

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ

В. М. Коваль¹, О. І. Тихонов², О. С. Шпичак², Н. С. Богдан³

Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова¹, м. Вінниця,

Національний фармацевтичний університет², м. Харків,
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»³,
м. Чернівці

Вступ. Робота присвячена експериментальній розробці технології твердої лікарської форми — гранул на основі стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва — меду порошокподібного (МП) і фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) та субстанції «Плантаглюцид» (СП) для комплексного лікування захворювань виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки (ВХШДК).

Мета. Метою даної роботи є експериментальна розробка технології твердої лікарської форми — гранул «Проплантмед» на основі стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва — меду порошокподібного і фенольного гідрофобного препарату прополісу та субстанції «Плантаглюцид» для комплексного лікування захворювань ВХШДК.

Матеріали та методи. Для вирішення поставлених задач у роботі були використані загальноприйняті фізичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні та статистичні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно та в повній мірі оцінити якість готового лікарського препарату.

Результати. На підставі проведених теоретичних та комплексних експериментальних фізичних, фізико-хімічних і фармако-технологічних досліджень, із застосуванням сучасних фізико-хімічних методів аналізу розроблено оптимальну технологію нового вітчизняного лікарського препарату у формі гранул під умовною назвою «Проплантмед», до складу якого входить ФГПП, МП та СП, який рекомендовано до застосування для профілактики та лікування ВХШДК.

Висновки. Вивчено показники розробленого лікарського засобу, які забезпечують технологічність процесу виготовлення, ефективність, фізико-хімічну стабільність та мікробіологічну чистоту.

Ключові слова: мед порошокподібний, фенольний гідрофобний препарат прополісу, плантаглюцид, гранули, противиразкова дія, технологія.

Вступ. Проблема лікування запальних захворювань шлунку та дванадцятипалої кишки на сьогоднішній день є однією з актуальних проблем гастроентерології та охорони здоров'я в цілому [8]. За

даними гастроентерологічної служби Міністерства охорони здоров'я України в останні роки спостерігається чітка тенденція до їх збільшення на рівні 25 %, що не рідко призводить до хронічного перебігу, первинного виходу на інвалідність, тимчасової непрацездатності, а інколи й навіть до летальних випадків [3]. Перш за все, це пов'язано як зі значним поширенням ерозивно-виразкових хвороб шлунку та дванадцятипалої кишки, так і частотою гелікобактеріозу, тобто патології, викликаної мікроорганізмами роду *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) [7]. Так, частота виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки серед населення різних країн і категорій сягає 10,0–25,0 % [10].

Попри існування схем діагностики та лікування гелікобактеріозу, терапія не завжди виявляється достатньо ефективною, тому модифікація ерадикаційної терапії та доповнення її додатковими засобами в багатьох випадках є вкрай потрібними.

В цьому аспекті, розробка лікарських препаратів для лікування та профілактики виразки шлунку та дванадцятипалої кишки на основі ефективних та нешкідливих для здоров'я людей субстанцій є актуальним завданням для медицини та фармації.

Необхідно відзначити, що на даний час науково доведено доцільність використання в розробці лікарських препаратів не власне продуктів бджільництва, а їх біологічно активних стандартизованих субстанцій — фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП), меду порошкоподібного (МП) [6], а також рослинної субстанції «Плантаглюцид» (СП).

ФГПП — біологічно активна субстанція прополісу, яка містить фенольні сполуки: флаволи (кверцетин, кемпферол, апігенін, лютеолін, хризин) та флавоноли (робіданол, робіданол-3-галат, кейякінін) і проявляє місцеву заспокійливу, репаративну, протизапальну, протівірусну, антимікробну, в'язучу дію на слизову і спазмолітичну активність. Капілярозміцнююча дія фенольних сполук на судини позначається також позитивно при терапії виразки шлунку та обморожень різних ступенів [9].

МП (ТУ У 10.8–39834691–001:2015) — одна з діючих речовин лікарського засобу, яка є регулятором рН шлункового соку, проявляє репаративний та ульцеропротекторний ефект [5].

Субстанція «Плантаглюцид» — суміш полісахаридів, що отримується з листя подорожника великого (*Plantagomajor L.*) — виявляє спазмолітичну, протизапальну та в'язучу дію. Знижує тонуус гладких м'язів шлунку і кишечнику, зменшує набряклість складок слизової оболонки шлунку. Показів для застосування при гіпоацидному гастриті (лікування і профілактика рецидивів), розладів травлення, пов'язаних зі зниженою кислотністю [2].

