

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра технологій фармацевтичних препаратів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ТАБЛЕТОК З СУХИМ
ЕКСТРАКТОМ ІМБИРУ ЛІКАРСЬКОГО»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм19(4,10д)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми: Фармація

Дарина КУЧМУК

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри технологій
фармацевтичних препаратів, к.фарм.н., доцент
Євген БЕЗРУКАВИЙ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації
ліків ІПКСФ, к.фарм.н., доцент

В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У роботі здійснено дослідження з розробки таблеток пролонгованої дії на основі сухого екстракту імбиру лікарського.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, методи дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаної літератури, загальний обсяг роботи 49 сторінок, містить 11 таблиць, 7 рисунків, 35 джерел літератури.

Ключові слова: таблетки, імбир лікарський, екстракт.

ANNOTATION

The work is a study on the development of prolonged-release tablets based on dry extract of medicinal ginger.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, research methods, experimental part, general conclusions, list of references, total volume of work is 49 pages, contains 11 tables, 7 figures, 35 sources of literature.

Key words: tablets, medicinal ginger, extract.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1. Загальна характеристика рослини імбир лікарський.....	9
1.1.1. Ботанічний опис роду <i>Zingiber</i> <i>officinale</i>	9
1.2. Збір і заготівля кориневищ.....	10
1.3. Хімічний склад сухого екстракту імбиру лікарського.....	10
1.4. Фармакологічна дія.....	11
1.5. Дозування, безпечна дія та побічні реакції.....	13
1.6. Підвищення розчинності речовин з метою збільшення їх біодоступності.....	13
1.7. Матричні таблетки.....	15
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	19
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	20
2.1. Об'єкти дослідження.....	20
2.1.1. Лікарська речовина.....	20
2.1.2. Допоміжні речовини, що використовуються для отримання таблеток.....	21
2.2. Методи дослідження.....	23
2.2.1. Фізичні методи Дослідження.....	23
2.2.1.1. Метод оптичної мікроскопії.....	23
2.2.1.2 Методи визначення технологічних характеристик сухого екстракту імбиру.....	25
2.2.1.3 Визначення технологічних характеристик таблеток.....	26
2.2.2 Аналітичні методи дослідження	27

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	28
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	29
3.1. Вивчення розчинності субстанції сухого екстракту імбиру.....	29
3.2. Вивчення технологічних характеристик сухого екстракту імбиру.....	30
3.3. Розробка складу та технології матричних таблеток СЕІЛ.....	32
3.4. Технологічна схема отримання матричних таблеток СЕІЛ.....	43
3.5. Розробка методик і визначення показників якості матричних таблеток СЕІЛ.....	46
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	48
ВИСНОВКИ.....	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- БАР — біологічно активні речовини
- ДФУ — державна фармакопея України
- ГЛБ — гідрофільно-ліпофільний баланс
- ГМПЦ — гідроксиметилпропілцелюлоза
- ЛРС — лікарська рослинна сировина
- ЛР — лікарська речовина
- ЛФ — лікарська форма
- НД — нормативний документ
- ЗФС — загальна фармакопейна стаття
- ПАР — поверхнево-активна речовина
- ПВП — полівінілпіролідон
- ПЕГ — поліетиленгліколь
- СЕІЛ — сухий екстракт імбиру лікарського
- ФС — фармацевтична субстанція
- ЦОГ — циклооксигеназа

ВСТУП

Актуальність теми. Відомо, що з давніх часів і до сьогодні люди використовують народну медицину на основі лікарських трав. У сучасному суспільстві ці знання стали удосконаленими на науковому рівні і змінили свою структуру, але не мету. Це означає, що люди і досі застосовують у своєму лікуванні рослинну сировину. Такі лікарські засоби, як вважає населення є більш безпечним та менш токсичним, у порівнянні з препаратами на хімічній основі та викликають довіру.

Саме до такої сировини відноситься імбир лікарський, який славиться своїм лікувальним ефектом в медицині різних країн, а також внесений до їх фармакопей.

То що ж такого унікального та дієвого містить у своєму хімічному складі ця рослина? Дослідження виявили в корені імбиру речовини, такі як: фенольні сполуки гінгероли та шогаоли, що забезпечують фармакологічну активність. Імбир лікарський застосовують при запальних процесах в м'язах, суглобових болях, таких як, остеоартрит і ревматоїдний артрит.

Протизапальну дію БАР імбиру лікарського встановлено вибірково інгібуванням ферментів циклооксигенази ЦОГ-2 і 5-ліпоксигенази, що відповідають за утворення простагландинів, тромбоксану, лейкотрієнів та простациклінів. Сполуки цієї лікарської рослини, є дуже чудовим засобом у лікуванні, оскільки вона запобігає утворенню виразок у шлунково-кишковому тракті, так як не інгібує ЦОГ-1, у порівнянні з іншими нестероїдними протизапальними засобами. Також, імбир лікарський пригнічує синтез інтерлейкіну-1 β і фактора некрозу пухлини- α , які є головними чинниками процесу руйнування хряща. Таким чином, розробка таблеток сухого екстракту імбиру лікарського (СЕІЛ) з пролонгованим вивільненням є актуальним завданням.

Мета дослідження. Дослідження з розробки таблеток пролонгованої дії на основі сухого екстракту кореню імбиру.

Завдання дослідження.

- Вивчити фізико-хімічні властивості кореню імбиру.
- Розробити оптимальний склад і технологію виготовлення таблеток з пролонгованою дією.

- Визначити фармако-технологічні показники якості таблеток.

Об'єкт дослідження. Допоміжні речовини для отримання таблеток та таблеткової маси, модельні таблеткові маси з сухого екстракту імбиру і таблетки з сухим екстрактом імбиру.

Предмет дослідження. Визначення оптимальної концентрації допоміжних речовин. Дослідити фармако-технологічні та якісні характеристики модельних зразків таблеткової маси та таблеток з сухого екстракту імбиру.

Методи дослідження. Під час проведення дослідження були використані:

- бібліосемантичні методи
- фармако-технологічні методи: визначення технологічних характеристик порошкоподібних матеріалів, контроль якості твердих лікарських форм;
- фізико-хімічні методи, УФ-спектрофотометрія, оптична мікроскопія,

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано перспективність використання у складі таблеток, що містять малорозчинні БАР, солюбілізатора Soluplus, що сприяло їх повному вивільненню “in vitro”.

На прикладі СЕІЛ показано можливість використання сучасного економічного методу гранулювання сухого рослинного екстракту – вологоактивізованого гранулювання. Представлений у роботі експериментальний матеріал може слугувати теоретичною базою для створення твердих лікарських форм із модифікованими характеристиками вивільнення БАР сухих рослинних екстрактів.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, методи дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаної

літератури, загальний обсяг роботи 49 сторінок, містить 11 таблиць, 7 рисунків,
35 джерел літератури

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Загальна характеристика рослини імбир лікарський

1.1.1. Ботанічний опис роду *Zingiber officinale*

Імбир лікарський (лат. *Zingiber officinale*) — однодольна вічнозелена рослина родини імбирних. Часто називається просто імбирем, але цей термін може також посилатися як на рід, до якого належить ця рослина, так і на їстівну частину рослини, що зазвичай використовується як спеція в кулінарії у всьому світі. Це багаторічна трав'яниста рослина заввишки 0,5–1 м. Кореневища циліндричні мають вузлики, повзучі, блідо-жовтого кольору, може мати червоний відтінок. Листяне стебло голе, за винятком коротких волосків біля основи листя. Листова пластинка лінійно-ланцетовидної форми, рівномірно звужується в тонкий кінчик, завдовжки близько 17 см, темно-зеленого кольору, є листова піхва. Розташування листків чергове, при цьому їх піхви нашаровуються одна на одну. Квітконосне стебло тонше листоносного, близько 12 см заввишки, покрите листям. На верхівці шишкоподібне суцвіття з приквітків, у пазухах яких сидять квітки. Приквітки зелені, з блідо-жовтою смугою по краю, зверху можуть мати білий кінчик. Чашечка трубчаста (з зрощені чашолистки). Віночок складається з трьох не повністю розділених жовтуватих пелюсток, овальної форми, що звужується до верху, при цьому задній чашолист ширший за бічні і згинається над тичинкою. Губа квітки майже кругла, приблизно 12 мм у діаметрі, широка, блідо-фіолетова або червонувато-фіолетова, з плямами і основою кремового або жовтого кольору. Бічні частки не повністю відокремлені від середньої частки. Фертильна тичинка одна, світлого рожевого кольору, придаток на верхівці тичинки темно-фіолетовий, вигнутий. Маточка складається з трьох зрощених плодолистків, зав'язь нижня [18].

