

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра технологий фармацевтических препаратов**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
по теме **«РАЗРАБОТКА СОСТАВА ГАСТРОРЕТЕНТИВНЫХ
ТАБЛЕТОК С ДОМПЕРИДОНОМ»**

Выполнил: соискатель высшего образования (Фм18(5,0д)і-12)
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Юссеф АІТ ДЖАДЖА

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры технологий фармацевтических препаратов, к.фарм.н,
доцент Антонина СИЧКАРЬ

Рецензент: доцент заведения высшего образования кафедры
заводской технологии лекарств, к.фарм.н, доцент
Ирина КРИКЛИВАЯ

АННОТАЦИЯ

В работе представлены результаты технологических исследований по созданию гастроретентивных таблеток с домперидоном для нормализации перистальтической активности. Обоснован состав гастроретентивных таблеток с домперидоном. Определены показатели качества таблеток: истираемость, внешний вид, устойчивость к раздавливанию, набухание.

Работа состоит из следующих частей: введение, обзор литературы, выбор методов исследования, экспериментальная часть, общие выводы, список использованных источников литературы, общий объем работы 47 страниц, содержит 10 таблиц, 4 рисунка, 30 источников литературы.

Ключевые слова: гастроретентивные таблетки, домперидон, состав, технологические свойства.

ANNOTATION

The paper presents the results of technological research on the creation of gastroretentive tablets with domperidone to normalize peristaltic activity. The composition of gastroretentive tablets with domperidone is substantiated. The quality indicators of tablets were determined: friability, appearance, resistance to crushing, swelling.

The work consists of the parts: introduction, literature review, choice of research methods, experimental part, conclusions, list of used literature sources, total volume of work 47 pages, contains 10 tables, 4 figures, 30 literature sources.

Key words: gastroretentive tablets, Domperidone, composition, technological properties.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. Современное состояние создания препаратов для нормализации перистальтической активности желудочно-кишечного тракта и технологий получения таблеток, удерживаемых в желудке	9
1.1 Лекарственные препараты для нормализации перистальтической активности желудочно-кишечного тракта	9
1.2 Технологии получения и исследование гастроретентивных таблеток	12
Выводы к разделу 1	21
РАЗДЕЛ 2. Обоснование общей концепции исследований. Объекты и методы исследований	22
2.1 Методологические подходы к разработке состава гастроретентивных таблеток с домперидоном	22
2.2 Характеристика субстанции домперидон и вспомогательных веществ в таблетках	22
2.3 Методы оценки фармако-технологических параметров разрабатываемых таблеточных составов и таблеток с домперидоном	25
Выводы к разделу 2	28
РАЗДЕЛ 3. Экспериментальная часть. Разработка состава гастроретентивных таблеток с домперидоном	29
3.1 Анализ рынка препаратов с домперидоном	29
3.2 Выбор вспомогательных веществ и разработка состава таблеток домперидона, удерживаемых в желудке	29
3.3 Технологический процесс производства гастроретентивных таблеток с домперидоном	40
3.4 Исследование параметров качества полученных гастроретентивных таблеток с домперидоном	44
Выводы к разделу 3	46

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	47
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	48
ПРИЛОЖЕНИЯ	52

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФИ	–	активный фармацевтический ингредиент
АЦХ	–	ацетилхолинэстераза
ВЗП	–	времени задержки плавления
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ГРЛФ	–	гастроретентивные лекарственные формы
ГПМЦ		гидроксипропилметилцеллюлоза
ГФУ	–	Государственная фармакопея Украины
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
КМЦ	–	карбоксиметилцеллюлоза
ЛС	–	лекарственное средство
ЛП	–	лекарственный препарат
ЛФ	–	лекарственная форма
МКК ЛС	–	Методы контроля качества лекарственного средства
МКЦ	–	микrokристаллическая целлюлоза
ОВП	–	общее время плавления
ОКК	–	отдел контроля качества
ПВП	–	поливинилпирролидон
ПВХ	–	поливинилхлорид

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Во всем мире заболевания органов пищеварения занимают значительное место в общей структуре соматических заболеваний. Наибольшую группу хронических заболеваний органов ЖКТ составляют болезни органов гастродуоденальной зоны. Кроме функциональных заболеваний (функциональная диспепсия встречается у 20% населения), распространены воспалительные и деструктивные (хронический гастрит и хронический дуоденит — у почти 50 % населения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — у 40%, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — у 15%). Общим патологическим фактором, который приводит к развитию указанных нозологий, является нарушение моторной эвакуаторной функции.

Составной частью терапии распространенных на сегодняшний день хронических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта является назначение препаратов, нормализующих перистальтическую активность. Домперидон является антагонистом рецептора дофамина (D_2), который используется как прокинетический и противорвотный препарат для взрослых в рекомендуемой дозе 1 таблетка (10 мг) трижды в сутки [1]. Домперидон быстро всасывается из желудка и верхних отделов ЖКТ путем активного транспорта после перорального приема и имеет не много побочных эффектов. Короткий биологический период полураспада препарата (7 ч) дает возможность разработки препарата с пролонгированным высвобождением.

Удерживаемые в желудке лекарственные формы пролонгированного высвобождения способны облегчить терапию и повысить качество жизни пациентов, так как улучшают эффективность лечения препаратами, рассчитанными на длительный курс приема. В случаях хронических заболеваний и гормональной терапии ГРЛФ помогают упростить терапию, предусматривающую применение нескольких препаратов. Постоянная скорость высвобождения препарата способствует поддержанию

терапевтического его уровня в организме и предупреждает колебания концентрации препарата в крови и тканях, связанных с приемом пациентом препарата в виде традиционных лекарственных форм.

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке доступны гастроретентивные системы под брендами «Cifran OD» с ципрофлоксацином, «Valrelease» с диазепамом, «Topalkan», «Almagate FlatCoat» и «Liquid Gavison» с антацидами, Cytotec с мизопростолом [20].

Цель исследования. Целью исследования является фармацевтическая разработка состава лекарственного средства в форме гастроретентивных таблеток для нормализации перистальтической активности при функциональных желудочно-кишечных расстройствах.

Задачи исследования. Задачи исследования, поставленные для успешного достижения данной цели:

- проанализировать, обобщить и систематизировать данные источников литературы по применению домперидона в виде традиционных и в виде гастроретентивных таблеток для нормализации перистальтической активности при функциональных желудочно-кишечных расстройствах;
- провести исследование современного состояния создания лекарственных средств с данным лекарственным препаратом для обоснования необходимости разработки состава нового лекарственного средства с домперидоном с заданной терапевтической активностью;
- провести выбор вспомогательных веществ и разработку состава гастроретентивных таблеток с домперидоном по требованиям, изложенным в нормативной документации, с учетом технологических свойств полученных таблеточных масс;
- изучить основные показатели качества разработанных таблеток по методикам Государственной фармакопеи Украины;
- в процессе хранения в течение нескольких месяцев исследовать стабильность таблеток с домперидоном.

Объект исследования — домперидон, вспомогательные вещества для получения гастроретентивных таблеток, таблеточная масса с домперидоном, таблетки на основе домперидона.

Предмет исследований — состав и методы контроля качества гастроретентивных таблеток с домперидоном.

Методы исследований. Применяли фармакопейные методы исследований технологических свойств таблеточных масс и таблеток. Плавуемость гастроретентивных таблеток *in vitro* определяли путем измерения времени задержки плавления (ВЗП) и общего времени плавления (ОВП). Таблетку помещали в химический стакан, содержащий 100 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. Время, необходимое для того, чтобы таблетка поднялась на поверхность среды, то есть всплыла, определяли как «ВЗП» (в секундах или минутах). Продолжительность времени, в течение которого таблетка уже постоянно находилась на поверхности среды, определяли как ОВП (в часах).

Практическое значение полученных результатов — исследования ориентированы на получение гастроретентивных таблеток с домперидоном, исследования параметров их качества, стабильности в процессе хранения для разработки рекомендаций для дальнейших исследований и внедрения в производство.

Элементы научных исследований — изучена роль некоторых групп и определенных марок вспомогательных веществ на качество гастроретентивных таблеток с домперидоном, отработаны технологические режимы производства таблеток, которые можно использовать при разработке новых лекарственных средств, в частности гастроретентивных систем с домперидоном.

Апробация результатов исследования и публикации – участие в X Международной научно-практической конференции «Современные достижения фармацевтической технологии», посвященной 60-летию со дня

рождения доктора фармацевтических наук, профессора Гладуха Евгения Владимировича, 10-11 мая 2023 г. (г. Харьков) с написанием тезисов доклада.

Структура и объем квалификационной работы. Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, выводов, списка использованных источников, приложений, изложена на 47 страницах, включает 10 таблиц, 4 рисунка, 30 источников литературы.

РАЗДЕЛ 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НОРМАЛИЗАЦИИ ПЕРИСТАЛЬТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК, УДЕРЖИВАЕМЫХ В ЖЕЛУДКЕ

1.1. Лекарственные препараты для нормализации перистальтической активности желудочно-кишечного тракта

Нарушения моторики различных отделов ЖКТ занимают ведущее место в патогенезе многих заболеваний органов пищеварения. Лекарственные препараты, воздействующие на моторную функцию пищеварительного тракта и препятствующие антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, объединены в группу прокинетиков [1].

Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетиков представлена в табл. 1.1.

Один из прокинетиков метоклопрамид является антагонистом серотониновых (5-НТ₃) рецепторов (в высоких дозах), а также дофаминовых (D₂) рецепторов. Препарат стимулирует двигательную активность верхнего отдела ЖКТ (в том числе регулирует в покое тонус нижнего пищеводного сфинктера) и нормализует его моторную функцию. Вместе с тем у препарата имеется существенный недостаток, такой как способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Это делает его применение ограниченным в настоящее время из-за развития выраженных побочных эффектов «центрального» характера: головной боли, экстрапирамидных расстройств, головокружений, депрессии, сонливости и гормональных нарушений (гинекомастии, нарушений менструального цикла). Метоклопрамид не удлиняет интервал QT (интервал QT с точки зрения электрофизиологии отражает сумму процессов деполяризации или электрического возбуждения со сменой заряда клеток и последующей реполяризации или восстановления

электрического заряда миокарда желудочков). Но при его применении отмечались непредсказуемые изменения сосудистого тонуса (гипотензия / гипертензия) и нарушения сердечного ритма (тахикардия / брадикардия, атриовентрикулярная блокада).

