УДК 54.02:661.122:579.873.13

П.А. Гордієнко , В.І.Чуєшов, Р.О. Пашнєва

СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ КОМБІНОВАНИХ СИНБІОТИКІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДИСБІОЗУ ТА ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: *пребіотики, синбіотики, біфідо- та лактобактерії, життєздатність, таблетки.*
Ключевые слова: *пребиотики, синбиотики, бифидо- и лактобактерии,жизнеспособность, таблетки.*
Key words: *prebiotics, synbiotics, bifido- and lactobacteria, viability, tablets*

На основі біомаси ліофілізованих B.bifidum 1 і L.plantarum та пребіотичних субстанцій інутан і лактулакс були розроблені склади та отримані прямим пресуванням 3 таблетованих комбінованих синбіотика: 1)"Біфілактан" (B.bifidum 1 і L.plantarum + інутан), 2)"Біфілакс" (B.bifidum 1 і L.plantarum+ лактулакс) і 3)"Біфілак-форм" (B.bifidum 1 і L.plantarum+ інутан+ лактулакс). Склади і технологічні процеси отримання препаратів не чинять негативного впливу на життєздатність пробіотичних бактерій у них.

На основе биомассы лиофилизированных B.bifidum 1 и L.plantarum и пребиотических субстанций инутан и лактулакс разработаны составы и получены прямым прессованием 3 таблетированных комбинированных синбиотика: 1)"Бифилактан" (B.bifidum 1 и L.plantarum + инутан), 2)"Бифилакс" (B.bifidum 1 и L.plantarum+ лактулакс) и 3)"Бифилак-форм" (B.bifidum 1 и L.plantarum+ инутан+ лактулакс). Составы и технологические процессы получения препаратов не оказывают отрицательного влияния на жизнеспособность пробиотических бактерий в них.

Based on biomass of lyophilized B.bifidum 1 and L.plantarum and prebiotic substances (inutan and lactulax) composition of three combined tableted synbiotics was developed and the following substances were obtained by means of direct pressing method: 1)"Bifilactan" (B.bifidum 1 and L.plantarum plus inutan), 2)"Bifilax" (B.bifidum 1 and L.plantarum plus lactulax) and 3)"Bifilak-form" (B.bifidum 1 and L.plantarum plus inutan and lactulax). Composition and technological properties of obtaining the preparations do not produce negative effects on viability of probiotic bacteria contained in them.

Найбільш раціональним підходом до корекції мікрофлори шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при дисбіозах є підбір препаратів-пробіотиків на основі симбіотичних домінантних мікроорганізмів [1,2,3,4]. До них належать біфідо- і лактобактерії, які зумовлюють функції мікрофлори і максимально наближені до природнього мікробіоценозу людей. Такий підхід повинен підвищити ефективність препаратів, що містять біфідо- і лактобактерії, сприяти вибірковому заселенню їх у кишечнику [5]. Для поліпшення життєздатності і, можливо, приживляння у ШКТ пробіотичних клітин, а також для активації їх метаболізму, до складу препаратів для корекції мікрофлори слід включати ще й пребіотики - речовини немікробного походження, які стимулюють і активізують метаболізм корисних представників кишкової мікрофлори [6,7,8]. До таких, найбільш вивчених пребіотиків, належать лактулоза - синтетичний дисахарид [9] і розчинні фруктоолігосахариди, зокрема інулін [10]. Дефіцит мікронутрієнтів, що виникає при дисбіозі кишечника, повинен компенсовуватися також включенням до складу препарату вітамінно-мінерального комплексу. Така комбінація (пробіотиків і пребіотиків) в одному препараті, іменованим синбіотиком, передбачає посилення благотворного ефекту, дозволяє поліпшити життєздатність пробіотичних бактерій при їх проходженні через ШКТ і разом з пребіотиками, що впливають як на екзогенні, так і на ендогенні мікроорганізми, ефективніше імплантувати мікроорганізми, що вводяться в мікрофлору кишечника [11]. Це забезпечить більш тривалий підтримуючий ефект, ніж про- і пребіотики, коли вони використовуються окремо [12].

На сьогоднішній день вітчизняна фармацевтична промисловість не випускає препаратів синбіотиків.

Раніше нами на основі біомаси ліофілізованих біфідумбактерину і лактобактерину було розроблено склад і отримано прямим пресуванням комбінований пробіотик "Біфілак".

