Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## ДОНЧЕНКО НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА

### УДК : 615.322: 616.33-002.44:615.453.3:014.22:549.67

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ**

**ЦЕОЛІТУ З ПЛАНТАГЛЮЦИДОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ**

**ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКУ**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

ХАРКІВ – 2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров’я України

**Науковий керівник**: доктор фармацевтичних наук, професор

**ЧУЄШОВ ВЛАДИСЛАВ ІВАНОВИЧ**

Національний фармацевтичний університет,

завідувач кафедри промислової фармації

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор

**ЯРНИХ ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА**

завідувачка кафедри технології ліків

кандидат фармацевтичних наук

##### ПАШНЄВА РАЇСА ОЛЕКСАНДРІВНА

старший науковий співробітник лабораторії таблеткованих

лікарських форм Державного наукового центру лікарських засобів

Провідна установа: Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків

Захист відбудеться 16 грудня 2005 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої Вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул..Пушкінська,53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м.Харків, вул.Блюхера,4).

Автореферат розісланий “\_\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2005 року.

#### Вчений секретар спеціалізованої Вченої ради,

#### доктор біологічних наук, професор Л.М.Малоштан

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Серед сучаснихпроблем медицини гастроентерологічні захворювання мають першорядне значення. Розповсюдженість шлунково-кишкових захворювань та їх прогноз свідчать про постійний зріст числа випадків виразкових патологій, а це потребує детального вивчення причин їх виникнення, обумовлює пошук раціональної терапії та профілактичних заходів.

Для лікування шлунково-кишкових захворювань використовують лікарські засоби різних фармакологічних груп рослинного, мінерального та синтетичного походження. При цьому можна надати перевагу рослинним засобам і тим, які містять мікроелементи, тому що вони мають високу біодоступність і низьку токсичність, здатні впливати на метаболічні процеси та поступово корегувати порушені функції вражених органів, і в багатьох випадках є доступними за ціною.

Враховуючи вищезазначене, використання новітніх технологій, раціональне поєднання субстанцій природного походження з іншими компонентами, щоб створені ліки мали більш м’яку дію, виражений фармакологічний ефект і не викликали побічні прояви є актуальною проблемою.

Дані літератури свідчать про те, що перспективним джерелом для розробки противиразкових препаратів є природні мінерали – цеоліти, яким притаманні каталітичні, іонообмінні та сорбційні властивості, антимікробні та ранозагоюючі властивості, здатність розподіляти за розмірами іони та молекули різних речовин, крім цього вони нешкідливі для здоров’я людини. Це підтверджено рядом досліджень та розробкою препаратів на їх основі.

Додавання до цеолітів рослинних субстанцій, зокрема плантаглюциду, теж є доцільним у зв’язку з тим, що він містить суміш полісахаридів листя подорожника великого, який є широко розповсюдженою рослиною, що застосовується в медичний практиці при лікуванні гіпоацидних гастритів та виразок шлунку з нормальною або зниженою кислотністю.

Поєднання плантаглюциду з цеолітом в лікарській формі є перспективним в порівнянні з вихідними природними сполуками. Вибір цього напрямку обумовлений прагненням покращити їх фармакологічні та терапевтичні властивості, збільшити терапевтичний індекс та резорбцію з шлунково-кишкового тракту лікарських речовин та мати можливість виведення з організму шкідливих сполук, а також максимально підвищити позитивний ефект лікування виразкової хвороби шлунку та хронічного гастриту. На основі вищезазначених компонентів в НфаУ був створений лікарський препарат під умовною назвою “Планталіт”.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертацію виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (№ державної реєстрації 0198U007008 “Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної та природної сировини, зокрема продуктів бджільництва для дорослих і дітей”) та проблемної комісії “Фармація” МОЗ України.

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є розробка науково обгрунтованого складу, технології і методів аналізу комбінованого лікарського препарату цеоліту з плантаглюцидом у формі гранул для лікування виразок шлунку та дванадцятипалої кишки.

Для досягнення поставленої мети потрібно було вирішити наступні завдання:

* проаналізувати та узагальнити сучасні літературні дані з питань етиології, патогенезу та терапії виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту;
* провести комплекс фізико-хімічних, технологічних, мікробіологічних і медико-біологічних досліджень по створенню оптимального складу комбінованого препарату;
* теоретично та експериментально обґрунтувати склад і технологію гранул цеоліту з плантаглюцидом;
* розробити методики контролю якості створеної лікарської форми;
* вивчити стабільність гранул в процесі зберігання;
* визначити специфічну активність та нешкідливість гранул;
* розробити нормативно-технічну документацію на препарат.

*Об’єкт дослідження.*  Субстанції цеоліту природного марки “А”, плантаглюциду, лікарська форма на їх основі у вигляді гранул з противиразковою активністю.

*Предмет дослідження.* Предметом дослідження є розробка складу та технології лікарського препарату з природного цеоліту і плантаглюциду у формі гранул.

*Методи дослідження.* При вирішенні поставлених у роботі задач використовувались наступні методи:

* очистка цеоліту за методикою проф. Д. П. Сала;
* методи визначення фракційного складу, плинності, кута природного укосу , насипної густини порошку цеоліту (фармако-технологічні властивості);
* методи визначення фізико-хімічних властивостей природного цеоліту марки А (набряк в різних речовинах, реологічні властивості мінеральних суспензій);
* визначення плантаглюциду в гранулах за допомогою хроматографії і спектрофотометрії, методика стандартизації природного цеоліту (визначення його обмінної ємності);
* визначення технологічних параметрів, терміну та режиму висушування отриманих гранул, термогравіметричний аналіз;
* двошаровий агаровий метод при проведенні мікробіологічних досліджень;
* фармакологічні методи для визначення специфічної активності гранул.
* обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.**  Вперше на підставі проведених фізико-хімічних, фармако-технологічних й біологічних досліджень цеоліту та субстанції плантаглюциду теоретично та експериментально обґрунтовано раціональний склад та технологію отримання лікарської форми у вигляді гранул з противиразковою активністю. Вперше створено комбінований лікарській засіб у формі гранул під умовною назвою “Планталіт” , який містить вітчизняні субстанції природного походження - цеоліт і плантаглюцид, для лікування виразкової хвороби шлунку з нормальною або зниженою кислотністю. Запропоновані методики якісного та кількісного аналізу діючих речовин в препараті та розроблена аналітична нормативна документація на гранули “Планталіт”.