Таблица 1.1

**Сравнительная характеристика фармакологических свойств
различных прокинетики**

Характеристики	Препараты				
	Итоприда гидрохлорид	Домперидон	Цизаприд	Мозаприд	Метоклопрамид
Механизм действия	D ₂ -антагонист + ингибитор АЦХ	D ₂ -антагонист	5-НТ ₄ -агонист	5-НТ ₄ -агонист	D ₂ -антагонист + 5-НТ ₃ -агонист
Прокинети́ческое действие	выраженное	выраженное	выраженное	выраженное	выраженное
Противорвотное действие	умеренное	умеренное	отсутствует	отсутствует	выраженное

Цизаприд относится к агонистам серотониновых 5-НТ₄-рецепторов. Повышает тонус и двигательную активность ЖКТ, в том числе тонус сфинктера нижнего отдела пищевода, предупреждая заброс в пищевод содержимого желудка. Препарат ускоряет желудочное и дуоденальное опорожнение, предупреждает стаз и гастродуоденальный рефлюкс и ускоряет продвижение пищи по тонкой и толстой кишке. Препарат снижает порог антральной стимуляции. Механизм действия цизаприда связывают с повышением выделения ацетилхолина из окончаний холинергических нервов брыжеечных сплетений в кишечнике. Но из-за обнаруженных серьезных

побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (опасные желудочковые аритмии, удлинение интервала QT) был изъят из обращения в большинстве стран.

Мозаприд также является агонистом серотониновых 5-HT₄-рецепторов. Препарат разрешен к применению в Украине, Казахстане. Однако в настоящее время в США и Западной Европе мозаприд не зарегистрирован. Препарат следует с осторожностью применять одновременно с нестероидными противовоспалительными средствами, блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов, антихолинергическими и холинергическими средствами. При применении препарата со стороны сердечно-сосудистой системы возможна тахикардия [2, 3].

В практической деятельности врача в настоящее время выбор прокинетики ограничивается двумя действующими лекарственными веществами: домперидоном и итоприда гидрохлоридом.

Домперидон блокирует дофаминовые D₂-рецепторы. Его прокинетические свойства связаны с устранением ингибирующего влияния дофамина на функции ЖКТ и блокадой периферических дофаминовых рецепторов. Препарат улучшает работу желудка, увеличивает частоту, амплитуду и продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, ускоряет опорожнение желудка в случае замедления этого процесса, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, уменьшает внутрижелудочное давление, активизирует перистальтику пищевода, а также уменьшает время пассажа пищевых масс. Противорвотное действие препарата обусловлено блокадой хеморецепторов триггерной зоны рвотного центра и сочетанием периферического (гастрокинетического) действия. Домперидон предупреждает развитие и уменьшает выраженность уже возникшей рвоты и тошноты [4]. От остальных препаратов, стимулирующих двигательную функцию желудка, домперидон выгодно отличается отсутствием серьезных побочных эффектов, характерных для других подобных препаратов: у

метоклопрамида имеются экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия, у цизаприда — удлинение интервала QT [3, 4].

Показаниями для назначения домперидона являются облегчение симптомов тошноты, изжоги, рвоты, вздутие, отрыгивания воздухом, раннее насыщение. В отличие от метоклопрамида препарат почти не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает нежелательных центральных побочных реакций. Для взрослых рекомендуемая доза — 1 таблетка (10 мг) трижды в сутки (за 15–30 мин до еды). Максимальная суточная доза — 30 мг. Продолжительность лечения не должна превышать 1 неделю. Препарат отпускают без рецепта.

Итоприда гидрохлорид применяется в гастроэнтерологии с 1995 г. Препарат обладает двойным механизмом прокинетического действия: усиливает моторику ЖКТ за счет ингибирования ацетилхолинэстеразы и антагонизма с D₂-дофаминовыми рецепторами. Препарат активирует высвобождение ацетилхолина и подавляет его разрушение, обладает противорвотным эффектом за счет взаимодействия с находящимися в триггерной зоне D₂-рецепторами. Итоприда гидрохлорид оказывает специфическое действие на верхние отделы ЖКТ: ускоряет транзит по желудку, улучшает опорожнение желудка. При этом не оказывает влияния на сывороточные концентрации гастрина. Однако вызывает дозозависимое подавление вызванной апоморфином рвоты [5–7].

1.2. Технологии получения и исследование гастроретентивных таблеток

ГРЛФ пролонгированного высвобождения способны облегчить терапевтический процесс и повысить качество жизни пациентов, улучшая эффективность лечения препаратами, рассчитанными на длительный курс приема, на большое количество доз в сутки. Особенно это важно в случаях хронических заболеваний, гормональной терапии. Постоянная скорость

высвобождения различных препаратов способствует поддержанию терапевтического уровня, предупреждает колебания его концентрации в тканях и крови в организме, связанных с частым приемом препарата пациентом [8, 9].

При разработке ГРЛФ отмечается низкая воспроизводимость и предсказуемость поведения различных составов для достижения оптимального уровня концентрации действующего вещества в плазме крови. Неоткорые ЛС характеризуются узким окном поглощения в верхней части ЖКТ: в желудке и проксимальном участке тонкого кишечника. Короткое время нахождения в этих участках ЖКТ существенно ограничивает биологическую доступность препарата [10].

Обычно время пребывания комка пищи в желудке составляет от 2 до 5 часов. При наличии пищи и заболеваний опорожнение желудка является непредсказуемым процессом, хотя препараты с коротким периодом полувыведения относительно быстро выводятся из желудка. Продление времени нахождения действующего вещества в верхнем отделе ЖКТ является одной из достаточно важных задач медицинской практики, поскольку время нахождения ЛС в области оптимальной сорбции в высокой степени определяет биологическую доступность препарата.

В научной литературе выделяют основные параметры, влияющие на время нахождения в желудке пероральных ЛФ: размер, форма ЛФ, плотность и лиофильность состава ЛС, наличие пищи в желудке, частота ее потребления и калорийность, пол, возраст, продолжительность сна, индекс массы тела, индивидуальное состояние и физическая активность пациента (например хронические заболевания, такие как сахарный диабет), прием ЛС, оказывающих влияние на время движения пищи в ЖКТ, в частности, антихолинергических средств (таких как атропин), прокинетических агентов (метоклопрамид, цизаприд) и опиатов (кодеин) [11].

В настоящее время в мире используются различные методы, которые были исследованы для увеличения удерживания в желудке лекарственных

форм, включая набухание, плавание на поверхности, высокую и низкую плотность, а также биоадгезивную систему. Плотность системы влияет на скорость ее продвижения в ЖКТ и определяет положение ЛФ в желудке. Плавающие системы, имеющие низкую плотность, обладают достаточной способностью к плаванию над желудочным содержимым и свойством оставаться в течение длительного периода времени в желудке, в то время как системы высокой плотности оседают на дно желудка. Такие описанные две системы способны изолировать удерживающуюся в желудке систему от привратника желудка. Имеются сведения, что только частицы с размерами менее 2 мм способны пройти через клапан желудка и затем через закрытый сфинктер, а более крупные частицы останутся в желудке для последующего измельчения. Системы диаметром от 7,5 мм и обеспечивают больше времени нахождения в желудке по сравнению с меньшими. Удерживаемые в желудке системы в форме тетраэдра или кольца обеспечивают более длительное время пребывания в желудке по сравнению с другими формами [12].

Как уже отмечалось, употребление пищи, ее калорийность, объем, вязкость и частота приема в большой степени влияют на нахождение ЛФ в желудке. Наличие пищи в ЖКТ увеличивает время нахождения твердых дозированных форм в желудке и, соответственно, удлиняет период поглощения действующего вещества. Увеличение кислотности и калорийности приводит к уменьшению времени опорожнения желудка. У женщин более длительный процесс опорожнения желудка, чем у мужчин. У пожилых людей также время опорожнения желудка замедляется. Основной целью ГРЛФ является обеспечение контролируемого внутрижелудочного высвобождения ЛС в течение определенного длительного времени. ЛС для создания ГРЛФ должны характеризоваться широкой терапевтической амплитудой (отклонение от номинальной дозы, зависящее от профиля высвобождения из твердой дозированной формы), не вызывать значительного изменения самочувствия пациента, и передозировкой, которая не вызывает опасности для пациента.

Создание ГРЛФ является актуальным для следующих лекарственных средств:

- препараты, которые локально активны в желудке, в частности антациды;
- препараты, которые характеризуются лучшей растворимостью при низких значениях рН (верапамил, хлордиазепоксид, диазепам, цинаризин);
- препараты, которые нестабильны в среде кишечника, например, каптоприл, ранитидин, метронидазол;
- препараты, имеющие узкий круг абсорбции в ЖКТ, например теофиллин, репаглинид, леводопа, антенол, *n*-аминобензойная кислота, рибофлавин, дилтиазем, фуросемид;
- препараты, которые влияют на микроорганизмы *Helicobacter pylori*;
- ЛС, которые являются непригодными для разработки ГРЛФ:
- препараты, нестабильные в среде желудка (эритромицин);
- препараты, предназначенные для выборочного высвобождения в толстом кишечнике (5-аминосалициловая кислота, и кортикостероиды);
- препараты, имеющие малую растворимость в кислой среде (фенитоин).

С развитием фармацевтических технологий учеными предложено несколько технологических решений по производству гастроретентивных систем.

Флотационные внутрижелудочные системы используются для лекарственных форм, действующие вещества из которых всасываются в желудке или верхнем отделе тонкого кишечника. Эффект удержания в желудке таких систем основан на явлении флотации. Они имеют плотность меньше, чем плотность жидкости в желудке и остаются на плаву длительный период времени, медленно высвобождая АФИ [13, 14].

Выработаны основные требования к флотационным системам:

- плотность системы ниже, чем плотность содержимого желудка (около $1,004 - 1,01 \text{ г/см}^3$);

– способность высвобождать содержимое медленно, выступая в роли резервуара.

Так разработаны три типа флотационных систем: газосодержащие флотационные системы, системы, включающие ядро из материалов с низкой плотностью и гидродинамически сбалансированные системы гидрофильных гелеобразующих полимеров.

Газосодержащие флотационные системы способны генерировать углекислый газ путем химической реакции между хлористоводородной кислотой, содержащейся в желудочном соке (или другой кислотой из системы), и натрия бикарбонатом. Газ удерживается в системе, придавая ей плавучесть и обеспечивая ее длительное присутствие в желудке. Основная цель плавающей системы доставки ЛС состоит в том, чтобы увеличить время нахождения таблетки в желудке путем образования газа. Как обычно, лимонная кислота и бикарбонат натрия можно использовать в качестве шипучей основы для образования углекислого газа и обеспечения плавучести ГРЛФ [14].

Плавающие таблетки могут быть изготовлены прямым прессованием или влажным гранулированием. Во втором случае применяют спиртовой раствор в качестве увлажнителя вместо водного, чтобы предотвратить взаимодействие между лимонной кислотой и гидрокарбонатом натрия.

Системы, включающие ядро из материалов с низкой плотностью, обеспечивают плавучесть и не подвержены физическим или химическим изменениям. Они включают ядро, окруженное гелевой или другой полимерной оболочкой, через которую происходит контролируемое высвобождение препарата.

Гидродинамически сбалансированные системы гидрофильных гелеобразующих полимеров, помещенные в желатиновые оболочки, растворяющиеся при контакте с желудочным соком, инициируют гелеобразование с постепенным высвобождением АФИ. Наиболее часто в таких системах используются вспомогательные вещества: ГПМЦ,

полиакрилаты, агар, поливинилацетат, карбопол, кальция хлорид, альгинат натрия, полиэтиленоксид, поликарбонаты.