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Тому створення нових комбінованих вітчизняних лікарських препаратів для лікування виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки (ВШХДК), які проявляють широкий спектр фармакологічної дії: протизапальної, антимікробної, регенеруючої, антиоксидантної, імуностимулюючої, репаративної та ін. на сьогодні є актуальним завданням медицини та фармацевції.

Мета. Метою даної роботи є експериментальна розробка технології твердої лікарської форми — гранул «Проплантмед» на основі стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва — меду порошкоподібного і фенольного гідрофобного препарату прополісу та субстанції «Плантаглюцид» для комплексного лікування захворювань ВШХДК.

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань у роботі були використані загальноприйняті фізичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні та статистичні методи досліджень, а також загальноприйняті методики Державної фармакопеї України 2.0, які дозволяють об'єктивно та в повній мірі оцінити якість готового лікарського препарату [1].

Технологічний процес виробництва твердих лікарських форм у формі гранул залежить від ряду факторів: характеру допоміжних речовин, що застосовуються в технологічному процесі виготовлення лікарського засобу, його способу доставки, технологічного оснащення та апаратурного оформлення виробничого процесу та інше, які впливають на кінцевий результат фармакотерапевтичної дії АФІ в клінічних умовах. Тому, всебічне вивчення основних стадій технологічного процесу є одним із важливих завдань у ході розробки технології гранульованих лікарських форм.

Результати експериментальних досліджень були використані при розробці блок-схеми технологічного процесу виготовлення гранул «Проплантмед» в умовах аптечного виробництва (рис. 1) та технологічної інструкції на досліджуваний лікарський препарат.

Технологія виробництва гранул «Проплантмед» складається з наступних основних стадій: підготовка сировини, приготування зволожувача, змішування та вологе гранулювання, сушіння гранул, калібрування гранул, фасування гранул у саше, пакування саше у пачки, пакування пачок в ящики.

Технологія приготування гранул «Проплантмед» в умовах аптечного виготовлення є наступною: в ступку поміщають субстанцію МП, ретельно її розтирають та додають половинну частку СП, змішують, додають лактози моногідрат та мікрокристалічну целюлозу. Далі додають ФГПП, другу частину СП і змішують до повної однорідності, а потім проводять вологе гранулювання.

До одержаної однорідної маси добавляють 10 крапель (0,5 г) етанолу та ретельно розмішують, після чого отриману суміш протирають

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

через сито із сіткою № 063 [ГОСТ 3826–82, 3306–88, ТУ 14–4-507–99]. Отримані гранули висушують та фасують у паперові пакети по 4,0 г.



Рис. 1. Блок-схема технологічного процесу виготовлення гранул «Проплантмед» в умовах аптечного виробництва

Технологічна схема виробництва розробленого препарату «Проплантмед» представлена на рис. 2, на якій наведені критичні параметри та критичні стадії, показники, які безпосередньо контролюються у процесі виробництва розроблених гранул.

Стадія 1. Підготовка сировини. На вагах КП 1 у збірник З 2 послідовно зважують фенольний гідрофобний препарат прополісу, мед порошкоподібний, плантаглюцид, лактози моногідрат, мікрокриста-

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лічну целюлозу, етанол 96 %. Мед порошкоподібний у збірнику 3 2 передають на мікротлин РМ 6 для подрібнення, після чого просіюють на віброситі ГФ 8 у збірник 3 9.

Стадія 2. Приготування зволожувача. Попередньо зважений на вагах КП 1 у збірник 3 2 етанол 96 % завантажують у реактор Р 3, після чого за допомогою мірника М 5 відміряють необхідну кількість води очищеної та завантажують у реактор Р 3. В реакторі Р 3 вмикають лопатеву мішалку та проводять перемішування протягом 20 хвилин до утворення однорідної суміші.

Стадія 3. Змішування та вологе гранулювання. Мед натуральний порошкоподібний подрібнений зі збірника 3 9 завантажують у робочу ємність змішувача-гранулятора ГФ 10 до нього додають зі збірника 3 2 фенольний гідрофобний препарат прополісу, плантаглюцид, лактози моногідрат, мікрокристалічну целюлозу та проводять перемішування протягом 20–30 хв. Після отримання однорідної суміші за допомогою насоса Н 4 до неї додають зволожувач з реактора Р 3 та проводять перемішування вологої маси протягом 20–30 хв за допомогою трилопатевої мішалки, контролюючи кількість її обертів. Після отримання однорідної вологої маси мішалку вимикають і вмикають чопер-ніж, за допомогою якого отримують гранули.