1.2. Збір і заготівля кореневищ

Сировину кореневищ імбиру лікарського збирають восени або ранньою зимою наприкінці вегетаційного періоду. Кореневища очищають від землі, видаляють коріння, добре промивають. Згідно з Фармакопеею КНР сировину нарізають на тонкі шматочки – “Часточки кореневищ імбиру”. Для цього свіжі кореневища очищають від землі та коріння, ненадовго замочують, миють і нарізають на скибочки та висушують на сонці або в тіні. Отримані часточки мають бути товщиною не більше 4 мм [23].

1.3. Хімічний склад сухого екстракту імбиру лікарського

Ефірна олія становить 1-4%. У складі імбиру визначено понад 100 компонентів, основні з яких сесквітерпени (50% від загальної кількості) - α - і β -зінгіберени, куркумени, β -сесквіфеландрен, β -бісаболон, α - і β -фарнезени, зінгіберол та інші. У меншій кількості присутні монотерпени, що надають кореневищу характерного запаху, гераніол (9%), ліналоол (1%), борнеол, гераніаль, гераніацетат, ізоборнеол. Ефірна олія, крім того, містить альдегіди, спирти, кетони та алкани. На склад і кількість ефірної олії в імбирі значно впливає його місце культивування або зростання. Основними компонентами хімічного складу кореневища імбиру, що забезпечують його фармакологічну активність, вважаються ефірна олія та фенольні сполуки — гінгероли та шогаоли. Фенольні нелеткі речовини, що надають кореневищу гострого смаку — гінгероли. Основним із них є 6-гінгерол, у менших кількостях присутні 8-гінгерол і 10-гінгерол. Цифри в назві гінгеролів позначають продукти їхнього лужного гідролізу, наприклад продукт гідролізу 6-гінгеролу — гексаналь, шестивуглецевий альдегід. У процесі сушіння і при зберіганні, гінгероли частково дегідратуються у відповідні шогаоли, які потім можуть піддаватися подальшому перетворенню на парадоли, гінгердіони, гінгердіоли та ацетати гінгердіолів.

Сукупність фенольних нелетких сполук з компонентами ефірної олії з іншими нелеткими речовинами (жирними кислотами) олії та іншими нелетючими речовинами (жирні кислоти) позначається як олійна смола (oleoresin). Її кількість становить зазвичай 3–11%, але іноді може досягати 20%. Так само до складу кореневищ імбиру входять: амінокислоти, білки, протеолітичні ферменти, дубильні речовини, ліпіди (6–8%), стерини, клітковина, вітаміни, крохмаль (до 50%), слиз, моносахариди, неорганічні речовини. Вітаміни представлені аскорбіною кислотою, ніацином, тіаміном, рибофлавіном і в малих кількостях ретиноїдами та токоферолами [21,22,26].

1.4. Фармакологічна дія

Основною фармакологічною дією кореневища імбиру лікарського є його протиблювотний ефект, який прирівнюється до ефекту метоклопраміду. Імбир застосовують як протизапальний засіб у разі остеоартритів, ревматоїдного артрити та м'язових болів. Протизапальна дія опосередкована інгібуванням ферментів циклооксигенази (ЦОГ)-2 і 5-ліпооксигенази. При цьому імбир перешкоджає появі виразок у шлунково-кишковому тракті, оскільки на відміну від більшості нестероїдних протизапальних препаратів не інгібує ЦОГ-1.

Крім цього, імбир пригнічує синтез інтерлейкіну 1β і фактора некрозу пухлини α , які є основними модуляторами процесу руйнування хряща. Багатий хімічний склад кореневищ імбиру визначає безліч інших фармакологічних ефектів:

- Усунення болю при первинній дисменореї.
- Пригнічення β -гінгеролом запалення, індукованого нирковими каменями з мононатривової солі сечової кислоти, що дає можливість застосування імбиру при подагричному артриті.
- Антимікробна дія на *Helicobacter pylori*, нормалізація вироблення муцину та інгібуюча активність на H^+ , K^+ , АТФазу, за рахунок якої

знижується вироблення соляної кислоти парієтальними клітинами слизової шлунка. Також вважають, що 6-гінгесульфонова кислота, яка входить до складу імбиру, має антильцирагенний ефект. Гінгесульфонова кислота, що входить до складу імбиру, має антиульцирагенний ефект.

- Стимуляція травлення, завдяки збільшенню виділення слини, жовчі та кишкових ферментів. Імбир містить власні протеолітичні ферменти, що сприяє перетравленню їжі.

- Вітрогінний ефект у разі метеоризму.

- Зниження артеріального тиску, агрегації тромбоцитів, вмісту глюкози та холестерину в крові й підвищення вмісту ліпопротеїнів високої щільності.

- Анксиолітичний ефект у комбінації з гінкго дволопатеvim, пов'язаний з антисеротонінергічною дією.

- Поліпшення пам'яті.

- Гепатопротекторна активність спиртового екстракту імбиру подібна до силімарину.

- Знеболювальний ефект.

- Сильний протикашльовий і відхаркувальний ефекти, за які відповідають гінгероли та шогаоли.

- Андроге́нна та естроге́нна активності.

- Антимікробна дія 6-, 8-, 10-гінгеролів на *Mycobacterium avium* і *M. tuberculosis in vivo* та низку інших грам-позитивних і грам-негативних бактерій та деяких грибів.

- Антиоксидантна дія [28,25].

1.5. Дозування, безпечна дія та побічні реакції

У різних джерелах літератури рекомендована доза сухого екстракту імбиру сильно відрізняється:

- 400 мг на день, розділені на 3 прийоми.

- 75–2000 мг у розділених дозах під час їжі (екстракт має бути стандартизований за вмістом 4% ефірної олії або 5% сумарної кількості пекучих речовин).
- 250 мг 2–4 рази на день (екстракт має бути стандартизований за вмістом гінгеролів 5–20% на дозу та/або ефірної олії 4% на дозу).
- 250 мг 1–2 рази на день (стандартизований екстракт за вмістом 5% гінгеролів).

Препарати з екстрактом імбиру безпечні при вживанні всередину в рекомендованих дозах. Слід уникати прийому імбиру в період вагітності (можливий вплив на статеві залози плода) і під час годування груддю, оскільки даних про вплив його активних компонентів на грудне молоко недостатньо. Побічні ефекти виникають рідко, але при систематичному прийомі завищених доз може з'явитися подразнення слизової оболонки рота, слабка печія, діарея. Щоб уникнути цього, рекомендують приймати препарати імбиру під час їди. При тривалому застосуванні великих доз може з'явитися візуальна чутливість до яскравого світла, іноді висипання на обличчі, що лущаться [18].

1.6. Підвищення розчинності речовин з метою збільшення їх біодоступності

Важливим напрямком у розробці сучасних систем біодоступності ліків оптимізація біофармацевтичних характеристик лікарських речовин, зокрема за рахунок збільшення їхньої розчинності. Розчинність, значуще впливає на дію ліків, насамперед для перорального прийому, оскільки максимальна швидкість пасивного транспорту лікарської речовини через біологічні мембрани це основний шлях для її поглинання і він залежить, від проникності та концентрації розчину, тобто розчинності. У зв'язку з тим, що близько сорока відсотків лікарських субстанцій, що випускаються, класифікуються як практично нерозчинні, і приблизно вісімдесят п'ять відсотків найбільш препаратів, що продаються в Америці та Європі, приймаються перорально,

актуальність досліджень з підвищення розчинності важко розчинних лікарських субстанцій очевидна [17].

Існує кілька шляхів підвищення розчинності важкорозчинних речовин:

Фізичні методи:

- отримання твердих дисперсій з лікарської речовини;
- мікронізація субстанції лікарської речовини;

Фізико-хімічні методи:

- використання індивідуальних або змішаних розчинників
- (бензилбензоат, спирт бензиловий, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, етилцелюлоза, димексид, гліцерин тощо);
- солюбілізація.

Технологічні методи:

- емульгування (отримання нано-, мікро- та самоемульгованих систем);
- ліпосомування;
- отримання нано- і мікрочастинок.

Одним із найдоступніших і широко використовуваних методів є введення до складу лікарської речовини ПАР і підвищення розчинності за рахунок солюбілізації. Під терміном “солюбілізація” розуміють мимовільне проникнення низькомолекулярної речовини всередину міцел поверхнево-активної речовини або макромолекулярних клубків полімеру. Цей процес також називають колоїдною або сполученою розчинністю [14].

