

Рекомендована д.ф.н., професором О.Г.Башурою

УДК 615.322

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ У ВИГЛЯДІ ГРАНУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

С.В.Спиридонов, Д.І.Дмитрієвський

Національний фармацевтичний університет

Запропонований та обґрунтований склад і технологія отримання лікарського препарату у вигляді гранул на основі рослинних субстанцій для лікування та профілактики запальних захворювань шлунково-кишкового тракту. За результатами проведених фізичних і технологічних досліджень доведено, що гранули володіють кращими технологічними властивостями в порівнянні з порошками, з яких вони отримані. Запропонований вид сушки-деконтамінації, який полягає у витримці вологих гранул у сушильній шафі при 37°C і подальшому підвищенні температури до 100°C. Експериментально підтверджена висока гігроскопічність препарату. Запропонований і обґрунтований вид упаковки гранул з ламінованого паперу.

Хвороби органів травлення посідають одне з провідних місць у загальній структурі захворюваності і госпіталізації населення [1, 9, 26, 27, 39]. Часто вони набувають хронічного характеру, знижуючи працездатність та примушуючи людину дотримуватись обтяжливих дієт, що погіршує якість життя [6, 14, 26, 40, 41, 42]. На теперішній час прогнозується подальше зростання числа гастроентерологічних захворювань [11, 12, 16, 37, 34, 38].

Таким чином, метою нашої роботи було створення лікувально-профілактичного препарату на основі лікарської рослинної сировини для лікування і профілактики запальних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). На підставі вивчених літературних даних до складу препарату нами були включені порошки наступних рослин:

- квіток календули лікарської 24,0
- листя м'яти перцевої 24,0
- висівки пшеничні 50,0
- цукор 2,0.

Фармакологічна активність календули лікарської обумовлена вмістом у суцвіттях рослини таких біологічно активних сполук, як каротиноїди, флавоноїди і сапоніни. Вона проявляє протизапальну і спазмолітичну дію, прискорює процеси регене-

рації слизових оболонок шлунка та кишечника, сприяє загоєнню виразок та ерозій, а також прискорює епітелізацію тканин. Препарати календули на 40-70% попереджають появу деструктивних змін у слизовій оболонці шлунка та володіють антимікробною активністю [7, 12, 24, 36, 37].

Фармакологічна активність м'яти перцевої обумовлена наявністю ефірної олії, основними компонентами якої є ментон, ментол, ментофуран, а також каротин, гесперидин, бетаїн, які містяться у листі. М'ята перцева проявляє спазмолітичну, антисептичну, протизапальну дію, покращує травлення, гальмує процеси гниття і бродіння у шлунку та кишечнику, підсилює моторику кишечника, попереджає розвиток виразки шлунка та дванадцятипалої кишки [2, 6, 8, 12, 32, 43].

Висівки пшеничні сприяють наповненню об'єму кишечника, забезпечуючи тим самим відчуття ситості, скорочують час кишкового пасажу, чим знижують період контакту токсичних та інших речовин із слизовою ШКТ, виконують роль адсорбентів — зв'язують кишкові жовчні кислоти, знижуючи рівень холестерину. Також висівки пшеничні здатні зв'язувати іони важких металів і багато токсинів, знижувати кислотність шлункового соку; нормалізувати тиск усередині товстої кишки, запобігати багатьом кишковим захворюванням, сприяти зміні якісного і кількісного складу кишкової мікрофлори [19, 20, 21, 22, 23, 25, 28, 29, 30, 31, 35].

Експериментальна частина

Для найбільш якісного виконання технологічного процесу нам необхідно було вивчити основні технологічні властивості вхідних інгредієнтів, які входять до складу лікарської форми, а саме: порошків висівок пшеничних, квіток календули і листя м'яти.

Серед технологічних властивостей порошків особливу увагу ми приділили таким технологічним показникам, як фракційний склад, сипкість, кут природного відкосу, насипна щільність, вологість [4, 10, 13, 18].