Гидрофильный полимер ГПМЦ имеет преимущество для улучшения плавающих свойств системы. Гидрофильный полимер медленно образует густой гель, который сохраняет целостность препарата и способствует высвобождению АФИ через слой геля, контролируя высвобождение. ГПМЦ образует гелеобразующие матрицы после контакта с желудочной жидкостью. Матрица имеет общую плотность ниже, чем у желудочной жидкости.

Существует четыре субтипа таких систем:

1. Система, которая обеспечивает образование коллоидного селевого барьера. Такая система содержит большое количество одного или нескольких гелеобразующих высокорастворимых гидроколлоидов на основе целлюлозы (в частности ГПМЦ, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу), а также полисахаридов и полимеров, которые формируют матрицу (поликарбофил, полиакрил или полистерин). При контакте с желудочным соком гидроколлоиды в системе гидратов образуют вокруг поверхности таблетки гелевый коллоидный барьер.

2. Микропористая система базируется на инкапсуляции АФИ внутри резервуара с порами вдоль нижней и верхней стенок системы. Для предотвращения прямого контакта желудочной жидкости с нерастворенным АФИ боковые стенки резервуара полностью герметизированы. Система плавает с камерой с захваченным воздухом на желудочном содержимом. Желудочная жидкость проходит через отверстие, растворяет препарат и несет растворенный препарат в кишечник, где АФИ всасывается.

3. Альгинатные шарики представляют собой плавающие мультипартикулярные дозированные формы с включенным в состав лиофилизированным альгинатом кальция. Введением раствора альгината натрия в водный раствор кальция хлорида вызывают осаждение кальция альгината, что приводит к образованию специальной пористой системы. Так

получают сферические шарики диаметром около 2,5 мм, обеспечивающие время высвобождения АФИ более 5,5 часов.

4. Полые микросферы содержат АФИ в наружном слое полимера. Для получения раствора препарат, растворенный в этанол / дихлорметане, и кишечнорастворимый акриловый полимер вливают в раствор поливинилового спирта (ПВС) с температурой 40 °С. Газ, который при испарении дихлорметана генерируется в диспергированном полимере, формирует внутреннюю полость микросферы полимера с ДВ. Данные системы могут обеспечивать высвобождение АФИ более 24 часов.

Основным недостатком флотационных систем является их неспособность длительного пребывания в желудке, где они находятся не более нескольких часов. Такие системы улучшают сорбцию различных АФИ в верхнем отделе ЖКТ, но не обеспечивают длительного удерживания в желудке. Также их действие зависит от количества жидкости в желудке и пищи, что является причиной нестабильного поведения таких систем [11, 15].

Системы с высокой плотностью работают по принципу погружения на дно желудка. Для этого создают ЛФ с плотностью, которая превышает плотность содержимого желудка (~1,004 г/см³) путем нанесения препарата на тяжелые ядра из порошка железа, сульфата бария, цинка оксида, оксида титана и т.д. По другой технологии готовят смесь АФИ с такими инертными материалами. Плотность увеличивается до 1,5-2,4 г/см³ для значительного увеличения времени пребывания систем в желудке. Хотя в теории системы выглядели перспективными, в ходе проведения испытаний эффект удержания в желудке не был достигнут. К недостаткам систем относится зависимость времени нахождения системы от состояния желудка и необходимость применения больших и трудно получаемых систем для желаемого эффекта [16–18].

Системы, прикрепляемые к слизистой, способны прилипнуть и оставаться на поверхности слизистой желудка длительный период времени за счет следующих механизмов адгезии: смачивания биоадгезивных полимеров и

развития тесного контакта со слизистой желудка; абсорбции, предполагающей биоадгезию из-за возникновения сил Вандер-Ваальса и водородных связей; диффузии, предполагающей взаимопроникновение нитей муцина в пористую структуру полимера; и электростатических сил между сеткой гликопротеинов муцина и биоадгезивного материала. В качестве полимерных материалов в данных системах используют полиакриловую кислоту, ГПМЦ, альгинат натрия, трагакант, декстрин и др. [19].

Развертывающиеся системы обладают свойством увеличиваться в размерах при попадании в желудок. За счет этого обеспечивается длительное пребывание из-за задержки прохождения системы через клапан желудка. Основной проблемой этих систем является низкая скорость набухания некоторых из них. Сложность создания надлежащих условий хранения этих систем, имеющих тенденцию терять упругость, ограничивает скорость их раскрытия в желудке [20].

Матричные системы можно отнести к пористым и дисперсионным системам, в которых материал, формирующий матрицу, не изменяется в размерах при контакте с желудочным соком. Преимуществом этих систем является то, что скорость высвобождения АФИ независима от внешних факторов, так как один параметр, который влияет на высвобождение, — это скорость диффузии. Недостатком обычных дисперсионных матричных систем является нелинейная зависимость концентрации ДВ от времени высвобождения вследствие длительной дистанции, которую должен преодолеть АФИ из глубоких слоев матрицы. В процессе диффузии и растворения ДВ пограничный слой смещается вглубь матрицы, но контакт с поверхностью сохраняется. Процесс высвобождения ЛВ из таких систем длительный и заключается в том, что жидкость в желудке, которая окружает матричную систему, растворяет поверхность ГРЛФ, проникает в глубь матрицы и ЛВ, растворяясь в ней, выходит из матрицы путем диффузии через поры, образованные постепенным ее движением к центру матрицы.

Отмечается, что для ускорения процесса высвобождения необходимо сделать несколько отверстий в матрице. Скорость высвобождения также может изменяться при изменении растворимости ДВ и его количества в ГРЛФ. Одной из проблем при создании матричных систем является недостаточная скорость увеличения объема твердой ЛФ в желудке, что приводит к снижению времени пребывания препарата в желудке и, как следствие, снижению эффективности [21–24].

Выводы к разделу 1

1. Одним из эффективных и безопасных прокинетиков является препарат домперидона. Это лекарственное средство имеет доказанную эффективность при лечении пациентов с функциональной диспепсией, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, хроническими гастритами, особенно при коморбидности с сахарным диабетом 2 типа (диабетический гастропарез) и гастропарезами другой этиологии.

2. По данным источников литературы выбраны вспомогательные вещества для проведения исследований с целью получения гастроретентивных таблеток с домперидоном методом создания полимерной матрицы из набухающих полимеров и использованием газообразующего вспомогательного вещества – бикарбоната натрия.

РАЗДЕЛ 2

ОБОСНОВАНИЕ ОБЩЕЙ КОНЦЕПЦИИ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Методологические подходы к разработке состава гастроретентивных таблеток с домперидоном

Разработка новейших типов твердых лекарственных форм позволяет расширить фармацевтическим предприятиям ассортимент эффективных лекарственных средств. Имеющееся технологическое оборудование, используемое на предприятиях, дает возможность производить матричные таблетки. Одной из технологий получения ГРЛФ является метод прямого прессования.

В процессе разработки ГРЛФ в виде таблеток изучали физико-химические и технологические свойства таблеточных масс: фракционный состав, текучесть, устойчивость к раздавливанию, истираемость, плавучесть. При исследовании характеристик использовали стандартные методики ГФУ [25–27].

В качестве действующего вещества использовали субстанцию домперидон фирмы «Neutral Pharma» (Индия).

2.2 Характеристика субстанции домперидон и вспомогательных веществ в таблетках

Домперидон (5-Хлор-1-[1-[3-(2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензимидазол-1-ил)пропил]-4-пиперидинил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он) – производное бензимидазола. Брутто формула $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$. Домперидон (в виде малеата) представляет собой порошок от белого до слегка бежевого цвета. Домперидона малеат очень слабо растворим в воде и спирте, слабо

растворим в диметилформамиде и метаноле. Растворимость в воде — 0,986 мг/л при температуре 25 °С. Молярная масса домперидона 425,91 г/моль. Температура плавления субстанции — 242,5 °С. Структурная формула домперидона приведена на рис. 2.1 [24].

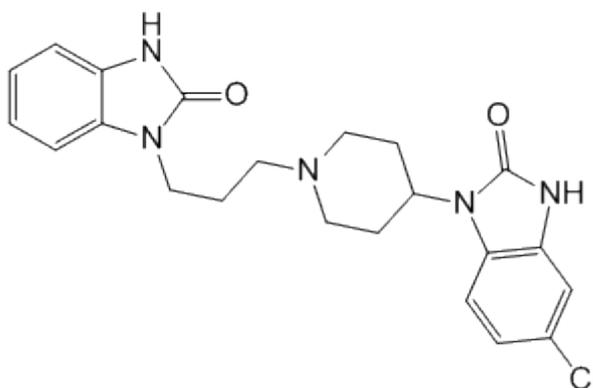


Рис. 2.1. Структурная формула домперидона

При разработке плавающих таблеток с домперидоном было использовано вспомогательное вещество, которое применяется при получении шипучих таблеток: газообразующий агент — бикарбонат натрия (NaHCO_3 , белое твердое вещество с легким соленоватым вкусом), при контакте с кислотной средой, такой как желудочный сок, генерирует углекислый газ CO_2 . Газ расширяется и остается в матрице из полимера, что придает низкую плотность таблетке.

В состав модельных таблеток вошли набухающие полимеры, такие как ГПМЦ различных марок (TYLOPUR Xtend Nutra[®] 4T и TYLOPUR Xtend Nutra[®] 15T, производителя SE TYLOSE GMBH & CO. KG, Германия).

ГПМЦ представляет собой пропиленгликолевой эфир метилцеллюлозы, содержащий в элементарном звене макромолекулы целлюлозы наряду с метоксильными гидроксипропильные группы. В нормальных условиях — твёрдое вещество (порошок), белый, хорошо растворимый в холодной воде. Время растворения — около 5,0 мин. Поскольку этот продукт является полимером, он образует плёнку после высыхания. Он также показывает "термогелирующие свойства", что означает, что при увеличении температуры вязкость вещества увеличивается,

со временем конденсируется, образуя консистенцию типа геля при 50-55 °С. Эта особенная способность делает ГПМЦ очень полезным веществом в качестве связующего, эмульгатора, поверхностно-активного вещества, стабилизатора, адгезива и позволяет изменять вязкость разрабатываемого продукта.

Лактоза моногидрат (О-β-D-Галактопиранозил-(1→4)-α-D-глюкопираноза моногидрат) — это дисахарид, образованный остатками D-галактозы и D-глюкозы с присоединенной молекулой воды. Представляет собой кристаллический порошок от белого до почти белого цвета. Порошок легко растворяется в воде, но медленно, практически не растворяется в этаноле. Лактоза применяется в качестве наполнителя в таблетках. Лактоза 200 — измельченная лактоза моногидрат, просеянная через сито 200 меш.

