

С.В. Спиридонов<sup>1</sup>, Н.В. Донченко<sup>2</sup>

## РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ГРАНУЛ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ШКТ-1» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

**Ключові слова:** технологія, гранули, мікрохвильове випромінювання, висушування, лікарський препарат.

**Ключевые слова:** технология, гранулы, микроволновое излучение, сушка, лекарственный препарат.

**Key words:** technology, granules, microwave emission, drying, drug.

Розроблено склад і технологію отримання лікарського препарату у вигляді гранул під умовною назвою «ШКТ-1» для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту. Обрано й обґрунтовано оптимальний режим висушування грануляту з використанням мікрохвильового випромінювання. Досліджено основні технологічні властивості нативної суміші рослинних порошків та гранул на її основі.

Разработан состав и технология получения лекарственного препарата в виде гранул под условным названием «ШКТ-1» для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Выбран и обоснован оптимальный режим сушки гранулята с использованием микроволнового излучения. Исследованы основные технологические свойства нативной смеси растительных порошков и гранул на их основе.

The compound and technology of the drug in the form of granules under the provisional name «ШКТ-1» for the treatment of the gastrointestinal tract diseases are developed. The optimal mode of drying the granulate using microwave is selected and grounded. The main technological properties of a mixture of native plant powders and granules on their basis are studied.

Бурхливий розвиток технічного прогресу, науки й технології, на жаль, позначається і на здоров'ї населення країни. Урбанізація, погіршення екології, порушення режиму харчування, прийом неякісної їжі, стреси, перевтома та безліч інших чинників призводять до виникнення захворювань органів травлення, кількість яких, згідно зі статистичними даними, постійно збільшується [4].

Поряд із синтетичними препаратами найважливішу роль у профілактиці та лікуванні таких захворювань відіграють фітопрепарати на основі нативної лікарської рослинної сировини (ЛРС). На наш погляд, вигідною лікарською формою для таких лікарських засобів є гранули. Їх перевагою є мінімальний вміст допоміжних речовин, можливість широко варіювати дозу препарату при мінімальних побічних ефектах, висока біодоступність, можливість тривалого прийому тощо. Також є можливість зниження терапевтичних доз синтетичних сильнодіючих препаратів при комплексному застосуванні фітозасобів [7].

### МЕТА РОБОТИ

Розробка складу та технології отримання гранул для лікування захворювань органів травлення, адже обмежений асортимент таких препаратів на ринку України і висока потреба в них підкреслює актуальність робіт зі створення комплексних лікувально-профілактичних препаратів на основі ЛРС для застосування в галузі гастроентерології.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були насіння гіркокаштана, висівки пшеничні, корінь солодки, квіти цмину, трава хвоща і споришу, кукурудзяні рильця. Ця сировина ввійшла до складу препарату під умовною назвою «ШКТ-1». Технологічні властивості досліджували за методиками, наведеними у Державній фармакопеї України (ДФУ) і видання та Додатку №3 до ДФУ [1,2]. Плинність і кут природного

відкосу (КПВ) визначали за допомогою методів нерухокої і вібраційної лійки. Насипну густину досліджували на приладі 545 Р АК-3. Фракційний склад визначали на віброситі зі стандартним набором сит з діаметром отворів 0,25; 0,5, 1,0 і 2,0 мм, вологовміст визначали на приладі ВТ-500 як втрату в масі при висушуванні.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При розробці препарату враховували багатofакторний вплив на ланки патологічного процесу [10] і вирішено включити у його склад лікарську рослину сировину:

- квітки цмину (2,86%) містять флавоноїди, каротиноїди, мають жовчогінну, протизапальну, антиоксидантну дію;
- кукурудзяні рильця (2,86%) містять флавоноїди, каротиноїди, стероли, вітаміни (С, К, В), виявляють жовчогінну, діуретичну дію, як і квіти цмину, сприяють нормалізації біохімічних показників жовчі;
- трава хвоща польового (2,86%) містить флавоноїди, каротиноїди, дубильні речовини, еквізетрін-сапонін, кислоти (органічні, кремнієву), що зумовлює його протизапальну, сечогінну, антимікробну, в'язучу дію, сприяє нормалізації водно-сольового обміну;
- трава споришу (2,86%) містить флавоноїди, фенол-кислоти, каротиноїди, дубильні речовини, має протизапальну, протимікробну, літотичну, сечогінну, в'язучу дію;
- насіння гіркокаштана (0,57%) містить тритерпенові сапоніни, кумарини, флавоноїди, дубильні речовини, включені до складу препарату на підставі даних про можливість їх застосування не тільки як класичний венотропний засіб, але також той, що характеризується в'язучою, спазмолітичною і вираженою протизапальною дією при гастроентерологічних захворюваннях;
- коріння солодки голої (2,29%) містить флавоноїди,



