

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Св. М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

На сьогоднішній день кількість хворих цукровим діабетом (ЦД) в світі перевищило 100 млн., щорічно число хворих збільшується на 5-7 %, а кожні 12-15 років - подвоюється [9,10,12,13]. Сама рання зі всіх захворювань інвалідизація, висока смертність (третє місце після серцево-судинної патології та злоякісних новоутворень) визначили ЦД в якості перших пріоритетів національних систем охорони здоров'я всіх без виключення країн світу [9-13]. Такі пізні діабетичні ускладнення (ДУ), як поліангіопатія, ретинопатія, нефропатія, синдром діабетичної стопи, включаючи перш за все гангрену, ішемічну хворобу серця, полінейропатію є головною причиною інвалідизації та смертності хворих ЦД. Ключовим чинником в профілактиці та терапії пізніх ДУ є оптимальна компенсація метаболічних порушень та нормалізація глікемії [9,10,12,13].

В даний час науково обґрунтована необхідність розробки нових комбінованих лікарських препаратів для лікування та профілактики ускладнень ЦД [4,5]. Найбільш перспективними діючими речовинами для створення на їх основі лікарських препаратів для терапії діабетичних ускладнень є тіоктова кислота та таурин. Склад та співвідношення обраних діючих та допоміжних речовин нами досліджено та обґрунтовано [6,7].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету ("Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах", номер державної реєстрації 0108U009174).

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Мета роботи - розробка технології виробництва нового лікарського засобу в формі таблеток на основі таурину та тіоктової кислоти для лікування діабетичних ускладнень.

Матеріали та методи дослідження

В якості об'єктів дослідження при розробці технології було обрано зразки комбінованих таблеток з тіоктовою кислотою та таурином [6,7]. Розчинення визначали за допомогою приладу "РТРТ-70" та розпадання перевіряли на приладі моделі "PTZ-S" фірми PHARMA TEST (Німеччина). Фармако-технологічні властивості субстанцій досліджували за загальноприйнятими методиками [1-3]. Вологовміст встановлювали з використанням експрес вологоміру ВТ-500. Для визначення оптимальних технологічних параметрів використовували лабораторне обладнання (змішувач, мішалки, таблетпрес тощо). Для проведення контролю якості зразків розроблених засобів дотримувалися рекомендацій та методик, наведених у ДФУ І вид., розділ "Таблетки" [1]. Розроблено технологія була апробована у промислових умовах.

Отримані результати та їх обговорення

Одним з найважливіших факторів, що впливає на якість та стабільність таблетованої лікарської форми є технологія препарату. Технологічний процес виробництва повинен складатися з раціональної спланованої системи взаємозв'язаних процесів, кожна технологічна операція в якій повинна бути обґрунтована [6,7,8].

На підставі проведених технологічних досліджень було розроблено технологічну схему (див. рис. 1) виробництва таблеток, яка включає наступні стадії.

Стадія 1. Підготовка компонентів лікарської форми

Транспортування у виробничу зону компонентів лікарської форми, звільнених від первинної упаковки, проводять через тамбур-шлюз на чистому пластиковому піддоні в закритих емкостях після попередньої обробки дезінфікуючим розчином.

Операція 1.1. Зважування компонентів лікарської форми

Відважують на настільних електронних вагах КР2 в таровані збірники ЗЗ, крохмаль кукурудзяний, полівінілпіролідон (ПВП), натрію кроскармелозу, аеросил, магнію стеарат, суху суміш плівкової оболонки. В процесі зважування кожного компонента відразу щільно закручують кожен поліетиленовий