У зв'язку з цим, **МЕТОЮ** даної **РОБОТИ** була розробка складів і технології таблетованих комбінованих синбіотиків на основі пробіотика "Біфілак" і пребіотичних субстанцій - інутан і лактулакс.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження у якості пробіотиків була таблеткова маса пробіотика "Біфілак", надалі таблеткова маса біфілак. Вона містить в % (м/м): біомаси пробіотиків 63,06 (ліофілізований біфідумбактерин 62,5 + ліофілізований лактобактерин 0,56), натрій кроскармеллози 7,0, партека 12,0, ді-кафоса 11,94, аеросила 3,0, тальку 2,0, магнію стеарата 1,0. Технологічні характеристики її наведені в таблиці.

У якості пребіотиків використовували субстанції: БАД "Інутан" і лактулакс.

БАД "Інутан" ТОВ "Млін Паперу", м. Обухів, Україна, ТУ У 15.8 - 31313958 - 001 - 2003, отримана з 6 лікарських рослин, містить комплекс інулінів. Окрім інулінів до складу "Інутан" входять полісахариди, слиз і клітковина, поліфеноли, горечі, вітаміни, мікро- і макроелементи.

Субстанцію лактулакс використовували у вигляді порошку фірми"GENOM" Індія, реєстраційний № Р.05.03/06830. Лактулакс містить лактулози - 95,0%, галактози - 2,5%, лактози - 2,0% і аспартама - 0,5%.

Визначали технологічні властивості субстанцій інутан і лактулакс окремо і в суміші з таблетковою масою біфілак, а також оцінювали якість отриманих синбіотиків за методиками, згідно ДФУ 1-го видання [13].

Оскільки ліофілізовані пробіотики чутливі до дії вологи, при приготуванні таблеткової маси допоміжні речовини попередньо висушували при $(55\pm5)^0$ С.

Кількість життєздатних клітин біфідо- і лактобактерій (число колонієутворюючих одиниць - КУО) в таблетках визначали методом граничних розведень [14,15] і виражали логарифмом КУО в 1 мл. Морфологію клітин вивчали під мікроскопом в мазках, забарвлених за Грамом. Як ета-

© є.ⁱ . ᶜ ΣΥΘΚΘΡΞΣ , ᵘ .ِ ΉΨθέ ΣΖ, э. э. єΔέ ΡθΖΔ 2008

Таблиця

Якісні показники комбінованих таблетованих синбіотиків на основі таблеткової маси біфілак з інутаном та лактулаксом n=5, P=95%

Показник	Одиниці вимірювання	Таблеткова маса біфілак	Інутан	Лактулакс	Таблеткова маса біфілак + інутан	Таблеткова маса біфілак + лактулакс	Таблеткова маса біфілак + інутан +лактулакс
1.Насипна густина до/після усадки	г/мл	0,301±0,025/ 0,430±0,021	0,420±0,023/ 0,590±0,026	0,83±0,03/ 1,000±0,036	0,310±0,025/ 0,440±0,022	0,320±0,025/ 0,440±0,021	0,33±0,026/ 0,450±0,022
2.Плинність	с/100г зразка або (г/с)	31,3±0,9 (3,20±0,08)	35,0±1,1 (2,86±0,06)	10,0±1,0 (10,00±0,09)	31,8±1,0 (3,14±0,08)	31,0±1,0 (3,226±0,08)	30,5 ±0,9 (3,278±0,08)
3.Кут природного відкосу	градус	25,0±0,5	27,5±0,5	22,0±0,5	25,0±0,5	25,0±0,5	25,0±0,5
4.Пресованість (стійкість до роздавлювання)	Н	80,0±0,9	27,0±0,5	60,2±0,8	80,0±1,0	80,0±1,0	75,0±1,0
5.Сила виштовхування	МПа	12,0±0,5	11,5±0,5	10,0±0,4	12,0±0,5	12,0±0,5	12,0±0,5

лон порівняння використовували ліофілізовані біфідумбактерин і лактобактерин. Контроль препарату на стерильність проводили методом посіву [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою отримання синбіотиків на основі пробіотика "Біфілак" і пребіотичних субстанцій інутан і лактулакс вивчали технологічні характеристики субстанцій окремо і в суміші з таблетковою масою біфілак.

Як видно з даних *таблиці*, насипна густина субстанції інутан в 1,4 рази вища (0,420±0,023 г/мл), а пресованість - в 3,0 рази менша (27,0±0,5) Н, ніж таблеткової маси біфілак.