тритерпенові глікозиди, гліцеритинову кислоту, флавоноїди, пектини, стерини тощо, мають кортизоноподібну, протизапальну, антимікробну, спазмолітичну, сечогінну, дезінтоксикаційну дію;

- висівки пшеничні (85,7%), містять рослинну клітковину, а також вітаміни (В, РР, А, Е), білкові речовини, сприяють наповненню кишечника, підвищенню його евакуаторної активності, зниженню тим самим внутришньочеревного тиску, нормалізують якісний і кількісний склад мікрофлори кишечника, а також метаболічні процеси [7].

Перед розробкою технології отримання гранул вивчено основні технологічні властивості порошків ЛРС, що входять до складу препарату [9]. Враховуючи показники плинності та насипної густини залежно від фракційного складу, запропоновано використовувати частки розміром 0,25–0,5 мм. На користь цього свідчить відсоток виходу даних часток при подрібненні, помірне пилоутворення (при високому пилоутворенні дрібнодисперсні частки забивають технологічні вузли виробничого устаткування, що погіршує технологічний процес), а також технологічні властивості, достатні для здійснення попередніх операцій виготовлення гранул, зокрема отримання нативної суміші рослинних порошків. Технологічні властивості останньої наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

**Технологічні характеристики нативної суміші рослинних порошків і гранул препарату під умовною назвою «ШКТ-1»**

Досліджувані показники	Одиниці вимірювання	Нативна суміш рослинних порошків «ШКТ-1»	Гранули «ШКТ-1»
Час течії (нерухома лійка)	с/100 г	відсутність течії	13,17±0,09
Час течії (вібруюча лійка)	с/100 г	52,01±0,36	12,49±0,15
Плинність	г/с	1,92±0,01	7,81±0,06
Кут природного відкосу	Градуси	49,2±0,6	32,6±0,7
Насипна густина (до усадки)	г/см <sup>3</sup>	0,292±0,002	0,288±0,01
Насипна густина (після усадки)	г/см <sup>3</sup>	0,439±0,004	0,364±0,007
Волога	%	6,78±0,12	0,82±0,03

З нерухомої лійки висипання нативної суміші не відбувалось, а з вібруючої лійки приладу ВП-12 А порошок висипався дуже уривчасто. Це відобразилось на високому показнику КПВ і низькій плинності. При цьому необхідно врахувати досить високий відсоток вологи, що посилює наведені показники і провести корекцію технологічних властивостей вихідної субстанції шляхом вологої грануляції [8, 11–14, 18]. Вибір гранул у якості лікарської форми ще раз показує свою спроможність.

Основними стадіями технологічного процесу отримання гранул були подрібнення, просіювання, змішування, зволоження, сушіння, подрібнення отриманого сухого

грануляту, фасування, пакування. Подрібнення ЛРС проводили на подрібнювачі молоткового типу до розміру часток 0,5–0,25 мм, після чого отримані порошки просіювали на віброситі з діаметром отворів 0,5 мм. Фракцію, що не пройшла через сито, направляли на повторне подрібнення. Змішування проводили в змішувачі лопаткового типу.

Наступним етапом був вибір зволожувача. Враховуючи необхідність створення препарату з мінімальним вмістом баластних допоміжних речовин і високий вміст у використаній рослинній сировині речовин полісахаридної природи, тобто потенціальних зв'язуючих речовин, у якості зволожувача запропоновано воду очищену, нагріту до температури 90°C. При зволоженні отримано грануляційну масу необхідної консистенції, яка в подальшому добре піддавалась гранулюванню в грануляторі горизонтального типу.

