

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.014.21:615.453.42:638.135:615.451.16:582.96

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1

Н.С.Богдан, О.І.Тихонов

Буковинський державний медичний університет
Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: продукти бджільництва; мед натуральний порошкоподібний; фенольний гідрофобний препарат прополісу; виразка; препарат «Плантаглюцид»

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF A SOLID DOSAGE FORM WITH THE ANTI-ULCER ACTION. Report 1

N.S.Bogdan, O.I.Tikhonov

Key words: bee products; powdered natural honey (PNH); propolis phenolic hydrophobic preparation; capsules; ulcers; "Plantaglicid" granules

According to the literature data and experimental studies the optimal composition of the drug with the anti-ulcer action developed on the basis of standardized biologically active substances of bee products and products of the plant origin, which have specific chemical and pharmacological properties for a new domestic, natural, highly effective drug, has been suggested. To solve this problem a new domestic biologically active substance – powdered natural honey (PNH), propolis phenolic hydrophobic drug (PPHD) and "Plantaglicid" granules will be used. By the technological, pharmacological, physicochemical, chemical and biopharmaceutical properties all of them refer to the substances for creating a new drug in compliance with its purposeful activity. The corresponding scientific and technical documentation that meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU), namely PNH (TU U 15.8 – 02010936 – 001:2007); PPHD (UA/4505/01/01 the order of the Ministry of Public health of Ukraine No. 289 of 18.05.06); "Plantaglicid" granules (register No. UA/4695/01/01, the order of the Ministry of Public health of Ukraine No.83 of 14.02.11) has been developed and approved for initial substances. The formulation to be developed will be created as a solid dosage form (granules, capsules, suppositories), as a drug for treating peptic ulcer disease of the gastrointestinal tract (GIT).

Фармакотерапія виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Виразки гастродуоденальної області відносяться до важких патологій із тривалим перебігом, частими рецидивами і ускладненнями з переважним ураженням осіб молодого і середнього, найбільш працездатного віку, що свідчить про високу соціальну значимість лікування даного захворювання.

Відомо, що однією з основних причин виникнення виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки є бактерії *Helicobacter pylori*. Даний факт є підставою для розробки нових схем лікування, до яких входять антибіотики, препарати колоїдного вісмуту, нітроїмідазоли та ін. Однак ще не вдалося створити оптимального лікування для стійкої ерадикації *Helicobacter pylori*, що пояснюється виникненням різних штамів бактерій, їх стійкістю до дії антибіотиків і нітроїмідазолів, а також частими побічними проявами. У зв'язку з вищевикладеним перед науковцями постає задача створення нових природних противиразкових препаратів комплексної дії (антиокси-

дантної, мембраностабілізуючої, антихелікобактерної), які б мали достатній терапевтичний ефект і мінімальні побічні прояви.

Перспективними в даному аспекті є біологічно активні субстанції природного походження – мед натуральний порошкоподібний (ТУ У 15.8 – 02010936 – 001:2007), фенольний гідрофобний препарат прополісу (реєстр №UA/4505/01/01, наказ МОЗ України №289 від 18.05.06), препарат «Плантаглюцид» (реєстр №UA/4695/01/01, наказ МОЗ України №83 від 14.02.11), які чинять протизапальну, антимікробну, противірусну, антиоксидантну, репаративну, загальнозміцнюючу дію і стали об'єктом наших досліджень. Цей препарат має сумарний комплекс водорозчинних полісахаридів. Застосовується у якості профілактичного засобу та при комплексній терапії захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Для виготовлення гранул «Плантаглюцид» використовується екстракт подорожника (концентрована водний екстракт листя ТУ 9169-037-20680882-2003).

