

Рудой Б.С. *Ефективність імунофану в комплексному лікуванні хворих із ожирінням при переломах проксимального відділу стегна у післяопераційний період.*

Було встановлено, що у хворих із ожирінням при переломах проксимального відділу стегна до оперативного втручання відмічався дисбаланс сироваткових цитокінів, який характеризувався суттєвим зростанням медіаторів запалення на фоні недостатньої продукції інтерлейкіну із протизапальними властивостями. Включення імунофану до комплексу післяопераційного лікування у цієї категорії хворих обумовило нормалізацію цитокінового профілю.

Ключові слова: ожиріння, перелом проксимального відділу стегна, цитокіновий профіль, імунофан.

Резюме

Рудой Б.С. *Эффективность иммунофана в комплексном лечении больных с ожирением при переломах проксимального отдела бедра в послеоперационный период.*

Было установлено, что у больных ожирением при переломах проксимального отдела бедра до оперативного лечения отмечается дисбаланс сывороточных цитокинов, что характеризуется возрастанием медиаторов воспаления на фоне недостаточной продукции интерлейкина с противовоспалительными свойствами. Включение иммунофана в комплекс лечения данной категории больных обусловило нормализацию цитокинового профиля.

Ключевые слова: ожирение, перелом проксимального отдела бедра, цитокиновый профиль, иммунофан.

Summary

Rudoy B.S. *Efficiency of immunofan in the complex treatment for patients with the break of proximal part of femur on a background alimentary obesity in afteroperation period.*

It was set that for patients with the break of proximal part of femur on a background alimentary obesity before operative treatment is mark the disbalance of whey cytokines, that is characterized growth of neurohumors of inflammation on a background the insufficient products of interleukin with antiinflammatory properties. Plugging of immunofan in the complex of treatment of this category of patients stipulated normalization of cytokines type.

Key words: obesity, break of proximal part of femur, cytokines type, immunofan.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.В. Савченкова

УДОСКОНАЛЕННЯ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК МЕТИЛУРАЦИЛУ

І.В. Сайко, О.А. Манський, К.С. Павленко

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Однією з основних проблем фармацевтичних підприємств України є нестача внутрішніх виробників субстанцій для виробництва високоякісних лікарських засобів. У зв'язку з цим підприємства вимушені закупляти субстанції за кордоном, значно відмінні як за ціною, так і якістю. Дана стаття присвячена питанням удосконалення виробництва таблеток метилурацилу 0,5 г, що випускаються АТ «Лекхім-Харків». Це пов'язано із заміною виробника субстанції метилурацилу. Через високу вартість німецької субстанції метилурацилу та враховуючи існуючу економічну кризу і зниження платоспроможності населення, підприємство було змушено змінити виробника. Під час виробництва таблеток з субстанцією китайського виробництва було отримано значну кількість продукції, яка не відповідає вимогам нормативної документації.

Мета: вивчення причин браку і обґрунтування заходів, що дозволять виробляти якісну продукцію.

Матеріали та методи дослідження

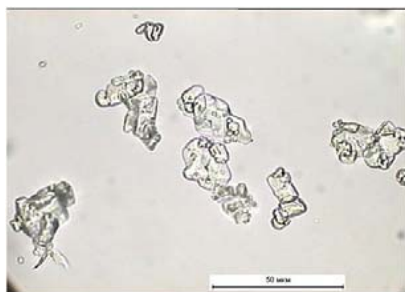
Для вирішення поставленої мети були вивчені порівняльні фізико-хімічні і технологічні характеристики субстанцій виробництва німецької фірми «Noveon Pharma GmbH & CO. KG» (субстанція 1) і китайської фірми «High Hope Intl Group Jiangsu Medicines & Health Products Import & Export corp. Ltd» (субстанція 2). В ході експерименту було запропоновано та вивчено 10 модельних гранулятів і таблеток.