Аэросил — аморфный диоксид кремния безводный, принадлежит к группе синтетических высокодисперсных минеральных наполнителей. Получают путем гидролиза паров кремния тетрахлорида в пламени водорода при температуре более 1000 °С (1100-1400 °С). Продукт гидролиза представляет собой аморфный, непористый, белого цвета, индифферентный порошок. Используется как вещество, улучшающее смачиваемость и водопроницаемость, а также как антифрикционное вещество (скользящее и противоприлипающее) [28].

Магния стеарат, который использовали в качестве смазывающего вещества, — это соединение магния и твердых органических кислот и состоит, в основном, из магния стеарата и магния пальмитата. Внешне магния стеарат представляет собой очень мелкий порошок светло-белого цвета с характерным вкусом и слабым запахом стеариновой кислоты. Получают на предприятиях магния стеарат в форме ангидрита, дигидрата и тригидрата реакцией водных растворов магния хлорида с натрия стеаратом или при проведении реакции магния оксида (магния гидроксида или магния карбоната) со стеариновой кислотой при повышенной температуре. Гидратная форма магния стеарата характеризуется стабильностью, в отличие

от безводной формы, абсорбирующей при влажности воздуха более 50 % значительное количество влаги и постепенно переходящей в тригидрат. Получение магния стеарата безводного проводят высушиванием гидрата при температуре 105 °С [29].

2.3 Методы изучения фармако-технологических параметров разрабатываемых таблеточных составов и таблеток с домперидоном

При исследовании фармако-технологических свойств были использованы способы исследований, приведенные в литературе [25, 30].

Получение таблеточной массы, таблетирование проводили на лабораторном оборудовании кафедры технологий фармацевтических препаратов, которое моделирует основные принципы работы промышленного оборудования. Таблетки прессовали на таблеточном прессе "НТМ-01Е" с производительностью около 3500 таблеток в час. Таблеточный пресс оснащен одним пресс инструментом.

Внешний вид таблеток определяли при дневном освещении визуально методом отбора пробы в количестве 20 таблеток. Контроль цвета, форму таблеток и равномерность поверхности ГРЛФ осуществляли, рассматривая таблетки на белом фоне.

При выполнении исследований по разработке состава таблеток были использованы методики ДФУ 2.1 [28], а именно ситовой анализ, текучесть, насыпная плотность и плотность после усадки порошков, текучесть порошков, определение гранулометрического состава аналитическим просеиванием.

Влияние вспомогательных веществ на качество модельных ГРЛФ в виде таблеток оценивали по показателям распадаемости, растворения и механической прочности (устойчивость таблеток к раздавливанию, истираемость таблеток без оболочки). Методики приведены в ГФУ 2.1.

Также качество таблеток оценивали по методикам ГФУ: однородность дозированных единиц и однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства.

Степень сжатия порошка или гранул – взаимодействие между частицами, влияющими на насыпные свойства порошка или гранул, также влияющими на текучесть (сыпучесть) исследуемого материала. Для свободно текучего порошка есть характерным меньшее взаимодействие между отдельными частицами и значения насыпной плотности и плотности после усадки будут очень близкими по значению. Для менее текучих порошков значения между насыпной плотностью и плотностью после усадки разнятся больше. Поэтому текучесть также можно оценивать по степени сжимаемости порошка (показатель Карра) и коэффициенту Гауснера. Показатель сжимаемости или показатель Карра (С, %) — это величина, которую можно рассчитать по одной из формул (2.1), (2.2):

$$C = (V_0 - V_{1250 (2500)}) / V_0 \cdot 100, \quad (2.1)$$

$$C = (\rho_{yc} - \rho_n) / \rho_{yc} \cdot 100, \quad (2.2)$$

где V_0 — объем материала до усадки, мл;

$V_{1250 (2500)}$ — объем материала после усадки (соответственно, 1250 и 2500 соскоков цилиндра прибора для измерения плотности после усадки), мл;

ρ_{yc} — плотность после усадки исследуемого порошка, г/мл;

ρ_n — насыпная плотность материала, г/мл.

Коэффициент Гауснера также рассчитывают по одной из формул (2.3), (2.4), представленных ниже:

$$HR = V_0 / V_{1250 (2500)}, \quad (2.3)$$

$$HR = \rho_{yc} / \rho_n. \quad (2.4)$$

Чем больше показатель Карра и отношение Гауснера, тем меньше текучесть испытуемого материала.

Влагосодержание таблеток определяли при помощи экспресс-анализатора «Sartorius MA-150» на кафедре технологий фармацевтических препаратов.

Плаву́честь таблеток *in vitro* определяли путем измерения времени задержки плавания (ВЗП) и общего времени плавания (ОВП). ГРЛФ помещали в химический стакан, содержащий около 100 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. Время, необходимое для того, чтобы таблетка поднялась на поверхность среды и начала плавать, определяли как «ВЗП» (в секундах или минутах). Время, в течение которого ГРЛФ постоянно находилась на поверхности среды длительно, определяли как ОВП (в часах).

Способность к набуханию или «индекс набухания» ГРЛФ определяли помещением таблетки в прибор для тестирования на растворение в стакан с 900 мл 0,1 М хлористоводородной кислоты при $37 \pm 0,5$ °С и при вращении мешалки с лопастью 50 об/мин. Таблетки вынимали после 12 часов испытаний из среды растворения, промокали, чтобы удалить остатки воды и взвешивали. «Индекс набухания» таблеток выражали в процентах водопоглощения (% WU) и рассчитывали по формуле [15]:

$$\%WU = \frac{\text{Вес набухшей таблетки} - \text{начальная масса таблетки}}{\text{начальная масса таблетки}} \times 100$$

Выводы к разделу 2

1. В данном разделе приведены специальные подходы к технологии таблеток виде ГРЛФ с домперидоном.

2. Приведены основные вспомогательные вещества с описанием их характеристик, которые могут быть применены при производстве таблеток, удерживаемых в желудке, с домперидоном, позволяющие получить таблетки с высоким качеством.

3. Выбранные методы технологических исследований позволят разработать состав гастроретентивных таблеток с домперидоном.

РАЗДЕЛ 3

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ГАСТРОРЕТЕНТИВНЫХ ТАБЛЕТОК С ДОМПЕРИДОНОМ

3.1 Анализ рынка препаратов с домперидоном

Первым этапом данного исследования стал анализ фармацевтического рынка в Украине на наличие стимуляторов перистальтики. В течение 2018-2022 годов препараты данной группы были представлены в Украине в количестве четырех международных непатентованных названий: метоклопрамид, домперидон, мозаприд, итоприд гидрохлорид. Количество их торговых наименований с годами варьировало и составляло от 32 до 35 торговых наименований. Стимуляторы перистальтики в течение исследуемого периода были представлены в Украине, преимущественно препаратами домперидона (18-21 торговых наименований), но среди них нет ГРЛФ. Соотношение ЛС иностранного и отечественного производства – 1:1. С годами количество отечественных ТН несколько увеличилось, импортных – уменьшилось. Домперидон был представлен в исследуемый период препаратами иностранного и отечественного производства.

По АТХ классификации домперидон относится к группе А «Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм», А03 «Средства, применяемые при функциональных желудочно-кишечных расстройствах», А03F «Стимуляторы перистальтики (пропульсанты)», А03F А «Стимуляторы перистальтики», А03F А03 Домперидон.

3.2 Выбор вспомогательных веществ и разработка состава таблеток домперидона, удерживаемых в желудке

Разработка состава нового разрабатываемого лекарственного препарата в виде таблеток зависит от технологических и физико-химических

показателей субстанции домперидона. Для начала была произведена микроскопия домперидона. Затем по ГФУ определяли следующие технологические свойства: насыпной объем (до и после усадки), насыпная плотность (до и после усадки), текучесть, показатель Карра, коэффициент Гауснера, влагосодержание, влагопоглощение и прессуемость.

3.2.1. Микроскопия порошка домперидона

Микроскопия домперидона производилась согласно методики, приведенной в подразделе 2.3. Результаты представлены на рис. 3.1.

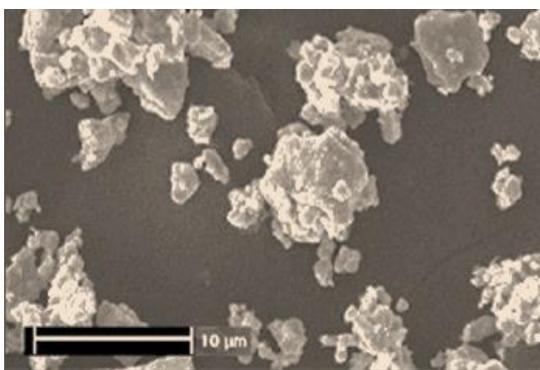


Рис. 3.1 – Микроскопия домперидона

Согласно данным микроскопии, субстанция домперидона представляет собой полидисперсный порошок с частицами кубической формы (изометрическая форма частиц), разного размера (от 5 до 13 мкм), большинство из которых образуют конгломераты. Поверхность частиц несколько шероховатая. Из-за сложной поверхности частиц имеет место постоянное их сцепление, и поэтому, предположительно, технологические свойства домперидона находятся не в пределах желаемых значений, такие как сыпучесть (текучесть), насыпная плотность.

3.2.2. Определение физико-химических и фармако-технологических параметров субстанции домперидона

Определение текучести, насыпной плотности до и после усадки порошка домперидона, коэффициента Гауснера и показателя Карра для

порошка, влагосодержания, проводилось по методикам, приведенным в подразделе 2.3. Поскольку, по методу неподвижной воронки текучесть домперидона была бесконечной (∞), использовали метод воронки с виброустройством. Результаты исследований фармако-технологических параметров субстанции домперидона представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Фармако-технологические параметры домперидона

Параметр	Значения
Текучесть, г/с (с/100 г образца)	0,29±0,06 (344±2)
Угол естественного откоса, град	53±1
Насыпная плотность, г/мл	0,47±0,03
Насыпная плотность после усадки, г/мл	0,64±0,04
Показатель Карра, %	32±1
Коэффициент Гауснера	1,44±0,02
Влагосодержание, %	0,59±0,10

Примечание. n = 5, P = 95 %

Как видно из данных таблицы, домперидон можно отнести к средним порошкам, так как в зависимости от плотности после усадки различают следующие порошки:

$\rho_n > 2000 \text{ кг/м}^3$ – очень тяжелые;

$2000 > \rho_n > 1100 \text{ кг/м}^3$ – тяжелые;

$1100 > \rho_n > 600 \text{ кг/м}^3$ – средние;

$\rho_n < 600 \text{ кг/м}^3$ – легкие.

Согласно результатам, приведенным в таблице 3.1, субстанция домперидон имеет неудовлетворительную текучесть, его необходимо дополнительно перемешивать, чтобы порошок высыпался из воронки. Об этом

свидетельствуют также угол природного откоса, показатель Карра и коэффициент Гауснера для домперидона.

Влагосодержание субстанции домперидона находится в допустимых пределах.

