

УДК 579.001.89.1

А.С. Кистаубаева, И.С. Савицкая, Д.Х. Ибраева, М.А. Абдулжанова, А.Ш. Исабекова, Н.В. Воронова
 Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан
 *e-mail: irasava_2006@mail.ru

Создание иммобилизованного пробиотика в таблетированной форме

Разработан способ получения иммобилизованного таблетированного пробиотика «Рисо-Лакт-2». Определены технологические параметры иммобилизованной лиофилизированной биомассы. Удельная поверхность составляет 300-520 м²/г; сыпучесть - 0,96 г/с; насыпная масса - 0,45 - 0,55 г/см³; прессуемость - 8 мм. Оптимальное содержание вспомогательных веществ в таблетлируемой смеси (мг/500мг): лактоза - 90; аэросил - А-380 - 0,10; стеарат кальция - 0,05; крахмал - 0,20. Содержание жизнеспособных клеток лактобацилл в одной таблетке 10⁷ - 10⁸ КОЕ/г.

Ключевые слова: Пробиотики, лактобациллы, лиофилизат, «Рисо-Лакт-2».

А.С. Кистаубаева, И.С. Савицкая, Д.Х. Ибраева, М.А. Абдулжанова, А.Ш. Исабекова, Н.В. Воронова

Иммобилизованного пробиотиктің таблеттелген формасын құрастыру

«Рисо-Лакт -2» иммобилизделген таблеттелген пробиотиктің алу амалы құрастырылды. Лиофилизденген иммобилизденген биомассаның технологиялық параметрлері анықталды. Шекті беті 300-520 м²/г құрайды, себілгіштігі - 0,96 г/с; себілген массасы - 0,45 - 0,55 г/см³; тығыздалуы -8 мм. Таблеттелетін қоспадағы қосымша заттардың оптималды құрамы (мг/500мг): лактоза - 90; аэросил - А-380 - 0,10; кальций стеараты - 0,05; крахмал - 0,20. Бір таблеткадағы тіршілікке қабілетті клеткалардың мөлшері 10⁷ - 10⁸ КОЕ/г.

Түйін сөздер: Пробиотиктер, лактобациллалар, лиофилизат, «Рисо-Лакт-2».

A.S. Kistaubaeva, I.S. Savitskaya, D.H. Ibrayeva, M.A. Abdulzhanova, A.Sh. Isabekova, N.V. Voronova

Creation of immobilized probiotic in tablet form

The receiving of way is developed the immobilized tableted probiotic of "Riso-Lakt-2". Determined of technological parameters of the immobilized lyophilized biomass. The specific surface makes 300-520 g/sm³; flow ability - 0,96 g/s; bulk weight - 0,45 - 0,55 g/cm³; press - 8 mm. The optimum maintenance of excipients in a tableted mix (500 mg): lactose - 90; Aerosill - А-380 - 0,10; calcium stearate - 0,05; starch - 0,20. The maintenance of viable cages of lactobacilli in one tablet 10⁷ - 10⁸ CFU/g.

Keywords: Probiotics, Lactobacilli, Lyofilisate, «Riso-Lakt-2».

Иммобилизованные пробиотики – это живые микроорганизмы естественной микрофлоры теплокровных организмов или их активные метаболиты, искусственно связанные с нерастворимым носителем без изменения своих каталитических свойств. Эти препараты представляют собой живые клетки бифидо- или лактобактерий, иммобилизованные на поверхности энтеросорбента и лиофильно высушенные [1-3]. Иммобилизованные пробиотики относятся к препаратам 4-го поколения, однако на Казахстанском рынке имеются только 2 сорбированных пробиотика Российского производства - «Пробифор» и «Бифидумбактерин форте». В 2010 году на кафедре микробиологии был разработан первый отечественный иммобилизованный пробиотик. В его состав входит 3 штамма

лактобацилл: *Lactobacillus acidophilus* AA-1, *Lactobacillus plantarum* AP-1, *Lactobacillus fermentum* AK-2. Отличительной особенностью разработки является то, что клетки микроорганизмов иммобилизованы на поверхности карбонизованного сорбента - зауглероженной рисовой шелухи (ЗРШ). Он получил название «Рисо-Лакт» и был зарегистрирован в МЗ РК как Биологическая активная добавка к пище. Разработанный на нее технологический регламент предусматривает выпуск в виде иммобилизованной лиофилизированной биомассы во флаконах.