Таблиця 1

Органолептичні показники меду натурального порошкоподібного

Показник	Характеристика і норма
Зовнішній вигляд	Однорідний порошок без зайвих включень. Допускається наявність невеликих комочків, які розсипаються при легкому механічному впливі
Колір	Світло-жовтий
Смак	Солодкий, приємний, без зайвого присмаку
Запах	Приємний, від слабого до сильного, без зайвого запаху
Механічні домішки	Не допускаються

Метою нашої роботи стала розробка науково обґрунтованого складу, технології та методик контролю якості капсульованої лікарської форми з вказаними стандартизованими засобами для застосування окремо або в комплексній терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки.

Для досягнення поставленої мети ми повинні вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити сучасні літературні дані щодо фармакотерапії виразкової хвороби гастродуоденальної зони;
- вивчити фізико-хімічні властивості та технологічні характеристики меду натурального порошкоподібного (МНП), фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП), препарату «Плантаглюцид» (ПП) і допоміжних речовин;
- теоретично та експериментально обґрунтувати склад і технологію досліджуваної капсульованої лікарської форми;
- провести дослідження по встановленню основних показників – якості розроблених капсул.

При розробці складу і технології препарату ми використовували не тільки біологічно активні, але й допоміжні речовини, що широко застосовуються у фармацевтичній практиці і дозволені для медичного застосування: наповнювачі, адсорбенти, антифрикційні засоби.

За фізико-хімічними властивостями фенольний гідрофобний препарат прополісу – порошок бурого-коричневого кольору із специфічним запахом, нерозчинний у воді, хлороформі, розчинний у 96% спирті.

Вміст фенольних сполук у препараті повинен бути не менше 50%, втрата в масі при висушуванні – не більше 3%. Сульфатна зола не повинна перевищувати 2%; важкі метали повинні знаходитись в межах 0,001%. Дані про фармакотехнологічні дослідження субстанції ФГПП – насипна маса, об'ємна густина, швидкість висипання, кут природного відкосу і т. п. представлені в наступній роботі [2].

Як відомо, насипна маса і об'ємна густина кількісно характеризують здатність порошку до заповнення одиниці об'єму і залежність від питомої ваги, дисперсності, форми і характеру поверхні часток порошку, а сипкість є однією з основних характеристик порошку, що залежить від об'ємних характеристик і разом з ним впливає на рівномірність заповнення капсул [1].

Мед натуральний порошкоподібний (МНП) отримують із натурального квіткового меду шляхом висушування (ліофілізація або інший метод висушування).

МНП – нова вітчизняна біологічно активна стандартизована субстанція, призначена для харчової та фармацевтичної промисловості, яка повинна відповідати потребам зміни 1:2013 ТУ У 01.2 – 02010936-001:2007.

Виробляється МНП у відповідності з технологічною інструкцією або технологічним регламентом, затвердженим в установчому порядку, з дотриманням норм і правил, затверджених Міністерством охорони здоров'я України.

За органолептичними показниками МНП відповідає потребам і нормам, вказаним у табл. 1.

Використання МНП в розробці лікарських препаратів визначається особливостями його органолептичних, хімічних, технологічних і фармакологічних властивостей, які і дозволяють застосовувати дану субстанцію в медицині і фармації.

За фізико-хімічними вимогами мед натуральний порошкоподібний має наступні основні показники (табл. 2), які відповідають ТУ У.

Таблиця 2

Основні фізико-хімічні показники меду натурального порошкоподібного
Зміни 1:2013 ТУ У 01.2 – 02010936-001:2007

Показник	Потреба за ТУ	Експериментально доведено
Масова частка води і летких речовин, %, не більше	8	7,6
Масова частка відновлюючих цукрів (до безводної речовини), %, не менше	70	66
Масова частка сахарози (до безводної речовини), %, не більше	6,0	5,8
Діастазне число до безводної речовини, од. Готе, не менше	7	8
Вміст гідроксиметилфурфурулу, мг/кг, не більше	25	23
Кислотність, міліеквівалент натрію гідроксиду (0,1 моль/дм) на 1 кг, не більше	50	45
Вміст проліну, мг/кг, не менше	300	330

Таблиця 3

Технологічні властивості меду натурального порошкоподібного

Показник / Субстанція	Насипна густина до усадки / після усадки	Текучість, с/100 г	Вміст вологи, %	Кут природного відкосу, град	Пресуємість, Н
Мед натуральний порошкоподібний	0,38±0,03 0,91±0,05	27,2±0,9	3,01±0,01	36,3±0,5	82±6

Примітка: Кількість дослідів $n = 5$; похибка $P = 0,95$.

