

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра заводской технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему: **«ВЫБОР СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МАТРИЧНЫХ
ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ ИМБИРЯ»**

Выполнила: соискатель высшего образования
группы Фм18 (4,10д)і-14
специальности 226 Фармация, промышленная
фармация образовательной программы Фармация
Дживерзат АДИЛОВА

Руководитель: доцент учреждения высшего
образования кафедры заводской технологии
лекарств, к. фарм. н., доцент
Лариса ХОХЛОВА

Рецензент: доцент учреждения высшего образования
кафедры технологий фармацевтических препаратов,
к. фарм. н., доцент
Нина НИКОЛАЙЧУК

Харьков-2023 год

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа содержит 55 страниц, 5 таблиц, 10 рисунков, список литературы из 67 наименований.

Работа посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию необходимости разработки состава и технологии матричных таблеток с экстрактом имбиря. Обоснована методология исследований, состав вспомогательных веществ, разработана технология таблеток в соответствии с требованиями ГФУ.

Ключевые слова: матричные таблетки, экстракт имбиря лекарственного, противовоспалительное и болеутоляющее действие, состав, влажная грануляция, технология.

ANNOTATION

Qualification work contains 55 pages, 5 tables, 10 figures, bibliography of 67 titles.

The thesis is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the need to develop the composition and technology of matrix tablets with extract of ginger.

The research methodology, the composition of excipients are substantiated, the technology is developed and the responsibility of matrix tablets to the requirements of SPU is proved.

Key words: matrix tablets, extract of ginger, anti-inflammatory action and analgesic effect, composition, wet granulation, technology.

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных обозначений.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
РАЗДЕЛ 1 ЦЕЛИ И ЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ (ПРОЛОНГИРОВАННЫМ) ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ АКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИМБИРЯ В СОСТАВЕ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Характеристика лекарственных средств перорального применения с модифицированным высвобождением АФИ.....	9
1.2 Матричные таблетки. Вспомогательные вещества для их получения.....	12
1.3 Способы получения таблеток с матричной структурой.....	15
1.4 Использование имбиря лекарственного в медицине и фармации.....	18
Выводы к разделу 1.....	29
РАЗДЕЛ 2 ОБОСНОВАНИЕ ОБЩЕЙ КОНЦЕПЦИИ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 Выбор общей методологии исследований.....	30
2.2 Объекты исследований.....	32
2.3 Методы исследования.....	34
Выводы к разделу 2.....	36
РАЗДЕЛ 3 РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК СЭИЛ.....	37
3.1 Теоретическое обоснование выбора вспомогательных веществ в составе матричных таблеток.....	

3.2	Влияние увлажнителя на фракционный состав гранулятов.....	38
3.3	Влияние количества матрицеобразователя на технологические характеристики гранулятов.....	39
3.4	Зависимость высвобождения СИЭЛ из таблеток от вида и количества матрицеобразователя.....	41
3.5	Разработка технологической схемы производства матричных таблеток СИЭЛ и определение их качества согласно ГФУ.....	44
	Выводы к разделу 3.....	46
	ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	47
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	49
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	56

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

НА КМЦ	– натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы
БАВ	– биологически активные вещества
ВВ	– вспомогательное вещество
ГФУ	– Государственная фармакопея Украины
КМЦ	– карбоксиметилцеллюлоза
ЛВ	– лекарственное вещество
ЛС	– лекарственное средство
ЛФ	– лекарственная форма
МКЦ	– микрокристаллическая целлюлоза
МЦ	– метилцеллюлоза
ОПМЦ	– оксипропилметилцеллюлоза
ОЭЦ	– оксиэтилцеллюлоза
ПВП	– поливинилпирролидон
ПВС	– поливиниловый спирт
СЭИЛ	– сухой экстракт имбиря лекарственного

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Важным направлением исследований в современной фармацевтической технологии является повышение эффективности и безопасности лекарственных препаратов, содержащих как новые, так и доказавшие свою фармакологическую активность фармацевтические субстанции. Один из путей решения данной задачи заключается в разработке препаратов с модифицированным высвобождением. На сегодня наиболее распространенными среди препаратов для парентерального применения являются таблетки. Возможный способ обеспечения модифицированного, а именно пролонгированного высвобождения активной субстанции из таблеток заключается в придании им матричной структуры, представляющей собой каркас, в котором равномерно распределена фармацевтическая субстанция.

В фармакотерапии многих заболеваний важное место занимают лекарственные средства (ЛС) растительного происхождения. Имбирь лекарственный является универсальным растением, представленным на фармацевтическом рынке Украины в составе препаратов для лечения заболеваний органов пищеварения, дыхания, противорвотного средства и др. Фармакологическую активность растения обеспечивают главные компоненты его химического состава – фенольные соединения, основными из которых являются гингеролы и шогаолы. Имбирь лекарственный применяют как противовоспалительное средство при хронических заболеваниях костно-мышечной системы, требующих длительной терапии. Таким образом, разработка матричных таблеток с сухим экстрактом имбиря лекарственного пролонгированного высвобождения является актуальной задачей отечественной фармации.

Цель и задания. Теоретическое обоснование и экспериментальная разработка рационального состава и технологии матричных таблеток

модифицированного пролонгированного действия с сухим экстрактом имбиря лекарственного.

Реализация этой цели требовала выполнения следующих задач:

– провести обзор научных публикаций по основным методам повышения биодоступности труднорастворимых активных фармацевтических субстанций и характеристике матричных лекарственных форм (ЛФ) для создания пролонгированных препаратов;

– на основании проведенного анализа обобщить литературные данные об ассортименте препаратов и диетических добавок (ДД) на фармацевтическом рынке Украины и определить аспекты использования сухого экстракта имбиря лекарственного для разработки на его основе матричных таблеток противовоспалительного действия для лечения заболеваний костно-мышечной системы;

– обосновать выбор матрицеобразующих вспомогательных веществ и разработать рациональный состав таблеток с сухим экстрактом имбиря лекарственного;

– разработать технологию и определить основные показатели качества экспериментального образца предлагаемого препарата;

– составить технологическую схему производства матричных таблеток в соответствии с разработанной технологией.

Объекты исследования. Сухой экстракт имбиря лекарственного, вспомогательные вещества в составе матричных таблеток: пролонгаторы-матрицеобразователи, солюбилизаторы, гранулирующие агенты (связующие вещества), антифрикционные вещества; модельные образцы гранулятов и таблеток.

Предмет исследования. Разработка состава и технологии матричных таблеток противовоспалительного действия с густым экстрактом имбиря лекарственного для лечения заболеваний костно-мышечной системы.

Методы исследования. Для выполнения экспериментальной части работы использовали следующие методы исследования: информационно-

аналитический (анализ номенклатуры препаратов и диетических добавок с сухим экстрактом имбиря лекарственного на отечественном фармацевтическом рынке), органолептические (цвет, однородность, дисперсность экспериментальных образцов гранулята и таблеток); физико-механические, фармако-технологические, физико-химические методы анализа БАВ экстракта имбиря; методы статистической обработки экспериментальных результатов.

Апробация результатов исследования и публикации. Фрагменты квалификационной работы освещены в публикации:

Адилова Д., Хохлова Л.М. До питання створення матричних таблеток з екстрактом імбирю. Мат. III міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф. «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (24 березня 2023 р., м. Харків). – Електрон. дані. – Х. : НФаУ, 2023. С. 102-103.

Структура и объем квалификационной работы. Квалификационная работа изложена на 55 страницах печатного текста и состоит из следующих структурных элементов: введение, обзор литературы (раздел 1), экспериментальной части (разделы 2-3), общих выводов, списка использованной литературы, содержащей 67 источников, из которых 28 – иностранные. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 10 рисунками.

РАЗДЕЛ 1
ЦЕЛИ И ЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С
МОДИФИЦИРОВАННЫМ (ПРОЛОНГИРОВАННЫМ)
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ АКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИМБИРЯ В СОСТАВЕ
МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Характеристика лекарственных средств перорального применения с модифицированным высвобождением АФИ

Значительная часть лекарственных препаратов на современном фармацевтическом рынке представлены в виде таблеток. Одной из задач современной фармацевтической технологии является разработка пероральных таблетированных лекарственных препаратов (ЛП) с модифицированным высвобождением фармацевтических субстанций (ФС), клиническая эффективность которых доказана [26]. Данный подход позволяет повысить комплаентность лечения пациентов, и, следовательно, оптимизировать проведение фармакотерапии за счет снижения колебаний концентрации лекарственных веществ в крови, частоты приема ЛП и вероятности развития побочных эффектов. К тому же, получение ЛП с такими свойствами является экономически целесообразным, способствует расширению ассортимента лекарственных препаратов, а также сохранению привлекательности дальнейшего использования ФС с потребительской и коммерческой точек зрения за счет повышения эффективности и безопасности лекарственных препаратов на их основе [26, 48].

Модифицированное высвобождение отличается по скорости, месту, длительности от традиционного [26], а по степени управления процессом подразделяется на пролонгированное, замедленное (отсроченное),

пульсирующее (последовательное). Отдельно выделяют контролируемое высвобождение, характеризующееся постоянной, запрограммированной скоростью, как правило, соответствующей кинетике нулевого, первого или другого порядка. На контролируемое высвобождение мало или практически не влияют такие внешние факторы, как рН среды, ферментативная активность, прием пищи. При несоответствии данным параметрам процесс высвобождения относят к пролонгированному [26, 58].

Лекарственные препараты с пролонгированным высвобождением обеспечивают длительное, постепенное и равномерное высвобождение действующего вещества, что предотвращает появление его пиковых концентраций в крови, которые типичны для лекарственных препаратов с немедленным высвобождением. [26].

Пульсирующее (прерывистое) высвобождение характеризуется определенной локализацией процесса, детерминированным временем и количеством высвобождающегося действующего вещества, что в случае таблетированных пероральных лекарственных форм (ЛФ) достигается посредством нанесения разрушающейся или растворимой оболочки, содержащей часть или целую дозу лекарственного вещества. Это способствует дифференциации высвобождения дозы в желудке и кишечнике, которая улучшает терапевтическую эффективность ЛП за счет одновременного уменьшения побочных эффектов, чрезмерно долгого или нежелательного воздействия лекарственных веществ на организм [26].

Использование систем замедленного высвобождения позволяет отсрочить время начала высвобождения, а в ЛФ для перорального применения также предотвращает действующее вещество от деградации в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) при низких значениях рН желудочного сока или защищает от раздражения ФС слизистую оболочку. Замедление высвобождения осуществляется за счет нанесения кислотоустойчивых (гастрорезистентных) покрытий, которые растворимы в среде кишечника [26].

Как правило, для обеспечения модифицированного, а именно пролонгированного высвобождения действующего вещества из пероральных ЛП, в частности, таблеток, используют таблетки с резервуарной или матричной структурой [26].

Таблетки резервуарного типа состоят из покрытого полимерной оболочкой (мембраной) ядра, в качестве которого могут выступать единичные ЛФ (таблетки, капсулы) или множество микроформ, образующих конечную форму (пеллеты, микрокапсулы и т.д.) [26]. Скорость высвобождения ФС из резервуара зависит от концентрации, размера частиц полимера, а также толщины мембраны. [26, 67].