Молекули ПАР дифільні та здатні в розчинах утворювати міцели внаслідок зчеплення з вандерваальсовими силами вуглеводневих ланцюгів. Утворюється неполярне ядро з гідрофільною оболонкою, що складається з полярних груп. За наявності у воді гідрофобних молекул, вони проникають у неполярне ядро міцели. Солюбілізація протікає в часі, її прискорюють перемішуванням і підвищенням температури. Інтенсивне перемішування сприяє руйнуванню сольватних оболонок і швидшому проникненню

лікарської речовини всередину міцели ПАР. Підвищення температури призводить до збільшення істинної розчинності ПАР у воді, прискорює дифузію і полегшує проникнення лікарської речовини у міцели внаслідок зниження щільності пакування міцели через тепловий рух.

До основних факторів, що впливають на ефективність процесу солюбілізації, належать: природа ПАР, концентрація ПАР (має бути вищою за критичної концентрації міцелоутворення), фізико-хімічні властивості, наявність електролітів (введення електролітів найчастіше збільшує солюбілізацію неполярних речовин і зменшує для полярних речовин). Під гідрофільно-ліпофільним балансом розуміють співвідношення між гідрофільними та гідрофобними групами. Щоб мати солюбілізуючі властивості, ПАР повинна мати ГЛБ понад 15. Такими властивостями володіють і успішно використовуються у фармакологічній практиці твіни, поліетиленгліколи, поліетиленоксиди, полівінілпіролідон, поллоксамери тощо.

Солюбілізатори являють собою в'язкі маслянисті рідини, як твін-80, або грубозернисті порошки воскової консистенції, як поллоксамери. Прикладом раціонального використання солюбілізації є приготування ліків із вітамінами. Для пероральної та парентеральної терапії використовуються солюбілізовані вітаміни А, D, E, K. Застосування солюбілізаторів підвищує концентрацію вітамінів у крові та збільшує їхню адсорбцію. Вітаміни А і D у солюбілізованому стані за терапевтичною дією мають значні переваги перед розчинами в олії. Як солюбілізатор при отриманні водних розчинів вітамінів А, D, E, K застосовується “Кремофор EL” — оксіетильована гідрогенізована олія. Рицинова олія з 40 оксіетильованими ланками в ланцюзі, що увійшла до Європейської фармакопеї [18].

1.7. Матричні таблетки

Для модифікації вивільнення лікарських речовин уже кілька десятиліть застосовують тверді матричні лікарські форми. Останнім часом цікавість до

них не тільки не знизилась, а й значно виросла. Згідно з літературними даними більше половини лікарських форм з модифікованим вивільненням, що випускаються промисловістю припадає саме на матричні. Це пов'язано з тим, що, використовуючи традиційну і освоєну фармацевтичними підприємствами технологію, за допомогою сучасних допоміжних речовин вдається створювати лікарські форми із заданими характеристиками вивільнення фармацевтичної субстанції. Інтерес до цих лікарських форм викликаний їхніми безсумнівними перевагами:

- тривалою підтримкою концентрації діючої речовини в крові на терапевтичному рівні без суттєвих коливань;
- скороченням загальної кількості ЛР, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту шляхом більш повного його використання;
- зменшенням частоти виникнення та інтенсивності побічних ефектів, пов'язаних із перепадами концентрації лікарської речовини в крові;
- зниженням частоти виникнення стійкої мікрофлори, алергічних реакцій тощо;
- збільшенням біодоступності;
- зменшенням добової дози лікарської речовини, що вводиться;
- скороченням кількості прийомів протягом доби;
- зручністю прийому пацієнтами, і, як наслідок, поліпшенням якості життя [7];

Особливістю матричних таблеток є те, що пролонгування дії забезпечується за рахунок уповільненого вивільнення активної речовини зосередженої в матриці. У матричних засобах допоміжні речовини утворюють безперервну сітчасту структуру з рівномірним розподілом речовини у ній. Каркас з полімеру відіграє роль регулятора швидкості та місця вивільнення, що знаходиться в його структурі [9].

Розрізняють два типи матричних систем: гідрофобні та гідрофільні. Гідрофобні матриці називають також інертними через те, що при потрапляння

в організм, вони не змінюються і не розчиняються під дією біологічних рідин. Такі системи отримують, використовуючи полімерні або ліпофільні матрицеутворювальні інгредієнти.

Основний механізм вивільнення з гідрофобних полімерних матриць — дифузійний. Частинки ЛР, розташовані в матриці полімеру, розчиняються після надходження в неї біологічних рідин і виходять або дифундуючись через саму матрицю, або мережу її пор, сформовану в процесі отримання лікарської форми. Рушійною силою є градієнт концентрації фармацевтичної субстанції всередині матриці і навколишній рідині. В той же час у результаті дії шлункового або кишкового соку відбувається поверхнева ерозія матриці з погано змочувальним розчинником, забезпечуючи крім дифузійного механізму вивільнення, ще й вимивання розчину лікарської речовини, утвореного за рахунок penetрації розчинника. Для отримання інертних гідрофобних матриць у даний час використовують етилцелюлозу, амінометакрилові сополімери, продукти на основі полівінілацетату(таблиця 1.1) [3].

Гідрофільні матриці називають також “активовані розчинником” через те, що під дією водного середовища, полімер активується і змінюється: набухає з утворенням гідрогелю або виникненням ерозії.

При контакті гідрофільної матричної системи з біологічною рідиною, спочатку відбувається змочування рідиною, матриці, потім її верхній шар набухає і утворює в'язкий шар гідрогелю, сформований гідрофільним матрицеутворювальним полімером, він уповільнює проникнення води і діє як бар'єр для вивільнення. Всередині залишається тверде ядро, що являє собою незмінену матрицю, яка виконує функції депо. Вивільнення здійснюється шляхом дифузії через в'язкий гідрогелевий шар. Прикладом такого полімеру є успішно застосована для створення матричних таблеток гідроксипропілметилцелюлоза(ГПМЦ) [10].

Найбільш широке прикладне значення для створення гідрофільних матричних лікарських форм у даний час мають синтетичні похідні целюлози. До яких належать: ГМПЦ, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, натрію крохмалю гліколят(таблиця 1.1) [12].

Таблиця 1.1

Матрицеутворювачі

Матрицеутворювачі	Хімічна будова	Приклади
гідрофобні	Етилцелюлоза	ETHOCEL™ COLORCON
	Амінометакрилові сополімери	EUDRAGIT® марок RL, RS, RL PO; RS PO, RL 100; RS 100 и др. EVONIK Kollicoat® марок EMM 30 D
	Продукти на основі полівінілацетату	Kollidon® SR, Kollicoat® SR 30D, Kollidon® VA 64, BASF
гідрофільні	Гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза)	METHOCEL™, COLORCON, Metolose ® SR, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd Benecel™, ASHLAND
	Натрію крохмалю гліколят	RetardCel®, BIOGRUND VIVASTAR® P 1000; 2000-5000
	Klucel, ASHLAND	Гідроксипропілцелюлоза
	Гідроксиетилцелюлоза	Natrosol™ HET, ASHLAND

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Аналіз наукових публікацій показав, що імбир лікарський має широкий спектр фармакологічної дії за рахунок вмісту різних груп БАР. Основними діючими речовинами імбиру лікарського є гінгероли, шогооли та ефірна олія, до складу якої входять сесквітерпени (зінгіберени, куркумени). Доведено виражений протиблювотний ефект імбиру. Крім того, він чинить протизапальну та знеболювальну дію, яку можна порівняти з нестероїдними протизапальними препаратами з відсутністю ульцерогенного ефекту і чинячи гепатопротекторну дію.

2. Наведено огляд основних методів підвищення розчинності погано розчинних речовин, до яких належить сухий екстракт імбиру лікарського.

3. Показано основні характеристики матричних форм, як найбільш доступних і перспективних для створення пролонгованих лікарських препаратів.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

2.1.1. Лікарська речовина

Сухий екстракт імбиру. Об'єктом дослідження є стандартизований сухий екстракт імбиру лікарського з 5% вмістом гінгеролів виробництва французької компанії Naturex S.A.

Органолептичні характеристики екстракту. Субстанція СЕІЛ являє собою порошок світло-коричневого кольору (рис. 2.1) з вираженим характерним запахом і гострим смаком [14].