3.2.3. Прессуемость субстанции домперидона и фракционный состав

Для определения прессуемости порошка домперидона и далее таблеточных масс навеску массой 0,3 г прессовали в матрице с помощью пуансонов диаметром 9 мм на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа. Полученную таблетку взвешивали, измеряли микрометром ее высоту и коэффициент прессуемости ($K_{\text{пресс}}$, г/мм) рассчитывали по формуле (3.1):

$$K_{\text{пресс}} = m/H, \quad (3.1)$$

где m – масса таблетки, г;

H – высота таблетки, мм.

По результатам определения прессуемости таблеточных масс обычно выбирают технологию таблетирования.

Результаты исследования прессуемости субстанции домперидона приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Прессуемость субстанции домперидона

Диаметр полученной таблетки, мм	9
Высота полученной таблетки, мм	3,1±0,1
Масса полученной таблетки, г	0,32±0,03
Коэффициент прессуемости	0,1
Стойкость к раздавливанию, Н	46±2

Примечание. $n = 5$, $P = 95 \%$

Как видно из полученных результатов, приведенных в таблице 3.2, данный порошок характеризуется хорошей прессуемостью. С учетом факта, что дозировка на одну таблетку субстанции домперидона 30 мг, можно предложить технологию таблеток прямым прессованием.

Результаты ситового анализа порошка показали, что доминирующими являются фракции с размерами конгломератов частиц домперидона 0,05-0,06 (44,55 %), и 0,06-0,09 мм (29,10 %), остальные более мелкие фракции: фракция конгломератов менее 0,05 мм (26,35 %).

3.2.4. Разработка состава таблеток-ядер

После определения технологических параметров было установлено, что текучесть домперидона является неудовлетворительной ($0,29 \pm 0,06$ г/с), поэтому были проведены дополнительные исследования по улучшению текучести порошка. Далее проводили получение матричных таблеток с домперидоном различных составов с использованием в качестве скользящего вещества коллоидного диоксида кремния (Аэросила 200). Матричные таблетки, удерживаемые в желудке, содержали однородную смесь действующего вещества, полимеров и других вспомогательных веществ, в том числе газообразователь. При разработке плавающих в желудке таблеток было использовано вспомогательное вещество: газообразующий агент – бикарбонат натрия, который при контакте с кислой средой, таким как желудочный сок, генерирует газ CO_2 . Газ расширяется, при этом остается в полимерной матрице ГРЛФ, что придает низкую плотность таблетке, которая должна удерживаться в желудке. Как отмечалось выше, таблетки, которые должны удерживаться в желудке, с домперидоном получали методом прямого прессования. Количество ингредиентов в модельных составах приведены в таблице 3.4. Все ингредиенты были точно взвешены и просеяны через сито с размером отверстий 0,5 мм. Сначала набухающие полимеры ГПМЦ различных марок (ГПМЦ TYLOPUR Xtend Nutra® 4T и TYLOPUR

Xtend Nutra® 15T) смешивали в лабораторном смесителе в течение 10 минут для образования однородного раствора.

Таблица 3.4

Состав модельных матричных таблеток домперидона, которые должны удерживаться в желудке

Наименование веществ	Варианты составов и количество компонентов, мг									
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10
Домперидон	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
ГПМЦ TYLOPUR Xtend Nutra® 4T	50	50	-	-	75	75	25	25	50	50
ГПМЦ TYLOPUR Xtend Nutra® 15T	-	-	50	50	25	25	75	75	50	50
Бикарбонат натрия	60	40	60	40	60	40	60	40	60	40
ПВП К-30	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Лактозы моногидрат	96	116	96	116	96	116	96	116	96	116
Аэросил 200	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Магния стеарат	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Масса таблетки	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250

Затем для равномерного перемешивания и предупреждения расслоения добавляли связующее вещество ПВП К-30 и компонент для газообразования

бикарбонат натрия. После добавляли лактозы моногидрат, Аэросил 200 (коллоидный диоксид кремния) и смазывающее вещество магния стеарат и перемешивали в течение 10 ± 1 минут.

Смесь описанных порошков прессовали в таблетки средней массой 250 мг двояковыпуклой формы высотой 3 мм, шириной 8 мм.

Проводили изучение сыпучих свойств модельных смесей с домперидоном, указанных в таблице 3.4, до прессования, а именно исследовали текучесть, угол естественного откоса, индекс Карра и коэффициент Хауснера, а также насыпную плотность и плотность смеси после усадки. Текучесть смесей порошков с домперидоном и вспомогательными веществами была хорошей, как указывают данные по текучести, углу природного откоса, показатели Карра и Хауснера. Значения технологических характеристик смесей с домперидоном для создания таблеток, удерживаемых в желудке, приведены в таблице 3.5. Все эти значения указали на то, что приготовленные смеси с домперидоном показали хорошие свойства текучести.

Таблица 3.5

Характеристика таблеточных смесей с домперидоном для создания таблеток, удерживаемых в желудке

Вариант состава	Теку- честь, г/с	Угол естествен- ного от- коса, град	Насыпная плотность до усадки, г/мл	Плотность после усадки, г/мл	Индекс Карра, %	Кoeffи- циент Хауснера
1	2	3	4	5	6	7
№1	$6,5 \pm 0,7$	33 ± 2	$0,41 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,02$	$13,53 \pm 0,74$	$1,15 \pm 0,02$
№2	$6,9 \pm 0,6$	34 ± 1	$0,42 \pm 0,02$	$0,56 \pm 0,03$	$15,47 \pm 0,80$	$1,18 \pm 0,01$

Продолжение таблицы 3.5

1	2	3	4	5	6	7
№3	7,3±0,7	31±2	0,43±0,01	0,52±0,03	14,59± 0,29	1,16±0,02
№4	7,1±0,6	33±2	0,42±0,01	0,56±0,04	15,95± 0,14	1,19±0,01
№5	7,5±0,5	32±1	0,43±0,02	0,50±0,03	14,25± 0,40	1,16±0,01
№6	6,1±0,4	34±2	0,41±0,02	0,48±0,01	15,31± 0,75	1,17±0,01
№7	7,1±0,3	33±1	0,43±0,02	0,50±0,03	13,74± 0,78	1,15±0,01
№8	7,2±0,4	33±21	0,42±0,03	0,55±0,04	15,83± 0,16	1,18±0,01
№9	6,9±0,4	33±2	0,42±0,02	0,48±0,03	13,76± 0,79	1,15±0,02
№10	6,3±0,6	34±1	0,42±0,02	0,50±0,03	15,71± 0,14	1,18±0,01

Примечание. n=5, P = 95 %

Диаметр и высота таблеток, которые должны удерживаться в желудке, для всех модельных составов составляли 8,05 – 8,09 мм, 3,01 – 3,06 мм соответственно. Результаты замеров приведены в таблице 3.6.

При определении механической прочности таблеток, которые должны удерживаться в желудке, было установлено, что устойчивость к раздавливанию всех таблеток приемлема, и обнаружено, что истираемость составляет менее 1 %. Это свидетельствует о хорошей механической прочности разрабатываемых таблеток (табл. 3.6).

При проведении теста варьирования массы таблеток, которые должны удерживаться в желудке, обнаружено, что средняя масса готовых таблеток с

домперидоном находится в диапазоне 260 - 240 мг. Результаты также представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Характеристика модельных таблеток типа ГРЛФ с домперидоном

Вариант состава	Диаметр, мм	Высота, мм	Стойкость к раздавливанию, Н	Истираемость, %	Средняя масса, мг
№1	7,05±0,02	3,05±0,01	81±1	0,64±0,04	255±5
№2	7,06±0,01	3,03±0,02	86±2	0,59±0,06	254±4
№3	7,06±0,02	3,05±0,01	81±1	0,57±0,08	256±5
№4	7,06±0,01	3,02±0,01	88±2	0,55±0,09	250±10
№5	7,07±0,02	3,04±0,02	80±2	0,56±0,08	250±8
№6	7,09±0,02	3,04±0,02	81±1	0,53±0,04	255±5
№7	7,08±0,02	3,05±0,01	83±2	0,64±0,08	251±5
№8	7,06±0,01	3,06±0,02	86±2	0,59±0,07	250±10
№9	7,05±0,02	3,05±0,01	79±2	0,62±0,08	250±5
№10	7,05±0,02	3,02±0,01	86±1	0,55±0,05	255±5

Примечание. n=5, P = 95 %

Результаты исследования *in vitro* плавучести (или плавления) таблеток, которые должны удерживаться в желудке, времени задержки плавления (ВЗП) и общего времени плавления (ОВП), приведены в таблице 3.7. Было обнаружено, что ВЗП различных вариантов состава с большим количеством бикарбоната натрия меньше ВЗП таблеток с составом, в которых была меньше концентрация бикарбоната натрия. Также определено, что ВЗП всех составов изучаемых таблеток находится в диапазоне 5,2-19,8 минут. При чем наименьшее ВЗП было характерно для составов №1 и №5, в которых либо отсутствовал, либо находился в меньшем количестве полимер ГПМЦ TYLOPUR Xtend Nutra® 15T. Также установлено, что ОВП для таблеток

которые должны удерживаться в желудке, всех составов составило более 12 часов.

Поскольку эффект удержания таблеток в желудке обеспечивается быстрым увеличением объема таблетки, критическим параметром для таких таблеток является скорость их набухания в течение часа в кислой среде желудка. При недостаточно большом увеличении размеров таблетки в виде ГРЛФ проходит ее перемещение в тонкий кишечник путем миграционного комплекса, что уменьшает период времени нахождения таблетки в ЖКТ и, соответственно, происходит снижение, биологической доступности.

Результаты профиля индекса набухания таблеток, которые должны удерживаться в желудке, приведенные в табл. 3.7, показали, что индекс набухания таблеток всех модельных составов колебался в пределах от 139,6 до 201,3 %.

Таблица 3.7

Плаваемость модельных таблеток с домперидоном, которые должны удерживаться в желудке, и их индекс набухания

Вариант состава таблеток	Время задержки плавления (ВЗП), мин.	Общее время плавления (ОВП), ч	Индекс набухания (после 12 ч), %
№1	3,2±1,6	>12	139,6
№2	11,9±1,5	>12	140,7
№3	15,3±0,9	>12	185,9
№4	19,6±1,5	>12	201,3
№5	4,4±1,2	>12	147,4
№6	12,5±1,7	>12	159,9
№7	12,3±0,5	>12	163,3
№8	15,4±0,9	>12	192,7
№9	11,3±0,7	>12	153,3
№10	14,6±1,5	>12	172,3

Примечание. $n=5$, $P = 95\%$

Индекс набухания таблетки зависел от типа полимеров и количества используемых в этом составе полимеров.

Фотографии исследования плавучести *in vitro* таблеток с домперидоном предпочтительных составов № 1 и № 5 показаны на рис. 3.2.