Контролюють кількість обертів ножа, розмір гранул і, при досягненні необхідної величини, чопер-ніж вимикають, вивантажують вологі гранули у збірник 3 11.

Стадія 4. Сушіння гранул. У сушарку СШ 12 завантажують зі збірника 3 11 вологі гранули та сушать їх при температурі 45 ± 5 °С до досягнення остаточної вологості гранул 0,5–2 %. Сухі гранули вивантажують у збірник 3 13.

Стадія 5. Калібрування гранул. Сухі гранули зі збірника 3 13 завантажують у калібратор ГФ 14 та проводять калібрування у збірник 3 15.

Стадія 6. Фасування гранул у саше. Зі збірника 3 15 вивантажують нефасовані гранули в бункер фасувального автомата ГФ 16. Також встановлюють бобіни з термоклейким папером. На пульті керування виставляють масу вмісту одного саше та температуру барабану термосклеювання. Проводять фасування гранул у саше, контролюючи масу вмісту саше, температуру барабану термосклеювання.

Стадія 7. Пакування саше в пачки. Саше з гранулами разом з інструкцією до застосування пакують у пачки на картонажному автоматі ГФ 17, контролюючи комплектність пачки та правильність маркування.

Стадія 8. Пакування пачок в ящики. На автоматі пакування пачок в ящики ГФ 22 проводять пакування пачок в ящики контролюючи кількість пачок в ящику та правильність маркування.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

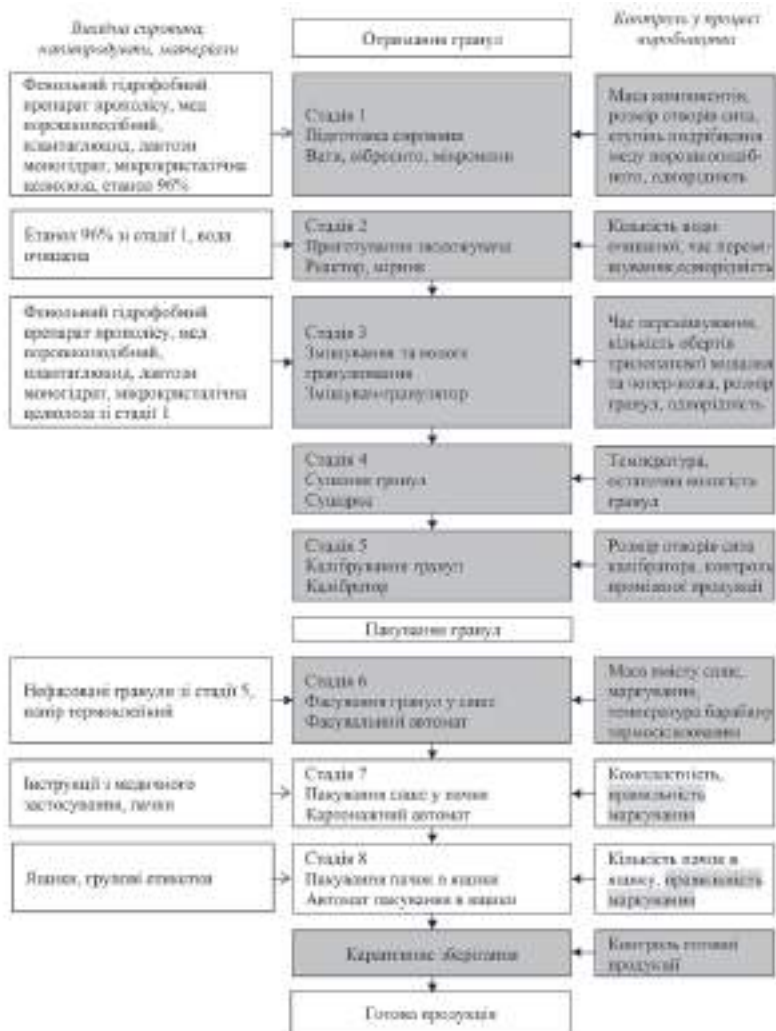


Рис. 2. Блок-схема технологічного процесу виробництва гранул «Проплантмед» в промислових умовах