Рис. 2.1. Сухий екстракт імбиру (Naturex S.A., Франція)

СЕІЛ було отримано з використанням як екстрагента етилацетату з кореневищ імбиру лікарського і висушений розпилювальним способом. При цьому відношення екстрагованої сировини до отриманого чистого екстракту становить 5:1. Склад: екстракт імбиру лікарського (33–43%), крохмаль модифікований (E1450) (40–50%), мальтодекстрин (10–20%), оксид кремнію (E551) (1–3%). Показники якості сухого екстракту імбиру, відповідно до специфікацією:

- Вміст гінгеролів — не менше 5%;
- Сухий залишок — не менше 95%;

- Розмір часток: часток, що проходять через сито з діаметром отворів 0,84 мм — не менше 100% і частинок, що проходять через сито з діаметром отворів 0,42 мм (40 міш) — не менше 75%;
- Насипна густина — не менше 0,4 г/мл;
- Важкі метали — відповідає вимогам EP;
- Залишковий вміст етилацетату — не більше 0,05%. Продукт пройшов радіаційний контроль, контроль на відсутність зараження вірусами губкоподібної енцефалопатії великої рогатої худоби (BSE) і трансмісивної губкоподібної енцефалопатії (TSE) і на відсутність генетично модифікованих організмів [21].

2.1.2. Допоміжні речовини, що використовуються для отримання таблеток

Solutab. Виробник: BLANVER, Бразилія .

Опис: поперечно-зшита карбоксиметилцелюлоза. Середній розмір частинок — 60 мкм. Прискорює розчинення таблеток, гранул, капсул.

Застосування: як дезінтегрант при сухому або вологому гранулюванні та у прямому пресуванні. Оптимальним є використання Solutab у рецептурі в кількості 0,5–5% [12].

Kollidon 25. Виробник: BASF, Німеччина. Опис: розчинний полівінілпіролідон. Розчинні марки відрізняються хорошою розчинністю в різних розчинниках, склеювальною, зв'язувальною, згущувальною здатністю, спорідненістю з гідрофільними і гідрофобними поверхнями, здатністю утворювати плівкові покриття та комплекси з речовинами.

Марка Kollidon 25 має середню швидкість розчинення, склеювальну, комплексоутворювальну здібність.

Застосування: у виробництві таблеток (вологе і сухе гранулювання, пряме пресування), нанесення плівкових оболонок на таблетки, гранули, пелети і тверді желатинові капсули [12].

Soluplus. Виробник: BASF, Німеччина. Опис: сипучі гранули від білого до жовтуватого кольору зі слабким характерним запахом. Матричний полімер, що складається з поліетиленгліколю 6000, вінілкапролактаму та вінілацетату.

Застосування: розроблений для солюбілізації погано розчинних фармакологічних субстанцій і підходить для гарячого розплаву. Його можна також використовувати у звичайних процесах через переваги солюбілізаційних здібностей. *Галузі застосування також включають:* нашарування ЛР, покриття оболонкою нестандартних лікарських форм, суху та допоміжну речовину для прямого пресування, волога сполучна речовина для грануляції з великим зусиллям зсуву, емульгатор [12].

Kolliphor. Виробник: BASF, Німеччина. Опис: синтетичний сополімер етиленоксиду та пропіленоксиду (полоксамер). Білий, грубозернистий порошок воскової консистенції.

Застосування: як зволожувальний агент, емульгатор і солюбілізатор. Підходить для підготовки твердих дисперсій і поліпшення розчинності, поглинання та біодоступності низькорозчинних АФІ у твердих пероральних препаратах. Відповідні лікарські форми, як правило, обробляються за допомогою плавлення або грануляції. Крім того, також може виступати як емульгатор у кремах та емульсіях [12].

Aerosil 200. Виробник: Degussa, Німеччина. Опис: гідрофільний пірогенний оксид кремнію з площею поверхні $200\text{ м}^2/\text{г}$.

Застосування: для поліпшення сипучості та запобігання злежуваності порошкоподібних матеріалів; регулювання реології та тиксотропії рідких систем, сполучних, полімерів тощо [12].

Syloid 244 FP. Виробник: Grace Davison Discovery Sciences, Німеччина. Опис: аморфний мікронізований багатофункціональний пористий силікагель із площею поверхні $300\text{ м}^2/\text{г}$.

Застосування: для поліпшення сипучості та гомогенності суміші, збільшення твердості таблетки за меншого зусилля стиснення; діє як

антистатик і знижує втрати АФІ; зменшує крихкість і злипання; зменшує кількість пилу [12].

Vivastar P 1000 / 3500 / 5000. Виробник: JRS PHARMA GmbH & Co. KG

Опис: натрію крохмаль гліколят. Білий або майже білий, сипучий дуже гігроскопічний порошок. Супердезінтегрант із високою швидкістю і ступенем набухання. Число, що стоїть після назви продукту, позначає в'язкість 2%-го водного розчину (мПа-с).

Застосування: широко використовується у виробництві фармацевтичних препаратів як дезінтегрант у складі капсул і таблеток. Він зазвичай використовується або для прямого пресування, або у вологій грануляції. При розробці рецептури лікарського засобу зазвичай використовується концентрація в діапазоні від 2% до 8%. Оптимальна концентрація становить близько 4% [12].

Metolose 90SH - 100SR. Виробник: Shin Etsu, Японія.

Опис: неіонний розчинний у воді ефір целюлози (гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза)).

Застосування: для створення таблеток з гідрофільною пролонгуючою матрицею. Підходить для прямого пресування і вологої грануляції [12,13,27].

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Фізичні методи дослідження

2.2.1.1. Метод оптичної мікроскопії

Прилади та реактиви.

1. Мікроскоп МБС-9
2. Веб-камера Defender C-110
3. Лупа Plan C 40x/0,65 4.

Проведення випробування. Субстанцію у кількості 1 мг поміщають на чисте, знежирене предметне скло, додають 1 краплю олії вазелінової, обережно суспендують скляною паличкою, домагаючись рівномірного

розподілу твердих частинок у рідкому середовищі. Закривають покривним склом і поміщають під лупу(об'єктив) мікроскопа. Налаштування та обробку зображення проводять за допомогою програмного забезпечення. Вимірюють розміри найбільшої та найменшої частинок. Методи мікроскопії проводили відповідно ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.37.

“Власне розчинення” субстанції сухого екстракту імбиру вивчали відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.29.

2.2.1.2. Методи визначення технологічних характеристик сухого екстракту імбиру

Визначення фракційного складу порошків і гранул проводили за допомогою методу “Ситовий аналіз” відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.12. На установці для ситового аналізу. Точну наважку матеріалу розділяли на фракції шляхом просіювання через набір послідовно зібраних сит із розмірами отворів: 2 мм, 1,25 мм, 710 мкм і 315 мкм. Наважку поміщали на верхнє найбільше сито і весь комплект струшували вручну протягом 5 хвилин. Потім сита знімали одне за одним, матеріал, що залишився на кожному ситі, окремо зважували. Потім знаходили процентний вміст кожної фракції від загальної маси наважки. Просіювання закінчено, якщо при додатковому струшуванні кількість матеріалу, що проходить крізь сито протягом 1 хвилини, становитиме за масою менше 1% матеріалу, що залишився на ситі. Визначення насипної густини порошків і гранул проводили за допомогою методу “Текучість” відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.16 на тестері для визначення насипної густини.

Під час проведення аналізу зважували наважку матеріалу з точністю 0,001 г і засипали її в скляний мірний циліндр місткістю 25 мл. Встановлювали амплітуду коливань 3 мм і частоту 150 коливань на хвилину. Через 5 хвилин прилад вимикали. Насипну щільність розраховували за формулою (2.1):

$$p = \frac{m}{v} \quad (2.1)$$

де ρ — насипна густина до або після утрушування, г/см³; m — маса матеріалу, г, v — об'єм порошку в циліндрі до або після утрушування, см³. Визначення сипучості та кута природного укосу порошоків і гранул здійснювали методом “Текучість порошоків” відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.36. Точне зважування порошку або грануляту, близько 100 г, насипали у воронку, діаметр сопла 10 мм, визначали час закінчення наважки.

Кут природного нахилу встановлюється в приладі за допомогою лазерного сенсора. Індекси Hausner і Carr. На підставі значень насипної густини розраховують індекс Hausner та індекс Carr, за величинами яких оцінюють сипучість і стисливість. Формули (2.2 і 2.3) розрахунку індексів:

$$\text{Індекс Hausner (H)} \quad H = \frac{P_y}{p} \quad (2.2)$$

$$\text{Індекс Carr (J)} \quad J = \frac{100(P_y - p)}{P_y} \quad (2.3)$$

де, P_y — насипна густина після ущільнення, p — насипна густина.