Фармакологічними дослідженнями встановлено, що розроблений препарат має високу специфічну активність при лікуванні виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту з нормальною або зниженою кислотністю.

Визначено оптимальні умови та термін зберігання гранул на основі цеоліту і плантаглюциду в однодозових полімерних упаковках, які забезпечують стабільність лікарської форми протягом двох років.

**Практичне значення одержаних результатів.** Створено новий лікарський засіб у формі гранул під умовною назвою “Планталіт” для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки.

Проведено доклінічні випробовування гранул “Планталіт”, які показали, що препарат має високу противиразкову дію, яка перевищує активність цеоліту в 2,3 рази, а плантаглюциду– в 2,6 рази, встановлено їх нешкідливість.

Розроблено та апробовано в умовах виробництва ТОВ „Зооветцентр” технологію отримання гранул “Планталіт”, викладену в проекті тимчасового технологічного регламенту.

Розроблено методики контролю якості створеного лікарського засобу, які відображені в проекті аналітичної нормативної документації та апробовані на базі лабораторії Держінспекції з контролю якості лікарських засобів в Донецькій області. Окремі фрагменти роботи впроваджені в навчальний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 18.01.02), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця (акт впровадження від 28.03.02), кафедри управління, економіки, маркетингу та технології лікарських засобів в фармації Луганського державного медичного університету (акт впровадження від 15.02.01), кафедри фармації Івано-Франківської державної медичної академії (акт впровадження від 29.11.04), кафедри фармакогнозії, медичної ботаніки та технології ліків Донецького державного медичного університету ім.Горького (акт впровадження від 02.09.04) в курсі технології лікарських засобів за темою “Тверді лікарські форми. Виготовлення гранул та контроль їх якості”.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведено пошук і аналіз даних літератури щодо розповсюдженості та лікування виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту.

В наукових працях, опублікованих зі співавторами В.І.Чуєшовим, Д.В.Рибачуком, І.Л.Диким, Т.В.Крутських, здобувачем особисто проведено дослідження фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей природного цеоліту, науково обґрунтовано та експериментально підтверджено склад і розроблено технологію нового комбінованого лікарського засобу на основі цеоліту з субстанцією плантаглюциду у формі гранул з противиразковою активністю. Проведено аналіз і систематизацію отриманих результатів, а також статистичну обробку експериментальних даних. Розроблено методики контролю діючих речовин в препараті. Встановлено термін придатності гранул і раціональний вид упаковки. Узагальнені результати експериментальних досліджень та сформульовані висновки.

Розроблено проекти аналітичної нормативної документації та тимчасового технологічного регламенту на виробництво гранул “Планталіт”.

**Апробація результатів дисертації.**  Основні положення дисертаційної роботи викладені на V-му Національному з’їзді фармацевтів України “Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті” (Харків, 1999 р.) та науково-практичній конференції “Вчені України – вітчизняній фармації” (Харків, 2000 р.)

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 7 робіт, у тому числі 4 статті в наукових фахових виданнях і 3 тези доповідей.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури (розділ 1), об’єктів та методів дослідження (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-5), загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Загальний обсяг дисертації складає 116 сторінок. Робота містить 7 рисунків, 33 таблиці, 10 додатків. Список використаної літератури включає 142 джерела, в тому числі 23 іноземних авторів.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

При розробці технології гранул нами було використано цеоліт природний марки “А” та субстанцію плантаглюциду (АНД, затверджена наказом МОЗ України від 02.08.01 № 316 зі змінами від 19.04.02 № 1 ), а також допоміжні речовини: воду очищену (ФС ДФУ 1 вид., доповнення 1, с.308), цукор-рафінад(ДСТУ 2316-93), крохмаль картопляний (ДСТУ 7699-78) й карбоксиметилцелюлозу (ТУ 6-55-39-90).

При дослідженні вихідних сполук та створених гранул були застосовані загальноприйняті методи органолептичних, фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, які дозволили об’єктивно оцінювати якісні характеристики засобу.

**Розробка складу та технології гранул цеоліту з плантаглюцидом для лікування**

**виразкової хвороби шлунку**

У процесі експерименту нами розроблено лікарський препарат на основі мінеральної речовини – природного цеоліту та субстанції рослинного походження - плантаглюциду у вигляді гранул під умовною назвою “Планталіт” для лікування виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки.

Найбільш прийнятними з ліків для перорального прийому є рідкі – сиропи, суспензії, розчини, краплі та тверді – гранульовані порошки та таблетки.

При аналізі переваг і недоліків вказаних лікарських форм було встановлено, що гранули вигідно відрізняються від них по ряду позицій:

* гранульовані порошки містять мало вологи, що різко гальмує в них протікання фізико-хімічних та мікробіологічних процесів і сприяє збільшенню терміну придатності;
* розчинення їх у воді перед прийманням і швидке використання виключає необхідність введення великої кількості стабілізаторів, що спрощує розробку та виробництво, економить матеріали, знижує навантаження наповнювачів на організм людини;
* можливість фасування гранул в одноразові пакети дає змогу в 2-3 рази зменшити затрати, ніж у склотару, вони більш компактні, простіші в зберіганні і транспортуванні, не потребують захисту від самовільного відкриття дітьми;
* відпадає необхідність у комплектації однодозових упаковок дозуючими пристроями, бо доза в залежності від віку може регулюватись числом пакетів на прийом;
* можливість широкого варіювання наповнювачів в гранулах, не обмежених, на відміну від таблеток та твердих капсул, максимальною вагою або розміром капсули, дозволяє технологічно простіше і фармакологічно істотніше підвищити в них ефективність та нешкідливість діючих речовин;
* зберігається мікробіологічна чистота препарату, тому що упаковка за вимогами GMP повинна бути герметичною.