Отримані результати та їх обговорення

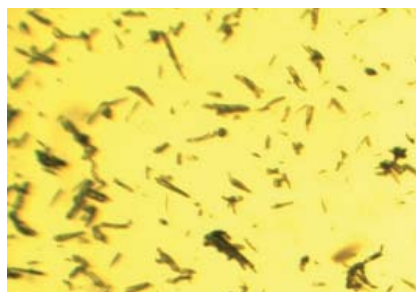
В результаті проведеної мікроскопії встановлено, що порошки мають різну кристалічну структуру, а розмір часток не перевищує 50 мкм. Субстанція 2 має кристали пластинчастої форми на відміну від кристалів голчатої форми субстанції 1. Мікроскопія порошків метилурацилу представлена на рис. 1.

Часто пластинчата форма кристалів є однією з причин отримання браку таблеток. Оскільки кристали пластинчастої форми щільно упа-

ковуються між собою, то існує ймовірність що між частинками субстанції потрапляє недостатня кількість зв'язуючих речовин. При пресуванні пластинки легко ковзають, не утворюючи міцних таблеток [3].



Субстанція 2



Субстанція 1

Рис. 1. Мікроскопія субстанцій метилурацилу.

На наступному етапі нами вивчалися насипна густина, показник стисливості і плинність субстанцій згідно методик, наведених в Державній фармакопеї України (ДФУ) [5,6,7,8]. Всі визначення проводили не менше 5 разів і обчислювали середнє значення. Результати проведених досліджень приведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика субстанцій метилурацилу

Виробник субстанції	Насипна густина, г/см ³				Показник стисливості, %	Плинність, г/с
	V0	V10	V500	V1250		
«Noveon Pharma», Німеччина	0,24	0,32	0,46	0,46	48,00	дуже погана
«High Pore», Китай	0,38	0,49	0,67	0,68	44,15	дуже погана

Одержані результати зумовили зміну існуючого складу таблеток. Було запропоновано та вивчено 10 складів таблеток, з них одержані гранульовані маси для таблетування методом вологої грануляції, спресовані таблетки і досліджені їх якісні характеристики. Діючою речовиною в усіх складах, що вивчалися був метилурацил китайського виробництва.

Співвідношення компонентів на одну таблетку існуючого і запропонованих складів 1 – 4 представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

Вибір компонентів і їх співвідношення на одну таблетку

№ п/п	Найменування інгредієнтів	Існуючий склад		Склад 1	Склад 2	Склад 3	Склад 4
		г	%	%	%	%	%
1	Метилурацил	0,500	86,21	85,57	85,21	86,21	86,21
2	Крохмаль картопляний 100%	0,0530	9,14	—	—	—	—
3	ПВП низькомолекулярний	0,0220	3,79	3,79	3,79	6,00	6,00
4	Кислота стеаринова	0,0050	0,86	—	—	—	—
5	Мікрокристалічна целюлоза	—	—	9,14	9,00	5,79	7,29
6	Аеросил	—	—	1,50	1,50	1,50	—
7	Магнію стеарат	—	—	—	0,50	0,50	0,50
	Разом	0,5800	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

В складах, що розроблялися, запропоновано замінити крохмаль картопляний на мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) марки Н 101. Ця марка МКЦ широко використовується при вологій грануляції, коли складно досягти необхідної міцності таблеток. МКЦ екологічно чистий продукт рослинного походження. Вона володіє властивостями зв'язуючого агента і наповнювача [3].

Для покращення плинності в склади 1, 2 і 3 вводили високоочищений кремнію діоксид колоїдний безводний марки Aerosil-200. Для визначення кількості аеросилу вивчали плинність грануляту з різним його вмістом. Аеросил в кількості більше ніж 1,5% не покращував плинність, тому подальше його збільшення не є доцільним. Оскільки у подальших дослідках плинність не опудрених гранул була задовільна, то аеросил виключили зі складів таблеток, починаючи зі складу 4.

Для запобігання прилипання таблеток до пуансонів і матриці у всі склади введений магнію стеарат, який також покращує плинність і зменшує тертя між поверхнями матриці і таблетки, в кількості 0,5 % від загальної маси таблетки [9].