Таблиця 1

Сипкість, кут природного відкосу та вологість порошоків рослинної сировини, що досліджується, в залежності від розміру часток фракцій

Розмір часток фракцій, мм	Календула лікарська			М'ята перцева			Висівки пшеничні		
	сипкість, г/с	КПВ, град.	вологість, %	сипкість, г/с	КПВ, град.	вологість, %	сипкість, г/с	КПВ, град.	вологість, %
0,25	0,62	48	12,5	0,64	50	11,6	2,50	52	13,8
0,5	1,02	47		1,92	48		2,94	47	
1,0	2,08	49		2,94	48		3,34	46	
2,0	1,85	52		2,63	47		1,78	48	

Для визначення фракційного складу використовували вібросито з розмірами отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 мм.

Визначення насипної щільності проводили на приладі 545 Р АК-3.

У мірну місткість приладу завантажували 5,0 г досліджуваного складу, вмикали його і стежили за зменшенням рівня порошку в мірній ємкості. Показники знімали після того, як рівень порошку вже залишався постійним.

Для визначення сипкості ми брали 50 г досліджуваних порошоків. Дослідження проводили на приладі ВП-12 А. Отримані середні дані (5 вимірювань кожного досліді) представлені в табл. 1.

Результати та їх обговорення

З табл.1 видно, що тільки фракції з розміром часток 0,5 і 1,0 мм хоча і володіли найбільш високими показниками сипкості та кута природного відкосу, але були неприйнятними для технологічного процесу. У всіх випадках витікання порошку з лійки приладу відбувалося нерівномірно і переривчасто, що також пояснюється високою вологістю досліджуваних рослинних порошоків.

Для подальшого технологічного процесу ми брали порошки з розміром частинок 0,5 мм, оскільки при подрібненні саме ця фракція мала найбільший вихід.

Отримання гранул проводили методом вологої грануляції.

Подрібнення інгредієнтів

Подрібнення порошоків квітів календули, листя м'яти перцевої та висівок пшеничних проводили на млині молоткового типу та просіювали через сито з розміром отворів 0,5 мм. Відсів відправляли на повторне подрібнення. Цукор подрібнювали за таким же принципом.

Змішування та зволоження компонентів, отримання грануляційної маси

Подрібнені порошки поміщали у вертикальний змішувач лопатевого типу і ретельно перемішували до отримання однорідної маси. Далі зволожували необхідною кількістю води дистильованої до отримання грануляційної маси потрібної консистенції.

Волога грануляція

Отриману грануляційну масу продавлювали через гранулятор з діаметром отворів 2,0 мм, вна-

слідок чого отримували вологі гранули і піддавали їх висушуванню.

Сушка-стерилізація вологого грануляту

До цієї стадії ми підійшли з особливою увагою, оскільки визнали за необхідне сумістити її зі стадією мікробної деконтамінації гранул. Від якості останньої залежить якість кінцевого продукту та термін його придатності, зокрема, відносно мікробної забрудненості [5, 13, 15].

Класичним способом сушки гранул на багатьох виробництвах є висушування вологого грануляту у сушильних шафах при температурі 100°C протягом певного, експериментально підбраного періоду часу.

Для забезпечення якісної сушки-деконтамінації нами був запропонований спосіб, при якому отриманий вологий гранулят витримувався у сушильній шафі при температурі 37°C на протязі 15-20 хв для проростання спорівих форм мікроорганізмів (рис.). Після цього температуру піднімали до 100°C, що забезпечувало загибель усіх форм мікроорганізмів.

Проведеними дослідженнями було підтверджено, що за мікробною чистотою отримані гранули відповідали вимогами ДФ XI [15].

Суше гранулювання

Після сушки висушені гранули повторно протирали через гранулятор з розміром отворів 2,0 мм.

Упаковка отриманих гранул проводилася в одnodозові пакети на фасувальному автоматі.

Після отримання гранул ми досліджували їх технологічні властивості, а саме сипкість, кут природного укосу, насипну щільність. Також представляло інтерес з'ясування залишкової вологості гранул та їх гігроскопічності.