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

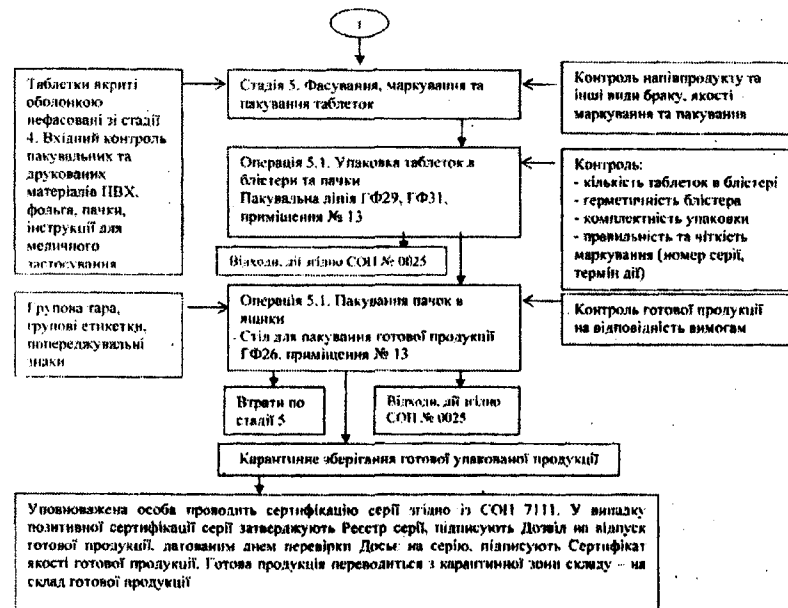
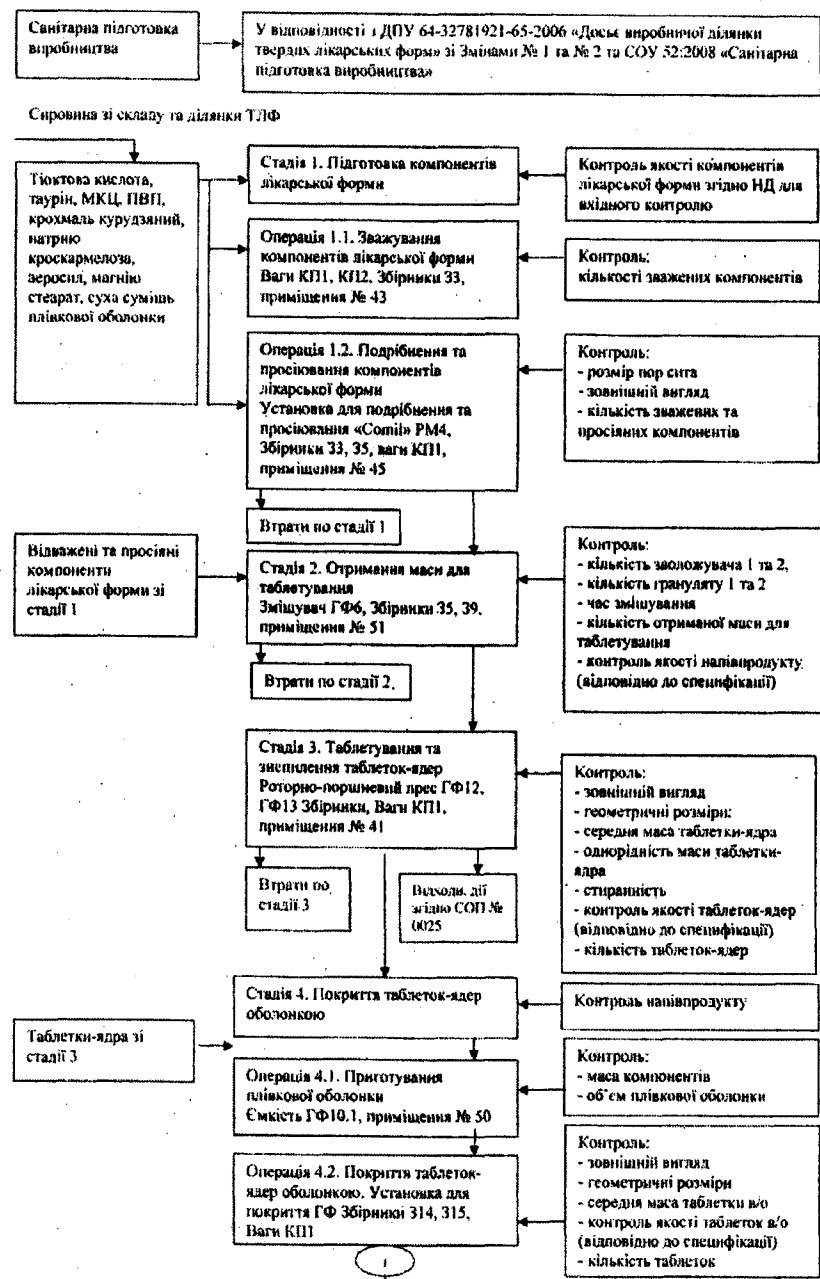


Рис. 1. Блок-схема технологічного процесу виробництва таблеток з тіоктовою кислотою та таурином.

