій в отриманих таблетках пробіотика зберігається на рівні контролю — субстанції біфідумбактерину.

На агарі після 8-добової інкубації при 37°C не спостерігали зростання сторонньої мікрофлори, а в мазках із препарату були відсутні мікроорга-

нізми, які відрізняються по морфології від біфідумбактерій [4].

#### ВИСНОВКИ

1. У ході проведених досліджень розроблено склад і технологію таблетованої лікарської форми пробіотика з кишковорозчинним покриттям.

2. Як кишковорозчинне покриття використано ACRYL-EZE, який за технологічними показниками перевищує Kollicoat MAE 30 DP.

3. Встановлено, що технологічні процеси та склад оболонки дозволяють зберегти життєздатними біфідобактерії в отриманих таблетках пробіотика.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов А.С., Гусельникова Е.В., Конева Л.А. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2003. — Т. 37, №6. — С. 54-56.
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”*. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. *Медицинская микробиология / Гл. ред. В.И.Покровский, О.К.Поздеев.* — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. — 1200 с.
4. *Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН В.И.Покровского.* — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 768 с.
5. Флисюк Е.В. // *Хим.-фарм. журн.* — 2004. — Т. 38, №9. — С. 34-36.
6. Cunningham C.R. // *Pharmac. Technol.* — 2000. — Vol. 18, №2. — P. 57-60.
7. Cunningham C.R. // *Pharmac. Technol.* — 2001. — Vol. 24, №3. — P. 57-60.
8. Dangel C. // *Pharmac. Technol.* — 2000. — Vol. 26, №4. — P. 34-36.
9. Dangel C. // *Pharmaceutical Technology.* — 2001. — Vol. 24, №3. — P. 64-70.
10. Kulkarni R., Multalik S., Hiremath D. // *Pharmac. Technol.* — 2002. — Vol. 18, №2. — P. 68-71.
11. Vaithiyalingam S. // *Pharmac. Technol.* — 2000. — Vol. 9, №1. — P. 28-32.
12. Yuan J. // *Pharmac. Technol.* — 2001. — Vol. 29, №5. — P. 28-32.

---

УДК 54.02:661.122:579.873.13

#### РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ПРОБИОТИКА С КИШЕЧНОРАСТВОРИМЫМ ПОКРЫТИЕМ

М.Н.Кобец, А.Д.Гордиенко

В ходе работы на основе бифидумбактерина сухого во флаконах был разработан состав и технология таблетированной кишечнорастворимой формы бифидумбактерина. В качестве кишечнорастворимого покрытия использовалась композиция американской фирмы “Colorcon” под торговым названием ACRYL-EZE, пленкообразователь, в составе которого есть сополимер метакриловой кислоты с этиловым эфиром акриловой кислоты. Было определено количество жизнеспособных бифидобактерий в таблетках бифидумбактерина. На основе проведенных исследований можно сделать вывод, что технологические процессы и состав оболочки позволяют сохранить жизнеспособность бифидобактерий в полученных таблетках пробиотика.

---

UDC 54.02:661.122:579.873.13

#### DEVELOPMENT AND INVESTIGATION OF THE ENTERIC-SOLUBLE COATED PROBIOTIC TABLET FORM

M.N.Kobets, A.D.Gordiyenko

On the basis of dry Bifidumbacterin in vials the composition and formulation of the Bifidumbacterin enteric-soluble coated tablet form have been developed. The composition of Colorcon firm (the USA), trade name ACRYL-EZE, was used as an enteric-soluble coat, a film-former of its composition being the methacrylic acid copolymer with acrylic acid ethyl ester. The number of the viable Bifidobacteria has been determined in the Bifidumbacterin tablets. According to the investigations carried out a conclusion can be made that the composition of the coat and the technological processes allow preserving the necessary quantity of viable Bifidobacteria in the probiotics tablets obtained.