Однако, самой удобной для употребления, и в силу этого наиболее многочисленной твердой дозированной лекарственной формой, получаемой прессованием лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенной

для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения, являются таблетки [4].

Цель работы - получить новый вариант иммобилизованного лактосодержащего пробиотика в таблетированной форме. Для разработки таблетированной формы иммобилизованной лиофилизированной биомассы стояла задача выбора оптимального состава и способа получения таблеток, отвечающих требованиям Государственной фармакопеи XI, с. 154 [5].

Для этого, во-первых, требовалось определить удельную поверхность полученного порошка-лиофилизата. Во-вторых, определить сыпучесть, иными словами, подвижность порошкообразных препаратов - основное условие равномерного заполнения матричного отверстия. В-третьих, проверяли насыпную массу порошка. Наконец, в последнюю очередь, определяли главный технологический показатель - прессуемость порошков.

Таблица 1 – Технологическая характеристика лиофилизата иммобилизованной биомассы

Технологическая характеристика	Значение
удельная поверхность	300-520 м ² /г
сыпучесть	0,96 г/с
насыпная масса	0,45 г/см ³ до 0,55 г/см ³
прессуемость	8 мм для 0,5 г

Таблица 2 – Содержание вспомогательных веществ в таблетированной смеси

Компонент, мг/ 500 мг	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
Лактоза	120	90	80	60
Аэросил А-380	0,05	0,10	0,15	0,25
Вода	0,10	0,20	0,30	0,40
Стеарат кальция	0,05	0,05	0,05	0,05
Крахмал	0,25	0,20	0,15	0,10

Технологическая характеристика иммобилизованной сухой биомассы была следующей (таблица 1). Такие технологические параметры не подходят для изготовления таблеток, поскольку прессуемость биомассы составляет всего 8 мм, тогда как для навески порошка 0,5 г требуется, как минимум, 11 мм. Улучшить эти показатели можно внесением в лиофилизат вспомогательных веществ, улучшающих прессуемость, сыпучесть таблеточной массы и уменьшающие ее гигроскопичность.

Хорошими показателями сыпучести и прессуемости обладает молочный сахар лактоза. В связи с этим, для улучшения этих параметров в полученном порошке, в иммобилизованный лиофилизат добавляли лактозу в соотношениях, указанных в таблице 2.

Сыпучесть разных экспериментальных вариантов определяли на приборе ВП12А Мариупольского завода технологического оборудования с применением виброворонки. Результаты этого опыта представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Технологические характеристики сухой биомассы лактобактерий

Вариант состава таблетированной смеси	Гигроскопичность, %	Сыпучесть, г/с
1	34,1±2,6	3±0,21
2	29,2±0,9*	11±1,0
3	20,2±2,6*	14±0,8
4	15,4±0,1*	16±0,4
контроль	38,1±0,9	зависает
Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контролем		

Принято считать, что сыпучесть биомассы в диапазоне 12-6 г/сек оценивается как «отличная» и «хорошая». Такому уровню соответствовал только один из экспериментальных вариантов сухой иммобилизованной биомассы. Это таблетлируемая смесь с составом 2, имеющая диапазон сыпучести 10-12 г/сек (табл. 3).

Для уменьшения гигроскопичности иммобилизованного лиофилизата в состав таблеток был введен аэросил А-380.

С целью обоснования количества аэросила были приготовлены таблеточные массы с его разным содержанием (табл. 2). При добавлении в таблетлируемую массу аэросила показатели сыпучести улучшаются. Однако, увеличение количества аэросила (состав 3 и 4) приводит к уменьшению гигроскопичности таблеточной массы и, соответственно увеличивает время распадаемости таблеток, что влияет на качество таблетки.

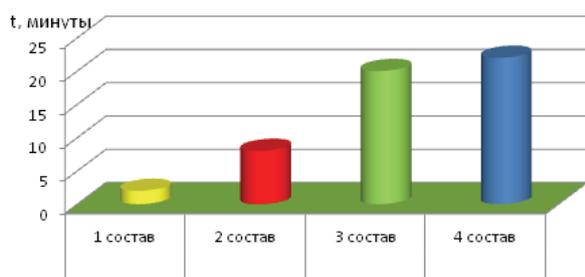


Рисунок 1 - Зависимость распадаемости таблеток иммобилизованного пробиотика от содержания аэросила А-380

В результате был выбран состав таблеточной массы № 2 с содержанием аэросила 0,1 мг/500 мг порошка.