Таблиця 4

Технологічні властивості препарату «Плантаглюцид» з цукром-рафінадом

Назва показників					
зовнішній вигляд	вміст вологи (не > 3%)	розпадання, хв (не > 15 хв)	розмір гранул 0,2-3,0 мм	ідентифікація «Плантаглюциду» по Ca^{2+}	вміст відновл. цукрів, %
Гранули сіро-зеленого кольору	2,4±0,1	10-12	0,8-1,9	Позитивна	9,8-10,5

Фізико-хімічні властивості МНП обумовлені його структурою кристалографії, що, в свою чергу, визначає його технологічні характеристики: об'ємні властивості (насипну масу, об'ємну густина), сипкість тощо.

Форма і розмір кристалічних частинок визначаються структурою кристалічних решіток і умовами росту частинок у процесі кристалізації.

У зв'язку з цим вивчалися характеристики кристалографії меду натурального порошкоподібного. Досліди проводились у лабораторії електронної мікроскопії Національного університету ім. В.Н.Каразіна під керівництвом кандидата технічних наук, старшого наукового співробітника С.І.Богатиренко. Застосовували метод растрової мікроскопії, використовуючи систему візуального аналізу препаратів на електронному скануючому мікроскопі «Jiol 840». Для дослідів брали частинки МНП, просіюючи крізь сито з розміром отворів 0,25 мм.

МНП представляє собою зморщену, суху, пористу масу з неоднорідною поверхнею, на якій спостерігаються сферолітні утворення. Поверхня має розгалужену сітку пор різної величини, поглиблень, кратерів.

З усіх параметрів, які визначають властивості матеріалу, наприклад, для капсулювання, більш повно відображає його поведінку при пресуванні насипний об'єм, текучість і пресуємість (табл. 3), які були доведені експериментально.

Наступною складовою розробленого нами препарату противиразкової дії є лікарський засіб «Плантаглюцид», який має світло-коричневий колір із сіруватим відтінком до темно-коричневого із сіруватим відтінком або темно-сірого кольору із слабким специфічним запахом, солодкий на смак, отриманий на основі концентрованого водного екстракту листя подорожника (ТУ У 9169037-20680882-2003).

Таблиця 5

Технологічні характеристики зразків гранул плантаглюциду з різними зв'язуючими речовинами

Зразок	Склад	Зовнішній вигляд	Стираність, %	Розпадання, хв
1	Плантаглюцид з водою очищеною	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску розсипаються	48±2	до 1
2	Плантаглюцид з 64% цукровим сиропом	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються	1,5±0,1	до 5
3	Плантаглюцид з 1% крохмальним клейстером	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються	10,0±0,1	до 3
4	Плантаглюцид з 2% крохмальним клейстером	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються	4,1±0,1	до 5
5	Плантаглюцид з 5% крохмальним клейстером	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються	1,0±0,1	до 10
6	Плантаглюцид з 10% крохмальним клейстером	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються	1,0±0,1	до 15
7	Плантаглюцид з 1% розчином карбоксиметилцелюлози	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються	1,0±0,1	до 15
8	Плантаглюцид з цукром-рафінадом	Гранули круглі сіро-зеленого кольору, при натиску розсипаються	3,5±1	до 10

В якості допоміжних речовин при розробці гранул нами було обрано воду очищену, 64% цукровий сироп, 1%, 2%, 5% та 10% крохмальний клейстер і 1% розчин карбоксиметилцелюлози, які широко використовуються в технології твердих лікарських форм та є відносно дешевими.

Було виготовлено ряд зразків гранул субстанції плантаглюциду з різними зв'язуючими речовинами. Критеріями оцінки одержаних гранул були зовнішній вигляд, міцність на стирання та розпадання (табл. 5).