Визначення вологовмісту: Вологовміст визначали за допомогою лабораторного приладу. Температура висушування — 105° С. Точність визначення — 0,01%/хв. Визначення гігроскопічності. Точну наважку порошку поміщали в сухий бюкс, закривали кришкою і зважували з точністю до 0,0001 г. Відкритий бюкс переміщали в ексікатор, на дно якого попередньо заливали насичений розчин NH₄NO₃ і витримували в термостаті при температурі 25±2°С. Відносна вологість становила 73%. Через рівні проміжки часу бюкс зважували, і на підставі отриманих результатів розраховували вологовміст зразка порошку [2,3].

Визначення крайового кута змочування. Змочуваність порошоків і гранулятів різними зволожувачами отримували, знаходячи крайовий кут

краплі, поміщеної на рівномірно нанесену на скло суміш порошків. Краплі утворювали піпетками на 1 мл. Процес змочування реєстрували за допомогою відеокамери. Крайовий кут змочування, позначений у градусах, знаходили за допомогою транспортира [2,3].

2.2.1.3 Визначення технологічних характеристик таблеток

Однорідність маси таблеток визначали із використанням електронних ваг згідно методу “Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу” відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.5. Міцність на стирання таблеток проводили відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.7. “Стираність таблеток без оболонки”. Використовували барабан, що має 12 лопатей, швидкість обертання барабана становила 20 об/хв, час роботи приладу — 5 хвилин. Міцність таблеток на роздавлювання проводили згідно метода “Стійкість таблеток до роздавлювання” відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.8

Вивільнення діючих речовин із розроблених таблеток проводили на приладі мішалка.

Як середовище розчинення матричних таблеток СЕІЛ використовували фосфатний буферний розчин з рН7,5, об'єм середовища 800 мл, швидкість обертання хиткого кошика 100 об/хв, температура $37 \pm 0,5$. Час проведення тесту становив для таблеток — 8 год.

Відсоток вивільнення фенольних сполук оцінювали методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектра при довжині хвилі 280 нм (див. “Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях” відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.2.25.).

Кількість діючих речовин, що вивільнилися з таблеток відібраних пробах визначали за формулою (2.4):

$$Q = C / C_{max} \cdot 100\% \quad (2.4)$$

де Q — кількість діючих речовин, що вивільнилися, через інтервали час, %;
 C — концентрація діючих речовин у середовищі розчинення, знайдена за калібрувальним графіком, г/мл; C_{\max} — максимально можлива концентрація діючих речовин у середовищі розчинення, знайдена за калібрувальним графіком, г/мл [6].

2.2.2. Аналітичні методи дослідження

Спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій ділянці спектра.

Для кількісної оцінки вивільнення діючих речовин із таблеток використовували метод спектрофотометрії в ультрафіолетовій (УФ) та видимій ділянці спектра. Концентрацію розчинів проб визначали за калібрувальними графіками, побудованими із серії розведень. Як розчинники використовували фосфатний буферний розчин рН 7,5. Оптичну густину визначали за довжиною хвилі 280 нм. Визначення проводили на спектрофотометрах згідно методам “Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях” відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.2.25.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. У роботі використано матеріали, що відповідають вимогам чинних на цей час нормативних документів.

2. У роботі застосовувалися сучасні фізичні методи дослідження такі як спектрофотометрія. Визначено технологічні характеристики СЕІЛ і гранулятів. Проведено всебічну оцінку напівпродуктів і готових лікарських форм відповідно до сучасних вимог нормативних документів. Розроблено методики аналізу таблеток СЕІЛ. Здійснено статистичну обробку отриманих експериментальних даних, що свідчить про відтворюваність і достовірності результатів досліджень.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1. Вивчення розчинності субстанції сухого екстракту імбиру

Розчинність субстанції сухого екстракту імбиру вивчали відповідно до Європейської фармакопеї [18].

Таблиця 3.1

Розчинність субстанції сухого екстракту імбиру в різних розчинниках

Розчинник	Розчинність по ДФУ
Вода очищена	Мало розчинний
Фосфатний буферний розчин рН 7,5	Майже нерозчинний
Розчин хлористоводневої кислоти рН 1,0	Мало розчинний
Етиловий спирт 20%	Майже нерозчинний
Етиловий спирт 50%	Мало розчинний
Етилозвий спирт 95%	Мало розчинний
Ізопропиловий спирт	Мало розчинний
Ізопропиловий спирт 40%	Мало розчинний

Розчинність субстанції має значний вплив на вибір технології отримання та методів аналізу лікарського препарату, вибір середовищ розчинення для аналізу лікарської форми тощо [16].

3.2. Вивчення технологічних характеристик сухого екстракту імбиру

Технологічні характеристики субстанції мають вирішальне значення на вибір виду твердої лікарської форми та її технологію отримання. Сухий екстракт імбиру лікарського виробництва Naturex S.A. (Франція) являє собою дрібний аморфний порошок [21].

Оцінюючи форму і розмір частинок порошку, можна попередньо сказати про технологічні характеристики субстанції. На рисунку 3.1. представлено фотографію частинок, зроблену при збільшенні в 40 разів.

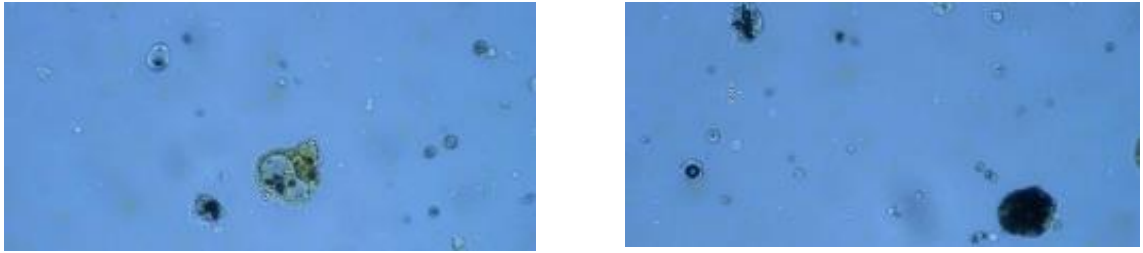


Рис. 3.1. Фотографії частинок субстанції сухого екстракту імбиру, отримані методом оптичної мікроскопії при збільшенні в 40 разів.

Як видно з рисунка, сухий екстракт імбиру являє собою окремі частинки та агрегати — рівносторонні, об'ємні, сферичні аморфної структури, розміром у діапазоні 4,71-140 мкм. За цими даними можна зробити висновок, що дана субстанція матиме незадовільні технологічні характеристики. Екстракт імбиру, як видно з таблиці 3.2, має погану сипучість, що ймовірно пов'язано з високою когезією частинок, кут природного укусу екстракту склав $62,0^\circ$. Оцінити сипучість порошку за швидкістю витікання з воронки є неможливим через погану прохідність порошків через отвір тестера. Насипна густина екстракту до ущільнення становила $0,36 \text{ г/см}^3$, після — $0,43 \text{ г/см}^3$. Про погані технологічні характеристики також свідчать розраховані індекси Hausner і Carr, які склали 1,19 і 16,28 відповідно. Коефіцієнт стиснення екстракту дорівнює 2,7, пресованість — $0,056 \text{ г/мм}$. Крайовий кут змочування становить 40° , що дає змогу використовувати воду очищену як гранулювальний агент, оскільки субстанція змочується цим розчинником [26].

Технологічні характеристики сухого екстракту імбиру

Показник	Результат визначення
Зовнішній вигляд	Дрібний аморфний порошок
Крайовий кут змочування водою очищеною	$40 \pm 3,0^\circ$
Вміст вологи, %	$4,39 \pm 2,4\%$
Сипкість	відсутня
Насипна густина до ущільнення, г/см ³	$0,45 \pm 2,3\%$
Насипна густина після ущільнення, г/см ³	$0,53 \pm 2,0\%$
Коефіцієнт стиснення	2,7
Пресованість, г/мм	0,058
Кут природного нахилу, °	$66 \pm 3,0\%$
Hausner Ratio	1,19
Carr Index, %	16,17

Визначення вологовмісту та гігроскопічності: на сипучість і пресованість екстракту також впливає його вологовміст, який склав $4,49 \pm 0,251\%$. Гігроскопічність має бути низькою, тобто речовина повинна поглинати невелику кількість вологи. Показання відповідають нормі, оскільки для сухих екстрактів вологовміст має бути не більше 5%. Гігроскопічність порошку вивчали за температури 25°C і відносній вологості 25%. Результати аналізу відображені на рисунку 3.2.