При застосуванні природних субстанцій рослинного походження існує проблема їх мікробної забрудненості. Лікування виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту теж потребує використання ліків, які за мікробіологічними показниками відповідають вимогам ДФУ з мікробної чистоти, щоб не контамінувати виразку і не ускладнити процес її лікування.

Для збереження мікробної чистоти до субстанції плантаглюциду додавали подрібнений природний цеоліт марки „А”, який має антимікробні та фунгіцидні властивості.

Раціональність поєднання цих субстанцій довели результати досліджень інгібуючого впливу плантаглюциду та плантаглюциду з цеолітом на референтні й клінічні штами E.coli. Різнопланове відношення (інтактне або інгібуюче) досліджуємих препаратів до E.coli АТСС-25922 й E.coli К-127 свідчить про те, що за супутньо притаманними антимікробними ознаками порівнювальні препарати відносяться до перспективних мікроекологічно сумісних фармакологічних засобів гастроентерального призначення (табл.. 1).

Таблиця 1

Порівняльні антимікробні властивості плантаглюциду та плантаглюциду з цеолітом

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Термін врахування (доби) | Кількість колонієутворюючих одиниць | | | |
| E.coli АТСС-25922 | | E.coli К-127 | |
| Плантаглюцид | Плантаглюцид з цеолітом | Плантаглюцид | Плантаглюцид з  цеолітом |
| 1 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 2 | >1000 | >1000 | >500 | >500 |
| 3 | >1000 | >1000 | >500 | >100 |
| 4 | >1000 | >1000 | >200 | 43±7,6 |
| 5 | >1000 | >1000 | 150,2±16,5 | 12,6±2,3 |
| 6 | >1000 | >1000 | 116,8±7,2 | 0 |
| 7 | >1000 | >1000 | 49,4±5,9 | 0 |
| 8 | >1000 | >1000 | 12,9±2,7 | 0 |
| 9 | >1000 | >1000 | 0 | 0 |
| 10 | >1000 | >1000 | 0 | 0 |

Для підтвердження вибірково спрямованої інгібуючої спроможності плантаглюциду з цеолітом й плантаглюциду на транзиторну умовно патогенну грампозитивну й грамнегативну мікрофлору досліджено їх антимікробний вплив відносно клінічних штамів Pr.mirabiles, Ps.aeruginosa, S.aureus та S.faecium. Досліджуємі зразки при безпосередньому контакті з обраними мікроорганізмами проявляють пролонговані за термінами реалізації самостерилізуючі ефекти відносно усіх обраних інфектантів грампозитивного та грамнегативного походження. Але порівняно з плантаглюцидом, зразок, до складу якого входить ще й природний цеоліт, виявився за ефектами самостерилізації у 1,3 рази більш спроможним по відношенню до піогенних коків та у 1,5 рази по відношенню до грамнегативних гнієрідних бактерій, що пояснюється притаманними цеоліту певного рівня антимікробними властивостями.

З метою вибору оптимальної лікарської форми нами були вивчені фізико-хімічні і технологічні властивості цеоліту. Результати фізико-хімічних досліджень, зокрема набряку цеоліту у воді, цукровому сиропі, крохмальному клейстері та розчині карбоксиметилцелюлози, показали, що набряк цеоліту відбувається 5-6 годин, а максимальна величина набряку незначна. Найбільший показник зареєстрований у воді і складає 7,18% від початкового об’єму мінералу.

Реологічна поведінка цеоліту досліджувалась у воді, цукровому сиропі, крохмальному клейстері та розчині карбоксиметилцелюлози. Паралельно проводились дослідження структурно-механічних параметрів широко відомих антацидних гелів - „Алмагель”, „Алмагель-нео” та „Фосфалюгель”. Досліди показали, що гелі мають певну в’язкість, а в досліджуваних зразках дисперсій цеоліту структуроутворення починається по мірі наповнення їх дисперсною фазою. При малому заповненні твердою фазою (до 20%) плин фактично визначається первинною структурою і незначна міцність таких структур обумовлена слабкою взаємодією між оболонками твердих часток їз-за великого прошарку дисперсійного середовища. Зі зростанням вмісту твердої фази в системі, внаслідок утворення навкруги часток дифузійних структурованих оболонок, міцність системи зростає, тому що плин визначається міцністю зв’язків між структурованими оболонками через малі прошарки дисперсійного середовища.

В суспензіях цеоліту з концентрацією твердої фази до 30%, в’язкість не залежить від напруги зсуву і часу, тому ця рідина є н’ютонівською, а це означає, що виготовити стійкі гелі з розрахованими пружно-пластичними властивостями в цих умовах можливо або при збільшенні вмісту твердої фази, або за рахунок додавання значної кількості стабілізаторів, що економічно, фармакологічно та технологічно недоцільно. Таким чином, для подальшого вивчення була обрана лікарська форма – гранули в однодозових пакетах, які придатні для приготування суспензій безпосередньо перед вживанням.

Для визначення оптимального складу та розробки технології гранул проводили вивчення технологічних властивостей цеоліту, таких як плинність, кут природного укосу, насипну густину. Результати проведених досліджень доводять погану плинність порошку цеоліту, яка підтверджується високим показником кута природного укосу.

Для поліпшення технологічних та мікробіологічних властивостей субстанції плантаглюциду, надання нових фармакологічних якостей було використано подрібнений природний цеоліт марки „А”, тому що фармако-технологічні характеристики лікарського засобу зумовлюють терапевтичний ефект.

Виходячи з цього, а також враховуючи фізико-хімічні та технологічні властивості цеоліту та субстанції плантаглюциду, використали метод вологої грануляції, який передбачає застосування допоміжних речовин.