Як видно з експериментальних даних, гранули субстанції плантаглюциду з водою, 1% та 2% розчином крохмального клейстеру не характеризуються достатньою міцністю, а гранули, виготовлені з 5% і 10% розчинами крохмального клейстеру та 1% розчином карбоксиметилцелюлози, мають незадовільний показник розпадання. Як видно з табл. 4, найбільш позитивні результати показали гранули з цукром-рафінадом, основні з яких відображені в табл. 4.

На жаль, на теперішній час механізм дії препарату Р. та його до кінця не вивчений, тому досліді з уточнення його компонентного складу продовжуються.

Це дає можливість фахівцям у галузі створення медичних препаратів долучитися до випуску діючих речовин високої якості, які зберегли в процесі технологічної обробки свій природний потенціал біологічної активності.

Таким чином, аналізуючи вищенаведене, ми в результаті експериментальних досліджень підібрали основні діючі біологічно активні субстанції природного походження, які на думку провідних учених і практиків у сфері гастроентерології дозволяють створити новий вітчизняний лікарський препарат з високою терапевтичною активністю для широкого використання в медичній практиці противиразкової терапії.

ВИСНОВКИ

1. Вперше з метою створення твердих лікарських форм вивчена можливість використання в їх технології вітчизняних стандартизованих біологічно активних субстанцій: «МНП»; «ФГПП»; «Плантаглюцид».

2. Проведені попередні експериментальні дослідження даних лікарських засобів згідно з вимогами нормативно-технічної документації і доведена їх повна відповідність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абасов И.Т., Ногаллер А.М. Профилактика и лечение заболеваний органов пищеварения. – Баку: Азернешир, 1991. – 240 с.
2. Богдан Н.С., Тихонов О.И., Білошицька І.В. Перспективи створення лікарського препарату противиразкової дії з продуктами бджільництва // Матер. наук.-практ. конф. за міжнар. участю «Косметологія: сьогоднішня та майбутня» (15 листопада 2013 року, Харків). – Х., 2013. – С. 35-39.
3. Бунятян Н.Д., Карташевская М.И., Куценко Т.А. // Фармація. – 2007. – №3. – С. 32-34.
4. Данилова А. // Аптечный бизнес. – М.: ИД «МедФорум», 2007. – №1. – С. 52-54
5. Дзюба Н.П., Чушенко В.Н., Хайт Г.Я. // Фармац. журн. – 1975. – №6. – С. 54-58.
6. Оболенцева Г.В., Відюкова О.І., Брюзгінова Л.П. та ін. // Фармац. журн. – 1990. – №3. – С. 30-34.
7. Олейников Д.Н. // Фармація. – 2008. – №1. – С. 10-14.
8. Пат. №19827 МПК5 А 61 К 35/78. Способ получения плантаглюцида / В.И.Литвиненко, Т.П.Попова, О.С.Амосов и др. – 13.12.1990.
9. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее. – К., 2003. – 256 с.
10. Полонский В.М. // Провизор. – 1997. – №19. – С. 35-39.
11. Лазебник Л.Б., Морозов И.А., Ильченко А.А., Хомерики С.Г. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2006. – №1. – С. 4-14.
12. Гурьев А.М., Крылова С.Г., Разина Т.Г. и др. // Рос. аптеки. – 2003. – №10. – С. 61-63.
13. Сабиров К.А., Хаги А.М. // Химия природ. соед. – 1985. – №6. – С. 737-739.
14. Тихонов О.И., Ярних Т.Г., Вишневська Л.І. та ін. // Фармац. журн. – 1995. – №5. – С. 72-74.
15. Фармакотерапия рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Обзорная информация. Медицина и здравоохранение. Серия: Фармакология и фармация. – М., 1990. – С. 57-58.
16. Чекман І.С. // Провизор. – 1997. – №19. – С. 41-42.
17. Эпидемиология и профилактика заболеваний органов пищеварения: Сб. науч. тр. / Под ред. Н.С.Казыханова. – Уфа, 1989. – С. 58-69.
18. Biringanine G., Chiarelli M.T., Taes P., Duez P. // Talanta. – 2006. – Vol. 69. – P. 418-424.
19. Cave D.R. // Gastroenterol. – 1997. – Vol. 113. – P. S9-S14.
20. Cave D.R. // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 115. – P. S9-S14.
21. Gastric mucosal bioprotection / Ed. K. Kobayashi. – Tokyo: Medicus K. K., 2002. – 46 p.