мішок-вкладиш, закривають збірники кришками. Збірники з мікрокристалічною целюлозою, крохмалем кукурудзяним, натрію кроскармелозою, аеросилом, магнію стеаратом, встановлюють на піддон таручним візком транспортують в приміщення для проведення просіювання.

Операція 1.2. Подрібнення та просіювання компонентів лікарської форми

Просіювання компонентів проводять в окремому затемненому приміщенні, при включеній припливно-витяжній вентиляції та місцевих витяжних систем. Встановлюють сита з необхідним діаметром перфорації на установці РМ4 та ємкості 35, для просіяної сировини. Сировину із збірників за допомогою совка невеликими порціями, щоб уникнути пилоутворення, завантажують в бункер установки РМ4 для подрібнення та просіюють. Включають установку РМ4. По черзі просіюють на

установці РМ4 мікрокристалічну целюлозу, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелозу, аеросил, магнію стеарат.

Містять просіяну сировину в ємкості та щільно закривають кришками. На вагах КП 2 зважують просіяну сировину: мікрокристалічну целюлозу, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелозу, аеросил, магнію стеарат. Зважену просіяну сировину містять в ємкість та щільно закривають кришками. Закриті збірники передають на стадію 2.

Стадія 2. Отримання маси для таблетування

Операція 2.1. Приготування зволожувачів

У ємкість для приготування зволожувача ГФ10.1 завантажують ПВП та подають воду очищену, нагріту до температури 60 - 70° С. Перемішують до повного розчинення ПВП. Отриманий зволожувач - розчин ПВП охолоджують до кімнатної температури. Визначають об'єм отриманого зволожувача.

Операція 2.2. Приготування грануляту. Змішування, зволоження та сушка.

При отриманні грануляту завантажують в ротогранулятор ГФ10 тіоктову кислоту, таурин і мікрокристалічну целюлозу, включають мішалку та змішують компоненти протягом 10-15 хв. Подають зволожувач - розчин ПВП в рото гранулятор та продовжують перемішування суміші протягом 15-20 хв. Сушку вологої суміші проводять методом продування апарату чистим сухим повітрям при включеному контурі теплоносія і температурі 40° С при включеній мішалці до залишкової вологості не більше 5 %. Отриманий гранулят відвантажують у збірник.

У змішувач барабанного типу ГФ6 додають за допомогою совку із збірників 39, гранулят, крохмаль кукурудзяний та натрію кроскармелозу. Включають змішувач ГФ6 та змішувати компоненти протягом 15 хв.

Операція 2.3. Опудрювання маси для таблетування

До отриманої суміші на стадії 2.2 додають аеросил та магнію стеарат безпосередньо з ємкості завантажують з використанням совку в змішувач барабанного типу ГФ6. Включають змішувач ГФ6 та проводять опудрювання маси для таблетування протягом 5-10 хв. Отримують масу для таблетування.

Стадія 3. Таблетування та знепилення таблеток

Завантажують в бункер таблетпресу ГФ13 масу для таблетування, додаючи її в міру вироблення. Проводять настройку таблетпресу ГФ13 (параметри процесу таблетування задати на комп'ютері та контролювати по дисплею). Про водять пробне таблетування та регулюють: тиск, однорідність маси для таблетування, стійкість до роздавлювання. Проводять таблетування на таблетпресі ГФ13. Знепилювання таблеток проводиться автоматично. Таблетки-ядра самопливом поступають в таровані пластикові збірники - відра з кришками та клямками 314 з двома поліетиленовими вкладишами (місткість: не більше 15 кг).