В якості допоміжних зволожуючих речовин нами було обрано воду очищену, 64% цукровий сироп, 1%, 2%, 5% та 10% крохмальний клейстер і 1% розчин карбоксиметилцелюлози, які широко використовують в технології виготовлення 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. 2)*.*

Таблиця 2

*Технологічні характеристики зразків гранул плантаглюциду з різними зв’язуючими речовинами*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Зразок | Склад | Зовнішній вигляд | Стираність, % | Розпадання,  хвил. |
| 1 | Плантаглюцид з водою очищеною | Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натиску розсипаються | 482 | до 1 |
| 2 | Плантаглюцид з 64% цукровим сиропом | Гранули круглі, сіро-зелені, при натиску не розсипаються | 1,50,1 | до 5 |
| 3 | Плантаглюцид з  1% крохмальним клейстером | Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються | 10,00,1 | до 3 |
| 4 | Плантаглюцид з  2% крохмальним клейстером | Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються | 4,00,1 | до 5 |
| 5 | Плантаглюцид з  5% крохмальним клейстером | Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються | 1,00,1 | до 10 |
| 6 | Плантаглюцид з  10% крохмальним клейстером | Гранули круглі, сіро - зеленого кольору, при натиску не розсипаються | 1,00,1 | до 15 |
| 7 | Плантаглюцид з  1% розчином карбоксиметилцелюлози | Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються | 1,00,1 | до 15 |

Як видно з експериментальних даних, гранули субстанції плантаглюциду з водою, 1% та 2% крохмальним клейстером не характеризуються достатньою міцністю, а гранули, виготовлені з 10% крохмальним клейстером мають поганий показник розпадання.

Аналогічні дослідження проводили з гранулами цеоліту природного марки “А”, які виготовили з тими ж різними зволожуючими речовинами (табл. 3).

Таблиця 3

*Технологічні характеристики зразків гранул цеоліту з різними зв’язуючими речовинами*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Зразок | Склад | Зовнішній вигляд | Стираність, % | Розпадання,  хвил. |
| 1а | Цеоліт природний з водою очищеною | Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натиску розсипаються | 12,00,2 | до 5 |
| 2а | Цеоліт природний з 64% цукровим сиропом | Гранули круглі, сіро-зелені, при натиску не розсипаються | 2,00,1 | до 10 |
| 3а | Цеоліт природний з  1% крохмальним клейстером | Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються | 5,00,1 | до 5 |
| 4а | Цеоліт природний з  2% крохмальним клейстером | Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються | 2,00,1 | до 10 |
| 5а | Цеоліт природний з  5% крохмальним клейстером | Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються | 1,00,1 | до 15 |
| 6а | Цеоліт природний з 10% крохмальним клейстером | Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються | 1,00,1 | Більш 15 |
| 7а | Цеоліт природний з  1% розчином карбоксиметилцелюлози | Гранули круглі, сіро-зеленого кольору, при натиску не розсипаються | 1,00,1 | Більш 15 |

Критерії оцінки гранул цеоліту за зовнішнім виглядом, міцністю на стирання та розпадання, наведені в табл. 3, вказують на недостатню міцність гранул, виготовлених за допомогою води та 1% розчину крохмального клейстеру, а погане розпадання встановлено у гранул, зволожених 10% крохмальним клейстером та розчином карбоксиметилцелюлози.

В результаті проведених досліджень ми отримали дані про те, що вплив зв’язуючих речовин на гранули цеоліту природного фактично не відрізняються від впливу на гранули субстанції плантаглюциду. Вимогам ДФУ відповідають лише гранули 2, 4 та 5 зразків.

Таким чином, для подальшого вивчення в якості допоміжної речовини ми обрали такі зволожуючі речовини як 64% цукровий сироп та 5% крохмальний клейстер.

Виходячи з цього, ми виготовили ряд зразків гранул з різним вмістом субстанцій плантаглюциду та цеоліту, використовуючи в якості зв’язуючих агентів 64% цукровий сироп та 5% крохмальний клейстер та провели їх оцінку за тими ж критеріями. Для подальших досліджень були обрані гранули з різним вмістом діючих речовин, які відповідають вимогам діючої фармакопеї (табл. 4).

Таблиця 4

Склад гранул з субстанцій цеоліту та плантаглюциду з різними зволожуючими речовинами

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Склад | Зразки | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Цукровий сироп, 64% | | | | | | |
| Природний цеоліт, %  Плантаглюцид, % | 50  50 | 60  40 | 70  30 | 80  20 | 90  10 | 95  5 |
| Крохмальний клейстер, 5% | | | | | | |
| Природний цеоліт, %  Плантаглюцид, % | 50  50 | 60  40 | 70  30 | 80  20 | 90  10 | 95  5 |

Далі, поряд з проведенням технологічних досліджень, вивчалась специфічна активність обраних складів гранул. Для вивчення противиразкової активності розроблених гранул нами використано модель пошкодження слизової оболонки шлунку (СОШ) сумішшю спирту етилового з преднізолоном. Ця методика була обрана з урахуванням високого ступеня відтворення, недовгочасності її плину та відповідності розвитку патології одному з патогенетичних механізмів розвитку виразки у людини. В якості препаратів порівняння використовували цеоліт природний марки “А” та гранул Плантаглюцид виробництва ТОВ “ФК “Здоров’я”(табл. 5).

Таблиця 5

Визначення противиразкової активності розроблених гранул

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| №  п/п | Умови  досліду | Число тварин  з виразками | Виразковий  індекс |
| 1 | Контроль | 100 | 33,030,03 |
| 2 | Цеоліт природний марки “А” | 53 | 6,270,02 |
| 3 | Гранули Плантаглюцид | 68 | 6,810,03 |
| Гранули з цукровим сиропом | | | |
| 4 | Гранули (склад №1 ) | 62 | 6,800,03 |
| 5 | Гранули (склад №2) | 57 | 4,880,01 |
| 6 | Гранули (склад №3) | 52 | 3,120,02 |
| 7 | Гранули (склад №4) | 49 | 2,630,02 |
| 8 | Гранули (склад №5) | 50 | 2,940,02 |
| Гранули з 5% крохмальним клейстером | | | |
| 9 | Гранули (склад №2) | 56 | 4,670,01 |
| 10 | Гранули (склад №3) | 53 | 3,160,01 |
| 11 | Гранули (склад №4) | 50 | 2,840,02 |

На підставі отриманих даних, наведених в табл. 5, можна зробити висновок, що розроблені гранули, незалежно від природи зволожуючої речовини, мають приблизно однакову специфічну активність у відповідних концентраціях діючих речовин. Але найбільшу противиразкову активність виявляють гранули складу № 4, що містять цеоліт та субстанцію плантаглюцид у співвідношенні 80% та 20% відповідно.