Найважливішим етапом технології твердих лікарських форм, особливо на основі ЛРС, є сушка [6, 11, 15, 16, 19]. Цей процес розглядали не тільки як процес видалення вологи, але й як мікробну деконтамінацію.

Вологий гранулят спочатку інкубували в сушильній шафі за температури 37°C для набухання спорових форм мікроорганізмів. Після цього приступили до процесу висушування.

З розширенням технологічних можливостей цікавою є доцільність використання для сушки-деконтамінації гранул ШКТ-1 висушування у мікрохвильовому полі. Переваги методу, згідно з даними спеціалізованої літератури [3, 5, 17], полягає в можливості здійснювати сушку при нижчих температурах, ніж класичний спосіб з використанням сушильної шафи, що дозволяє зберегти більшу частину навіть термолабільних речовин, а також здійснити стерилізацію субстанції, що висушується.

Використано мікрохвильову піч фірми LG з максимальною потужністю мікрохвильового випромінювання 800 Вт. У якості піддону для висушуваного продукту використовували термостійкий посуд фірми «Сімакс». Для досліджень взято гранулят з вологою 48% і товщиною шару 1,5 мм, який експонували в мікрохвильовому полі при різній потужності з інтервалом 5 хв (рис. 1).

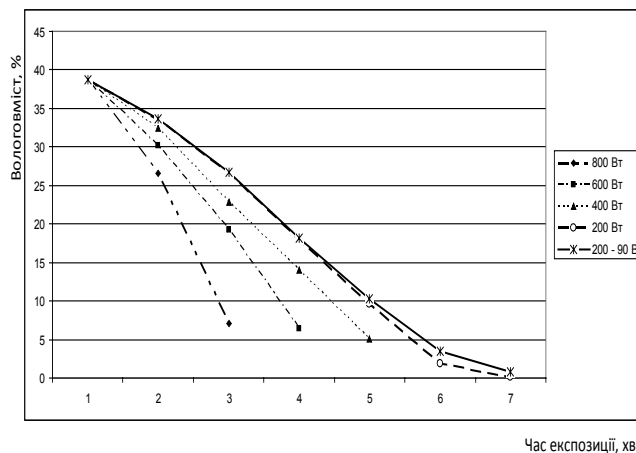


Рис. 1. Графік зміни вмісту вологи грануляту в процесі сушіння при різних режимах потужності мікрохвильового випромінювання.



Як видно, при високих потужностях висушування (800–400 Вт) зменшення вмісту вологи в грануляті відбувалось досить швидко, однак при цьому спостерігали осмолення та підгоряння продукту, що також помітно за суб'єктивними органолептичними ознаками (запах гару, зміна кольору). Так, при потужностях 800 і 600 Вт процес висушування довелося припинити через 10 і 15 хв відповідно. Зі зменшенням потужності зменшується і кількість вологи, що випаровується. Досить м'які умови висушування забезпечував режим 200 Вт, при якому час висушування трохи збільшився без будь-яких негативних змін з боку висушуваного грануляту. Для доведення його до мінімальної залишкової вологи через 25 хв перевели режим сушіння до мінімального значення – 90 Вт. Заключне експонування протягом 5 хв при цьому режимі забезпечило отримання сухого грануляту з мінімальною залишковою вологою 0,8%. Таке поєднання режимів рекомендовано як оптимальне.

Отриманий сухий гранулят протирали через сито з розміром отворів 2 мм. Далі вивчали його технологічні властивості, що вигідно відрізняються від суміші нативних порошків (табл. 1). Істотно зросла плинність, витікання з воронки приладу мало плавний безперервний характер, що позначилося на зменшенні показника КПВ. Також знизилась залишкова волога, що дає можливість прогнозувати відсутність псування гранул протягом часу.

Здійсненими дослідженнями встановлено, що отримані гранули є гігроскопічними, особливо при середній і високій вологості. У зв'язку з цим у якості упаковки для гранул запропоновано використовувати герметичні однодозові пакети з ламінованого паперу.

## ВИСНОВКИ

1. Запропоновано й обґрунтовано склад лікарського препарату у вигляді гранул під умовною назвою «ШКТ-1» для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту.