Таблетки на основе матричной структуры представляют собой твердые лекарственные формы, в которых лекарственное вещество гомогенно равномерно распределено в структуре гидрофильного или гидрофобного сетчатого каркаса, выступающего в качестве барьера, пролонгирующего высвобождение действующего начала [26, 42, 64].

Преимуществами таблеток с матричной структурой являются доступность производства, использование меньшего количества ФС, способность обеспечивать достижение терапевтической концентрации действующего вещества и поддерживать ее в течение длительного времени, повышать переносимость препарата пациентами, улучшать биодоступность и т.д. [26].

Характерной особенностью таблеток на основе матриц является универсальность их структуры, которая позволяет вводить в них ФС различной природы, что регулируется подбором соответствующего вещества-матрицеобразователя [26, 45]. По физико-химическим свойствам используемых матрицеобразующих веществ матрицы классифицируют на гидрофильные и гидрофобные. В особый класс можно выделить амфифильные матрицы, структурную основу которых составляют амфифильные матрицеобразователи, способные к формированию

самоорганизующихся, самодиспергующихся систем в растворах. Выделяют инертные (полимерные) и неорганические матрицы [26].

По степени деградируемости матрицы разделяют на:

- биodeградируемые (разрушающиеся или подвергающиеся эрозии под воздействием ферментов ЖКТ или неферментативным путем на олигомеры или мономеры, которые могут быть экскретированы или метаболизированы);
- небиodeградируемые (при попадании в организм не подвергаются превращениям и выделяются в неизменном виде) [26].

Матрицы также классифицируют по типу:

- используемых вспомогательных веществ (природные, полусинтетические и синтетические);
- пористости (макропористые, микропористые и непористые системы;
- применения (пероральные, инъекционные, трансдермальные, ректальные);
- механизма высвобождения лекарственного вещества (диффузионные, эродируемые и смешанные) [26, 56, 62].

К пероральным матрицам выдвигаются следующие требования:

- матрицеобразующие вещества должны полностью выводиться из организма и/или быть биodeградируемыми;
- матрица должна обеспечивать надлежащую кинетику высвобождения в течение необходимого временного диапазона и предотвращать колебания концентрации лекарственного вещества.

1.2 Матричные таблетки. Вспомогательные вещества для их получения

Вспомогательные вещества, образующие гидрофильную матрицу относятся к группе гелеобразующих полимеров-гидроколлоидов. Наиболее широко для получения таблеток используют производные целлюлозы, природные полисахариды – камеди (ксантановая, гуаровая, аравийская,

пектины, альгиновая кислота и ее натриевая соль и др.), синтетические полимеры – карбополы и полиэтиленоксид [26]. Способность полимеров-матрицеобразователей к набуханию или растворению в водной среде определяется химической структурой, гибкостью макромолекул, молекулярной массой (степенью полимеризации), наличием сшивок между полимерными цепями и их частотой.

После попадания в водную среду таблетки на основе гидрофильных матриц набухают, что приводит к формированию геля, ограничивающего высвобождение ФС [26]. Во время набухания диффузия воды в гидрофильную матрицу разделяет ее на области: набухшей матрицы (гель), со временем подвергающейся эрозии; набухающей матрицы; сухое ядро. С течением времени матрица подвергается эрозии вследствие перехода матрицеобразователя в раствор [26, 63]. Наличие гелевого слоя также обеспечивает мукоадгезивные свойства матрицы.

Высвобождение из подобных матриц осуществляется поэтапно. Сначала происходит растворение частиц ФС с поверхности таблетки. По мере проникновения растворителя в матрицу, протекает растворение ФС и ее диффузия через гелевую матрицу и сформированные в ней микропоры [26]. Легко растворимые ФС высвобождаются с помощью диффузии, в то время как умеренно и мало растворимые – путем эрозии (вымывания твердых частиц). Водорастворимые ФС могут выступать в качестве порообразователей и ускоряют высвобождение. Гидрофильные матрицы часто используют для обеспечения пролонгированного высвобождения мало или умеренно растворимых в воде ФС.

Гидрофобные матрицы представляют собой каркас, образованный нерастворимыми в водных средах матрицеобразователями [26, 44, 54]. По происхождению матрицеобразователей гидрофобные матрицы можно подразделить на липидные и полимерные. Липидные матрицы получают из жирных восков (карнаубский воск), жирных кислот и спиртов (стеариновая кислота, бегеновая кислота, цетиловый спирт и триглицериды), и схожих по

природе веществ полиоксиглицеридов – стеароилполиоксиглицериды (Gelucire). Микроканалы формируются внутри матрицы и на ее поверхности, таким образом, увеличивая ее пористость [26, 54]. Усиление пористости как гидрофильных, так и гидрофобных матриц достигается за счет введения дезинтегрантов (разрыхляющих) и водорастворимых веществ-порообразователей [26].

Применение липидных и полимерных матриц наиболее обосновано для пролонгированного высвобождения легко растворимых и растворимых в воде ФС.

Способность матрицы обеспечивать пролонгированное высвобождение зависит от физико-химических свойств используемых матрицеобразователей, а также других вспомогательных веществ, необходимых для получения таблеток.

Одним из широко применяемых в качестве гидрофильного матрицеобразователя полимеров является гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) – неионный простой эфир целлюлозы. Гидратация ГПМЦ происходит быстро, что приводит к образованию гелевого слоя. Так как вязкость ГПМЦ практически не изменяется в широком диапазоне pH, а в сильно кислых или щелочных средах медленно уменьшается, то целостность матричной структуры сохраняется в течение длительного времени [26, 41]. В качестве гидрофильных матрицеобразователей также могут выступать и другие производные целлюлозы – гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза марок высокой вязкости [26, 66].

В качестве гидрофильных матрицеобразователей применяют карбополы – редкосшитые полимеры акриловой кислоты с эфирами сахаров или полиспиртов (Carbopol® 974P NF, Carbopol® 971P NF, Carbopol® 71G NF от Lubrizol, США). Наличие анионных групп обуславливает pH-зависимый характер высвобождения ФС из таких матриц. При низких pH карбополы не набухают, но с увеличением pH происходит их набухание и

образование геля, замедляющего высвобождение. Карбополы могут улучшать растворимость слабых оснований в нейтральных или щелочных средах. Применяются для получения мукоадгезивных и жевательных таблеток с помощью прямого прессования, экструзии, сферонизации, в качестве связующего во влажной грануляции и покрытия для нанесения оболочки [26].

В состав таблеток также вводят наполнители, связующие, разрыхлители, скользящие и смазывающие вспомогательные вещества. Тип и содержание наполнителя значительно влияют на скорость высвобождения ФС из них. Водорастворимые наполнители (лактоза) способствуют ускорению высвобождения, в то время как не растворимые в воде (микросталлическая целлюлоза или кальция дифосфат) его замедляют [26]. Связующие вещества вводят в таблетлируемую смесь для обеспечения необходимой силы сцепления при небольшом усилии прессования при таблетировании. Скользящие (тальк, крахмал, аэросил) вещества улучшают сыпучесть таблетлируемой массы, а смазывающие (магния стеарат, натрия стеарил фумарат, глицерил дибегенат) облегчают выталкивание таблетки из матрицы, предотвращают адгезию и налипание прессуемой смеси на пресс-инструмент [17, 23, 26].

1.3 Способы получения таблеток с матричной структурой

При разработке лекарственных препаратов для обеспечения модифицированного высвобождения прибегают к физическим и физико-химическим, химическим, технологическим методам [26]. Для достижения пролонгированного высвобождения наиболее широко используются физические и физико-химические методы, основанные на процессах набухания матрицеобразователя и диффузии в него растворителя. Набухание также обеспечивает возможность придания таблеткам гастроретентивных (плавающих), мукоадгезивных свойств, способствующих замедлению их

перехода из желудка в кишечник. Такие таблетки часто получают на основе гидрофильных матриц.

Использование феномена набухания гидрофильной матрицы лежит в основе таблеток TIMERX®, которые используют в качестве средства доставки ряда ФС, в том числе малорастворимых и характеризующихся узким терапевтическим диапазоном. Матрица таблетки представляет собой гетеродисперсную смесь полисахаридов ксантановой камеди и камеди бобов рожкового дерева, которые в присутствии водной среды образуют прочный гель, который обеспечивает пролонгированное высвобождение лекарственного вещества с характеристиками, близкими к контролируемому. [26].

Находящиеся внутри сформировавшегося геля матрицы пузырьки воздуха обеспечивают нахождение матрицы на поверхности желудочного сока и придают ей гастроретентивные свойства (плавучесть), так как плотность матрицы становится меньше плотности желудочного сока [26]. В 1999 г. Krogel I. и Vodmeier R. разработали гастроретентивную плавающую систему, которая представляла собой непроницаемый, полый полипропиленовый цилиндр с незамкнутыми концами, в который по обе стороны были помещены две таблетки с матричной структурой на основе ГПМЦ и содержащие хлорфенирамина малеат и ибупрофен. Между таблетками сформировано заполненное воздухом пространство, обеспечивающее плавучесть системы до момента полного растворения одной из таблеток [26]. Китайские ученые Xiaole Qi, Haiyan Chen, Yao Rui и др. создали плавающие таблетки офлоксацина с контролируемым высвобождением в течение 12 ч, состоящие из таблетки-ядра и прессованного покрытия, содержащего газообразующий агент бикарбоната натрия и матрицеобразователя натрия альгината [26, 47]. Образующиеся в результате попадания таблетки в среду желудка пузырьки углекислого газа удерживают ее на поверхности [26, 40, 60]. Для получения плавающих таблеток также используют и полимерные матрицеобразователи. Таблетки,

содержащие Kollidon SR и пропранолола гидрохлорид обладают плавучестью в течение 24 ч, а также пролонгированным высвобождением ФС. Плавучесть регулировали путем подбора усилия прессования, обеспечивающего пористость таблетки 0,25-0,35 [26].

Получение многослойных таблеток дает возможность сочетать несколько действующих веществ, несовместимых по физико-химическим свойствам, пролонгировать их действие, регулировать последовательность всасывания в определенные промежутки времени. Напрессовывание слоев позволяет также разделить несовместимые лекарственные вещества, поместив одно в ядро, а другое – в оболочку.

Одним из успешных примеров получения многослойных таблеток является технология Geomatrix® компании SkyePharma (Швейцария). Таблетка Geomatrix® состоит из гидрофильной матрицы, являющейся ядром системы и содержащей активное вещество, и одной или двух непроницаемых или полупроницаемых полимерных оболочек, выполняющих функцию барьеров. При помещении в водную среду ядро расширяется, а такие барьеры или набухают с образованием геля, или подвергаются эрозии. Наличие оболочек уменьшает поверхность высвобождения ФС, что обеспечивает замедление ее высвобождения. Системы Geomatrix® позволяют достичь одновременного высвобождения из таблетки одной и более ФС с разной скоростью. [26, 57].