Ці гранули сприяють зниженню виразкового індексу в 12,6 разів в порівнянні з контрольним значенням. Противиразкова активність цих гранул в 2,4 рази перевищує активність цеоліту і в 2,6 рази активність субстанції плантаглюциду при лікуванні виразок без їх поєднання. Це свідчить про раціональність поєднання цих двох речовин в лікарській формі для лікування виразкових пошкоджень шлунково-кишкового тракту.

Виходячи з одержаних даних, нами пропонується склад гранул під умовною назвою “Планталіт”, який містить 80% природного цеоліту та 20% субстанції плантаглюциду. В якості зволожувача пропонується використовувати 64% цукровий сироп.

Гранули готували методом вологого гранулювання, в якості зволожувача застосовували 64% цукровий сироп. Після грануляції гранули висушували. Термін висушування гранул розраховували теоретично за допомогою діаграми вологого повітря Рамзіна. До складу розроблених гранул входять речовини рослинного і мінерального походження, які мають характерну поведінку в залежності від дії температури. Через це визначення температури висушування гранул проводили термогравіметричним методом, при якому спостерігалась втрата маси зразка при збільшенні температури. Вищевказаному аналізу піддавали субстанцію плантаглюциду, цеоліт і розроблені гранули. Дериватограма гранул “Планталіт” наведена на рис.1.

**ТG**

**DTG**

**DTA**

**T**

**70˚**

**100˚**

|  |
| --- |
| TG – проста крива втрати маси |
| DTG – диференційна крива втрати маси  Рис. 4.3. Дериватограма гранул «Планталіт» |
| DTA – диференційна крива нагрівання |
| T – проста крива нагрівання |

Рис.1. Дериватограма гранул "Планталіт"

Одержані дані термогравіметричного дослідження визначили температурний режим висушування гранул - протягом 1 години в калориферній сушарці без примусового видалення вологого повітря при температурі 60±5ºС. Для забезпечення більш рівномірного фракційного складу гранул додатково проводили сухе гранулювання.

На основі проведених досліджень розроблена технологія виробництва лікарського препарату з противиразковою активністю у вигляді гранул під умовною назвою “Планталіт”, яка складається з наступних стадій: підготовка виробництва (ДР1), підготовка сировини та матеріалів (ДР2), виробництво гранул (ТП3), фасування, пакування і маркування гранул (ПМВ4). Блок-схема технологічного процесу представлена на рис.2.

Розроблений тимчасовий технологічний регламент на виробництво гранул “Планталіт”, який апробовано в промислових умовах на базі ТОВ “Зооветцентр”.

Після відпрацювання технологічних режимів виробництва гранул нами проводились дослідження оцінки їх якості.

При визначенні технологічних характеристик перевіряли плинність, кут природного укосу, насипну густину; встановлювали однорідність забарвлення, міцність на стирання, розпадання за методиками ДФУ. Результати проведених досліджень свідчать, що розроблені гранули за своїми технологічними властивостями відповідають вимогам ДФУ.

З метою стандартизації препарату, а також для вивчення стабільності гранул в процесі зберігання нами розроблено методики якісного та кількісного аналізу діючих речовин (АНД).

Якісний аналіз плантаглюциду проводили за допомогою хроматографії та характерною реакцією на кальцій та цукри, що містяться в ньому, а для цеоліту застосовували метод визначення його обмінної ємності, яка повинна складати 1,5 – 2,0 мг-екв/г. Розроблено методики кількісного визначення суміші полісахаридів подорожника шляхом спектрофотометричного аналізу, а стандартизацію цеоліту в гранулах рекомендовано проводити за показником обмінної ємності. Встановлення терміну придатності та стабільності гранул в процесі зберігання проводилось в упаковках з полімерних термозварювальних матеріалів в звичайних умовах протягом двох років. Полімерна однодозова термозварювальна упаковка була обрана з урахуванням гігроскопічності та відсутності мікробної контамінації препарату. Через кожні 6 місяців гранули піддавали всебічному фізико-хімічному контролю. Результати визначення ідентичності, розпадання, вмісту вологи, однорідності вмісту діючої речовини, обмінної ємності наведені в табл. 6.

Аналіз отриманих даних, наведених в табл.6, показав, що якість гранул “Планталіт” в упаковці з термозварювальних матеріалів залишається стабільною з урахуванням усіх досліджуваних факторів протягом 2-х років при зберіганні у заданому температурному режимі 20±2оС. Мікробіологічна забрудненість гранул під час зберігання не змінюється.

Таблиця 6

Результати вивчення стабільності гранул під умовною назвою «Планталіт» в процесі зберігання