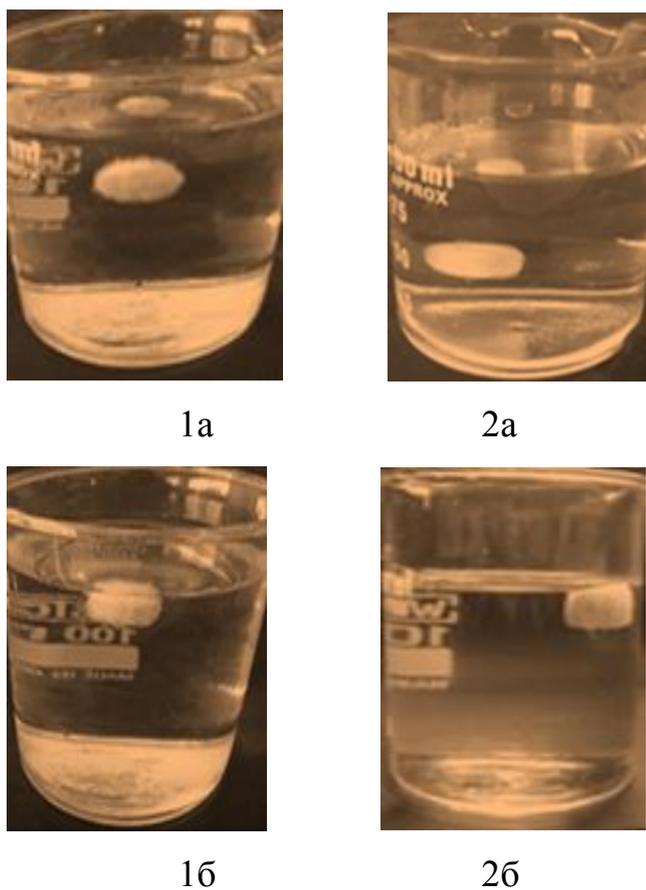


Рис. 3.2. Фотографии, показывающие исследования плавучести *in vitro* таблеток с домперидоном, которые должны удерживаться в желудке, составов № 1 (1) и № 5 (2)

а) через 2 минуты; б) через 12 часов

Все составы таблеток, которые должны удерживаться в желудке, содержат ГПМЦ TYLOPUR Xtend Nutra® 4Т или ГПМЦ TYLOPUR Xtend Nutra® 15Т, или два данных полимера, используемых в разных составах в различных пропорциях. В зависимости от этих пропорций в составах изменяется и профиль набухания таблеток. Таблетки состава, содержащие больший процент ГПМЦ TYLOPUR Xtend Nutra® 15Т, продемонстрировали

более высокий индекс набухания по сравнению с таблетками, которые содержали ГПМЦ TYLOPUR Xtend Nutra® 4Т М. Следовательно, в данных составах таблеток ГПМЦ TYLOPUR Xtend Nutra® 15Т демонстрирует лучшие свойства набухания, чем ® 4Т М.

Из двух предварительно выбранных вариантов составов для дальнейших исследований высвобождения действующего вещества из таблеток нами выбран состав №5, так как таблетки этого состава показали по сравнению с таблетками состава №1 лучший индекс набухания.

По результатам проведенных исследований разработан состав гастроретентивных таблеток на основе домперидона (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Состав таблеток

Наименование вещества	мг	%
Субстанция домперидон	30	12,00
ГПМЦ TYLOPUR Xtend Nutra® 4Т	75	30,00
ГПМЦ TYLOPUR Xtend Nutra® 15Т	25	10,00
Бикарбонат натрия	60	24,00
ПВП К-30	20	8,00
Лактозы моногидрат	116	46,40
Аэросил 200	2	0,8
Магния стеарат	2	0,8
Средняя масса	250	100,0

3.3 Технологический процесс производства таблеток

По результатам проведенных исследований для получения таблеток был выбран метод прямого прессования: смешивание компонентов с последующим прессованием.

Однородность распределения действующего вещества в таблетке при соблюдении ее правильной массы – одно из ключевых требований, предъявляемых к данному виду твердой лекарственной формы. На однородность таблеточной смеси в значительной степени влияют следующие факторы:

- параметры процесса смешивания,
- размер частиц АФИ и степень их однородности,
- выбор вспомогательных веществ.

Введение в рецептуру на начальном этапе наполнителя – связывающего вещества с пористой поверхностью позволяет повысить сродство частиц АФИ к частицам вспомогательного вещества, таким образом снижая вероятность того, что АФИ останется на стенках оборудования или образует комки в таблеточной смеси при смешивании.

После смешивания порошков субстанции домперидон и вспомогательных веществ смесь выглядела однородной, поэтому можно заключить, что во время смешивания конгломераты частиц сухого экстракта разбиваются на отдельные частицы и хорошо распределяются в смеси вспомогательных веществ.

На таблеточных машинах процесс таблетирования состоит из следующих основных операций: подача материала в матрицу, прессование его в холодном состоянии пуансоном, выталкивание таблетки из матрицы и сброс таблетки в лоток. Процесс таблетирования, осуществляемый на таблеточных машинах, является процессом спрессовки порошков, которые находятся в форме из жесткого материала. Физика процесса сводится к тому, что вследствие приложенного давления и способности частиц порошка к пластической деформации площадь контактов между ними увеличивается и силы межмолекулярного сцепления обуславливают достаточную прочность таблетки.

Полученные таблетки имели равномерный белый цвет, что еще раз доказало равномерность распределения компонентов в таблетках.

На рис. 3.3 показана предложенная технологическая схема производства гастроретентивных таблеток на основе субстанции домперидона в условиях фармацевтического предприятия.

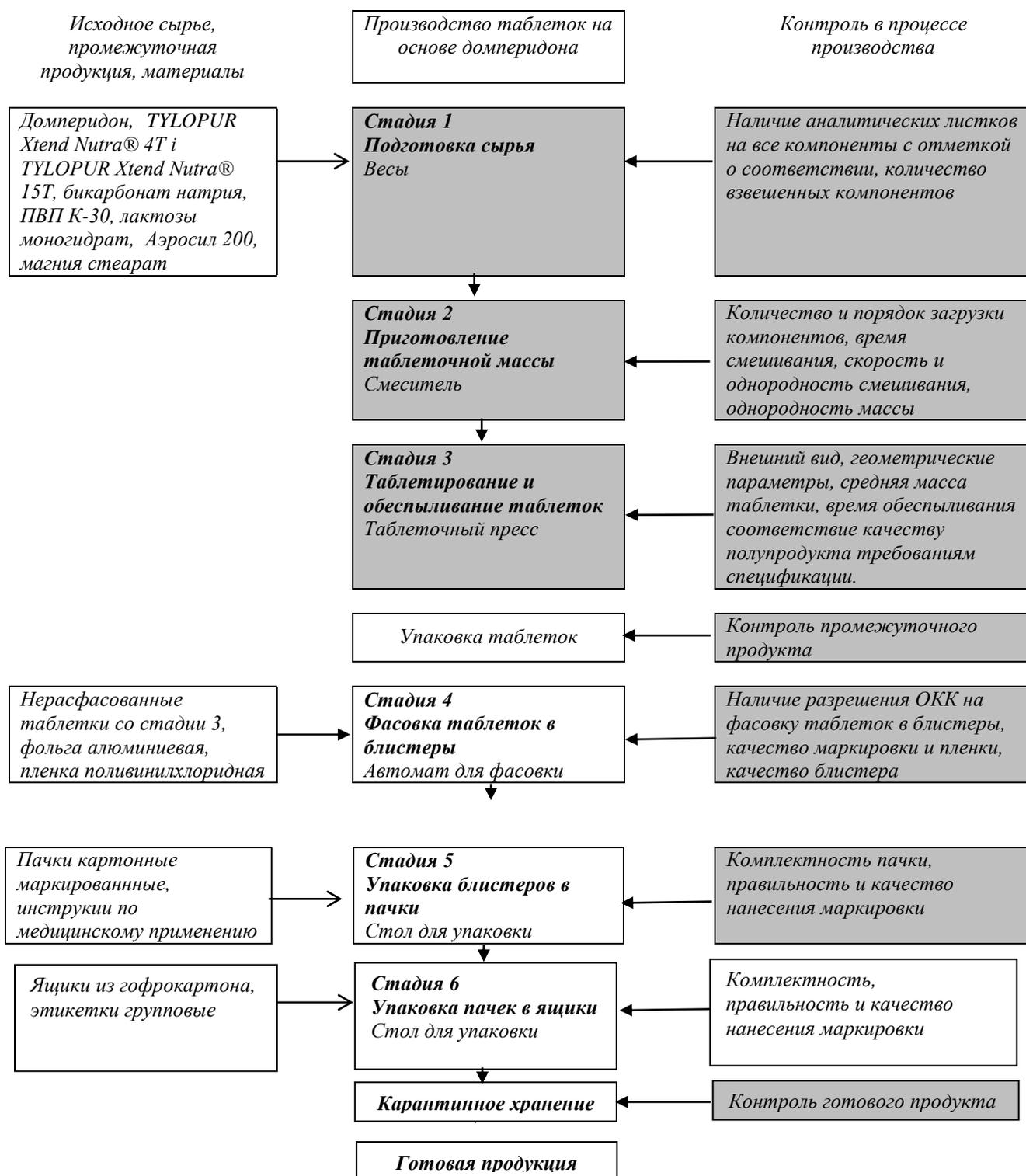


Рис. 3.3 – Технологическая схема производства таблеток на основе домперидона

Технологический процесс состоит из нескольких стадий: подготовка сырья, приготовление таблеточной массы, таблетирование и обеспыливание таблеток, стадий фасовки и упаковки.

Процесс производства таблеток должен происходить с соблюдением санитарно – гигиенических требований, направленных на предупреждение микробной контаминации сырья, полупродукта и готового продукта. Поэтому необходимо проводить подготовку производства таблетированных лекарственных форм по стандарту предприятия "Подготовка производства". Эта подготовка включает в себя подготовку помещений, технологического оборудования и персонала к работе.

Все компоненты, необходимые для производства таблеток по рецептуре, должны иметь сертификат качества и разрешение ОКК на использование, их необходимо взвесить в сборниках на весах. Сборники должны иметь соответствующую этикетку с информацией о производителе, номере серии, дате изготовления, сроке годности и условиях хранения.

Серия формируется в зависимости от емкости смесителя, например на 100 кг таблеточной массы. На весах отвешивают компоненты лекарственного средства и просеивают их на вибросите: через сито с размером отверстий $(0,5 \pm 0,05)$ мм.

Домперидон, ГПМЦ TYLOPUR Xtend Nutra 4T и TYLOPUR Xtend Nutra 15T загружают в смеситель в необходимых количествах и перемешивают (10 ± 2) мин. Затем добавляют необходимое количество ПВП К-30 и бикарбонат натрия, моногидрат лактозы, коллоидный диоксид кремния (Аэросил 200) и стеарата магния и вновь (10 ± 1) мин перемешивают. Таблеточную массу выгружают в сборник и передают на стадию таблетирования.

Получившуюся таблеточную массу выгружают из сборника в бункер таблет-пресса. Процесс получения гастроретентивных таблеток производят с помощью автоматического роторного таблеточного пресса пуансонами диаметром 7 мм со средней массой таблетки 0,25 г, а затем обеспыливают.