Таблетки типа Dome matrix® состоят из модулей, обеспечивающих удобство дозирования, требующуюся кинетику высвобождения ФС. Дизайн таблетки подразумевает встраивание и защелкивание модулей для безопасного приема ЛП пациентом. Модули представляют собой гидрофильные матрицы. Попадание воздуха щель между двумя центральными модулями придает такой системе гастроретентивные свойства [26, 53].

Таблетки типа «таблетка в таблетке» или core-in-cap разработаны в 1980-х гг. Таблетки с подобным дизайном состоят из матрицы-ядра

дисковидной формы, на которое по всей поверхности напрессовано покрытие, напоминающее «шапку» или таблетку. «Таблетка в таблетке» способна обеспечивать кинетику высвобождения, соответствующую нулевому порядку [26].

Одной из технологий получения таблетированных форм является прямое прессование. Преимущество данной технологии заключается в отсутствии необходимости проведения дополнительных технологических этапов. Но, несмотря на это, использование прямого прессования весьма ограничено, так как для обеспечения работы таблеточного пресса таблетлируемая смесь должна обладать оптимальной сыпучестью, прессуемостью, низкой адгезией к пресс-инструменту. Поэтому на практике зачастую прибегают к грануляции.

1.4 Использование имбиря лекарственного в медицине и фармации

Zingiber officinale (имбирь лекарственный) – это многолетнее травянистое растение высотой 0,5-1 м (рис.1.1). Корневища ползучие, узловатые, цилиндрические, бледно-желтого цвета, может присутствовать красноватый оттенок. Размножается путем разрастания корневища [24].



Рисунок 1.1 Имбирь лекарственный

Основными компонентами химического состава корневища имбиря, обеспечивающие его фармакологическую активность, считаются эфирное масло и фенольные соединения – гингеролы и шогаолы.

Эфирное масло составляет 1-4%. В составе имбиря определено более 100 компонентов, основные из которых сесквитерпены (50% от общего количества) – α - и β -зингиберены (рис.1.2), куркумены, β -сесквифеландрен, β -бисаболен, α - и β -фарнезены, зингиберол и другие. В меньшем количестве присутствуют монотерпены, придающие корневищу характерный запах, – гераниол (9%), линалоол (1%), борнеол, гераниаль, гераниацетат, изоборнеол. Эфирное масло, кроме того, содержит альдегиды, спирты, кетоны и алканы. На состав и количество эфирного масла в имбире значительно влияет его место культивирования или произрастания [24].

Фенольные нелетучие вещества, придающие корневищу острый вкус, – гингеролы. Основным из них является 6-гингерол (рис. 1.2), в меньших количествах присутствуют 8-гингерол и 10-гингерол [24].

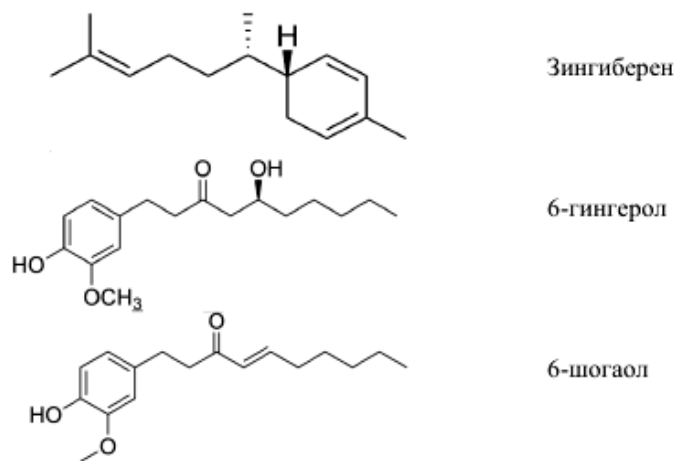


Рисунок 1.2 Структурные формулы зингиберена, 6-гингерола и 6-шогаола

Совокупность фенольных нелетучих соединений с компонентами эфирного масла и другими нелетучими веществами (жирные кислоты) обозначается как маслосмола (oleoresin). Ее количество составляет обычно 3-11%, но иногда может достигать 20%.

Так же в состав корневищ имбиря входят: аминокислоты, белки, протеолитические ферменты, дубильные вещества, липиды (6-8%), стерины, клетчатка, витамины, крахмал (до 50%), слизи, моносахариды, неорганические вещества. Витамины представлены аскорбиновой кислотой, ниацином, тиамином, рибофлавином и в малых количествах ретиноидами и токоферолами [24].

Наиболее широко известным действием корневища имбиря лекарственного является его противорвотный эффект, который приравнивается к эффекту метоклопрамида. Имбирь эффективен при «морской болезни» [24].

Имбирь применяют как противовоспалительное средство при остеоартритах, ревматоидном артрите и мышечных болях. Противовоспалительное действие опосредовано ингибированием ферментов циклооксигеназы ЦОГ-2 и 5-липооксигеназы. При этом имбирь препятствует появлению язв в желудочно-кишечном тракте, так как в отличие от большинства нестероидных противовоспалительных препаратов не ингибирует ЦОГ-1. Помимо этого, имбирь подавляет синтез интерлейкина 1 β и фактора некроза опухоли α , являющимися основными модуляторами процесса разрушения хряща [24].

Богатый химический состав корневищ имбиря определяет множество других фармакологических эффектов:

- устранение болей при первичной дисменорее [24];
- подавление 6-гингеролом воспаления, индуцированного почечными камнями из мононатриевой соли мочевой кислоты, что дает возможность применения имбиря при подагрическом артрите [24];
- антимикробное действие на *Helicobacter pylori*, нормализация выработки муцина и ингибирующая активность на H⁺, K⁺ -АТФазу, за счет которой снижается выработка соляной кислоты париетальными клетками слизистой желудка [24]. Также считается, что входящая в состав имбиря 6-гингесульфоновая кислота обладает антиульцирагенным эффектом [24];

- стимуляция пищеварения, благодаря увеличению выделения слюны, желчи и кишечных ферментов. Имбирь содержит собственные протеолитические ферменты, что способствует перевариванию пищи [24];
- ветрогонный эффект при метеоризме [24];
- снижение артериального давления, агрегации тромбоцитов, содержания глюкозы и холестерина в крови и повышение содержания липопротеинов высокой плотности [24];
- анксиолитический эффект в комбинации с гинкго двулопастным, связанный с антисеротонинергическим действием [24];
- улучшение памяти [24];
- гепатопротекторная активность спиртового экстракта имбиря подобная силимарину [24];
- обезболивающий эффект [24];
- сильный противокашлевый и отхаркивающий эффекты, за которые отвечают гингеролы и шогаолы [24];
- андрогенная и эстрогенная активности [24];
- антимикробная активность 6-, 8-, 10-гингеролов на *Mycobacterium avium* и *M. tuberculosis in vivo* и ряд других грам-положительных и грам-отрицательных бактерий и некоторые грибы [24];
- антиоксидантное действие [24].

В Фармакопее КНР описан жидкий экстракт имбиря (*Extractum Zingiberis Liquidum, Jiang Liujiangao*), который получают с использованием 90% этилового спирта в качестве экстрагента. Экстракт стандартизуют по экстрактивным веществам, растворимым в эфире – не менее 4,5%. Применяется для улучшения пищеварения и в качестве ветрогонного средства в разовой дозе 0,5-2 мл, суточная доза 1,5-6 мл. Из жидкого экстракта готовят настойку (*Tinctura Zingiberis, Jiang Ding*), которая используется с тем же назначением в количестве 2-4 мл (суточная доза 6-12 мл). Кроме того сок имбиря является компонентом множества фармакопейных препаратов КНР [24, 59].

В Фармакопее США имеются монографии на порошок имбиря, капсулы имбиря и настойку имбиря. Порошок имбиря (Powdered Ginger) – тонкоизмельченное высушенное корневище имбиря. Так как порошок может вызвать неприятное ощущение жжения во рту, используют капсулы имбиря (Ginger Capsules) [24].

В Фармакопее Великобритании имеются статьи на концентрированную и разбавленную настойки имбиря (Strong Ginger Tincture (Ginger Essence), Weak Ginger Tincture). Концентрированную настойку имбиря получают на 90% этаноле, а разбавлением в соотношении 2 : 8 (крепкая настойка – 90% этанол) получают разбавленную настойку. Обе настойки стандартизируются по сухому остатку, содержанию этанола и плотности. Концентрированная настойка имбиря входит в состав ароматной кардамоновой настойки (Aromatic Cardamom Tincture) [24, 43].

Проведенный анализ литературных источников показал, что имбирь лекарственный обладает разнообразным фармакологическим действием, которое подкреплено доклиническими исследованиями ученых разных стран [22].

Ассортимент лекарственных средств растительного происхождения и диетических добавок, в составе которых содержится имбирь, представленных на фармацевтическом рынке Украины [22], приведен в табл. 1.1.

Приведенные результаты исследований свидетельствуют, что имбирь лекарственный является универсальным растением и представлен на фармацевтическом рынке Украины в составе препаратов растительного происхождения для лечения заболеваний органов пищеварения, дыхания, для коррекции избыточной массы, снижения позывов тошноты и рвоты и т.д. Но необходимо отметить отсутствие лекарственных препаратов и диетических добавок (ДД) для лечения воспалительных заболеваний мышц и суставов на основе имбиря, что указывает на целесообразность и актуальность их разработки.

Таблица 1.1

Лекарственные средства и ДД, содержащие имбирь лекарственный

Название	Состав	Производитель	Фармакологические свойства
1	2	3	4
Антифронт (капли)	Спиртовые экстракты: имбиря корневищ, солодки корней, мелиссы листьев, чая зеленых листьев, куркумы корневищ	Береш Фарма, Венгрия	Для профилактики и лечения метеотропных реакций, вегетативных нарушений
Антифронт (капсулы)	Сухие экстракты: листья чая мате парагвайского, корневищ имбиря, солодки корней, мелиссы листья, куркумы корневищ	Береш Фарма, Венгрия	Для профилактики и лечения метеотропных реакций, вегетативных нарушений
Вивабон (сироп)	Густые экстракты: пальмы плодов; эмблики лекарственной плодов, зимней вишни корневищ, перца длинного плодов, центеллы азиатской листьев, амомума шиловидного плодов, имбиря лекарственного корневищ, пажитника грецкого семян, василька корней	Хербион Пакистан Прайвет Лимитед, Пакистан	Для поддержания и улучшения функциональной активности организма
Доктор Мом (сироп)	Сухие экстракты: солодки голой, куркумы длинной, имбиря лекарственного, юстиции адатода,	Юник Фармасьютикал	Отхаркивающее средство с муколитическим,