Збірники з таблетками-ядрами встановлюють на піддон та за допомогою ручного візка транспортують на склад зберігання продукції "ангро".

Стадія 4. Покриття таблеток-ядер оболонкою

Операція 4.1. Приготування плівкової оболонки

Отримують, відважену сировину: суху суміш плівкової оболонки, перевіряють відповідність коду, номеру лоту, масу сировини виробничому завданню. Отримують, відважену сировину: воду очищену відповідно до виробничого завдання, перевіряють відповідність коду, номеру лоту, масу сировини виробничому завданню. Завантажують в ємкість для зволожувача ГФ10.1 сировину. В першу чергу подати воду очищену потім невеликими порціями за допомогою совку всипати суху суміш плівкової оболонки при включеній мішалці та змішувати компоненти протягом 50-60 хв. Візуально контролюють повноту розчинення сухої суміші плівкової оболонки у воді очищеній.

Операція 4.2. Покриття таблеток-ядер оболонкою

Отримують напівпродукт: таблетки-ядра перевіряють відповідність коду, номеру лоту, масу напівпродукту виробничому завданню. Завантажують в установку для покриття таблеток оболонкою таблетки-ядра, включають нагрів, та через форсунки подають розчин.

Задають швидкість та час обертання установки для покриття таблеток оболонкою. Вмикають установку для покриття таблеток оболонкою. Отримують таблетки, вкриті оболонкою.

Стадія 5. Фасування, маркування та пакування таблеток**Операція 5.1 Упаковка таблеток в блістери та пачки**

Фасування таблеток, вкритих оболонкою, в блістери проводять на лінії ГФ29 або ГФ36.

Укомплектовують лінію упаковки ГФ29 або ГФ36 плівкою полівінілхлоридною та фольгою алюмінієвою друкарською лакованою. Розфасовують таблетки з тіктовою кислотою та таурином, які вкриті оболонкою по 12 таблеток в блістери. Пакування блістерів в пачки проводять автоматично. По 12 таблеток в блістери, по 3 блістери в пачці разом з інструкцією для медичного застосування препарату в пачку з картону для споживчої тари по ГОСТ 7933-89.

Операція 5.2 Пакування пачок в ящики

Пакування пачок в ящики здійснюють вручну на столі для пакування готової продукції ГФ26. Упаковують вручну продукцію в ящики з гофрокартону, наклеїти етикетки для групової тари, етикетка попереджувальна, заклеїти ящики липкою стрічкою "Скотч", нанести контроль першого розкриття.

Висновки

1. Обґрунтовано технологічні параметри приготування комбінованих таблеток, вкритих оболонкою, з тіктовою кислотою та таурином (умови приготування, послідовність змішування, температурний режим тощо), на основі яких розроблена блок-схема виробництва нового лікарського препарату для лікування діабетичних ускладнень методом вологого гранулювання.

2. Підбрано обладнання на стадії приготування маси для таблетування, що дозволяє провести чотири операції у однім апараті. При цьому зменшуються витрати сировини та скорочується час технологічного циклу.

Література

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во "Науково-експертний фармакопейний центр". - [1-е вид.]. - Харків: PIPEP, 2001. - 556 с.

2. Державна Фармакопея України. Допов. 2 / Держ. п-во "Науково-експертний фармакопейний центр". - [1-е вид.]. - Харків: PIPEP, 2001. - 620 с.

3. Державна Фармакопея України. Допов. 3 / Держ. п-во "Науково-експертний фармакопейний центр". - [1-е вид.]. - Харків: PIPEP, 2001. - 280 с.

4. Коваленко Св.М. Актуальність створення сучасних препаратів для лікування і профілактики ускладнень цукрового діабету на основі тауріну / Св.М.Коваленко // Український вісник психоневрології. - 2010. - Т.18, вип.2 (63). - С.85-86.

5. Коваленко Св.М. Обґрунтування актуальності розробки комбінованих лікарських засобів на основі тіктової кислоти / Св.М.Коваленко // Мат. Всеукраїнської наукової конференції. - Харків: Вид-во НФаУ, 2011. - С. 203.