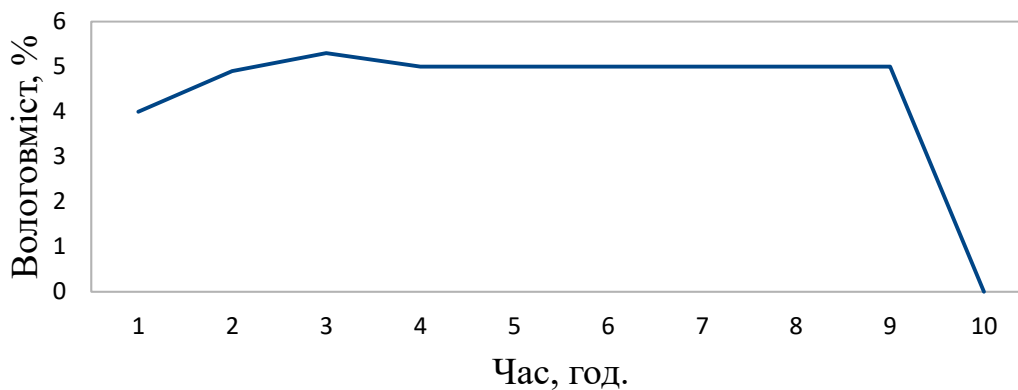


Рис. 3.2. Залежність вологовмісту субстанції сухого екстракту імбиру лікарського від часу за температури 25°C і відносної вологості 25%.

Результати дослідження показали, що екстракт насичується вологим повітрям протягом 1 години до 5,273%. Через добу вологовміст екстракту не перевищив 4,976%, що свідчить про досягнення екстрактом межі насичення. Унаслідок поганої сипучості екстракту для розробки твердих лікарських форм на його основі необхідне включення допоміжних речовин, що поліпшують технологічні властивості порошкової маси, або використання методу гранулювання як додаткової технологічної стадії.

3.3. Розробка складу та технології матричних таблеток СЕІЛ

Особливістю матричних таблеток є те, що пролонгована дія лікарських речовин забезпечується за рахунок уповільненого вивільнення активної речовини інкорпорованої в матриці. В матричних таблетках допоміжні речовини утворюють безперервну сітчасту структуру з рівномірним розподілом у ній лікарською речовиною. Полімерний каркас відіграє роль регулятора швидкості та місця вивільнення діючих речовин, що знаходяться в його структурі. Таблетки, у яких матриця повільно розчиняється в ШКТ, отримали назву гідрофільних матриць.

Для розробки пролонгованих таблеток СЕІЛ, вивчали можливість застосування гідрофільних матрицеутворювачів: натрію крохмалю гліколяту Vivastar P3500, гідроксиметилпропілцелюлози Metolose 90SH-100SR.

Найекономічнішим способом отримання матричних таблеток, як і в випадку звичайних таблеток, є пряме пресування. Оскільки більшість субстанцій мають низькі технологічні властивості, їх гранулюють, потім гранули змішують із матрицеутворювальним полімером, кількість якого в рецептурі може варіювати від 10% і більше, а далі пресують. Дозволено гранулювати суміш лікарської речовини з іншими інгредієнтами, включно з матрицеутворювальним, однак вода може затримуватися гідрофільними полімерами, їхні частинки при зволоженні можуть змінити об'єм, що вплине на однорідність дозування.

Водночас, для низки гідрофільних полімерів вода є хорошим пластифікатором і позитивно впливає на міцність таблеток. Деякі виробники допоміжних речовин рекомендують проводити зволоження не водою і водними розчинами, а етиловим спиртом високої концентрації — 80–95%.

Однак, застосування етилового спирту спричиняє необхідність його регенерації, що робить технологію дорожчою і складнішою. Гранулювання дає змогу поліпшити сипучість і запобігти розшаруванню матеріалів, відповідно забезпечити рівномірне надходження їх у матрицю таблеткової машини, більшу точність дозування і рівномірний розподіл активного компонента. Ефективність процесу залежить від механізму гранулоутворення, який, у свою чергу, визначається способом гранулювання та його апаратурним оформленням. Одними з найпростіших і найпоширеніших методів вологого гранулювання є продавлювання та агломерація. Тому в роботі вивчали можливість використання цих методів, оскільки субстанція сухого екстракту імбиру має погані реологічні властивості [1,3].

Кількість матрицеутворювача активно впливає на параметри вивільнення лікарської речовини. На першому етапі отримували гранули СЕІЛ із 30% вмістом матрицеутворювачів, оскільки дане співвідношення

рекомендують виробники полімерів. В склад також вводили солубілізатор Soluplus у кількості 150 мг на одну таблетку, доза СЕІІ 200 мг. Для отримання гранулятів було потрібне введення понад 10% зволожувача, у зв'язку з цим метод вологого гранулювання для цих складів не застосовний, тому отримували гранули методом продавлювання на спеціальній приставці. Гранули після сушіння опудрювали стеаратом магнію в кількості 1% від маси таблетки. Вибір гранулювального агента проводили на підставі вивчення фракційного складу отриманих гранул. Вивчали можливість використання води очищеної, етилового спирту 95% і 1% розчину матрицеутворювача. Спочатку визначали склад з використанням пролонгатора — Vivastar P 3500 [8,11].

Як видно з даних таблиці 3.3 фракційні склади гранулятів, отриманих зволоженням водою очищеною та етиловим спиртом близькі, у них фракція розміром понад 2 мм не перевищує 3,3%, пилова фракція максимально становить 10,5%. У той час як гранулят, отриманий зволоженням розчином матрицеутворювача, має більший розмір частинок і значущу фракцію розміром понад 2 мм (10,3%), тому порахували подальше використання цього гранулювального агента не доцільним. Оскільки таблеткована суміш добре гранулювалася водоюочищеною і 95% розчином етилового спирту, істотних відмінностей у якості отриманих гранулятів не було встановлено, подальші дослідження проводили з використанням води очищеної як гранулюючого агента [11,14,26].

Характеристика гранулятів матричних таблеток СЕІЛ на основі Vivastar P
3500, отриманих за допомогою різних зволожувачів

Гранулюючий агент	Фракційний склад	
Розчин натрію крохмалю гліколяту 1%	Понад 2 мм 1,25 мм -2 мм 315 мкм-1,25 мм Менше 315 мкм	10,3% 29,7% 55,9% 4,1%
Спирт етиловий 95,0%	Понад 2 мм 1,25 мм-2 мм 315 мкм-1,25 мм Менше 315 мкм	3,3% 15,7% 75,4% 10,6%
Вода очищена	Понад 2 мм 1,25 мм-2 мм 315 мкм-1,25 мм Менше 315 мкм	0% 11,9% 84,2% 3,9%

Частка пролонгатора, що вводиться до складу матричних таблеток, багато в чому визначає біофармацевтичні характеристики лікарської форми. Вивчали вплив кількості матрицеутворювача на вивільнення зі таблеток. З цією метою отримували склади, зазначені в таблиці 3.4, із вмістом Vivastar P 3500 від 10 до 30%, маса таблеток однакова.

Таблиця 3.4

Склади гранулятів матричних таблеток з різним співвідношенням Vivastar P
3500




Інгредієнти	Склад 1, мг	Склад 2, мг	Склад 3, мг
Субстанція СЕІЛ	200	200	200
Vivastar P	150	100	50
Soluplus	150	200	250
Магнію стеарат	5	5	5

Технологічні характеристики гранулятів складу 1-3 представлені в таблиці 3.5. Усі отримані грануляти мають хороші реологічні властивості.

Розраховані індекси Hausner і Carr дають змогу зробити висновок, що ці зразки можна застосовувати для отримання таблеток.