Продолж. табл. 1.1

1	2	3	4
	паслена индийского, девясила рацемоза, перца кубеба, терминалии белерика, алоэ барбадоса и ментол	Лабораториз, Индия	противовоспалительным и отвлекающим действием
Доктор Мом (леденцы)	Сухие экстракты: солодки голой; имбиря лекарственного, эмблики лекарственной и ментола	Юник Фармасьютикал Лабораториз, Индия	Комбинированное отхаркивающее средство растительного происхождения с муколитическим, противовоспалительным действием
Липонорм (таблетки)	Сухие экстракты: гарцинии плодов, грейпфрута плодов, фенхеля обыкновенного семени, померанца Горького плодов, элеутерококка колючего корневищ, фукуса пузырчатого, имбиря аптечного корневищ, черники обыкновенной плодов, гимнемы лесной листьев, чая китайской листьев, аниса обыкновенного, перца красного	Австралиан Фармасьютикал Мануфактурс Пти Лтд, Австралия	Улучшает распределение и ассимиляцию жиров в пищеварительной системе

Продолж. табл. 1.1

1	2	3	4
	однолетнего; витамины С, Н, группы В (В ₁ , В ₂ , В ₆ , В ₁₂), фолиевая кислота, холина битартрат, аминокислоты: аланин, цистеин, глутамин, лизин, тирозин; минералы: меди глюконат, калия йодид, железа фумарат, магния оксид, цинк, хром		
Мараславин (раствор)	Отвар из травы полыни понтийской, травы чабреца, бутонов гвоздичного дерева, плодов черного перца, корневища имбиря	Софарма, Болгария	Антисептическое, дезинфекционное, противовоспалительное, антиаллергическое, вяжущее, местное анестезирующее действие; стимулирует регенерацию
Авиоплант (капсулы)	Порошок корневищ имбиря	Фитофарм Кленка С. А., Польша	Для предотвращения и устранения тошноты и рвоты (морская болезнь) и как средство, облегчающее симптомы диспепсии

Продолж. табл. 1.1

1	2	3	4
Бронхо веда плюс (сироп)	Сухие экстракты: адхатоды васики, базилика священного, миробалана, корицы, саркостемы, мускатного ореха, калотропоса гигантского, имбиря лекарственного, перца черного, коричника китайского, мирта гвоздичного, мускатника душистого, сумаха, перца длинного	Химфармзавод «Красная звезда», Украина	Отхаркивающее средство
<i>Диетические добавки</i>			
Зинаксин с глюкозамином	Глюкозамина сульфат и экстракт имбиря лекарственного	Ferrosan, Украина	Противовоспалительное действие
Бронхомед (сироп)	Сухие экстракты: адхатоды васики; базилика священного; миробалана; корицы; саркостемы; мускатного ореха; калотропоса гигантского; имбиря лекарственного; перца черного; коричника китайского; мирта гвоздичного; мускатника душистого; сумаха; перца длинного	Химфармзавод «Красная звезда», Украина	Противокашлевое действие
Доктор кашель (сироп)	Экстракты: солодки голой, адхатоды сосудистой, базилика священного, имбиря лекарственного, перца длинного, мяты перечной, альбизии Лебек, девясила	Люпин Лимитед, Индия	Противокашлевое действие

Продолж. табл. 1.1

1	2	3	4
	корня, куркумы длинной		
Эктис (таблетки)	Аскорбиновая кислота, бромелаин, инулин, сухой экстракт актинидии китайской, артишока, порошок корневища имбиря, сок клюквы концентрированный	Австралиан Фармасьютикал Мануфактурс Пти Лтд, Австралия	Активатор процессов пищеварения при диспепсических расстройствах
Липомин (таблетки)	Сухие экстракты: листьев зеленого чая, фасоли обыкновенной бобов, черники плодов, винограда семян, джимнема силвестра листьев, померанцев плодов, фенхеля плодов, козлятника лекарственного травы, имбиря корневищ, гидроксицитратный комплекс, хрома пиколинат	Австралиан Фармасьютикал Мануфактурс Пти Лтд, Австралия	Повышенный аппетит; коррекция избыточной массы тела в сочетании с диетотерапией
Трависил (сироп и леденцы)	Сухие экстракты: листья адхатоды васики, плодов перца длинного, плодов перца черного, корневищ имбиря лекарственного, корней солодки, плодов эмблики лекарственной, корневищ куркумы	Плетхико Фармасьютикалз Лимитед, Индия	Противовоспалительное, отхаркивающее и муколитическое действие

1	2	3	4
	длинной, коры акации катечу, семян фенхеля обыкновенного, листьев, семян, корневищ базилика священного, плодов терминалии чебула, плодов терминалии белерики, корневищ калгана китайского, семян, листьев абруса прекаториуса, ментол		
Кофол (сироп)	Сухие экстракты: анациклус пиретринового, перца кубеба, перца черного, имбиря лекарственного, куркумы длинной, перца длинного, клеродендрона серповидного, фиалки душистой, можжевельника обыкновенного, базилика священного, терминалии белерики, паслена желтоплодного, солодки голой, адхатоды сосудистой; аммония хлорида	Чарак Фарма Пвт. Лтд., Индия	Отхаркивающее, противовоспалительное и противомикробное действие
Кофол (леденцы)	Экстракты: солодки голой, имбиря лекарственного, терминалии берелики, куркумы длинной, ментол	Чарак Фарма Пвт. Лтд., Индия	Отхаркивающее, противовоспалительное и противомикробное действие

Выводы к разделу 1

1. Разработка лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением и заданными биофармацевтическими свойствами является одной из важнейших задач фармацевтической технологии. При разработке пероральных препаратов в виде твёрдых лекарственных форм с матричной структурой, выбор типа матрицы и образующих её веществ обусловлены фармакологическими и физико-химическими свойствами активных фармацевтических ингредиентов в составе препарата.

2. Приведены основные характеристики матричных таблеток, как наиболее доступных и перспективных лекарственных форм для создания пролонгированных препаратов. Охарактеризованы способы получения таблеток с матричной структурой.

3. Описан химический состав и фармакологические свойства имбиря лекарственного. Приведен ассортимент лекарственных препаратов и ДД на его основе, представленных на фармацевтическом рынке Украины, что подтверждает перспективность его использования в разработке лекарственного препарата противовоспалительного и обезболивающего действия.

РАЗДЕЛ 2

ОБОСНОВАНИЕ ОБЩЕЙ КОНЦЕПЦИИ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Выбор общей методологии исследований

Одним из основных направлений развития современной фармацевтической промышленности является расширение ассортимента и поиск эффективных и безопасных лекарственных средств, в том числе и растительного происхождения [22]. Как известно, препараты на основе растительных экстрактов имеют преимущества перед синтетическими лекарственными средствами, поскольку малотоксичны, обладают мягким действием и широким спектром фармакологического действия, в частности как тонизирующие, общеукрепляющие лекарственные средства, стимулирующие неспецифическую резистентность организма [22]. Поэтому актуальным является создание новых лекарственных препаратов (ЛП) на основе сухих растительных экстрактов в виде лекарственных форм (ЛФ), удобных для применения и стабильных при хранении.

Самой распространенной традиционной ЛФ являются таблетки, производство которых сейчас составляет 70-80% общего объема ЛП. Это связано с удобством и безопасностью применения, портативностью, низкой стоимостью и простотой производства в промышленных условиях [22]. Поэтому нами была выбрана эта твердая ЛФ, а в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ) предложен сухой экстракт имбиря лекарственного (СЭИЛ).

Целью нашей работы стала разработка состава и технологии матричных таблеток противовоспалительного и обезболивающего действия на основе СЭИЛ.

Особенностью матричных таблеток является то, что пролонгированное действие лекарственных веществ обеспечивается за счет замедленного высвобождения активного вещества, инкорпорированного в матрице. В матричных таблетках вспомогательные вещества образуют непрерывную сетчатую структуру с равномерным распределением в ней лекарственным веществом. Полимерный каркас играет роль регулятора скорости и места высвобождения действующих веществ, находящихся в его структуре [24].

Таблетки, у которых матрица медленно растворяется в ЖКТ, получили название гидрофильных матриц. Для разработки пролонгированных таблеток СЭИЛ, мы изучали возможность применения гидрофильных матрицеобразователей: натрия крахмала гликолята Vivastar®P 3500, гидроксиметилпропилцеллюлозы Metolose® 90SH – 100SR.

Наиболее экономичным способом получения матричных таблеток, как и в случае обычных таблеток, является прямое прессование. Поскольку большинство ФС обладают низкими технологическими свойствами, их гранулируют, гранулы смешивают с матрицеобразующим полимером, количество которого в рецептуре может варьировать от 10% и более, и затем прессуют. Можно гранулировать смесь лекарственного вещества с остальными ингредиентами, включая и матрицеобразующие, однако вода может задерживаться гидрофильными полимерами, их частицы при увлажнении изменяют объем, что влияет на однородность дозирования. [24].

Одними из самых простых и распространенных методов влажного гранулирования является гранулирование продавливанием и агломерацией [24]. Поэтому в работе изучали возможность использования данных методов, так как субстанция сухого экстракта имбиря обладает неудовлетворительными технологическими свойствами.

2.2 Объекты исследований

Сухой экстракт имбиря.

Объектом исследования является стандартизованный сухой экстракт имбиря лекарственного с 5% содержанием гингеролов производства «Медагропром» г. Днепр.

Органолептические характеристики экстракта. Субстанция СЭИЛ представляет собой порошок светло-коричневого цвета (рис. 2.1) с выраженным характерным запахом и острым вкусом.



Рисунок 2.1 Сухой экстракт имбиря

СЭИЛ был получен с использованием в качестве экстрагента этилацетата из корневищ имбиря лекарственного и высушен распылительным способом.

Состав экстракта: экстракт имбиря лекарственного (33-43%), крахмал модифицированный (E1450) (40-50%), мальтодекстрин (10-20%), оксид кремния (E551) (1-3%).

Показатели качества сухого экстракта имбиря, в соответствии со спецификацией:

- содержание гингеролов – не менее 5%;
- сухой остаток – не менее 95%;
- размер частиц: частиц, проходящих через сито с диаметром отверстий 0,84 мм (20 меш) – не менее 100% и частиц, проходящих через сито с диаметром отверстий 0,42 мм (40 меш) – не менее 75%;

- насыпная плотность – не менее 0,4 г/мл;
- тяжелые металлы – соответствует требованиям ДФУ;
- остаточное содержание этилацетата – не более 0,05% [24, 49].

Soluplus®

Производитель: BASF, Германия.

Описание: сыпучие гранулы от белого до желтоватого цвета со слабым характерным запахом. Матричный полимер, состоящий из полиэтиленгликоля 6000, винилкапролактама и винилацетата [46].

Применение: разработан для солубилизации плохо растворимых фармацевтических субстанций. Области применения также включают: наложение ЛВ, покрытие оболочкой нестандартных ЛФ, сухое связующее и вспомогательное вещество для прямого прессования, влажное связующее для грануляции с большим усилием сдвига, эмульгатор [46].

Vivastar® P 1000 / 3500 / 5000

Производитель: JRS PHARMA GmbH & Co. KG

Описание: натрия крахмал гликолят. Белый или почти белый, сыпучий очень гигроскопичный порошок. Супердезинтегрант с высокой скоростью и степенью набухания. Число, стоящее после названия продукта, обозначает вязкость 2%-го водного раствора (мПа·с) [46].