В складах 5, 6, 7, 8, 9 і 10 як дезінтегрант [4] вводили натрію кроскармелозу марки Vivasol німецької фірми «JRS Pharma». Вона є розповсюдженим дезінтегрантом швидкої дії, оскільки володіє високою ефективністю при низьких концентраціях і завдяки високій поглинаючій здатності сприяє розпаданню таблеток.

Зволоження порошків складів 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 і 10 проводили 15-20 % розчинами полівінілпіролідону (ПВП) низькомолекулярного, а склади 8 і 9 зволожували високомолекулярним Повідоном К-90 [2, 3].

Співвідношення компонентів на одну таблетку запропонованих складів 5 – 10 представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

Склад компонентів і їх співвідношення на одну таблетку

№ п/п	Найменування інгредієнтів	Склад 5	Склад 6	Склад 7	Склад 8	Склад 9	Склад 10
		%	%	%	%	%	%
1	Метилурацилу	84,75	84,75	83,33	89,29	84,75	83,33
2	Мікрокристалічної целюлози	7,23	6,74	7,37	7,57	10,63	6,75
3	ПВП низькомолекулярного	7,00	7,5	8,00	—	—	8,00
4	Натрію кроскармелози	0,51	0,51	0,80	0,50	2,42	1,42
5	Аеросилу	—	—	—	—	—	—
6	Магнію стеарату	0,51	0,50	0,50	0,50	0,51	—
7	Повідон К-90	—	—	—	2,54	1,69	0,50
	Разом	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Одержанні зразки таблеток вивчалися на стійкість до роздавлювання на приладі «ХНІХФИ», стиранність на лабораторному приладі фірми Pharma-test типу РТF10Е/ЕR (барабан з однією лопаттю) і час розпадання на лабораторному приладі фірми Pharma-test типу DIST-3 (одночасна кількість випробувань – 6 таблеток, при температурі 37±1°C). Результати, що отримали в процесі дослідів, наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Результати тестувань на міцність і час дезінтеграції таблеток

Показник якості	Номер складу таблеток							
	3	4	5	6	7	8	9	10
Стійкість до роздавлювання, Н	55	55	65	70	80	70	85	75
Стиранність, %	мають сколи	мають сколи	0,63	0,48	0,44	мають сколи	0,44	0,45
Розпадання, хв.	більше 15	більше 15	9,32	7,45	більше 15	більше 15	5,11	4,12

Напрацьовані таблетки складів 1, 2, 3, 4, 8 не витримали тест на стиранність, так як спостерігались багаточисельні сколи, також ці зразки не витримали тест на розпадання.

Таким чином, тільки склади 5, 6, 9 і 10 відповідають вимогам ДФУ [1], але показники складів 9 і 10 мають кращі значення по всіх показниках, що вивчалися. Для подальшої апробації в умовах таблеткового цеха та випуску дослідно-промислової серії керівництвом підприємства був обраний склад 10.

Під час проведення дослідів відмічено, що при більшому або меншому ступені вологості таблетмаси стрімко зменшується міцність таблеток, а при вологості менше двох або більше трьох відсотків таблеткова маса взагалі не піддається пресуванню. Тому під час експериментальних досліджень особлива увага приділялася визначенню залишкової вологості. В ході лабораторних експериментів для складу № 10 встановлено оптимальну залишкову вологість грануляту гравіметричним методом, яка складає 2,4 – 2,7 %.

Для апробації таблеток Метилурацил-ЛХ по 0,5 г в умовах цеху АТ «Лекхім-Харків» була розроблена виробнича технологічна документація, а саме: технологічна і апаратурна схеми виробництва таблеток, виробнича рецептура, технологічна інструкція.

На промисловому обладнанні цеху твердих лікарських форм АТ «Лекхім-Харків» було здійснено випуск дослідно-промислової серії і відпрацювання технологічних параметрів процесу виробництва таблеток метилурацилу запропонованого складу № 10 в кількості 25000 шт. таблеток, які повністю відповідали всім вимогам нормативної документації.