22. Gurbuz I., Yesilada E., Ito S. // *J. of Ethnopharmacol.* – 2009. – №121. – P. 360-365.
23. Ribwort Plantain (*Plantaginis lanceolata folium*). In: *Eur. Pharmacopoeia 5.0.* – 2005. – P. 2368-2369.
24. Solcia E., Rindi G., Larosa S., Capella C. // *Microsc. Res. Technol.* – 2000. – Vol. 48, №6. – P. 339-348.
25. Takahashi M., Takada H., Takagi K. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 18, suppl. 1. – P. 126-132.

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ.

Повідомлення 1

Н.С.Богдан, О.І.Тихонов

Ключові слова: продукти бджільництва; мед натуральний порошкоподібний; фенольний гідрофобний препарат прополісу; виразка; препарат «Плантаглюцид»

На основі літературних джерел та експериментальних досліджень запропоновано оптимальний склад розроблюваного авторами лікарського препарату противиразкової дії на основі біологічно активних стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва та засобу рослинного походження, які мають специфічні хімічні і фармакологічні властивості для створення нового вітчизняного, природного, високоефективного лікарського засобу. Для вирішення цієї проблеми запропоновані нова вітчизняна біологічно активна субстанція – мед натуральний порошкоподібний (МНП), фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) і гранули «Плантаглюцид», які за технологічними, фармакологічними, фізико-хімічними, хімічними, біофармацевтичними властивостями відповідають вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ), а саме МНП (ТУ У 15.8 – 02010936 – 001:2007); ФГПП (UA/4505/01/01, наказ МОЗ України №289 від 18.05.06); гранули «Плантаглюцид» (реєстр №UA/4695/01/01, наказ МОЗ України №83 від 14.02.11). Розроблюваний препарат буде представлений в якості твердої лікарської форми (гранул, капсул, супозиторіїв) як засобу для лікування виразкової патології шлунково-кишкового тракту.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРОТИВОЯЗВЕННОГО ДЕЙСТВИЯ. Сообщение 1

Н.С.Богдан, А.И.Тихонов

Ключевые слова: твердые лекарственные формы; субстанции – мед натуральный порошкообразный; фенольный гидрофобный препарат прополиса; препарат «Плантаглюцид»

На основе литературных источников и экспериментальных исследований предложен оптимальный состав разрабатываемого авторами лекарственного препарата противоязвенного действия на основе биологически активных стандартизованных субстанций продуктов пчеловодства и средства растительного происхождения, которые имеют специфические химические и фармакологические свойства для нового отечественного, природного, высокоэффективного лекарственного средства. Для решения этой проблемы предложены новая отечественная биологически активная субстанция – мед натуральный порошкообразный (МНП), фенольный гидрофобный препарат прополиса (ФГПП) и гранулы «Плантаглюцид». Все они по технологическим, фармакологическим, физико-химическим, химическим, биофармацевтическим свойствам отвечают требованиям Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), а именно МНП (ТУ У 15.8 – 02010936 – 001:2007); ФГПП (UA/4505/01/01 приказ МЗ Украины №289 от 18.05.06); гранулы «Плантаглюцид» (реєстр №UA/4695/01/01, приказ МЗ Украины №83 от 14.02.11). Разрабатываемый препарат будет представлен в качестве твердой лекарственной формы (гранул, капсул, суппозиторийев) как средства для лечения язвенной патологии желудочно-кишечного тракта.