Применение: широко используется в производстве фармацевтических препаратов в качестве дезинтегранта в составе капсул и таблеток. Он обычно используется либо для прямого прессования либо во влажной грануляции. При разработке рецептуры лекарственного средства обычно используется концентрация в диапазоне от 2% до 8%. Оптимальная концентрация составляет около 4% [46].

Metolose® 90SH – 100SR

Производитель: Shin Etsu, Япония.

Описание: неионный растворимый в воде эфир целлюлозы (гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза)).

Применение: для создания таблеток с гидрофильной пролонгирующей матрицей. Подходит для прямого прессования и влажной грануляции [46].

Этанол 96% – бесцветная, прозрачная, летучая, легковоспламеняющаяся гигроскопичная жидкость, содержащая не менее 95,1% об/об (92,6% м/м) и не более 96,6% об/об (95,2% м/м) C_2H_6O , и воду; имеет характерный запах и жгучий вкус. По фармакологическим свойствам относится к наркотическим веществам производных жирного ряда. При внутреннем употреблении быстро всасывается и подобно этеру и хлороформу сначала вызывает возбуждение, а затем подавляет жизнеспособность всех органов, в т.ч. головного мозга. При частом применении вызывает привыкание (алкоголизм). C_2H_5OH , мл. м. 46,07 [8, 11].

Вода очищенная – бесцветная, прозрачная жидкость без запаха и вкуса, pH 5,0-7,0 (потенциометрически) [8].

2.3 Методы исследования

Метод оптической микроскопии

Проведение испытания: 1 мг субстанции помещают на чистое, обезжиренное предметное стекло, прибавляют 1 каплю масла вазелинового, осторожно суспендируют стеклянной палочкой, добиваясь равномерного распределения твердых частиц в жидкой среде. Закрывают покровным стеклом и помещают под лупу (объектив) микроскопа. Настройку и обработку изображения производят с помощью программного обеспечения Image Scope S, FEI COMPANY, PHILIPS. Измеряют размеры наибольшей и наименьшей частиц.

Растворимость субстанции сухого экстракта имбиря изучали в соответствии ГФУ [8].

Определение фракционного состава порошков и гранул проводили в соответствии со статьёй «Ситовой анализ» ГФУ [8].

Определение насыпной плотности порошков и гранул проводили в соответствии со статьёй ГФУ [8].

Определение сыпучести и угла естественного откоса порошков и гранул осуществляли в соответствии со статьёй «Степень сыпучести порошков» ГФУ [8].

Индексы Hausner и Carr [8].

На основании значений насыпной плотности рассчитывают индекс Hausner и индекс Carr, по величинам которых оценивают сыпучесть и прессуемость.

Формулы расчета индексов:

$$\text{индекс Hausner (H)} \quad H \equiv \frac{p_y}{p};$$

$$\text{индекс Carr (J)} \quad J = \frac{100 \times (p_y - p)}{p_y},$$

где: p_y – насыпная плотность после уплотнения,

p – насыпная плотность.

Определение влагосодержания осуществляли в соответствии с ГФУ [8].

Определение гигроскопичности осуществляли в соответствии с ГФУ [8].

Определение краевого угла смачивания. Смачиваемость порошков и гранулятов различными увлажнителями изучали, определяя краевой угол капли, помещенной на равномерно нанесенную на стекло смесь порошков. Капли образовывали пипетками на 1 мл. Процесс смачивания регистрировали с помощью видеокамеры. Краевой угол смачивания, выраженный в градусах, находили с помощью транспортира (рис. 2.2) [8].



Рисунок 2.2 Определение краевого угла смачивания

Спектрофотометрию в ультрафиолетовой и видимой области спектра осуществляли в соответствии с ГФУ [8].

Идентификацию фенольных соединений методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) осуществляли в соответствии с ГФУ [8].

Определение суммы фенольных соединений в пересчете на 6-гингерол методом обратной броматометрии осуществляли в соответствии с ГФУ [8].

Определение количества гингеролов и шогаолов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) осуществляли в соответствии с ГФУ [8].

Выводы к разделу 2

1. Обоснована общая методология исследований для разработки состава матричных таблеток пролонгированного действия с сухим экстрактом имбиря лекарственного для лечения мышечных болей и воспалительных заболеваний суставов.

2. Охарактеризованы основной фармацевтический ингредиент и современные вспомогательные вещества, которые были использованы при разработке твердой лекарственной формы.

3. Приведен комплекс фармако-технологических, физико-химических и биофармацевтических исследований, которые позволили выбрать оптимальный состав и рациональную технологию матричных таблеток.

РАЗДЕЛ 3

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК СЭИЛ

3.1 Теоретическое обоснование выбора вспомогательных веществ в составе матричных таблеток

Для разработки пролонгированных таблеток СЭИЛ, изучали возможность применения гидрофильных матрицеобразователей: натрия крахмала гликолята Vivastar®P 3500, гидроксиметилпропилцеллюлозы Metolose® 90SH – 100SR. Учитывая неудовлетворительные технологические характеристики сухого экстракта имбиря, технология таблеток включала грануляцию [22].

Количество матрицеобразователя активно влияет на параметры высвобождения лекарственного вещества [24]. На первом этапе получали гранулы СЭИЛ с 30% содержанием матрицеобразователей, так как это соотношение рекомендуют производители данных полимеров [24]. В состав гранулята также вводили солубилизатор Soluplus (сополимер винилкапролактама и винилацетата) для увеличения растворимости СИЭЛ с целью улучшения биофармацевтических характеристик препарата, в количестве 150 мг на одну таблетку. Доза СЭИЛ согласно данным научной литературы составляла 200 мг [22]. Для получения гранулятов требовалось введение более 10% увлажнителя, в связи с этим получали гранулы с помощью влажного гранулирования на универсальном грануляторе методом продавливания. Гранулы после сушки опудривали стеаратом магния в количестве 1% от массы таблетки. Выбор гранулирующего агента проводили на основании изучения фракционного состава полученных гранул. Изучали возможность использования воды очищенной, спирта этилового 95% и 1%

раствора матрицеобразователя. Сначала изучали составы с использованием в качестве пролонгатора – Vivastar®P 3500.

3.2 Влияние увлажнителя на фракционный состав гранулятов

Как видно из данных таблицы 3.1 фракционные составы гранулятов, полученных увлажнением водой очищенной и этиловым спиртом близки: фракция размером более 2 мм не превышает 3,3%, пылевая фракция максимально составляет 10,6%. В то время как гранулят, полученный увлажнением раствором матрицеобразователя, имеет более крупный размер частиц и значимую фракцию размером более 2 мм (10,3%), поэтому дальнейшее использование данного гранулирующего агента не было целесообразным.

Таблица 3.1

Характеристика гранулятов матричных таблеток СЭИЛ на основе Vivastar®P 3500, полученных с помощью различных увлажнителей

Гранулирующий агент	Фракционный состав	
Раствор натрия крахмала гликолята 1%	Более 2 мм	10,3%
	1,25 мм – 2 мм	29,7%
	315 мкм – 1,25 мм	55,9%
	Менее 315 мкм	4,1%
Спирт этиловый 95,0%	Более 2 мм	3,3%
	1,25 мм – 2 мм	15,7%
	315 мкм – 1,25 мм	75,4%
	Менее 315 мкм	10,6%
Вода очищенная	Более 2 мм	0%
	1,25 мм – 2 мм	11,9%
	315 мкм – 1,25 мм	84,2%
	Менее 315 мкм	3,9%

Так как, таблетлируемая смесь хорошо гранулировалась водой очищенной и 95% раствором этилового спирта, существенных различий в качестве полученных гранулятов не было установлено, дальнейшие исследования проводили с использованием воды очищенной в качестве гранулирующего агента.

3.3 Влияние количества матрицеобразователя на технологические характеристики гранулятов

Доля пролонгатора, вводимого в состав матричных таблеток, во многом определяет биофармацевтические характеристики лекарственной формы. Изучали влияние количества матрицеобразователя на высвобождение из таблеток. С этой целью получали составы, указанные в таблице 3.2, с содержанием Vivastar®P 3500 от 10 до 30%, масса таблеток одинакова.




Таблица 3.2

Составы гранулятов матричных таблеток с различным соотношением Vivastar®P 3500

Ингредиенты	Состав 1, мг	Состав 2, мг	Состав 3, мг
Субстанция СЭИЛ	200	200	200
Vivastar®P 3500	150	100	50
Soluplus®	150	200	250
Магния стеарат	5	5	5

Технологические характеристики гранулятов составов 1-3 представлены в таблице 3.3. Все полученные грануляты обладают хорошими реологическими свойствами, рассчитанные индексы Hausner и Carr позволяют сделать вывод, что данные образцы применимы для получения таблеток.

Технологические характеристики гранулятов составов 1–3

Показатель		Результат определения		
		Состав 1	Состав 2	Состав 3
Фракционный состав	Более 2 мм	5,2%	2,3%	1,0%
	1,25 мм – 2 мм	11,9%	8,3%	10,8%
	315 мкм – 1,25 мм	76,0%	82,5%	85,3%
	Менее 315 мкм	6,9%	6,9%	2,9%
Сыпучесть, г/с		4,2±0,8	4,3±0,6	4,6±0,5
Угол естественного откоса, °		32±3,8%	32±3,5%	35±3,7%
Насыпная плотность до уплотнения, г/см ³		0,39±3,1%	0,26±2,3%	0,28±2,3%
Насыпная плотность после уплотнения, г/см ³		0,46±2,7%	0,31±2,2%	0,34±2,0%
Коэффициент сжатия		2,25	3,0	2,8
Прессуемость, г/мм		0,075	0,06	0,058
Hausner Ratio		1,18	1,19	1,21
Carr Index, %		15,22	16,13	17,65
Внешний вид				

На рисунке 3.1 показано влагосодержание образцов составов 1–3 в процессе получения гранул, для всех составов требовалось введение гранулирующего агента в количестве от 10 до 12%. Влажность полученных после сушки гранул не превышала 6,03%.

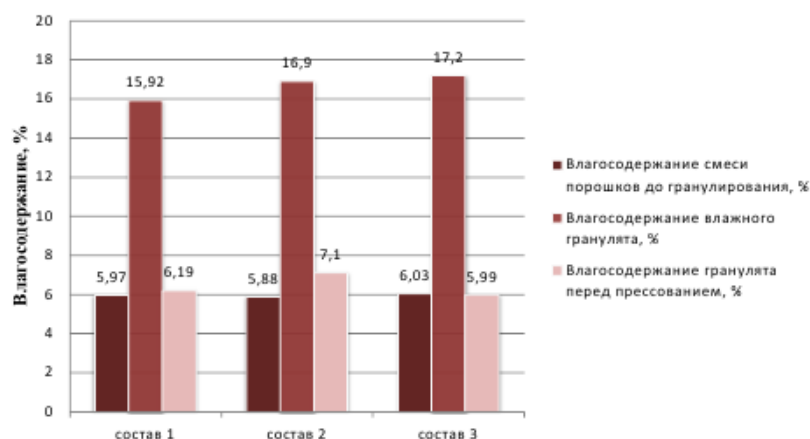


Рисунок 3.1 Влажность порошков до гранулирования, увлажненного гранулята и гранулята после сушки составов 1–3 с Vivastar®P 3500

3.4 Зависимость высвобождения СИЭЛ из таблеток от вида и количества матрицеобразователя

На рисунке 3.2 представлены экспериментальные данные по высвобождению фенольных соединений из модельных таблеток составов 1–3, полученных с различным процентным содержанием полимеров: Vivastar®3500 и Metolose® 90SH – 100SR.