Гігроскопічність гранул досліджували таким чином: наважку гранул (10,0 г) поміщали в три ексікатори, в яких створювалася вологість 45%, 75% і 100% за допомогою розчинів калію карбонату, натрію хлориду і води дистильованої відповідно [13, 18]. Відбір проб здійснювали через кожну годину впродовж 10 годин. Вологість гранул вивчали на експрес-воломірі ВТ-500 як втрату в масі при висушуванні.

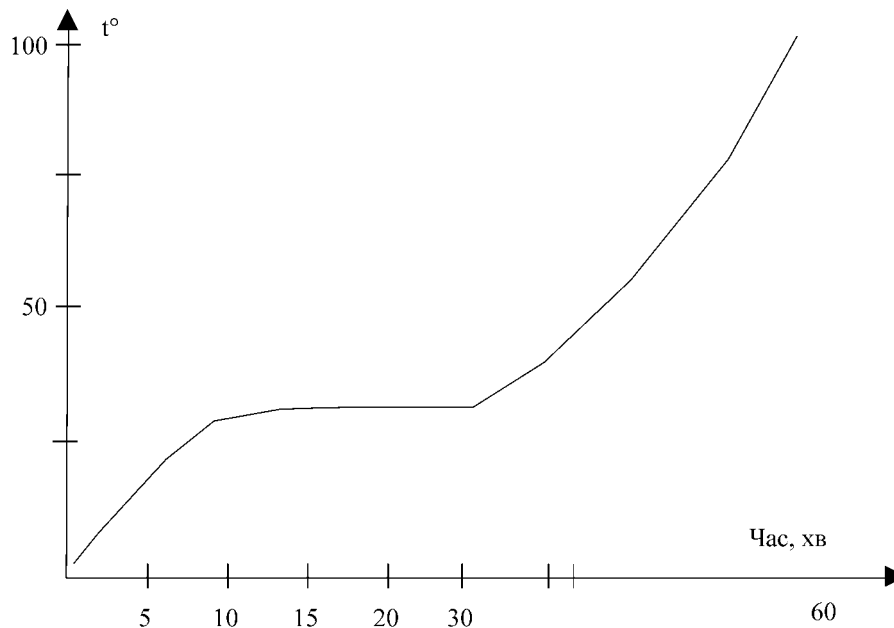


Рис. Графік зміни температури у процесі висушування вологих гранул.

Таблиця 2
Технологічні показники гранул

Технологічні показники	Суміш порошків	Гранули
Сипкість, г/с	2,3	6,8
КПВ, град.	48	32
Вологість, %	13,8	3,2
Насипна щільність, г/см ³	0,5	0,44

Отримані гранули є гігроскопічними. Їх залишкова вологість складала до 20% при відносній вологості зовнішнього середовища 100%. Це підтверджує необхідність упаковки гранул у герметичні пакети. Упаковані в пакети з ламінованого паперу гранули ми також поміщали в ексікатор з вологістю 100% і таким же чином відбирали проби. Залишкова вологість гранул, які знаходяться в герметичній ламінатній упаковці, залишалася незмінною і складала 3,2%.

Далі ми провели порівняння технологічних параметрів суміші рослинних порошків і отриманих з них гранул. Технологічні властивості вивчали за наведеними вище методиками. Отримані дані наведені в табл. 2.

Як видно з даних табл. 2, технологічні показники гранул істотно вищі в порівнянні з порошками, з яких вони були отримані. Істотно зріс показник сипкості, знизилася показники кута природного відкосу, насипної щільності, залишкової вологості. Проведені дослідження підтверджують доцільність вибору виду лікарської форми і технології її отримання.

ВИСНОВКИ

1. Розроблений склад і технологія отримання лікувально-профілактичного препарату, який застосовується при запальних захворюваннях ШКТ.

2. Вибраний та обґрунтований вид лікарської форми — гранули.