Одним из важных параметров качества является механическая прочность таблеток. Механическая прочность таблеток зависит от физико-химических и технологических свойств таблетлируемых веществ, а также от примененного давления. Вода, обладающая достаточным дипольным моментом, может часто обеспечивать сцепляемость частиц, являясь как бы мостиком между кристаллами.

Вспомогательные компоненты таблетки, такие как лактоза и аэросил А-380 хорошо связываются с водой. Поэтому, прежде чем подвергать лиофилизированную иммобилизованную биомассу прессованию,

для повышения механической прочности таблеток требовалось ввести в их состав воду (таблица 2).

После добавления воды в состав таблетлируемой массы, в количестве 0,1 мл прессуемость биомассы составляет всего 8 мм, при 0,2 мл прессуемость составляет 11 мм. Такое количество воды идеально подходит для навески порошка 0,5 г. При внесении 0,3 и 0,4 мл воды лиофилизат вспомогательных веществ становится слишком жидким и соответственно масса не прессуется.

В качестве смазывающего вещества для уменьшения прилипания таблеток к прессующим поверхностям использовали кальция стеарат. Массовая доля кальция стеарата составляет не менее 1%.

Для проверки распадаемости брали 10 таблеток, время распадаемости таблеток превышало 30 минут, тогда как по стандартам Государственной фармакопеи требуется 8-10 минут. Поэтому, если в таблетке будут иметься хорошо растворимые или высокогидрофильные добавки, то они будут способствовать быстрой распадаемости, а такой характеристикой обладает дешевый компонент крахмал, который входит в компонентный состав таблеток.

При добавлении 0,25 мг крахмала в компонентный состав таблеток, время распадаемости составляет 15 минут; при 0,30 мг – 9 минут; при 0,40 мг – 5 минут, а при 0,50 мг распадаемость составляет всего 1 минуту. Соответственно, состав №2 больше подходит для таблетирования.

Таким образом, учитывая требования Государственной фармакопеи наилучшей таблетлируемой смесью является состав №2. В связи с чем, в каждой таблетке (500 мг) содержится следующие вспомогательные вещества: лактоза - 90 мг; аэросил - 0,1 мг; вода-0,2 мл; крахмал – 0,2 мг; стеарат кальция 1%. Общее количество вспомогательных веществ не превышает 20% массы входящих в пропись иммобилизованного лиофилизата.

Таблетки расфасовывали в небольшие пластмассовые флаконы. Пробки к ним применяются пластмассовые: обычные, позволяющие обходиться без закладки ватного тампона. В одном флаконе 10 таблеток были

подготовлены три серии экспериментального образца препарата.

Экспериментальному образцу дали рабочее название Рисо-Лакт 2.

Полученные опытные образцы иммобилизованного пробиотического препарата использовались для дальнейшего изучения, а именно: оценивали качество таблеток, определяли количество живых клеток пробиотика, микробиологическую чистоту. Качество таблеток оценивалась визуально, а также по показаниям подлинности количественного содержания культур, средней массы и прочности.

Лекарственная форма представляет собой таблетки серого цвета с вкраплениями. Средняя масса таблеток в пределах от 0,485 до 0,525 г.

Все серии таблеток соответствуют требованиям. Прочность на истирание составляет от 97-99%.

Количественное содержание жизнеспособных клеток (КОЕ/г) в одной таблетке составляло не менее 10^7 - 10^8 КОЕ/г. Электронномикроскопическое исследование подтвердило наличие клеток пробиотиков в составе таблеток.

Испытание на микробиологическую чистоту таблеток включало количественное определение жизнеспособных микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и семейства *Enterobacteriaceae*. Таблетки по микробиологической чистоте соответствуют требованиям ГФ XI стр. 193.

Литература

- 1 Решетников В.И. Разработка лекарственных форм препаратов с иммунобиологической и сорбционной активностью // Фармация. – 2002. - №5. – С. 40-44.
- 2 Авдеев В.Г. Пробиотики и пребиотики в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Клиническая фармакология и терапия. - 2006. – В. 15. - №1. - С. 36-40.
- 3 Волков М.Ю. Эффективные формы пробиотиков, иммобилизованных на природных адсорбентах // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. – 2007. - № 1. – С.48-51.
- 4 Решетников В.И. Методология таблетирования энтеросорбентов // Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения. Научные труды НИИФ. – 1998. – Т.XXXI. – Ч.1. – С. 200-204.
- 5 Государственная фармакопея XI изд. Выпуск 2. – М.: Медицина, 1990. – С.154.