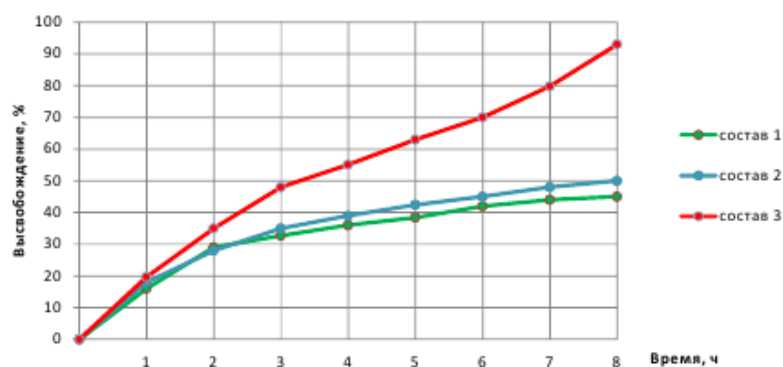


Рисунок 3.2 Профили высвобождения СЭИЛ из матричных таблеток на основе Vivastar®3500

Как видно из рис. 3.2, только для образца с содержанием матрицеобразователя Vivastar®3500 в количестве 10% высвобождение за 8 часов эксперимента достигает $93,0 \pm 2,2\%$. Для всех кривых характерно

наличие двух участков, различающихся интенсивностью высвобождения: в первый час идет относительно интенсивное высвобождение, а затем оно замедляется. За первый час из всех трех образцов в раствор переходит около 18% СЭИЛ. Очевидно этому способствовала с одной стороны невысокая вязкость гидрогелевого слоя полимера в ЛФ, с другой – показанная в работе тенденция к повышению растворимости экстракта в присутствии Soluplus® по мере увеличения доли солюбилизатора в лекарственной форме.

Следующим этапом исследования стал аналогичный эксперимент с использованием в качестве пролонгатора Metolose®90SH–100SR. При изучении влияния гранулирующего агента на технологические характеристики получаемого гранулята были получены результаты, сопоставимые с аналогичными исследованиями при использовании натрия крахмала гликолята.

Все грануляты обладали удовлетворительными технологическими характеристиками и применимы для получения таблеток.

На рис. 3.3 показано влагосодержание образцов составов 1–3 в процессе получения гранул при использовании матрицеобразователя Metolose®90SH–100SR; для всех составов требовалось введение гранулирующего агента в количестве от 11 до 13%. Влажность полученных после сушки гранул не превышала 6,21%.

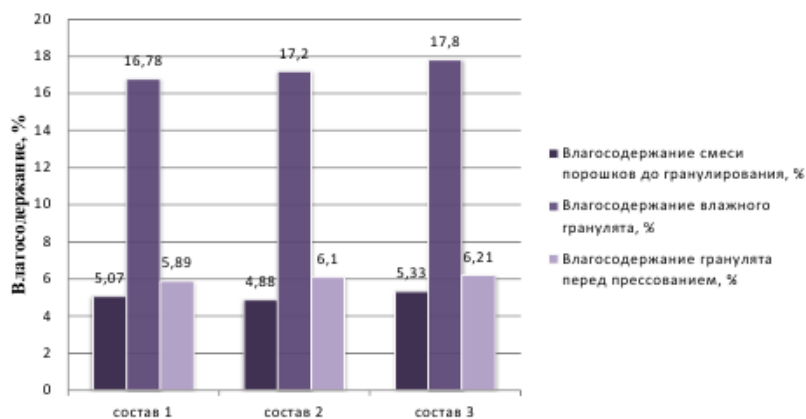


Рисунок 3.3 Влагосодержание порошков до гранулирования, увлажненного гранулята и гранулята после сушки составов 1–3 с Metolose®90SH–100SR

Затем изучали высвобождение из матричных таблеток составов 1–3 с различным содержанием Metolose® 90SH – 100SR.

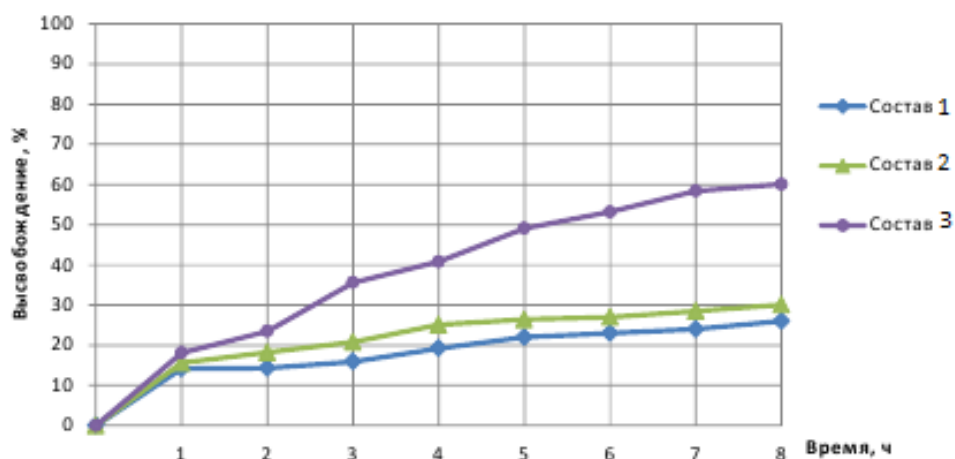


Рисунок 3.4 Профили высвобождения СЭИЛ из матричных таблеток на основе Metolose® 90SH – 100SR

Как видно из рис.3.4, высвобождение из всех образцов очень низкое и не превысило при минимальном содержании полимера за 8 часов эксперимента 61%. Поэтому посчитали нецелесообразным использование данного матрицеобразователя для получения таблеток с СЭИЛ.

Таким образом, на основании изучения высвобождения БАВ экстракта имбиря из таблеток с различным содержанием матрицеобразователей, было выбрано оптимальное содержание полимера в лекарственной форме: 10% Vivastar®3500 и состав № 3, соответственно, приведенный в табл. 3.4.

Таблица 3.4

Состав пролонгированных таблеток СЭИЛ

Наименование ингредиентов	Количество, мг
Субстанция СЭИЛ	200
Натрия крахмала/гликолят	50
Soluplus®	250
Магния стеарат	5
Масса таблетки	505



Рисунок 3.5 Внешний вид пролонгированных таблеток СЭИЛ

Для оптимизации процесса высвобождения в состав лекарственной формы вводили Soluplus®. В качестве антифрикционного вещества использовали магния стеарат. Внешний вид полученных матричных таблеток показан на рис. 3.5.

3.5 Разработка технологической схемы производства матричных таблеток СИЭЛ и определение их качества согласно ГФУ

Проведенные исследования по выбору рационального состава препарата позволили разработать технологическую схему получения матричных таблеток, адаптируя её к промышленным условиям.

Согласно требованиям ГФУ пролонгированную лекарственную форму СЭИЛ в виде матричных таблеток стандартизовали по показателям: описание, подлинность, количественное определение, однородность массы, прочность на истирание, прочность на раздавливание, растворение, микробиологическая чистота.

Полученные таблетки имели удовлетворительный внешний вид, ровные края. Прочность на истирание составляла $98,5 \pm 1,5\%$, прочность на сжатие $85 \pm 8\text{Н}$.



Рисунок 3.6 Технологическая схема процесса производства таблеток с СЭИЛ

Выводы к разделу 3

1. Проведенные исследования физико-химических свойств сухого экстракта имбиря показали его плохую растворимость и смачиваемость водой. Для улучшения данных свойств порошка предложено в состав разрабатываемого препарата ввести солюбилизатор Soluplus.

2. На основе изучения технологических характеристик сухого экстракта имбиря и вспомогательных веществ выбрана технология получения матричных таблеток – прессование с предварительной влажной грануляцией. Обоснованы условия проведения грануляции. В качестве гранулирующего агента использовали воду очищенную.

3. Экспериментально проведен выбор вида и количества матрицеобразователя в составе разрабатываемых таблеток. Изучена возможность применения гидрофильных матрицеобразователей: натрия крахмала гликолята Vivastar®P 3500 и гидроксиметилпропилцеллюлозы Metolose® 90SH – 100SR.

4. Установлено, что указанные матрицеобразователи-пролонгаторы улучшают технологические характеристики гранулята СЭИЛ, однако лучшее высвобождение АФИ за необходимое время исследования наблюдалось при использовании натрия крахмала гликолята Vivastar®P 3500: за 8 часов эксперимента высвобождение достигало 93 % (в сравнении с гидроксиметилпропилцеллюлозой Metolose® 90SH – 100SR – 61 %).

5. Обоснован состав матричных таблеток СЭИЛ; выбрано оптимальное содержание полимера матрицеобразователя – натрия крахмала гликолята Vivastar®P 3500 – 10%.

6. Составлена технологическая схема производства матричных таблеток СЭИЛ и определены их основные показатели качества согласно ГФУ.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Теоретически обоснованы и экспериментально обобщены современные подходы к разработке состава и технологии матричных таблеток пролонгированного действия с сухим экстрактом имбиря лекарственного, обладающих противовоспалительной и анальгетической активностью и предназначенных для лечения заболеваний костно-мышечной системы.

2. Приведены различные пути создания лекарственных препаратов с модифицированным пролонгированным высвобождением активных компонентов. В последние годы значительно вырос интерес к твёрдым матричным лекарственным формам – таблеткам, обеспечивающим постепенное высвобождение активных веществ, инкорпорированных в матрице.

3. Проведенными исследованиями фармацевтического рынка Украины установлено наличие препаратов и диетических добавок, содержащих БАВ имбиря лекарственного различной направленности фармакологического действия в виде различных лекарственных форм, среди которых отсутствуют препараты для лечения воспалительных заболеваний суставов и мягких тканей, что указывает на целесообразность и актуальность разработки матричных таблеток на основе сухого экстракта имбиря.

4. Осуществлён выбор вспомогательных веществ на основании результатов изучения фармако-технологических свойств модельных образцов смесей для таблетирования. В качестве матрицеобразователя-пролонгатора был выбран натрия крахмала гликолят Vivastar®P 3500 в концентрации 10%, для обеспечения наличия в препарате необходимых биофармацевтических характеристик. Обоснован состав матричных таблеток с сухим экстрактом имбиря лекарственного. Выбрана технология их

получения – прессование с предварительной влажной грануляцией. Обоснованы условия проведения грануляции.