Проводится контроль качества таблеток. Форма таблеток – двояковыпуклая со стандартной кривизной поверхности (малый овал).

После получения положительного отклика ОКК, таблетки фасуют в блистерные упаковки с использованием автомата блистерной упаковки. Затем происходит упаковка блистеров в пачки, упаковка пачек в ящики, отправка готового продукта сначала на карантинный состав, а затем на склад готовой продукции.

3.4 Исследование параметров качества полученных гастроретентивных таблеток с домперидоном

Параметры качества таблеток, покрытых оболочкой, определялись согласно ГФУ.

Критериями оценки качества были внешний вид, идентификация, средняя масса и однородность массы таблеток, распадаемость.

Показатели качества гастроретентивных таблеток на основе домперидона, следующие:

1. Внешний вид: таблетки белого цвета, двояковыпуклой, формы диаметром 7 мм и толщиной 3,0 мм.

2. Средняя масса таблетки $0,25 \text{ г} \pm 5\%$.

3. Однородность массы: только 2 таблетки из 20 могут иметь отклонения от средней массы более $\pm 5\%$, но ни одна из таблеток не может иметь отклонений от средней массы более $\pm 10\%$.

4. Растворение: таблетки должны выдерживать требования ГФУ 2.0, т.1. Также проведено исследование стабильности таблеток на основе субстанции домперидона в условиях хранения (до $25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$) (табл. 3.9) ($n=5$; $p \leq 0,05$).

Из данных таблицы 3.9 видно, что физико-механические и фармако-технологические характеристики таблеток остаются неизменными в течение 2 месяцев (срок наблюдения). По анализу полученных результатов можно

рекомендовать проводить дальнейшие исследования по определению качественного и количественного состава таблеток домперидона, высвобождению АФИ, а также микробиологической чистоты.

Таблица 3.9

**Стабильность таблеток в процессе хранения
при температуре (20 ± 2 °С) и влажности (45 ± 5) % (n=5; $p \leq 0,05$)**

Показатели	Новые таблетки	Срок хранения, мес.	
		1	2
Внешний вид	Таблетки, белого цвета, поверхность однородная	Таблетки, белого цвета, поверхность однородная	Таблетки, белого цвета, поверхность однородная
Средняя масса, г	0,250	0,253	0,252
Вологовміст, %	$3,2 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,2$

Наблюдения за сроком годности препарата продолжаются.

Таким образом, на основании проведенного комплекса работ можно заключить, что разработанная лекарственная форма – гастроретентивные таблетки домперидона по исследованным показателям качества соответствуют ГФУ, 2 изд.

Выводы к разделу 3

1. Проведенные физико-химические и фармако-технологические исследования позволили разработать состав и технологию гастроретентивных таблеток, покрытых оболочкой, с домперидоном.

2. Изучено влияние вспомогательных веществ на показатели технологических характеристик таблеточных смесей и показатели качества полученных таблеток с домперидоном, удерживаемых в желудке.

3. Исследованные показатели качества гастроретентивных таблеток, с домперидоном остаются стабильными в процессе хранения при температуре 18-22 °С в течение 2 месяцев (срок наблюдения). Изучение срока годности гастроретентивных таблеток с домперидоном продолжается.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проанализированы и обобщены данные литературы по основным характеристикам действующего вещества, его преимуществ перед другими прокинетиками. Установлена возможность разработки нового лекарственного средства с домперидоном в виде гастроретентивных таблеток с применением современных вспомогательных веществ.
2. Учитывая результаты теоретических и экспериментальных исследований фармацевтической разработки, обоснован состав гастроретентивных таблеток с домперидоном.
3. Показаны технологические приемы получения таблеток с домперидоном, предложена технология производства гастроретентивных таблеток с домперидоном на предприятии.
4. Определены органолептические и фармако-технологические показатели гастроретентивных таблеток с домперидоном, которые могут быть включены в нормативную документацию на таблетки.
5. Проведенное изучение стабильности разработанных таблеток показало сохранение качества гастроретентивных таблеток с домперидоном в течение 2 мес. Рекомендуется проведение дальнейших дополнительных исследований таблеток.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Нікіфорова Я. В. Роль і місце домперидону в сучасній практиці лікарів. Огляд можливостей вибору на сучасному етапі. *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 6 (116). С. 34–42.
2. Герасимова О. О., Яковлева Л. В., Крикун В. В. Стимулятори перистальтики: аналіз споживання в різних країнах світу. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*, № 1 (61). 2020. С. 67-73
3. Палій І. Г., Чернова І. В. Підхід до лікування синдрому диспепсії, який ґрунтується на патогенезі: місце прокінетиків. *Сучасна гастроентерологія*. № 6 (92). 2016. С. 76-82
4. Bustamante-Bernal M., Wani P., McCallum R.W. Domperidone: Everything a gastroenterologist needs to know. *Pract. Gastroenterol.* 2015. P. 16–39.
5. Health Canada. Summary Safety Review — Domperidone. Serious abnormal heart rhythms and sudden death (cardiac arrest). For health professionals; Available from: <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hcsc/2015/43423a-eng.php>.
6. Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting / Ortiz A., et al. *Am. J. Med.—Sci.—* 2015.— Vol. 349(5). P. 421–424.
7. Domperidone to treat symptoms of gastroparesis: benefits and side effects from a large single-center cohort / Schey R., et al. *Gastroenterol.* 2016. Vol. 150. N 4. P. 127-311.
8. Демчук М. Б., Дарзулі Н. П., Грошовий Т. А., Демчук С. В. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 20. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 4. С. 82–88.

9. Демчук М. Б., Дарзулі Н. П., Грошовий Т. А., Демчук С. В.. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 4. С. 103-111
10. Державний реєстр лікарських засобів України: Інформаційний фон. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>. (дата звернення: 05.11.2023)
11. Довідник «Компендіум-2020 – лікарські препарати» / Під ред. В.М. Коваленко. – К.: Моріон, 2020. URL <https://compendium.com.ua/uk/atc/A13A/> (дата звернення: 05.11.2023)
12. Таблетки. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2123/tabletki> (дата звернення: 10.11.2023)
13. Formulation and evaluation of gastroretentive tablets of antiulcer drug. V. Yadav, P. Jadhav, P. Salunkhe et al. *Asian J Pharm Clin Res*, Vol. 9, Issue 6. 2016. P. 48-52
14. Shevchenko A. O., Soldatov D. P. Factors which affect the development of the floating tablets technology. *Zbornyk-tezysov-topical-issues-of-new-drugs*. 2015. P. 229
15. Могилюк В. В., Давтян Л. Л. Вплив типу наповнювача на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду з матричних таблеток. *Фармацевтична технологія*. 2015. № 4. С. 16-23
16. Review on gastroretentive drug delivery system / A. Badoni I, A. Ojha, G. Gnanarajan et al. *The pharma innovation*. 2012. Vol.1, № 8. P. 32–42.
17. Gastroretentive drug delivery systems: A review of formulation approaches / P. Rathee, M. Jain, S. Rathee [et al.] *The pharma innovation*. 2012. Vol.1, № 8. P. 79–107.
18. Aqther A., Kumar B. P., Basha P. Formulation and in-vitro evaluation of ornidazole gastroretentive tablets by using low density swellable polymers. / *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*. 2013. № 1 (5). P. 597–601.

19. Swetha S. A., Ravi T. A., Gowda D. V. Comprehensive review on gastroretentive drug delivery systems. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2012. Vol. 3 (3). P. 1285–1293
20. Formulation and evaluation of sitagliptin phosphate gastroretentive tablets / K. K. Brahmandam, S. Kothamasu, A. Makineni [et al.]. *Carib. J. Sci. Tech*. 2014. Vol. 2. P. 270–281.
21. Gastroretentive drug delivery system of a lipid lowering agent. D. Krishnarajan, N. S. Kumar, R. Yadav / *International Current Pharmaceutical Journal*. 2013. № 2(9). P. 152–155
22. Omray L. K. Design of gastroretentive drug delivery system of diltiazem hydrochloride. *International Journal of Pharma Sciences and Research*. 2014. Vol 5., № 2. P. 16–19
23. Saikh M. Athar Alli Developing gastro retentive tablets: prospective planning. *Inter. J. of Pharmacotherapy*. 2014. № 4(1). P. 36–42.
24. Ghugarkar P. Advances in gastroretentive drug delivery system: a review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 4, Issue 07. P. 512–521.
25. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
26. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
27. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

28. Аеросил. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2648/aerosil> (дата звернення: 28.11.2023)

29. Магнію стеариновокислий. Фармацевтична енциклопедія URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1293/magnij-stearat> (дата звернення: 29.11.2023 р.)

30. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] - Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. - 632 с. : іл. - (Серія "Національний підручник").

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
NATIONAL ACADEMY OF HIGHER EDUCATION SCIENCES OF UKRAINE
DEPARTMENT OF TECHNOLOGIES OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Х МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ТЕХНОЛОГІЇ»

присвячена 60-річчю з дня народження
доктора фармацевтичних наук,
професора Гладуха Євгенія Володимировича

X INTERNATIONAL SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE
«MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY»

dedicated to the 60th anniversary of the birth of
Doctor of Pharmaceutical Sciences,
Professor Gladukh Ievgenii Volodymyrovych

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ
COLLECTION OF SCIENTIFIC WORKS

ХАРКІВ
KHARKIV
2023

«Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (10-11 травня 2023 р., м. Харків)

РОЗРОБКА СКЛАДУ ГАСТРОРЕТЕНТИВНИХ ТАБЛЕТОК З ДОМПЕРИДОНОМ

Аім Джаджа Ю., Січкара А.А., Манський О.А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Вступ. Гастроретентивні лікарські форми з уповільненим вивільненням мають значні терапевтичні переваги. Після перорального введення такі лікарські форми утримуються в шлунку і вивільняють діючу речовину довгий час, щоб речовина могла безперервно надходити до місць абсорбції у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Серед форм створення гастроретентивних таблеток виявляється перспективною матрична форма, що може плавати в рідкому або напіврідкому вмісті шлунку [1].

Складовою терапії поширених на сьогодні хронічних захворювань органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є призначення препаратів, котрі нормалізують перистальтичну активність. Домперидон є антагоністом рецептора дофаміну (D_2), який використовується як прокінетичний та протиблювотний препарат для дорослих у рекомендованій дозі 1 таблетка (10 мг) тричі на добу [2]. Домперидон швидко всмоктується зі шлунка та верхніх відділів ШКТ шляхом активного транспорту після перорального прийому і має небагато побічних ефектів. Короткий біологічний період напіврозпаду препарату (7 годин) показує можливість розробки препарату з пролонгованим вивільненням.

Мета дослідження є розробка складу лікарського засобу з домперидоном у формі гастроретентивних таблеток.

Методи дослідження. Фармако-технологічні випробування одержаних таблеток проводили із застосуванням методів відповідно до вимог Державної фармакопеї України 2.0.