Таблиця 3.5

Технологічні характеристики гранулятів складів 1–3

Показник	Результат визначення		
	Склад 1	Склад 2	Склад 3
Фракційний склад Понад 2 мм 1,25 мм –2 мм 315 мкм–1,25 мм Менше 315 мкм	5,2% 11,9% 76,0% 6,9%	2,3% 8,3% 82,5% 6,9%	2,3% 8,3% 82,5% 6,9%
Сипучість, г/с	4,2±0,8	4,3±0,6	4,6±0,5
Кут природного нахилу, ⁰	32±3,8%	32±3,5%	35±3,7%
Насипна густина до ущільнення, г/см ³	0,39±3,1%	0,26±2,3%	0,28±2,3%
Насипна густина після ущільнення, г/см ³	0,46±2,7%	0,31±2,2%	0,34±2,0%
Коефіцієнт стиснення	2,25	3,0	2,8
Пресованість, г/мм	0,075	0,06	0,058
Hausner Ratio	1,18	1,19	1,21
Carr Index, %	15,22	16,13	17,65
Зовнішній вигляд			

Вологовміст зразків складу 1–3 в процесі отримання гранул, для всіх складів було потрібне введення гранулювального агента в кількості від 10 до 12 %. Вологість отриманих після сушіння гранул не перевищувала 6,03 %.

На рисунку 3.3. представлено експериментальні дані щодо вивільнення фенольних сполук із модельних таблеток складів 1–3, отриманих із різним відсотковим вмістом полімерів: Vivastar 3500 та Metolose 90SH-100SR.

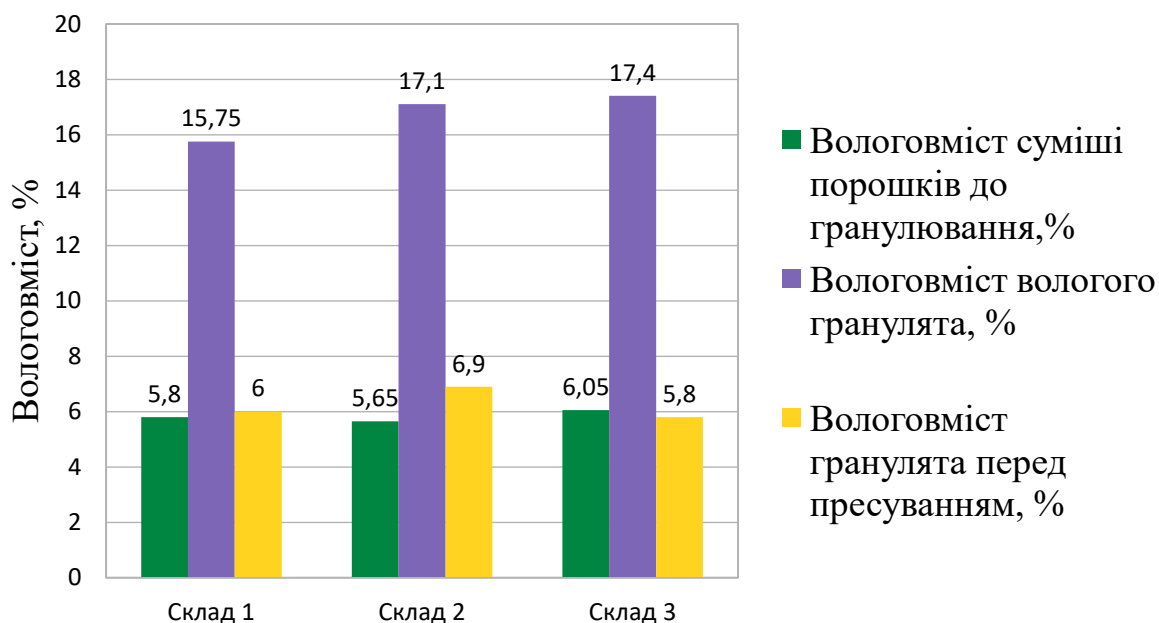


Рис. 3.3. Вологовміст порошків до гранулювання, зволоженого грануляту і грануляту після сушіння складів 1–3

На рисунку 3.4. представлені експериментальні дані щодо вивільнення фенольних сполук із модельних таблеток складів 1–3, отриманих із різним відсотковим вмістом полімерів: Vivastar3500 та Metolose 90SH-100SR.

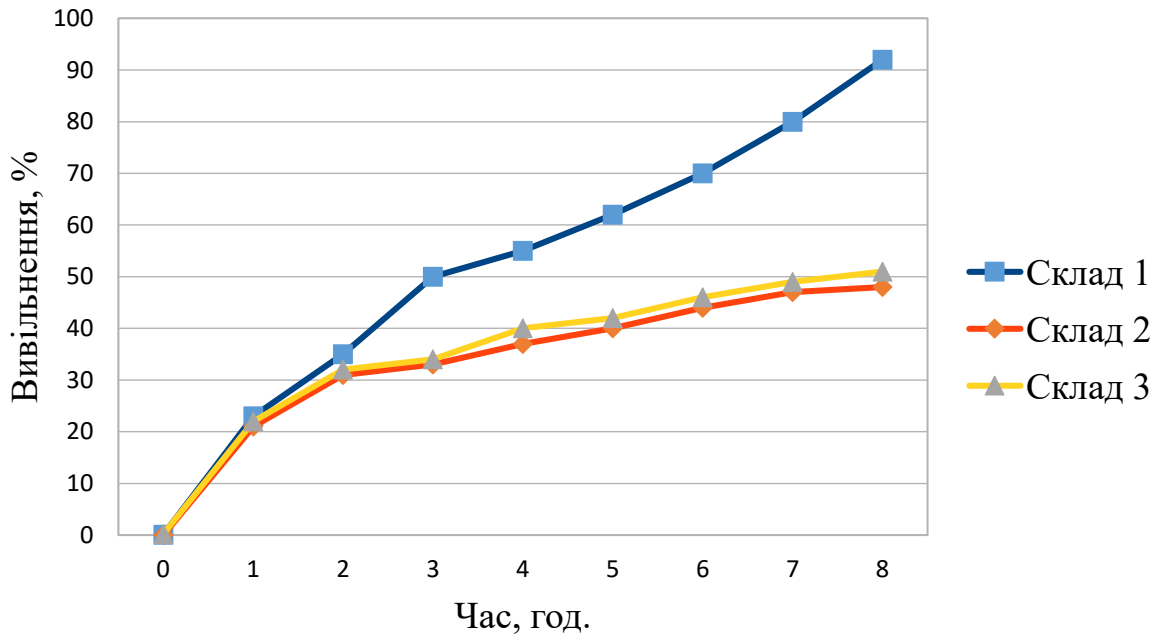


Рис. 3.4. Профілі вивільнення СЕІЛ із матричних таблеток на основі Vivastar 3500

Як видно з рисунка, тільки для зразка із вмістом матрицеутворювача Vivastar 3500 у кількості 10% вивільнення за 8 годин експерименту досягає $93,0 \pm 2,2\%$. Для всіх кривих характерна наявність двох ділянок, що розрізняються інтенсивністю вивільнення: у першу годину йде відносно інтенсивне вивільнення, а потім воно сповільнюється. За першу годину з усіх трьох зразків у розчин переходить близько 18% СЕІЛ. Очевидно, це пов'язано з тим, що для утворення гідрогелевого шару полімеру необхідно близько 60 хвилин. Через його недостатню в'язкість спочатку відбувається відносно інтенсивне вивільнення, яке знижується в міру збільшення в'язкості матриці. Після утворення гідрогелевого шару, вивільнення практично припиняється. Висока в'язкість полімеру, забезпечена його значною концентрацією в поєднанні з набуханням високомолекулярних компонентів субстанції екстракту, що спричинило блокаду. Зі зразка із вмістом матрицеутворювача 30% за 4 години вивільнення не перевищує 30%, за 6 годин — 36% і до шостої години досягає тільки $45,0 \pm 2,1\%$.

Співвідношення результатів вивільнення зі зразка складу 2: за вісім годин у розчин перейшло не більше 52% лікарської речовини. У зразка із вмістом Vivastar 3500 10% — крива вивільнення плавна: до четвертої години вивільнення досягає $37,1 \pm 2,4\%$ і повільно зростає до шостої години до $53,1 \pm 2,5\%$, а до восьмої години перевищує 91%. Очевидно цьому сприяла з одного боку невисока в'язкість гідрогелевого шару полімеру в ЛФ, з іншого — показана в роботі тенденція до підвищення розчинності екстракту в присутності Soluplus у міру збільшення частки солюбілізатора в лікарській формі та тривалості спільної експозиції. Наступним етапом дослідження став аналогічний експеримент із використанням як пролонгатора Metolose 90SH-100SR.

При вивченні впливу гранулюючого агента на фракційний склад одержуваного грануляту отримано результати, які можна порівняти з експериментом із використанням натрію крохмалю гліколяту (таблиця 3.6). В якості гранулювального агента на наступному етапі використовували воду очищену.[6,8,13].