Субстанція лактулакс, на відміну від таблеткової маси біфілак, має в 3,1 рази більшу плинність (10,0±1,0с /100г зразка) і в 2,76 рази (0,83±0,03 г/мл) – насипну густину, ніж остання.

Результати проведених досліджень показують, що лактулакс більшою мірою задовільняє вимогам прямого пресування, ніж інутан, за такими показниками як насипна густина і плинніть. Пресованість лактулакса (60,2±0,8) Н відповідає оптимальній пресованості для прямого пресування, хоча дещо менша показника пресованості таблеткової маси біфілак (80,0±0,9) Н.

Введення до складу таблеткової маси біфілак: 8% інутана – синбіотик під умовною назвою "Біфілактан"; 9,38% лактулакса – синбіотик "Біфілакс"; і 8% інутана в комбінації з 7,5% лактулакса – синбіотик "Біфілак-форм" не приводило до зміни технологічних властивостей отриманих таблеткових мас.

Підібрані відповідні кількості пребіотиків у препаратах обумовлені тим, що вони помітно збільшують біомасу клітин при їх культивуванні. З урахуванням кількості біомаси біфідо- і лактобактерій по 2,5•107 КУО, це складає 50,0-63,0% від загальної маси таблеток.

Таким чином, введення таких невеликих (до 10%) за масою кількостей пребіотичних субстанцій дозволило отримати синбіотики, як і раніше пробіотик "Біфілак", методом прямого пресування. Таблетовані синбіотики розпадалися у воді протягом 7-8 хв. За показниками міцності і розпадання отримані препарати синбіотики відповідають вимогам ДФУ 1-го видання.

На основі проведених досліджень отримані 3 таблетованих комбінованих синбіотики: 1)"Біфілактан" містить, в % (м/м): субстанції біфілак - 63,06 (ліофілізований біфідумбактерин - 62,5 + ліофілізований лактобактерин - 0,56), інутану - 8,0, натрій кроскармеллози - 7,0, партека - 12,0, ді-кафоса - 3,94, аеросила - 3,0, тальку - 2,0, магнію стеарату - 1,0. 2)"Біфілакс" містить в % (м/м): субстанції біфілак - 63,06 (ліофілізований біфідумбактерин - 62,5 + ліофілізований лактобактерин - 0,56), лактулакса -9,38, натрій кроскармеллози -7,0, партека - 12,0, ді-кафоса - 2,56, аеросила - 3,0, тальку - 2,0, магнію стеарату -1,0. 3)"Біфілак-форм" містить, в % (м/м): субстанції біфілак - 50,45 (ліофілізований біфідумбактерин - 50,0 + ліофілізований лактобактерин - 0,45), інутану - 8,0, лактулакса - 7,5, натрій кроскармеллози - 5,6, партека - 12,45, ді-кафоса - 10,0, аеросила - 3,0, тальку - 2,0, магнію стеарату - 1,0.

Компоненти таблеткових мас синбіотиків змішували у такій послідовності: до натрій кроскармеллози додавали партек і ді-кафос. До цих сумішей додавали ліофілізовані біфідумбактерин і лактобактерин з аэросилом і перемішували. У "Біфілактан" вводили 8,0% субстанції інутан. У "Біфілакс" - лактулакс у кількості 9,38 %. У "Біфілак-форм" - 8,0% інутана і 7,5% лактулакса. До отриманих сумішей додавали приготовану суміш тальку і магнію стеарату і

© С.І. Сергєєєв, Ю.Г. Ніколаєва, Е.О. Сергєєєва 2008

ретельно перемішували. Для більш рівномірного розподілу компонентів суміш пропускали крізь сито з розміром отворів 0,5 мм і переносили у герметичну ємкість (скляний флакон, укупорений притертою пробкою).

Таблетки "Біфілактан" і "Біфілакс" отримували на лабораторній машині "Енглєр" з пуансоном двовипуклої форми з діаметром 10 мм, Rкр=0,75D і середньою масою 0,32г, а "Біфілак-форм"-пуансоном двовипуклої форми з діаметром 11 мм, Rкр=0,75D і середньою масою 0,40г. Отримані таблетки переносили у герметичну ємкість.

Проведені дослідження показали, що кількість життєздатних клітин біфідобактерій і лактобактерій в отриманих синбіотиках зберігається на рівні контролю – ліофілізованих субстанцій біфідумбактерину і лактобактерину.

На агарі після 8-годинної інкубації при температурі +37^{0}С не спостерігали зростання сторонньої мікрофлори, а в мазках із препаратів були відсутні мікроорганізми, які відрізняються за морфологією від біфідо- і лактобактерій.