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Назва показників | № серії | Строки зберігання, місяців | | | | | Відпов. вимог АНД |
| Початок | 6 | 12 | 18 | 24 |
| Зовнішній  вигляд  вигляд | 00121  00122  00123  00124  00125 | Гранули сіро-зеленого кольору, без запаху | | | | | Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов. |
| Вміст вологи, (не більше 3%) | 00121  00122  00123  00124  00125 | 2,0  2,0  2,1  2,1  2,2 | 2,2  2,1  2,2  2,2  2,2 | 2,3  2,2  2,3  2,3  2,3 | 2,3  2,3  2,3  2,3  2,4 | 2,3  2,4  2,4  2,4  2,4 | Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов. |
| Розпадання, хвилини (не більше 15 хв.) | 00121  00122  00123  00124  00125 | 9  9  8  10  9 | 10  9  10  10  9 | 10  10  10  11  10 | 12  11  11  12  11 | 12  11  11  12  12 | Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов. |
| Розмір гранул  (0,2-3,0 мм) | 00121  00122  00123  00124  00125 | Гранули мають основну фракцію 0,8 – 1,25 мм | | | | | Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов. |
| Ідентифікація планта-глюциду по іону кальцію | 00121  00122  00123  00124  00125 | Позитив  Позитив  Позитив  Позитив  Позитив | Позитив  Позитив  Позитив  Позитив  Позитив | Позитив  Позитив  Позитив  Позитив  Позитив | Позитив  Позитив  Позитив  Позитив  Позитив | Позитив  Позитив  Позитив  Позитив  Позитив | Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов. |
| Однорідність  вмісту діючої речовини в 1 упаковці 85-115% від середнього вмісту | 00121  00122  00123  00124  00125 | 99%  99%  98%  98%  99% | 99%  98%  98%  98%  98% | 98%  97%  98%  97%  98% | 98%  97%  97%  97%  98% | 97%  97%  97%  97%  98% | Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов. |
| Вміст відновлюючих цукрів,% | 00121  00122  00123  00124  00125 | 10,5  9,8  10,2  9,9  10,1 | 10,4  9,8  10,2  9,9  10,1 | 10,4  9,7  10,2  9,9  10,0 | 10,4  9,8  10,1  9,9  10,1 | 10,5  9,8  10,2  9,8  10,0 | Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов. |
| Визнач. обмін.ємності цеоліту 1,5 – 2,0 мг-екв/г | 00121  00122  00123  00124  00125 | 1,68  1,70  1,69  1,70  1,71 | 1,69  1,71  1,70  1,69  1,72 | 1,69  1,71  1,70  1,71  1,70 | 1,70  1,67  1,72  1,71  1,72 | 1,71  1,70  1,71  1,70  1,72 | Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов.  Відпов. |

**Біологічні дослідження гранул “Планталіт”**

Доклінічні дослідження гранул “Планталіт” проводили на кафедрі мікробіології НФаУ під керівництвом Дикого І.Л. та в ЦНДЛ НФаУ під керівництвом Яковлевої Л.В.

При вивченні гострої та хронічної токсичності не встановлено негативного впливу на загальний стан, показники крові та стан внутрішніх органів тварин. Враховуючи результати дослідів, зроблено висновок , що препарат є нешкідливим і нетоксичним при внутрішньому застосуванні.

Вивчення впливу препарату на секреторну функцію шлунку показали, що підвищення кислотності шлункового соку виникає за рахунок зв’язаної кислоти. Тому гранули “Планталіт” виявляють захисні функції при виразковій хворобі, знижуючи такий агресивний фактор шлункового соку, яким є вільна кислота хлороводнева.

Специфічна активність гранул “Планталіт” та його окремих складових вивчалась на моделі пошкодження слизової оболонки шлунку сумішшю спирту етилового та преднізолону. Результати досліджень, наведені в табл. 7, свідчать про те, що розроблені гранули мають виражену противиразкову активність, за якою перевищують в 2,4 рази природний цеоліт та в 2,6 рази плантаглюцид при лікування виразок без їх поєднання.

Таблиця 7

Противиразкова активність розроблених гранул на основі цеоліту природного марки “А” під умовною назвою “Планталіт” на моделі алкогольно-преднізолонових виразок

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №  п/п | Умови досліду | Доза,  мг/кг | Стан СОШ | | |
| *Sв* | *Тв* | *ВI* |
| 1 | Контроль | – | 33,030,03 | 100 | 33,03 |
| 2 | Цеоліт | 100 | 11,820,02 | 53 | 6,27 |
| 3 | Цеоліт | 200 | 11,630,02 | 52 | 6,05 |
| 4 | Цеоліт | 500 | 13,900,03 | 71 | 9,87 |
| 5 | Гранули “Планталіт” | 100 | 6,060,02 | 50 | 3,03 |
| 6 | Гранули “Планталіт” | 200 | 5,360,03 | 49 | 2,63 |
| 7 | Гранули “Планталіт” | 500 | 8,960,03 | 65 | 5,82 |
| 8 | Плантаглюцид | 20 | 10,020,02 | 68 | 6,81 |