2. Розроблено технологію отримання цього препарату. Обрано й обґрунтовано оптимальний режим висушування-деконтамінації грануляту з використанням мікрохвильового випромінювання.

3. Досліджено основні технологічні властивості нативної суміші рослинних порошків і гранул на її основі. Показано, що отримані гранули за технологічними властивостями суттєво перевершують вихідні нативні суміші порошків.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доп. 3. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
3. Домар Н.А. Вивчення процесу сушіння рослинного порошку в мікрохвильовому полі під вакуумом / Н.А. Домар, О.Ю. Волошко, А.А. Січкач // Тез. доп. II міжнар. наук.-практ. конф., 12–13 жов. 2006 р. – Х., 2006. – С. 143.
4. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2010 році: Статистичний бюлетень / Державний комітет статистики України. – Київ, 2011. – 87 с.
5. Кириллов П.К. СВЧ установка для сушки пищевых продуктов с высокой влажностью / Кириллов П.К., Морозов Г.А., Седельников Ю.Е. // Труды МНПК «Пищевая промышленность 2000». – Казань, 1996. – С. 116.
6. Котов Г.Н. Технология и стандартизация лекарств / Котов Г.Н., Конев Ф.А., Ковалев И.П. – Т. 2. – Х.: ИГ «РИРЕГ», 2000. – С. 249–260.
7. Пищевые волокна / М.С. Дудкин, Н.К. Черно, И.С. Казанская и др. – К.: Урожай, 1988 – 152 с.
8. Промышленная технология лекарств. У 2-х т. / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова и др.; под ред. проф. В.И. Чуешова. – Т. 1. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – С. 6–24.
9. Спиридонов С.В. Дослідження технологічних характеристик компонентів складу гранул «ШКТ-1» для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту / Спиридонов С.В. // Вісник фармації. – 2011. – №3. – С. 18–20.
10. Фитотерапия в комплексном лечении заболеваний внутренних органов / А.А. Крылов, В.А. Марченко, Н.П. Максютин, Ф.И. Мамчур. – К.: Здоров'я, 1991. – 240 с.
11. Штейнгарт М.В. Твердые лекарственные формы. Технология и стандартизация лекарств / Штейнгарт М.В., Казаринов Н.А. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – С. 539–602.
12. Barbosa-Canovas G. Food powders. Physical properties, processing and functionality / Barbosa-Canovas G., Ortega-Rivas E., Juliano P. – New York.: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2005. – 362 p.
13. Durgin J.M. Pharmacy Practice for Technicians / Durgin J.M., Hanan Z.I. – Delmar.: Cengage learning, 2010. – 622 p.
14. Figura L. Food Physics: Physical Properties – Measurement and Applications / Figura L., Teixeira A. – Heidelberg: Springer, 2010. – 566 p.
15. Heldman D.R. Principles of food processing / Heldman D.R., Hartel R.W. – Gaithersburg.: Aspen Publishers, 1999. – 288 p.
16. Lister J. The science and engineering of granulation processes (Practice technology series) / Lister J., Ennis B. – Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2010. – 256 p.
17. Morozov G.A. Optimization and projecting methods for microwave technologies UHF-systems / Morozov G.A., Gusev V.F. // Proceedings of the Second Intern. Conf. on Antenna Theory and Techniques. – Ukraine, Kyiv, 1997. – P. 318–321.
18. Parikh D. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2<sup>nd</sup> ed. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences) / Parikh D. – Boca Raton: Taylor&Francis group, 2005. – 616 p.
19. Singh R. Introduction to Food Engineering. 4<sup>th</sup> ed. (Food Science and Technology) / Singh R., Heldman D. – Amsterdam: Academic Press, 2009. – 864 p.

## Відомості про авторів:

Спиридонов С.В., к. фарм. н., доцент каф. заводської технології ліків НФаУ.

Донченко Н.В., к. фарм. наук, зав. каф. фармакогнозії, технології ліків і медичної ботаніки ДонНМУ ім. М. Горького.

## Адреса для листування:

Спиридонов Сергій Володимирович, м. Харків, вул. Блюхера, 4, каф. заводської технології ліків НФаУ.

Тел.: (057) 67 88 52.

Поступила в редакцію 23.02.2012 г.