3. Показано, що технологічні властивості гранул істотно перевершують технологічні властивості порошків, які входять до складу гранул.

4. Для даної лікарської форми запропонований метод висушування гранул, який суміщає в собі також процес мікробної деконтамінації, полягає у витримці вологого грануляту в сушильній шафі на протязі 20 хв при температурі 37°C з подальшим підвищенням температури до 100°C.

5. Запропонований вид упаковки гранул, який забезпечує збереження і стабільність препарату при зберіганні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артемов А.А., Ванханен В.В., Коваленко А.А. // *Вопр. питания.* — 1984. — №3. — С. 35-37.
2. *Биологически активные вещества пищевых продуктов: Справ.* / В.В.Петрушевский, А.Л.Казаков, В.А.Бандюкова и др. — К.: Техніка, 1985. — 127 с.
3. Брехман И.И., Нестеренко И.Ф. *Природные комплексы биологически активных веществ: Сахар и здоровье человека.* — Л.: Наука, 1988. — С. 3-86.
4. Ветров П.П., Гарна С.В., Прокопенко С.О., Кучер О.В. // *Фармац. журн.* — 1987. — №3. — С. 52-56.
5. *Влияние вспомогательных веществ на биологическую доступность лекарственных препаратов* / А.И.Тенцова, Г.С.Киселева, А.П.Гарбузова и др. // *Тез. докл. Всесоюз. науч. конф.* — X., 1982. — С. 31-33.

6. Голиков С.Н., Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. Рациональная фармакотерапия гастроэнтерологических заболеваний. — С.-Пб., 1993. — 288 с.
7. Зузук А.М., Куцик Р.В., Калугина С.М. и др. // Провизор. — 2001. — №4. — С. 28-32.
8. Зузук Б.М., Куцик Р.В. // Провизор. — 2001. — №1. — С. 26-30.
9. Костюшин С.И. // Фармац. журн. — 1997. — №5. — С. 90-102.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1971. — С. 195-205, 584-616.
11. Охорона здоров'я в Україні. — К.: Державний комітет статистики України, 2001. — 228 с.
12. Пелещук П.А., Ногаллер А.М., Ревенок Е.М. Функциональные заболевания органов пищеварения. — К.: Пляда, 2000. — 422 с.
13. Промышленная технология лекарств. В 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова и др.; Под ред. В.И. Чуешова. — Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. — С. 300-379.
14. Ривкин В.Л. Общие сведения о пищевой клетчатке. Роль пищевых волокон в функционировании кишечника. Итоги науки и техники. — М.: ВИНТИ, 1986. — Т. 32. — 142 с.
15. Скубко Т.П. Микробная контаминация лекарственных средств // Технол. и стандартизация лекарств. — Х.: ООО "Рурег", 1996. — С. 520-536.
16. Статистичний щорічник України 2001. — К.: Техніка, 2002. — 644 с.
17. Статистичний бюлетень за 2002 р. — К.: Державний комітет статистики України, 2003. — 152 с.
18. Технология лекарственных форм: Учеб. В 2-х т. Т. 2 / Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. — М.: Медицина, 1991. — С. 123-219.
19. Тикке С.А. Применение пищевых отрубей для обогащения продуктов питания: Тр. Таллин. политех. ин-та. — 1982. — №507. — С. 97-105.
20. Чуешов В.И., Спиридонов С.В. // Провизор. — 1999. — №7. — С. 36-37.
21. Чуешов В.И., Спиридонов С.В. // Провизор. — 1999. — №5. — С. 41.
22. Albrink M.J. // Am. J. Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 31. — P. 277-279.
23. Anderson J.W. // Am. J. Clin. Nutr. — 1994. — Vol. 40. — P. 1146-1155.
24. Burgo S.A., Leon M.C., Hernandez-Velazquez A., Hardisson A. // Alimentaria. — 1996. — Vol. 34, №278. — P. 29-39.
25. Blaylock J., Smallwood D., Variyam J.N. // Food Rev. — 1996. — Vol. 19, №1. — P. 24-30.
26. Bock K.W., Clausbruch U.C. V., Kaufmann R. et al. // Biochem. Pharmacol. — 1980. — Vol. 29. — P. 495-500.
27. Burchell B., Weatherill P. // Methods Enzymol. — 2001. — Vol. 77. — P. 169-176.
28. Burkitt D.P., Trowell H.C. Appendicitis in refined carbohydrate food and other diseases. — London: Academic Press, 2003. — P. 87-96.
29. Fedail S.S., Harvey R.F., Burns-Cox C.J. // Brit. Med. J. — 1979. — Vol. 1, №2. — P. 94-97.
30. Ferguson L.R., Harris P.J. // Eur. J. Cancer Prev. — 1999. — Vol. 8. — P. 17-25.
31. Gallaher D.D., Schneeman B.O. Present Knowledge in Nutrition. — Washington: ILSI Press, 1996. — P. 87-97.
32. Galvano F., Piva A., Ritieni A., Galvano G. // Food Prot. — 2001. — Vol. 64. — P. 120-131.
33. Habig W.H., Pabst M.J., Jacoby W.B. // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 294. — P. 7130-7139.
34. Harris P.J., Sasidharan V.K., Robertson A.M. et al. // Mutat. Res. — 1998. — Vol. 412. — P. 323-331.
35. Kay R.M. // J. Lipid Res. — 1982. — Vol. 23, №2. — P. 225-242.
36. Kestell P., Zhao L., Zhu S. Al. // Carcinogenesis. — 1999. — Vol. 20. — P. 2253-2260.
37. Lake B.G. Biochemical Toxicology: A Practical Approach. — Oxford, 1987. — P. 183-202.
38. Lind L., Pollars T., Berne C., Lithell H. // Amer. Heart. J. — 2004. — Vol. 128, №6. — P. 1177-1183.
39. Mendoza C.E., Shields J.B., Phillips W.E. // Comp. Biochem. Physiol. — 1971. — Vol. 40(B). — P. 841-854.
40. Nelsby N.A., Zhu S., Pearson A.E. et al. // Mutat. Res. — 2000. — Vol. 454. — P. 77-88.
41. Reddy B.S. // Am. J. Med. — 1999. — Vol. 106. — P. 16S-19S.
42. Torlone E., Britta M., Rambotti A. M. et al. // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16, №10. — P. 1347-1355.
43. Wasvary H.J., Hain J., Mosed — Vogel M. Dis Colon Rectum. — 2001 Aug. — Vol 44(8). — P. 1069-1073.