За результатами контролю мікробної контамінації препарату можна зробити висновок, що розроблені гранули за всіма мікробіологічними показниками відповідають вимогам ДФУ. Гранулам “Планталіт”, поряд з основною фармакологічною активністю, супутньо притаманні й певні антимікробні властивості, тому при їх клінічному використанні слід очікувати профілактично-лікувальних антидисбіотичних ефектів. Проведені дослідження довели наявність у створеного препарату самостерилізуючих властивостей по відношенню до умовно патогенних та патогенних грампозитивних й грамнегативних бактерій. Це пояснюється використанням у складі “Планталіту” природного цеоліту, якому за експериментальними дослідами притаманні певного рівня антимікробні властивості.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. Розроблено склад та технологію виробництва гранул на основі цеоліту під умовною назвою “Планталіт”. На підставі літературних даних показана актуальність проблеми лікування виразкової хвороби та доцільність поєднання цеоліту з плантаглюцидом з метою ефективного лікування виразки шлунку за рахунок підвищення активності вихідних компонентів.
2. Вивчена кінетика набряку цеоліту у воді, цукровому сиропі, крохмальному клейстері та розчині карбоксиметилцелюлози. Встановлено, що величина набряку цеоліту незначна і складає 7,18% - у воді, 7,16% - у цукровому сиропі, 7,15% - у крохмальному клейстері та 7,14% - у розчині карбоксиметилцелюлози від початкового об’єму мінералу. Вивчені та порівняні реологічні властивості дисперсій цеоліту, бентоніту і антацидних гелів „Алмагель”, „Алмагель-нео” та „Фосфалюгель”. Встановлено, що дисперсії цеоліту лише з вмістом дисперсної фази 30% - 50% та й вище утворюють стійки системи з певною в’язкістю, а суспензії з вмістом цеоліту до 30% рекомендується готувати безпосередньо перед вживанням. Вивчені технологічні властивості природного цеоліту марки “A” – плинність, кут при­родного укосу, насипна густина. Встановлено, що цеоліт володіє поганою плинністю.
3. Науково обґрунтовано вибір раціональної форми випуску препарату. Доведено, що оптимальною лікарською формою є гранули в однодозових пакетах.
4. Вивчено вплив природного цеоліту на мікробну чистоту плантаглюциду. Визначено, що додавання природного цеоліту до субстанції плантаглюциду покращує мікробну чистоту плантаглюциду під час зберігання. Вивчено вплив допоміжних речовин на технологічні характеристики гранул. Установлено, що найбільш оптимальним зволожувачем є 64% цукровий сироп.
5. Визначено режим висушування розроблених гранул. Встановлено, що висушування гранул необхідно проводити при температурі 60+5ºС протягом 1 години.
6. Визначені структурно-механічні параметри в системах цеоліт-вода та планталіт-вода з різним вмістом дисперсної фази. Проведено їх порівняльний аналіз. Встановлено, що протікання структуроутворюючих процесів залежить від вмісту дисперсної фази. Агрегативно стійкі структури утворюються при 40-50% концентрації цеоліту і при 20-30% концентрації розроблених гранул, що вказує на придатність розроблених гранул утворювати стійкі суспензії при значному вмісті дисперсної фази.
7. Вивчені технологічні властивості гранул під умовною назвою “Планталіт”. Встановлено, що гранули відповідають вимогам ДФУ 1 вид.
8. Розроблені методики якісного та кількісного аналізу плантаглюциду і цеоліту, які є діючими речовинами у гранулах. Вивчена стабільність препарату протягом 2 років в однодозових пакетах. Встановлено, що після дворічного зберігання препарат відповідає вимогам розробленої АНД.
9. Визначена виражена противиразкова активність цеоліту природного марки “А” та гранул цеоліту з плантаглюцидом. Встановлено, що під впливом гранул “Планталіт” виразковий індекс знижується в 12,6 разів. Активність гранул цеоліту з плантаглюцидом перевищує в 2,3 рази цеоліт і в 2,6 рази плантаглюцид при лікуванні виразок без їх поєднання. Вивчена токсичність розроблених гранул при одноразовому введенні та в субхронічних дослідах. Встановлено, що вони не токсичні. Вивчена мікробіологічна чистота гранул, які відповідають вимогам ДФУ 1 вид. з мікробної чистоти.
10. Розроблена аналітична нормативна документація на гранули на основі цеоліту природного під умовною назвою “Планталіт”. Фрагменти роботи впроваджені в учбовий процес ряду вузів країни.

**Основний зміст дисертації викладено в публікаціях:**

1. Визначення противиразкової активності гранул з плантаглюцидом на основі природного компоненту – цеоліту / В.Чуєшов, Д.Рибачук, І.Дикий, Н.Донченко, Т.Крутських // Ліки України.-2001.-№ 12(53).-С.44-45.(особистий внесок - проведено узагальнення даних фармакологічних досліджень, участь у написанні статті).
2. Вивчення фізико-хімічних властивостей природного цеоліту / Д.В.Рибачук, Н.В.Донченко, В.І.Чуєшов // Фармацевтичний журнал.-2002.-№1.-С.56-61.(особистий внесок – визначено фізико-хімічні властивості мінералу цеоліту, участь у написанні статті).
3. Розробка складу і технології гранул на основі природного цеоліту під умовною назвою "Планталіт"/Н.В.Донченко, В.І.Чуєшов, Д.В.Рибачук// Фармацевтичний журнал.-2002.-№6.-с.71-76.(особистий внесок – дослідження впливу зволожуючих речовин на якість гранул, участь у написанні статті).
4. Дослідження антимікробних властивостей гранул Планталіт / В.І.Чуєшов, І.Л.Дикий, Н.В.Донченко // Ліки.-2003.-№3-4.-с.102-105. (особистий внесок – проведено узагальнення даних мікробіологічних досліджень, участь у написанні статті)
5. Изучение радиопротекторных свойств цеолита природного /Рыбачук Д.В., Чуешов В.И., Донченко Н.В., Рафик Аль Хададех, Рыбачук В.Д. // Матер. V-го Нац. з’їзду фармацевтів України «Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті ».-Х.: Вид-во УкрФА.-1999.-С.102-103. (особистий внесок – проведено дослідження сорбційних властивостей цеоліту)
6. Розробка лікарських препаратів на основі природного цеоліту / Чуєшов В.І., Крутських Т.В., Донченко Н.В., Рафік Аль Хададех, Рибачук В.Д. // Матер. V-го Нац. з’їзду фарма­цевтів України «Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тися­чолітті ».-Х.: Вид-во УкрФА.-1999.-С.128-129 (особистий внесок – розроблено препарат у вигляді гранул з противиразковою активністю).
7. Перспективы использования цеолитов Украины в научной фармации и медицине / В.И.Чуешов, Д.В.Рыбачук, Т.В.Крутских, Н.В.Донченко // Матер. Наук.-практ.конф. «Вчені України – вітчизняній фармації».-Х.: Вид-во НФАУ.-2000.-С.231-232. (особистий внесок – систематизовані дані літератури щодо властивостей та перспектив використання цеолітів)

**Донченко Н.В. Розробка складу та технології гранул цеоліту з плантаглюцидом для лікування виразкової хвороби шлунку.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи. - Національний фармацевтичний університет, Харків, 2005 рік

Дисертація присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню, розробці складу та технології твердої лікарської форми – гранул цеоліту з плантаглюцидом, призначених для лікування виразкової хвороби шлунку з нормальною та зниженою кислотністю, а також гіпоацидних гастритів. Вперше поєднано в лікарській формі гранул біологічно активну субстанцію рослинного походження - плантаглюцид та природний мінерал – цеоліт. Проведено комплекс фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень властивостей діючих речовин та гранул на їх основі. Дослідження довели збільшення противиразкової активності створених гранул в 2,3 рази в порівнянні з цеолітом і в 2,6 рази по відношенню до плантаглюциду при лікуванні виразки без їх поєднання. Вперше доведено, що збереження мікробіологічної чистоти плантаглюциду в створеному лікарському засобі досягнуто за рахунок природного цеоліту. Вивчено показники якості препарату, встановлено стабільність у процесі зберігання протягом двох років. Проведено біологічні дослідження, встановлено виражену противиразкову активність та нешкідливість створених гранул. Розроблено аналітично-нормативну документацію та технологічний промисловий регламент на препарат “Планталіт”.