6. Коваленко Св.М. Розробка складу комплексного лікарського препарату у формі таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Св.М.Коваленко // Міжнародна конференція студентів та молодих вчених "Молодь - медицині майбутнього". - Одеса, 2012.- С. 80-81.

7. Коваленко Св.М. Вибір допоміжних речовин при створенні комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології / Св.М.Коваленко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. - Київ; Луганськ, 2012. - Вип.1 (109). - С. 333-340.

8. Промышленная технология лекарств: в 2-х томах / [В. И.Чуешов, А. И.Зайцев, С. Т. Шебанова и др. ; под. ред. В. И.Чуешова]. - Харьков: Изд-во НФаУ, 2002. - Т. 1. - 560 с.; Т. 2. - 761 с.

9. Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу / В.П. Черних, Л.М. Малоштан, Св.М. Коваленко [та інші.]. - Харків: Буркун і К, 2010. - 205 с.

10. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2008 // Diabetes Care. - 2008. - Vol. 31, Suppl. 1. - P. 12-54.

11. Huizinga M. Weight-loss pharmacotherapy: a brief review / M. Huizinga // Clinical Diabetes. - 2007. - Vol. 25, № 4. - P. 135-140.

12. Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes / M.F.Melhem, P.A.Craven, J. Liachenko [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2002. - P. 108-116.

13. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis / D. Ziegler,

Резюме

Коваленко Св.Н. *Разработка технологии комбинированных таблеток для лечения диабетических осложнений.*

В статье обоснованы технологические параметры приготовления таблеток с тиоктовой кислотой и таурином для лечения диабетических осложнений: условия приготовления, последовательность смешивания, температурный режим. На основании проведенных технологических исследований была разработана технологическая схема производства нового лекарственного средства в форме таблеток для лечения диабетических осложнений, которая включает пять стадий.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетические осложнения, тиоктовая кислота, таурин, таблетки.

Резюме

Коваленко Св.М. *Розробка технології комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень.*

У статті обґрунтовані технологічні параметри приготування пігулок з тиоктовою кислотою і таурином для лікування діабетичних ускладнень: умови приготування, послідовність змішування, температурний режим. На підставі проведених технологічних досліджень були розроблені технологічна схема виробництва нового лікарського засобу у формі пігулок для лікування діабетичних ускладнень, яка включає п'ять стадій.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетичні ускладнення, тиоктова кислота, таурин, таблетки.

Summary

Kovalenko Sv.H. *Development of technology of the combined pills for treatment of diabetic complications.*

In the article the technological parameters of preparation of pills are grounded with thioctic acid and taurine for treatment of diabetic complications: terms of preparation, sequence of mixing, temperature condition. On the basis of the conducted technological researches were the technological is developed charts of production of new medication in form pills for treatment of diabetic complications, which includes five stages.

Key words: mellitus diabetes, diabetic complications, thioctova acid, taurine, pills.

Рецензент: д.фарм.н., проф. О.П.Гудзенко

КОРРЕКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ПЕРИОДЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИТОПРЕПАРАТОВ

К.Н. Компаниец

ГУ "Луганский государственный медицинский университет"

Введение

Хронические заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей приобретают все более высокую значимость среди патологии органов пищеварения, составляя до 32% случаев [1, 4, 7, 10]. Одним из патогенетических механизмов хронического некалькулезного холецистита (ХНХ) является вегетативная дисфункция, способствующая развитию моторно-тонических нарушений желчевыводящих путей [2, 5, 9]. Однако нарушения вегетативной регуляции не всегда учитываются, что негативно сказывается на результатах лечения и медицинской реабилитации больных с коморбидной патологией [3, 6, 8].

Связь работы с научными программами, планами, темами: работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) ГУ "Луганский государственный медицинский университет" и является фрагментом темы НИР кафедры пропедевтики внутренней медицины: "Реабілітація хворих зі сполученою терапевтичною патологією" (№ госрегистрации 0106U0010837).

Цель нашей работы - оптимизация медицинской реабилитации больных с ХНХ на фоне хеликобактериоза в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 252 больных с комор-