Результати. На підставі проведених експериментальних досліджень розроблено технологію виготовлення в аптечних та виробництва в промислових умовах нового вітчизняного лікарського препарату у формі гранул для застосування в гастроентерології.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати експериментальних досліджень були використані при розробці блок-схеми технологічного процесу виготовлення гранул «Проплантмед» в умовах аптечного виробництва та технологічної інструкції на досліджуваний препарат, на основі яких було розроблено та видано Укрмедпатентінформ МОЗ України інформаційний лист № 124–2015 «Технологія виготовлення гранул для місцевого лікування виразки шлунку та дванадцятипалої кишки» (вип. 8 з проблеми «Фармація»), який впроваджено в практичну діяльність ряду аптек України та Республіки Білорусь з екстемпоральним виготовленням ліків [4].

З урахуванням фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), що входять до складу лікарського засобу, було розроблено блок-схему технологічного процесу виробництва гранул в промислових умовах та проект технологічного регламенту, обґрунтовано технологічні параметри його виготовлення, розраховано оптимальну кількість допоміжних речовин, необхідних для проведення кожної технологічної стадії, послідовності і поетапності їх змішування з діючими речовинами, температурних та інших параметрів, що впливають на якість та стабільність препарату, а технологія гранул «Проплантмед» апробована в аптечних та промислових умовах.

Висновки. Експериментально розроблено технологію твердої лікарської форми — гранул «Проплантмед» на основі стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва — меду порошокподібного і фенольного гідрофобного препарату прополісу та субстанції «Плантаглюцид» для комплексного лікування захворювань ВХШДК.

Розроблено блок-схеми технологічного процесу виготовлення гранул «Проплантмед» в умовах аптечного виробництва та технологічної інструкції, на основі яких було розроблено та видано Укрмедпатентінформ МОЗ України інформаційний лист з проблеми «Фармація», який впроваджено в практичну діяльність ряду аптек України та Республіки Білорусь з екстемпоральним виготовленням ліків.

З урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ, що входять до складу лікарського засобу, було розроблено блок-схему технологічного процесу виробництва гранул в промислових умовах та проект технологічного регламенту, а технологія гранул «Проплантмед» апробована в аптечних та промислових умовах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.
2. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] / МОЗ України, 2016. — Режим доступу : <http://www.drlez.com.ua/>

3. Степанов Ю. М. Гастроентерологічна допомога населенню України: основні показники здоров'я та ресурсне забезпечення у 2011 р. / Ю. М. Степанов, І. Ю. Скирда // Гастроентерологія. — 2013. — № 1 (47). — С. 8–11.
4. Тихонов О. І. Технологія виготовлення гранул для місцевого лікування виразки шлунку та дванадцятипалої кишки / О. І. Тихонов, Н. С. Богдан // Інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я. — К.: Укрмедпатентінформ, 2015. — Випуск 8 з проблеми «Фармація», № 124–2015. — 3 с.
5. Тихонов, А. И. Мед натуральный в медицине и фармации (происхождение, свойства, применение, лекарственные препараты): монография / А. И. Тихонов, С. А. Тихонова, Т. Г. Ярных, О. С. Шпичак [и др.]; под ред. А. И. Тихонова. — Х. : Оригинал, 2010. — 263 с.
6. Шпичак О. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських аліпрепаратів для застосування у спортивній медицині : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д-ра фарм. наук / О. С. Шпичак. — Х., 2016. — 45 с.
7. Exploring alternative treatments for Helicobacter pylori infection / Ayala G., Escobedo-Hinojosa W. I., de la Cruz-Herrera C. F., Romero I. // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20. — P. 1450–1469.
8. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality / Lau J. Y., Sung J., Hill C. [et al.] // Digestion. — 2011. — Vol. 84 (2). — P. 102–113.
9. Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatów propolisowych / A. I. Tichonov, T. G. Jarnych, W. P. Czernych [et al]. — Krakow : Drukarnia «Marka», 2005. — 274 с.
10. Wang Andrew Y. The Prevalence and Incidence of Helicobacter pylori — Associated Peptic Ulcer Disease and Upper Gastrointestinal Bleeding Throughout the World / Andrew Y. Wang, David A. Peura // Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America. — 2011. — Vol. 21, Is. 4. — P. 613–635.