УДК 615.322

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА В ВИДЕ ГРАНУЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

С.В. Спиридонов, Д.И. Дмитриевский

Предложен и обоснован состав и технология получения лекарственного препарата в виде гранул на основе растительных субстанций для лечения и профилактики воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. По результатам проведенных физических и технологических исследований доказано, что гранулы обладают лучшими технологическими свойствами по сравнению с порошками, из которых они получены. Предложен вид сушки-деконтаминации, заключающийся в выдерживании влажных гранул в сушильном шкафу при 37°C и последующем повышении температуры до 100°C. Экспериментально подтверждена высокая гигроскопичность препарата. Предложен и обоснован вид упаковки гранул из ламинированной бумаги.

UDC 615.322

THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND FORMULATION OF THE GRANULATED MEDICATION FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF GASTRIC AND INTESTINE DISEASES

S.V. Spiridonov, D.I. Dmitrievsky

The composition and formulation for obtaining the granulated medication on the basis of the plant substances for prophylaxis and treatment of inflammatory gastric and intestinal diseases has been suggested and substantiated. The physical and technological research has proven that the granules possess the better technological properties as compared to the powders, which they are obtained from. The type of drying-decontamination method has been suggested, it is in keeping the wet granules in a drying cabinet at 37°C followed by the temperature increase up to 100°C. The high hygroscopicity of the drug has been experimentally confirmed. The type of the granules packing from the laminated paper has been suggested and substantiated.