Отримані синбіотики, витримані протягом 1 год при кімнатній температурі, поглинали вологу на 2,1%, в той час, як ті, що зберігалися у герметичній ємкості, не змінювали маси.

Таким чином підібрані склади таблетованих синбіотиків, вибір яких обумовлений характеристиками і специфічними властивостями діючих пробіотичної та пребіотичної субстанцій та готових лікарських форм, забезпечують відповідність якості таблеток вимогам ДФУ.

У зв'язку з тим, що таблетовані синбіотики поглинають вологу, надалі планується отримувати таблетки з покриттям, що забезпечить захист пробіотиків від дії вологи, кислого середовища шлунку та здатність розчинятися у кишечнику.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені технологічні властивості пребіотичних субстанцій інутану та лактулаксу, що дозволило підібрати склади таблетованих комбінованих синбіотиків з вмістом інутану та лактулаксу – 8% і 7,5-9,38% відповідно.

2. Отримані прямим пресуванням таблетовані комбіновані синбіотики на основі експериментально обгрунтованого вибору допоміжних речовин: партек, ді-кафос, натрій кроскармелоза та інші.

3. Встановлено, що склади та технологічні процеси не чинять негативного впливу на життєздатність біфідо- та лактобактерій у таблетках.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Андреева И.В.* Доказательства обоснованности профилактического применения пробиотиков // Фарматека. -2006.-№6.-С.56-62.

2. *Бондаренко В.М., Грачева Н.М.* Дисбиотические состояния и лечебные мероприятия при них // Вестник Российской АМН. -2005. -№12. -С.24-29.

3. *Hunter J.O., Madden J.A.* A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics // Br.J.Nutr. -2002.-Vol.88(suppl.1). -P.67-72.

4. *Fedorak R.N., Madsen K.L.* Probiotics and Prebiotics in Gastrointestinal Disorders // Curr.Opin. Gastroenterol. -2004. -Vol.20. -№2. -P.146-155.

5. *Смирнов В.В.,Коваленко Н.К., Подгорский В.С., Сорокулова И.Б.* Пробиотики на основе живых культур микроорганизмов // Мікробіологічний журнал. -2002. -Т.64. -№4.-С.62-80.

6. *Collins M.D., Gibson G.R.* Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut // Am.J. Clin. Nutr. -1999.- Vol.69.- N.5.- P.1052-1057.

7. *Бондаренко В.М., Грачева Н.М.* Препараты пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // Фарматека.-2003.-№7.-С.56-63.

8. *Черненко В.В.* Метаболические эффекты пищевых волокон // Сучасна гастроентерологія. -2005. -№1.-С.59-64.

9. *Белоусова Е.А., Морозова Н.А.* Возможности лактулозы в коррекции нарушений кишечной микрофлоры // Фарматека.-2005. -№1. -С.44-47.

10. Логвинчук Т.М., Добровольский В.Ф. Использование цикория для производства лечебно-профилактических продуктов и БАД // Пищевые ингредиенты.Сырье и добавки.-2004. -№1. -С.30.

11. *Бондаренко В.М.* Поликомпонентные пробиотики: механизм действия и терапевтический эффект при дисбиозах кишечника // Фарматека. -2005.-№20. -С.46-54.

12. *Vijaya Kumar S.G., Singh S.K., Goyal P., Dilbaghi N., Mishra D.N.* Beneficial effects of probiotics and prebiotics on human health // Pharmazie. - 2005.-Vol.60. -N3. -P.163-169.

13. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково- експертний фармакопейний центр".- 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. - 556 с.

14. Медицинская микробиология / Под ред. акад. РАМН *В.И. Покровского.* - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2001. - 768 с.

15. Microbiology Manual. – Цит. по: H.J. Langmann et. al. Merck KdaA, 1996. -5.1.- Vol. 2. -52 p.

Відомості про авторів:

Гордієнко Павло Анатолійович, аспірант кафедри промислової фармації НФаУ.

Чуєшов Владислав Іванович, доктор фарм.наук

Пашнєва Лариса Олександрівна, канд.фарм.н.

Адреса для листування: Гордієнко Павло Анатолійович, 61204, м.Харків, пр.Перемоги 78, кв.65. телефони: дом.338-92-43, моб.8-097-222-64-27.

© с.ⁱ . ᶜ ΣΥΘΚΘΡΞΣ, ᵘ .ᵢ ΉΨθέ ΣΖ, э. ɔ. ϵΔέ ΡΘΖΔ 2008