**Ключові слова**: технологія, гранули, цеоліт, плантаглюцид, противиразкова активність.

**Донченко Н.В. Разработка состава и технологии гранул цеолита с плантаглюцидом для лечения язвенной болезни желудка**.- Рукопись**.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специ­альности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела.- Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2005 год.

Диссертация посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию, разработке состава и технологии твердой лекарственной формы на основе комбинации биологически активной субстанции растительного происхождения – плантаглюцида и при­родного минерала – цеолита, которые впервые объединены в гранулах.

Разработанный препарат в виде гранул под условным названием “Планталит” предназначен для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки при пониженной или нормальной секреции желудочного сока. Проведенные фармакологические исследования показали увеличение противоязвенной активности созданных гранул в 2,3 раза по сравнению с цеолитом и в 2,6 раза по отношению к плантаглюциду при лечении язвы желудка без их объединения. Установлено, что противоязвенный индекс уменьшается в 12,6 раза при примене­нии гранул "Планталит" по сравнению с контрольным опытом. Исследования показали, что лекарственное средство в виде гранул для внутреннего применения является рациональным и перспективным. Эта лекарственная форма является промежуточной для приготовления экстемпоральной суспензии, повышая таким образом площадь соприкос­новения препарата со слизистой желудка.

Учитывая исследованные физико-химические и технологические свойства действующих веществ (плантаглюцида и цеолита), гранулы были получены методом влажной грануляции. В качестве увлажнителя использован 64% сахарный сироп, который позволяет получать гранулы, отвечающие требованиям ДФУ. С целью выбора оптимальной порошкообразной композиции была изучена специфическая активность гранул. Исходя из полученных данных, предложен состав гранул под условным названием ‘Планталит”, который содержит 80% природного цеолита и 20 % плантаглюцида, а увлажнителем выступает сахарный сироп.

Дальнейшие исследования заключались в изучении специфической активности полученных гранул на модели алкогольно-преднизолоновой деструкции желудка у крыс. Полученные данные показали, что гранулы “Планталит” снижают до 49% количество животных с язвами, уменьшают площадь язв до 5,36 баллов, а язвенный индекс становится меньше в 12,6 раз по сравнению с патологией. Данные изучения острой и хронической токсичности препарата показали отсутствие отрицательного влияния на общее состояние животных, показатели крови и внутренних органов. Гранулы “Планталит” являются безвредными и нетоксичными при внутреннем применении.

С целью стандартизации препарата, а также для изучения стабильности гранул в процессе хранения, разработано методики качественного и количественного анализа действующих веществ в гранулах. Анализ смеси полисахаридов проведен хроматографическим методом. Для цеолита природного использовали метод определения его обменной емкости. Оценку качества гранул проводили по следующим параметрам: внешнему виду, размеру, содержанию влаги, распадаемости, идентификации, количественному содержанию действующих веществ, стабильности препарата в процессе хранения. Впервые доказано, что сохранение микробной чистоты плантаглюцида в созданных гранулах достигается за счет присутствия природного цеолита. Установлено, что препарат стабилен в течение 2-х лет хранения при комнатной температуре в упаковке из термосвариваемых материалов с учетом всех исследуемых факторов.

Микробиологические исследования показали, что разработанная технология получения гранул позволяет сохранить исходную умеренную противомикробную активность субстанции плантаглюцида в составе гранул “Планталит”. Фармакологические исследования подтвердили, что гранулы ‘Планталит” проявляют эффективное противоязвенное, противовоспалительное действия, репаративные свойства.

Разработаны аналитическая нормативная и технологическая документации на препарат.

**Ключевые слова**. Технология, гранулы, цеолит, плантаглюцид, противоязвенная активность.

**Donchenko N.V. The development of composition and technology of tseolite granules with plantaglycides for stomach ulcer treatment. -** Manuscript.

The thesis for reception a scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences on a speciality 15.00.01 – Technology of drugs and organization pharmaceutical business. - National University of Pharmacy, Kharkov, 2005

The thesis is devoted to a theoretical and experimental substantiation, development of composition and technology of the firm medicinal form - granules of tseolite with plantaglycides,which is intended for stomach ulcer with the normal and lower acidity treatment, and also hypoacid gastritis. For the first time it was incorporated in the medicinal form biologically active of granules with vegetable substance - plantaglycides and a natural mineral - tseolite. The complex of physical and chemical and technological researches of properties of substances and granules on their basis was carried out. The researches have proved the increasing anti-ulcer activity of the created granules in 2,3 times in comparison with tseolite and in 2,6 times in relation to plantaglycides at ulcer treatment without their association. For the first time it was proved, that maintance of microbiological cleanliness plantaglycides in the created medical product was achieved due to natural tseolite. The data of quality of a preparation are studied, its stability was established during storage during two years. The biological investigations were carried out. It was established marked anti-ulcer activity and harmlessness of the created granules. The analytical normative documentation and the technological industrial rules on preparation "Plantalit" was developed.

**Key words**: technology, granules, zeolite, plantaglycides, anti-ulcer activity.

Підписано до друку 11.11.2005. Формат 60x84 1/16

Папір офсетний. Друк різографія.

Умовний друк. арк. 1/16. Тираж 100 пр. Зам. № 80.

Віддруковано з оригінал-макету на ПП “Азамаєв В.Р.”

Україна, 61144, м. Харків, вул. Героїв Праці, 17, к. 284. Тел. 65-92-41

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>