Висновки

1. В ході дослідницької роботи були правильно визначені причини браку таблеток метилурацил-ЛХ по 0,5 г виробництва АТ «Лекхім-Харків», що зумовило всебічне дослідження субстанцій та обґрунтування допоміжних речовин.

2. Проведено аналіз фізико-хімічних і технологічних властивостей нової і використовуваної раніше субстанції метилурацилу, виробництва китайської фірми «High Hope Intl Group Jiangsu Medicines & Health Products Import & Export corp. Ltd» і німецької фірми «Noveon Pharma GmbH & CO. KG» відповідно.

3. На підставі аналізу технології одержання таблеток метилурацил-ЛХ по 0,5 г виробництва АТ «Лекхім-Харків» показано, що використання в якості допоміжної речовини крохмалю картопляного в техно-

логії вологої грануляції призводить до отримання таблеток низької міцності, підвищеної крихкості і нестабільними показниками якості.

4. Розроблено новий склад таблеток метилурацилу, які відповідають вимогам ДФУ.

5. Визначені оптимальні параметри технологічного процесу, при яких отримані таблетки відповідають вимогам нормативної документації.

6. Розроблена необхідна для апробації таблеток метилурацилу по 0,5 г в умовах цеху виробнича технологічна документація.

7. Апробація запропонованого складу підтвердила доцільність даних досліджень.

8. Проведені наукові дослідження представляють роботу, впровадження результатів якої дозволить вирішити реальні труднощі АТ «Лекхім-Харків».

Література

1. Адлер Ю.П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Ю.П. Адлер, Е.И. Маркова, Ю.В. Грановский. - М.: Наука, 1971. - 282 с.
2. Алексеев К.В. Производство лекарств по GMP / К.В. Алексеев. - М.: Медицинский бизнес, 2005. - С. 165-176.
3. Борзунов Е.Е. Вспомогательные вещества в производстве таблеток методом влажной грануляции / Е.Е. Борзунов // Фармацевтический журнал. - 1994. - № 4. - С. 79-84.
4. Джаг Диш Баласубраманиам. Влияние дезинтегрантов быстрого действия на скорость растворения твердых лекарственных форм перорального применения / Джаг Диш Баласубраманиам, Тим Би // Фармацевтическая отрасль. - 2010. - № 4. - С. 52-55.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Х.: РІРЕГ, 2001. - 556 с.
6. Державна фармакопея України, доповнення-1. - Харків: 2004. - 520 с.
7. Державна фармакопея України, доповнення-2. - Харків: 2008. - 620 с.
8. Державна фармакопея України, доповнення-3. - Харків: 2009. - 280 с.
9. Могилук В.А. Лубриканты для твердых лекарственных форм: Compritrol 888 АТО и Precirol АТО 5 / В.А. Могилук // Фармацевтическая отрасль. - 2010. - № 6. - С. 21-25.
10. Спецификация АНД к РУ № UA/9089/01/01. Метилурацил (субстанція).

Резюме

Сайко І.В., Манський О.А., Павленко К.С. Удосконалення виробництва таблеток метилурацилу.

В результаті дослідження фізико-хімічних та технологічних властивостей субстанції метилурацилу китайського виробництва розроблено новий склад таблеток метилурацилу.

Ключові слова: метилурацил, таблетки.

Резюме

Сайко И.В., Манский А.А., Павленко К.С. Усовершенствование производства таблеток метилурацила.

В результате исследования физико-химических и технологических свойств субстанции метилурацила китайского производства разработан новый состав таблеток метилурацила.

Ключевые слова: метилурацил, таблетки.

Summary

Saiko I.V., Manscy A.A., Pavlenko K.S. Improvement of production of methyluracil tablets.

As a result of research of physical, chemical and technological properties of Chinese Methyluracil substance a new composition of methyluracil tablets is worked out.

Key words: Methyluracil, tablets.

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