5. С учётом физико-химических свойств компонентов выбранного состава, а также вида и свойств лекарственной формы составлена технологическая схема получения матричных таблеток с экстрактом имбиря лекарственного с указанием промышленного оборудования и контрольных точек производства.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Карбушева Е.Ю. Получение плавающих лекарственных форм. *Фармация*. 2012. № 6. С. 35-38.
2. Аналіз основних тенденцій із створення таблетованих лікарських препаратів в Україні / Т.А. Грошовий, С.М. Гурєєва, М.Б. Демчук та ін. *Матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України*, Харків, 13-16 верес. 2016. Харків, 2016. С. 339.
3. Быков И. И., Компанцев Д. В., Привалов И. М. Экстрагирование биологически активных веществ из *Zingiber Officinale Roscoe* в технологии фитопрепаратов (обзор). *Вестник Смоленской гос. мед. академии*. 2017. № 16 (2). С. 170–180.
4. Влияние различных вспомогательных веществ из группы смазывающих на технологические характеристики и кинетику растворения таблеток. *Фармац. технол. и упаковка. CPhI Worldwide-2017*. 24-26.10 Frankfurt, Germany. 2017. № 4. С. 42–45.
5. Во Ван Ким Й., Яковлева А. А., Чыонг С. Н. Оптимальные условия экстракции жгучих веществ из корня имбиря (*zingiber officinale roscoe*). *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология*, 2016. № 1 (16). С. 26-33.
6. Грошовий Т.А., Демчук М.Б., Белей Н.М., Найда Ю.В., Павлюк Б.В. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101-110.
7. Демина Н.Б. Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор). *Хим.-фармац. журн.* 2016. № 7(50). С. 44-50.
8. Державна Фармакопея України: у 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-

ге вигляд. Х.: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. Т. 1. 1128 с.

9. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України, URL: <http://www.drlz.com.ua/>. Назва з екрану.

10. Державний формуляр лікарських засобів / ред. кол.: М. Л. Аряєв та ін. К., 2020. Вип. 7. 845 с.

11. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: Навч. посібник / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 600 с.

12. Душкин А.В., Сунцова Л.П., Халиков С.С. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ. *Фармац. науки*. URL: http://www.rae.ru/fs/article_id=10000184&op=show_article§ion=content (дата обращения: 06.12.2022).

13. Еберле Л.В., Коберник А.О., Кравченко І.А. Аналгетична активність густого екстракту імбиру (*Zingiber officinale*). *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2017. № 4 (50). С. 120–125.

14. Журавель І. О. Імбир лікарський як перспективна рослина для застосування в медицині. *Укр. журн. клінічної та лабораторної медицини*. 2012. № 7 (2). С. 4–9.

15. Імбир: джерело рослинних ліків багатосторонньої та поліорганної дії (огляд літератури) / О. І. Волошин, Н. В. Бачук–Понич, Л. О. Волошина та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2012. № 2. С. 19–22.

16. Изучение солюбилизации растительных экстрактов в смесях сорбитанов различного строения / П.Г. Мизина, С.М. Левачев, П.М. Масесе и др. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2016 № 5. С. 5-10.

17. Карбушева Е.Ю., Алексеев К.В., Блынская Е.В. Выбор вспомогательных веществ при разработке таблеток тропоксина. *Фармация*. 2012. № 3. С. 38-40.

18. Кисличенко В.С. Фармакогнозія: базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.

19. Ковшель А.Ю., Флисюк Е.В., Оковитый С.В. Таблетки бетагистина пролонгированного высвобождения: разработка состава и технологии. *Фармация*. 2014. № 6. С. 40-43.

20. Компендиум. Лекарственные препараты [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://compendium.com.ua>. (дата обращения: 11.12.2022). Название с экрана.

21. Кутова О.В., Ковалевська І.В., Кутовий Д.С., Шаповалов О.В., Журавський А.О. Науковий твір «Методика визначення оптимальних параметрів технологічного процесу» № 82707 від 16.11.18.

22. Малек Валід Ахмад Алхалаф Розробка складу та технології таблеток цукрознижувальної дії з екстрактом імбиру лікарського. Дис. ... д-ра філософії 226 – Фармація, промислова фармація, 22 – Охорона здоров'я. Х., 2020. 184 с.

23. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Том 1. – М.: Изд-во БИНОМ, 2012. – 328 с.

24. Надер Алаа Разработка твердых лекарственных форм экстракта имбиря лекарственного. Дис. ... канд. фармац. н. 14.04.01 – Технология получения лекарств. М. 2017 142 с.

25. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: настанови з якості / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. Вид. офіц. К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2016. 357 с.

26. Нифонтова Г.О. Исследование состава и свойств матриц пероральных лекарственных форм с модифицированным высвобождением.

Дис. ... канд. фармацевт. н. 14.04.01 – Технология получения лекарств. М. 2017
211 с.

27. Нифонтова Г.О., Долотова О.В., Саранцева И.В. Разработка состава и изучение высвобождения перорального пролонгированного лекарственного препарата амбена на основе гидрофобных матриц. *Хим.-фармац. журн.* 2016. Т. 50. № 2. С.23-28.

28. Определение биологически активных веществ в сухом экстракте имбиря лекарственного (*Zingiber officinale Roscoe*) / О.Ю. Щепочкина, Н.Б. Демина, А.А. Жогова, М.Н. Анурова и др. Разработка и регистрация лекарственных веществ. 2015. № 2. С. 160–166.

29. Регистр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.regmed.ru (дата обращения 16.02.2023).

30. Розробка методик ідентифікації і кількісного визначення 6-гінгеролу у складі таблеток з сухим екстрактом імбиру лікарського: магістр. робота / О.В. Гвоздик; кер. В.О. Грудько ; НФаУ, Каф. фармацевт. хімії. Харків : [б. и.], 2020. 48 с.

31. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Часть первая / А.Н. Миронов, В.А. Меркулов, В.А. Бунатян и др. – М: Гриф и К, 2012. 944 с.

32. Сон А.В., Вайнштейн В.А. Разработка состава и технологии таблеток лорноксикама с регулируемым высвобождением. *Хим.-фармац. журн.*–2014. № 1. С. 30-36.

33. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. Харків : «Друкарня Мадрид». 2016. 580 с.

34. Техническая информация Coni-Snap® hard gelatin capsules. Reliable and consistent two-piece capsules. CAPSUGEL. 30 с.

35. Технология самоэмульгирующихся систем доставки лекарственных веществ / Н.В. Тихонова, Е.В. Блынская, К.Г. Турчинская и др. ВНМТ. 2014. № 1. С. 128-133.

36. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической

отрасли / Под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, Н.Б. Деминой и др. – М.: Изд-во Перо, 2015. 472 с.

37. Фармацевтична енциклопедія. URL: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>. Назва з екрану.

38. Федеральный реестр биологически активных добавок к пище [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://obad.ru/registrbad> (дата обращения 24.04.2022)

39. Шпрах З.С., Игнатъева Е.В., Ярцева И.В. Разработка и валидация методики количественного определения цифетрилина в таблетках. *Российский биотерапевтический журнал*. 2016. № 3. С. 55-61.

40. A review on bilayer floating tablets / S. Karudumpala, C. Madhusudhana Chetty, K. Gnanaprakash et al. *International journal of research in pharmaceutical sciences*. 2013. № 4. P. 354-360.

41. Ashland – from matrix to film coating, your full-service pharmaceutical technology resource [Электронный ресурс]. URL: http://www.ashland.com/file_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC_11607_Pharmaceutical_Applications.pdf (дата обращения: 12.12.2022).

42. Asija Rajesh, Rathi Harish, Asija Sangeeta. Matrix tablet: a promising tool for oral controlled release drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*. 2013. № 4. P. 213-219.

43. British Pharmacopoeia. – London: The Stationary Office. 2021.

44. Drug release from extruded solid lipid matrices: theoretical predictions and independent experiment / S. Güres, F. Siermann, J. Siermann et al. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2012. № 80. P. 122–129.

45. Elzoghby A. O. Gelatin-based nanoparticles as drug and gene delivery systems: Reviewing three decades of research. *Journal of Controlled Release*. 2013. № 172. P. 1075–1091.

46. European Pharmacopoeia. 9th ed. suppl. 9.0. – Strasburg: European Department for the Quality of Medicines. 2022. V. 1. 1211 p.

47. Floating tablets for controlled release of ofloxacin via compression coating of hydroxypropyl cellulose combined with effervescent agent / Qi X, H.Chen, Y. Rui et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015. Vol. 1-2. № 489. P. 210-217.

48. Garbacz G., Klein S. Dissolution testing of oral modified-release dosage forms. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2012. № 64. P. 944-968.

49. Ginger root extract powder standardized 5% gingerols. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://herbstoreusa.com/ginger-root-extract-2270g.html>.

50. Grund J. Formulation and evaluation of water-insoluble matrix drug delivery systems and modelling of drug release. – PhD thesis, Free University of Berlin, 2013. 136 p.

51. Grund J., Körber M., Bodmeier R. The effect of polymer properties on direct compression and drug release from water-insoluble controlled release matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014. Vol. 469. № 1. P. 94-101.

52. Indian Pharmacopoeia 2017. – Chaziabad: The Indian Pharmacopoeia Commission. 2017. 2328 p.

53. Investigation of the swelling behavior of Dome Matrix drug delivery modules by high-resolution X-ray computed tomography / E. Losi, N.A. Peppas, R.A. Ketcham et al. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2013. Vol. 2. № 23. P. 165-170.

54. Jaimini Manish, Kothari Abhay. Sustained release matrix type drug delivery system: a review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2012. № 2. P. 142-148.

55. Navin Dixit, Sheo Dutt Maurya, Bhanu P.S.Sagar. Sustained release drug delivery system. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*. 2013. № 1. P. 305 – 310.

56. Oral controlled release drug delivery system: an overview / M.Kushal, M.Monali, M. Durgavati et al. *International Research Journal of Pharmacy*. 2013. № 4. P. 70-76.

57. Oral Drug Delivery Technologies [Электронный ресурс]. URL: <http://www.skyepharma.com/technologies/oral-drug-delivery-technologies> (дата обращения: 15.12.2022).

58. Oral sustained release drug delivery system: an overview / Chugh Isha, S. Nimrata, A.C. Rana et al. *International Journal of Pharmacy*. 2012. № 3. P. 57-62.

59. Pharmacopoeia of The People's Republic Of China 2005. – Beijing: People's Medical Publishing House. 2015. 974 p.

60. Physical characterizations and sustained release profiling of gastroretentive drug delivery systems with improved floating and swelling capabilities / Ying-Chen Chen, H.O. Ho, T.Y. Lee et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013. № 1-2. P. 162-169.

61. Preparation and characterization of Compritol 888 ATO matrix tablets for the sustained release of diclofenac sodium / M. Roberts, L. Pulcini, S. Mostafa et al. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2013. Vol. 20. № 4. P. 507-512.

62. Sarika Pundir, Ashutosh Badola, Deepak Sharma. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review. *International Journal of Drug Research and Technology*. 2013. № 3. P. 12-20.

63. Siepmann J., Peppas N.A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012. Vol. 64. P. 163-174.

64. Tapaswi Rani Dash, Pankaj Verma. Matrix Tablets: An Approach towards Oral Extended Release Drug Delivery. *International Journal of Pharma Research & Review*. 2012. № 2. P. 12-24.