Основні результати. При розробці гастроретентивних таблеток для створення матричної основи застосовували гідроксипропілметилцелюлозу різних марок, що має властивість набухати у воді. Також до складу вносили бікарбонат натрію, який при контакті з кислим середовищем шлунку генерує вуглекислий газ, що розширюється, залишаючись в полімерній матриці, і надає плавучості таблетці. Як ковзну речовину використовували Аеросил 200, як змащувальну речовину – магнію стеарат. Домперидон змішували з допоміжними речовинами і пресували в таблетки.

Висновки. На основі фармако-технологічних досліджень розроблено склад лікарського засобу з домперидоном у формі гастроретентивних таблеток.

Список літератури

1. Демчук М. Б., Дарзулі Н. П., Грошовий Т. А., Демчук С. В. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 20. *Фармацевтичний часопис*. 2015. №4. С. 82–88.
2. Нікіфорова Я.В. Роль і місце домперидону в сучасній практиці лікарів. Огляд можливостей вибору на сучасному етапі. *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 6 (116). С. 34–42.

ЗМІСТ

СОНЯШНИКОВИЙ ВІСК ЯК СУЧАСНА АЛЬТЕРНАТИВА У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ВИРОБНИЦТВІ Гапонюк С.С., Федоровська М. І.	5
ОПРАЦЮВАННЯ ЕМУЛЬСІЙНИХ ОСНОВ ДЛЯ РОЗРОБЛЕННЯ РАНОЗАЖИВЛЯЮЧИХ КРЕМІВ Гудзь Н. І., Харчук С. Ю., Чемодурова Н. Є., Фегер М. А., Туркіна В. А.	7
ВПЛИВ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ТЕКУЧІСТЬ МАСИ ДЛЯ ТАБЛЕТУВАННЯ, ЩО МІСТИТЬ ПАРАЦЕТАМОЛ ТА ТІОТРИАЗОЛІН Н. Хомини, Т. Groшовий, М. Васенда	9
ДИЗАЙН ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ ОТРИМАННІ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ЕКСТРАКЦІЙНИХ СУБСТАНЦІЙ ТА ПРЕПАРАТИВ Шмалько О. О., Вишневська Л. І.	10
ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ СУПОЗИТОРІЇВ ЗА СТАТТЕЮ «2.9.2. РОЗПАДАННЯ СУПОЗИТОРІЇВ ТА ПЕСАРІЇВ» Котенко О.М.	15
SELECTION OF EXCIPIENTS AND STUDY OF THEIR INFLUENCE ON QUALITY INDICATORS OF TABLETS WITH DRY EXTRACT OF CLOVER AND CALENDULA Eluzzani Ibtissam, Halyna Slipchenko	16
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ МЕЛІСИ Малярчук І.С., Сліпченко Г.Д.	18
ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ ВИДАЛЕННЯ ЗУБА Філіпська А.М., Телятник І.В., Білоус С.Б., Філіпський А.В.	19
РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕМОСТАТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ У ВИГЛЯДІ ОРОДИСПЕРСНИХ ТАБЛЕТОК Амр Я., Січкара А.А., Сайко І.В.	21
РОЗРОБКА СКЛАДУ ГАСТРОРЕТЕНТИВНИХ ТАБЛЕТОК З ДОМПЕРИДОНОМ Аіт Джаджа Ю., Січкара А.А., Манський О.А.	22
РОЗРОБКА СКЛАДУ КАПСУЛ З ЕКСТРАКТАМИ ПЛОДІВ ГЛОДУ І ЕХІНАЦЕЇ Аббад І., Січкара А.А., Сайко І.В.	23
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПОЛУЧЕНИЯ «ШИПУЧИХ» ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ ШИПОВНИКА КОРИЧНОГО Баяндосова А.А , Рахымбаев Н.А	24
МЕТОДОЛОГІЯ МАТЕМАТИЧНОГО ПЛАНУВАННЯ У РОЗРОБЦІ ТАБЛЕТОК МАТЕРИНКИ ЗВИЧАЙНОЇ Чернецька С.Б., Белей Н. М., Васенда М. М., Бердей І. І.	26
TECHNOLOGY OF ANTIBACTERIAL THERAPEUTIC DRESSINGS WITH PROPOLIS AND SALVIA OFFICINALIS EXTRACTS Hrubnyk I., Yudina Yu., Demchenko I.	27

ПРИЛОЖЕНИЕ Б



National University of Pharmacy
Національний фармацевтичний
університет

Department of Technologies of
Pharmaceutical preparations
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів

CERTIFICATE № 066

СЕРТИФІКАТ

This is to certify that
Цим засвідчується, що

Аїт Джаджа Юссеф

has participated in the X International Scientific-Practical Conference
брав(ла) участь у X Міжнародній науково-практичній конференції

"MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY"
«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ»

dedicated to the 60th anniversary of the birth of Doctor of Pharmaceutical Sciences,
присвяченій 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук,
професора Гладуха Євгенія Володимировича

May 10-11, 2023, Kharkiv, Ukraine
10-11 травня 2023 року, Харків, Україна

Rector of the NUPh, prof.
Ректор НФаУ, проф.

**Head of the Department of
Technologies of Pharmaceutical
preparations, prof.**
Завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів, проф.



Alla KOTVITSKA
Алла КОТВИЦЬКА

Oleksandr KUKHTENKO

Олександр КУХТЕНКО

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра технологий фармацевтических препаратов

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
технологий фармацевтических
препаратов

Александр КУХТЕНКО
« » _____ 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Юссеф АИТ ДЖАДЖА

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава гастроретентивных таблеток с домперидоном»,
руководитель квалификационной работы: Антонина СИЧКАРЬ, к. фарм. н., доцент
утвержденный приказом НФаУ «06» февраля 2023 року № 35 _____
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: Обосновать состав гастроретентивных с домперидоном _____
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): введение, обзор литературы, объекты и методы исследований, экспериментальная часть.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
10 таблиц, 4 рисунка. _____

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Антонина СИЧКАРЬ, доцент заведения высшего образования кафедры технологий фармацевтических препаратов	20.05.2022	20.05.2022
2	Антонина СИЧКАРЬ, доцент заведения высшего образования кафедры технологий фармацевтических препаратов	21.01.2023	21.01.2023
3	Антонина СИЧКАРЬ, доцент заведения высшего образования кафедры технологий фармацевтических препаратов	18.02.2023	18.02.2023

7. Дата выдачи задания: _____ 202__ г. _____

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ п/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Обзор литературы и планирование эксперимента	Сентябрь-декабрь	выполнено
2	Проведение эксперимента	Январь-февраль	выполнено
3	Оформление результатов	Март	выполнено
4	Предоставление в ЭК	Апрель	выполнено

Соискатель высшего образования _____ Юссеф АИТ ДЖАДЖА

Руководитель квалификационной работы _____ Антонина СИЧКАРЬ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи	
• по кафедрі технологій фармацевтичних препаратів				
Аїт Джаджа Юсеф	Розробка складу гастроретентивних таблеток з домперидоном	Development of the composition of gastroretentive tablets with domperidone	доцент Січкач А.А.	доцент Криклива І.О.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 114042 від « 25 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Аїт Джаджа Юсеф, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу гастроретентивних таблеток з домперидоном / Development of the composition of gastroretentive tablets with domperidone», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

24%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Юссеф АИТ ДЖАДЖА

на тему: «Разработка состава гастроретентивных таблеток с домперидоном»

Актуальность темы. Расширение номенклатуры прокинетических и противорвотных препаратов, разработка состава эффективных лекарственных средств в виде усовершенствованных лекарственных форм являются актуальными задачами фармацевтической науки и практики. Одним из лекарственных средств, представляющих интерес для создания на его основе лекарственных препаратов, нормализующих перистальтическую активность, является домперидон. На фармацевтическом рынке Украины отсутствуют гастроретентивные таблетки с домперидоном.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. В ходе экспериментальных исследований по обоснованию состава гастроретентивных таблеток на основе домперидона, было исследовано влияние вида вспомогательных веществ и их концентрации на показатели качества готового продукта.

Оценка работы. Работа выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне с использованием современных методов исследований. Квалификационная работа оформлена с соблюдением норм и правил, установленных в НФаУ.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа рекомендуется к защите в Экзаменационной комиссии НФаУ, а ее исполнитель заслуживает высокой положительной оценки.

Научный руководитель _____

Антонина СИЧКАРЬ

«___» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Юссеф АИТ ДЖАДЖА

на тему: «Разработка состава гастроретентивных таблеток с домперидоном»

Актуальность темы. Данная квалификационная работа посвящена важной проблеме – разработке состава нового лекарственного средства в форме гастроретентивных таблеток для терапии хронических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Учитывая современное состояние препаратов для лечения данных заболеваний на фармацевтическом рынке Украины, разработка и внедрение в производство нового препарата на основе эффективного лекарственного средства, нормализующего перистальтическую активность – домперидона – является актуальной.

Теоретический уровень работы. Квалификационная работа выполнена на высоком теоретическом и практическом уровне с применением современных методов исследования при разработке состава твердых лекарственных форм и экспериментально обоснована.

Предложения автора по теме исследования. Соискателем высшего образования предложен состав гастроретентивных таблеток домперидона. Также предложено получать таблетки прямым прессованием с использованием полимера гидроксипропилметилцеллюлозы TYLOPUR Xtend Nutra 15T.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. В работе представлены детальные экспериментальные исследования по обоснованию разрабатываемого состава таблеток. Исследовано влияние состава таблеток на параметры качества получаемого препарата. Результаты экспериментальных исследований, представленных в работе, могут быть

использованы для дальнейших исследований гастроретентивных таблеток домперидона с целью внедрения нового лекарственного средства в промышленное производство.

Недостатки работы. В работе встречаются единичные неудачные изречения.

Общий вывод и оценка работы. В целом квалификационная работа выполнена на высоком уровне, с логическим изложением материала и обсуждением, оформление работы отвечает требованиям НФаУ к выпускным квалификационным работам, и рекомендуется к защите в ЭК НФаУ.

Рецензент

доц. Ирина КРИКЛИВАЯ

«___» апреля 2023 г.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 10 від 24 квітня 2023 року**

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкара А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкара А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу гастроретентивних таблеток з домперидоном»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фм18(5,0д)і-12 групи НФаУ 2023 року випуску Юссеф АІТ ДЖАДЖА
(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Антоніна СІЧКАР
Рецензент к.фарм.н., доц. Ірина КРИКЛИВА

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фм18(5,0д)і-12 групи Юссеф АІТ ДЖАДЖА
(ім'я, прізвище)

на тему: «Розробка складу гастроретентивних таблеток з домперидоном»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Юссеф АІТ ДЖАДЖА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу гастроретентивних таблеток з домперидоном»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Юссеф АІТ ДЖАДЖА виконав кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт та може бути рекомендована до захисту у Екзаменаційній комісії НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Антоніна СІЧКАР

«__» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Юссеф АІТ ДЖАДЖА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«24» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ___ » _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / _____ /