Разработка технологии гранул противоязвенного действия

В. Н. Коваль, А. И. Тихонов, О. С. Шпичак, Н. С. Богдан

Винницкий национальный медицинский университет

имени Н. И. Пирогова¹, г. Винница,

Национальный фармацевтический университет², г. Харьков,

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет»³, г. Черновцы

Введение. Работа посвящена экспериментальной разработке технологии твердой лекарственной формы — гранул на основе стандартизированных субстанций продуктов пчеловодства — меда порошкообразного (МП) и фенольного гидрофобного препарата прополиса (ФГПП), а также субстанции «Плантаглюцид» (СП) для комплексного лечения заболеваний язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖДК).

Цель. Целью данной работы является экспериментальная разработка технологии твердой лекарственной формы — гранул «Проплантмед» на основе стандартизированных субстанций продуктов пчеловодства — меда порошкообразного и фенольного гидрофобного препарата прополиса, а также субстанции «Плантаглюцид» для комплексного лечения заболеваний ЯБЖДК.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач в работе были использованы общепринятые физические, физико-химические, фармако-технологические и статистические методы исследований, которые позволяют объективно и в полной мере оценить качество готового лекарственного препарата.

Результаты. На основании проведенных теоретических и комплексных экспериментальных физических, физико-химических и фармако-технологических исследований, с применением современных физико-химических методов анализа разработана оптимальная технология нового отечественного лекарственного препарата в форме гранул под условным названием «Проплантмед», в состав которого входит ФГПП, МП и СП, который рекомендуется к применению для профилактики и лечения ЯБЖДК.

Выводы. Изучены показатели разработанного лекарственного средства, обеспечивающие технологичность процесса изготовления, эффективность, физико-химическую стабильность и микробиологическую чистоту.

Ключевые слова: мед порошкообразный, фенольный гидрофобный препарат прополиса, плантаглюцид, гранулы, противоязвенное действие, технология.

Technology of antiulcer granules development

V. M. Koval, O. I. Tykhonov, O. S. Shpychak, N. S. Bogdan

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya,

National University of Pharmacy, Kharkiv,

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Introduction. The article offers the technology of experimental development of the solid dosage form — granules based on the standardized substances of hive products: powered honey (PH), the phenolic hydrophobic propolis product (FHPP) and “Plantagluclid” substance (PS) for the complex treatment of gastric and duodenal ulcer.

Aim. The aim of this work is an experimental development of solid dosage form — granules “Proplantmed” based on standardized substances of hive products, including powdered honey, phenolic hydrophobic propolis product and “Plantagluclid” substance for the integrated treatment of gastric and duodenal ulcer.

Materials and methods. In order to solve this problem, there were used conventional physical, physical-chemical, pharmacotechnological and statistical methods of research that allow assessing the quality of the finished medicinal product objectively and fully.

Results. On the basis of the theoretical and complex experimental, physical, physico-chemical and pharmacotechnologic studies, with

the use of the recent physico-chemical analysis methods there was developed an optimal technology for the new domestic granules titled "Proplantmed", which include FHPP, PH and PS and are recommended for the treatment and prevention of gastric and duodenal ulcer.

Conclusions. Indicators of the developed medicine which ensure manufacturability of process, effectiveness, physical and chemical stability and microbiological purity were studied.

Key words: powdered honey, the phenolic hydrophobic propolis product, plantagluclid, granules, antiulcer action, technology.

Відомості про авторів:

Коваль Василь Миколайович — кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Тихонов Олександр Іванович — Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, Заслужений діяч науки і техніки України, академік Української АН, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри косметології і ароматології Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Шпичак Олег Сергійович — доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри аптечної технології ліків ім. Д. П. Сала Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Богдан Наталя Степанівна — асистент кафедри фармації ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

УДК547.587:582.711.714

ГІДРОКСИКОРИЧНІ КИСЛОТИ І ФЛАВОНОЇДИ ГОРОБИНИ ЗВИЧАЙНОЇ І ГОРОБИНИ АРІЇ

О. В. Криворучко, О. М. Маркін

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Горобина звичайна (*Sorbus aucuparia*) і горобина арія (*Sorbus aria*) — плодові, лікарські і декоративні рослини, листя яких досліджено недостатньо.

Мета. Вивчення складу та вмісту гідроксикоричних кислот і флавоноїдів у листі горобини звичайної і горобини арії.

Матеріали та методи. За допомогою загальновідомих фармакопейних методик спектрофотометричним методом у листі горобини звичайної і горобини арії визначено вміст суми гідроксикоричних кис-