65. The Japanese Pharmacopoeia. 16th edition. 2021. 2319 p.

66. Timmins P., Pygall S.R., Melia C.D. Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release. – New York: Springer, 2014. – 326 p.

67. Yang W.-W., Pierstorff E. Reservoir-Based Polymer Drug Delivery Systems. *Journal of Laboratory Automation*. 2012. Vol. 17. № 1. P. 50-58.

ПРИЛОЖЕНИЯ



III Міжнародна науково-практична
інтернет-конференція

ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ

24 березня 2023 р.
м. Харків, Україна

До питання створення матричних таблеток з екстрактом імбирю

Адилова Д., Хохлова Л.М.

Кафедра заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету,

м. Харків, Україна

hohlovalarisa56@gmail.com

Важливим напрямком досліджень сучасної фармацевтичної технології є підвищення ефективності та безпечності лікарських препаратів, що забезпечується шляхом розробки ліків з модифікованим вивільненням діючих речовин. На сьогодні найбільш розповсюдженими серед препаратів для парентерального застосування є таблетки. Можливий спосіб забезпечення модифікованого, тобто, пролонгованого вивільнення активної речовини з таблеток полягає у наданні їм матричної структури, що являє собою каркас, в якому рівномірно розподілена фармацевтична субстанція.

У фармакотерапії багатьох захворювань важливе місце займають лікарські засоби рослинного походження. Імбир лікарський є універсальною рослиною, БАР якої містяться у складі препаратів для лікування захворювань органів травлення, дихання, зниження позивів нудоти тощо. Протизапальну активність рослині забезпечують головні компоненти її хімічного складу – фенольні сполуки, завдяки яким імбир застосовують для лікування хронічних захворювань кістково-м'язової системи, які є широко розповсюдженими та

потребують тривалої терапії. Сполуки імбиру пригнічують синтез головних модуляторів процесу руйнування кісткового хряща і, на відміну від багатьох нестероїдних лікарських засобів, перешкоджають появі виразок шлунково-кишкової системи. Проте на вітчизняному фармацевтичному ринку відсутні препарати на основі імбиру у вигляді твердих ЛЗ з модифікованим вивільненням.

Таким чином, розробка матричних таблеток пролонгованої дії з сухим екстрактом імбиру лікарського є актуальною задачею вітчизняної фармації.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра заводской технологии лекарств
Уровень высшего образования второй магистерский
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
заводской технологии лекарств

Елена РУБАН
«15» мая 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Дживерзат Адиловой

1. Тема квалификационной работы: «Выбор состава и технологии матричных таблеток с экстрактом имбиря» руководитель квалификационной работы: Лариса ХОХЛОВА, к.фарм.н., доцент, утвержденный приказом НФаУ от «6» февраля 2023 года № 35.
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходные данные к квалификационной работе: АФИ – имбиря экстракт сухой; вспомогательные вещества: пролонгаторы-матрицеобразователи, солюбилизаторы, гранулирующие агенты (связывающие вещества), антифрикционные вещества; матричные таблетки.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): введение, обзор литературы, объекты и методы исследования, экспериментальная часть, выводы.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): 5 таблиц, 10 рисунков, технологическая схема производства.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		здание выдал	здание принял
1	Лариса ХОХЛОВА, доцент заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	май 2022 г.	май 2022 г.
2	Лариса ХОХЛОВА, доцент заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	январь 2023 г.	январь 2023 г.
3	Лариса ХОХЛОВА, доцент заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	февраль 2023 г.	февраль 2023 г.

7. Дата выдачи задания: «15» мая 2022 года.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ п/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Анализ данных литературы о составе, технологии и применении ЛП с модифицированным высвобождением АФИ. Оформление разд. 1.	сентябрь-декабрь 2022 г.	выполнено
2.	Изучение фарм. рынка Украины относительно ассортимента ЛП на основе БАВ имбиря. Выбор объектов и методов исследования. Оформление разд. 2.	январь-февраль 2023 г.	выполнено
3.	Исследования по выбору матрицеобразующих и других вспомогательных веществ в составе матричных таблеток на основе экстракта имбиря. Разработка технологии таблеток. Оформление разд. 3.	февраль-апрель 2023 г.	выполнено

Соискатель высшего образования _____ Дживерзат АДИЛОВА

Руководитель квалификационной работы _____ Лариса ХОХЛОВА

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 заводської технології ліків				
Аділова Джіверзат	Підбір складу та технології матричних таблеток з екстрактом імбиру	Selection of composition and technology of matrix tablets with ginger extract	доц. Хохлова Л.М.	доц. Ніколайчук Н.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**

№ 112279 від « 12 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Аділова Джіверзат, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Підбір складу та технології матричних таблеток з екстрактом імбиру / Selection of composition and technology of matrix tablets with ginger extract», 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

Дживерзат АДИЛОВОЙ

на тему: «Выбор состава и технологии матричных таблеток с экстрактом имбиря»

Актуальность темы. Повышение эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП) является одним из основных направлений современных исследований в фармацевтической технологии. Один из путей решения данной задачи подразумевает разработку ЛП с модифицированным высвобождением АФИ. Наиболее распространенными ЛП для перорального введения являются таблетки. Возможный способ обеспечения модифицированного, пролонгированного высвобождения АФИ из таблеток заключается в придании им матричной структуры, представляющей собой трехмерный каркас, в котором равномерно распределены АФИ.

Имбирь применяют как противовоспалительное средство при остеоартритах, артрозах, ревматоидном артрите и мышечных болях. Противовоспалительное действие опосредствовано ингибированием ферментов циклооксигеназы ЦОГ-2 и 5-липооксигеназы. При этом имбирь препятствует появлению язв в желудочно-кишечном тракте, так как, в отличие от большинства нестероидных противовоспалительных препаратов, он не ингибирует ЦОГ.

Имбирь лекарственный является универсальным растением, обладает разнообразным фармакологическим действием и представлен на фармацевтическом рынке Украины в составе препаратов для лечения заболеваний органов пищеварения, дыхания, для коррекции избыточной массы, снижения позывов тошноты, рвоты и др. Но лекарственные

препараты и диетические добавки для лечения воспалительных заболеваний мышц и суставов на основе имбиря отсутствуют, что указывает на целесообразность и актуальность их разработки.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.

Автором доказана необходимость и своевременность разработки перспективного лекарственного средства в форме матричных таблеток с активной растительной субстанцией в виде экстракта имбиря лекарственного для лечения хронических заболеваний костно-мышечной системы, которые не обладают побочным действием в виде аллергических реакций и удобны в применении.

Оценка работы. Квалификационная работа выполнена на достаточном научном уровне, имеет в своём составе результаты современных исследований. Успешное решение заданий дала возможность автору достигнуть поставленной цели и получить практические и теоретические результаты, демонстрирует умение работать с литературными источниками, анализировать и обобщать полученные экспериментальные данные.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Дживерзат Адиловой отвечает всем требованиям, предъявляемым к квалификационным работам и может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии НФаУ.

Научный руководитель _____ Лариса ХОХЛОВА

«05» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Дживерзат АДИЛОВОЙ

на тему: «Выбор состава и технологии матричных таблеток с экстрактом имбиря»

Актуальность темы. Одной из важнейших задач фармацевтической технологии является создание лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением и заданными биофармацевтическими свойствами. Таблетки являются наиболее распространёнными препаратами для парентерального применения, поэтому разработка матричных таблеток, обеспечивающих модифицированное, пролонгированное действие АФИ является необходимой и своевременной задачей фармацевтической технологии. Преимуществами таблеток с матричной структурой являются доступность производства, использование меньшего количества ФС, способность обеспечивать достижение терапевтической концентрации действующего вещества и поддерживать ее в течение длительного времени, повышать переносимость препарата пациентами, улучшать биодоступность. Поэтому разработка современных лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением АФИ и заданными биофармацевтическими свойствами является весьма актуальной.

Теоретический уровень работы. Автором был проведен обзор научной литературы, посвящённый изучению особенностей строения, технологии и ассортимента зарегистрированных в Украине лекарственных средств модифицированного, пролонгированного действия и, конкретно, современных матричных таблеток на основе растительного сырья. С помощью маркетингового анализа теоретически обоснован выбор лекарственной формы и активного фармацевтического ингредиента для

разработки лекарственного препарата для лечения хронических заболеваний костно-мышечной системы, содержащего БАВ имбиря лекарственного.

Предложения автора по теме исследования. Автором квалификационной работы проведены экспериментальные исследования по разработке современного перорального лекарственного средства в форме матричных таблеток модифицированного действия, в состав которых входят АФИ растительного происхождения в виде экстракта имбиря лекарственного.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На основании проведенных исследований автором работы обоснован состав и разработана технология получения таблеток с экстрактом имбиря на основе гидрофильного матрицеобразователя для лечения хронических заболеваний костно-мышечной системы; составлена технологическая схема производства разрабатываемого препарата в промышленных условиях. Материал работы изложен логично и последовательно.

Недостатки работы. В работе встречаются некоторые неудачные выражения и грамматические ошибки, которые не снижают качество представленной квалификационной работы.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Дживерзат АДИЛОВОЙ по результатам проведенных исследований и объему выполненного эксперимента может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию НФаУ.

Рецензент _____ доц. Нина НИКОЛАЙЧУК

«10» апреля 2023 г.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

«21» квітня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

Голова: завідувачка кафедри, доктор фарм. наук, професор Олена РУБАН

Секретар: канд. фарм. наук, асистент Тетяна ПОНОМАРЕНКО

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Гриценко В.І., проф. Бобрицька Л.О., доц. Хохлова Л.М., доц. Сліпченко Г.Д., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фс18(4,10д)і-14 Джіверзат Аділову про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФау кваліфікаційної роботи на тему: «Вибір складу та технології матричних таблеток з екстрактом імбиру». (Керівник: к.ф.н., доцент кафедри ЗТЛ Лариса Хохлова).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., доц. Сліпченко Г.Д., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти факультету з підготовки іноземних громадян групи Фс18(4,10д)і-014 Джіверзат Аділової на тему: «Вибір складу та технології матричних таблеток з екстрактом імбиру».

Голова

**Завідувачка кафедри ЗТЛ
доктор фарм. наук, проф.**

Олена РУБАН

Секретар

кандидат фарм. наук, асист.

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Джіверзат АДІЛОВА до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Підбір складу і технології матричних таблеток з екстрактом імбіру»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Джіверзат АДІЛОВА в процесі виконання роботи обґрунтувала перспективність застосування матричних таблеток як лікарської форми для лікування хронічних захворювань суглобів та м'язів та за результатами проведених теоретичних, органолептичних, фізико-механічних та біофармацевтичних досліджень запропонувала склад таблеток з екстрактом імбіру на основі гідрофільних матрицеутворювачів. Робота виконана та оформлена на належному рівні. Джіверзат АДІЛОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Лариса ХОХЛОВА

«05» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Джіверзат АДІЛОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Завідувачка кафедри
Заводської технології ліків

Олена РУБАН

«21» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено
в Экзаменационной комиссии

« ____ » _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,
доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / _____ /