Таблиця 3.6

Характеристика гранулятів матричних таблеток СЕІЛ на основі Metolose 90SH-100SR, отриманих за допомогою різних зволожувачів

Гранулюючий агент	Фракційний склад	
Розчин гідроксиметилпропілцелюлози Metolose 90SH-100SR 1%	Понад 2 мм 1,25 мм -2 мм 315 мкм -1,25 мм Менше 315 мкм	15,0% 14,9% 68,3% 1,8%
Спирт етиловий 95,0%	Понад 2 мм 1,25 мм -2 мм 315 мкм -1,25 мм Менше 315 мкм	0,5% 6,5% 82,8% 10,2%
Вода очищена	Понад 2 мм 1,25 мм - 2 мм 315 мкм -1,25 мм Менше 315 мкм	0% 3,9% 87,3% 8,8%

Так само вивчали вплив кількості Metolose 90SH-100SR на вивільнення з таблеток і отримували склади, зазначені в таблиці 3.7 із вмістом матрицеутворювача від 10 до 30.

Таблиця 3.7

Склади гранулятів матричних таблеток з різним співвідношенням Metolose 90SH-100SR




Інгредієнти	Склад 4, мг	Склад 5, мг	Склад 6, мг
Субстанція СЕІЛ	200	200	200
Metolose 90SH-100SR	150	100	50
Soluplus	150	200	250
Магнію стеарат	5	5	5

Технологічні характеристики гранулятів складів 4–6 наведено в таблиці 3.8. Усі грануляти мають задовільні технологічні характеристики і їх можна застосовувати для отримання таблеток.

Таблиця 3.8

Технологічні характеристики гранулятів складів 4–6

Показник	Результат		
	Склад 4	Склад 5	Склад 6
Фракційний склад	0%	0%	0%
Понад 2 мм	3,9%	3,9%	3,9%
1,25 мм - 2 мм	87,3%	87,3%	87,3%
315 мкм–1,25 мм	87,3%	87,3%	87,3%
Менше 315 мкм	8,8%	8,8%	8,8%
Сипучість, г/с	3,2±2,1%	3,9±2,3%	4,1±1,5
Кут природного нахилу, ⁰	35±3,8%	32±3,5%	34±3,2%
Насипна густина до ущільнення, г/см ³	0,39±3,1%	0,26±2,3%	0,28±2,3%

Показник	Результат		
	Склад 4	Склад 5	Склад 6
Коефіцієнт стиснення	2,8	3,0	5,25
Пресованість, г/мм	0,057	0,06	0,075
Hausner Ratio	1,22	1,19	1,16
Carr Index, %	17,64	16,13	13,79
Зовнішній вигляд			

На рисунку 3.5. показано вологовміст зразків складу 46 в процесі отримання гранул, для всіх складів було потрібне введення гранулювального агента в кількості від 10 до 13 %. Вологість отриманих після сушіння гранул не перевищувала 6,21 %.

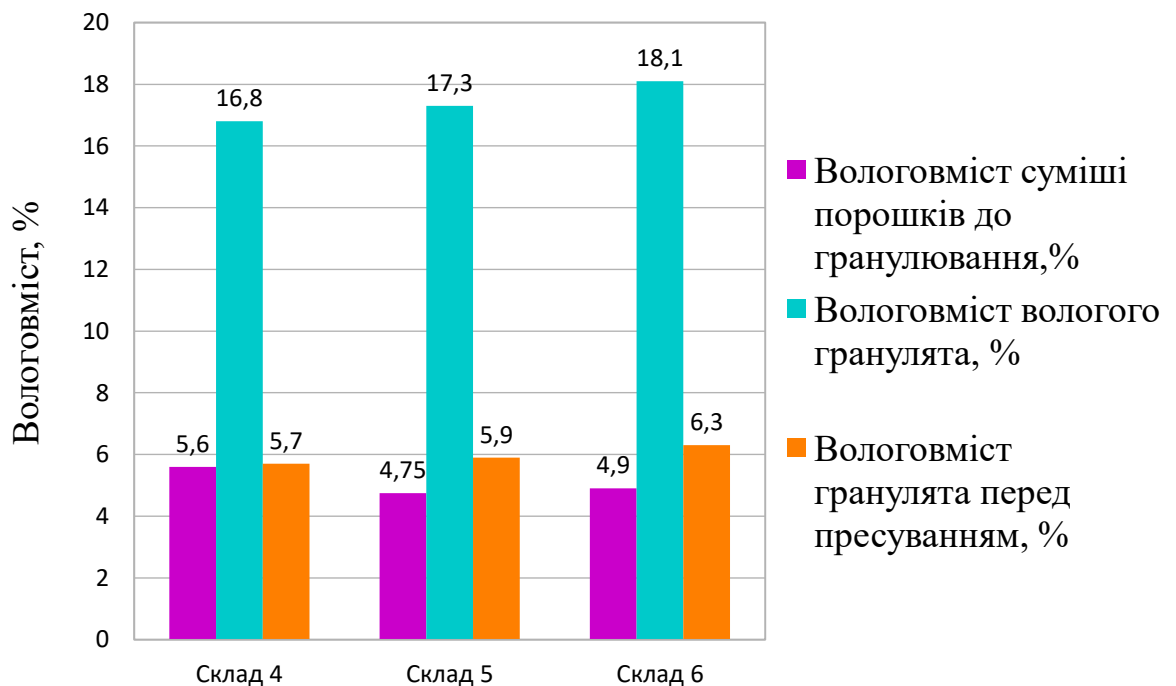


Рис. 3.5. Вологовміст порошоків до гранулювання, зволоженого грануляту і грануляту після сушіння складів 4–6.

Потім вивчали вивільнення з матричних таблеток складів 4–6 із різним вмістом Metolose 90SH-100SR.

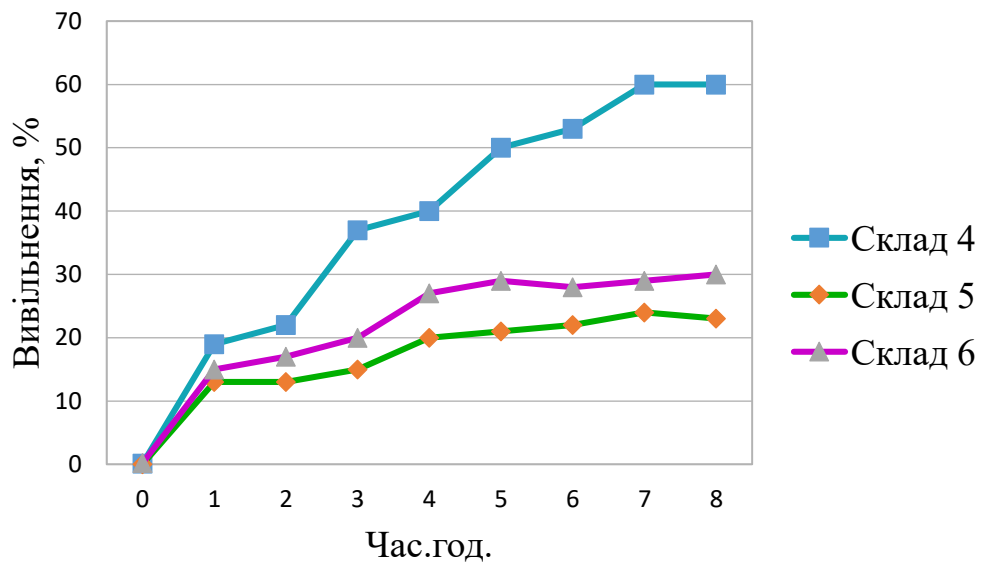


Рис.3.6. Профілі вивільнення SEІЛ із матричних таблеток на основі Metolose 90SH-100SR

Як видно з рисунка, вивільнення з усіх зразків дуже низьке і не перевищило при мінімальному вмісті полімеру за 8 годин експерименту 61%. Тому порахували недоцільним використання даного матрицеутворювача для отримання таблеток із SEІЛ. На підставі вивчення вивільнення лікарської речовини з таблеток із різним вмістом матрицеутворювачів, було обрано оптимальний вміст полімеру в лікарській формі: 10% Vivastar 3500 та склад 3 відповідно, він наведений у таблиці 3.9. Для оптимізації профілю вивільнення до складу лікарської форми вводили Soluplus. В антифрикційної речовини використовували магнію стеарат. Зовнішній вигляд отриманих матричних таблеток показано на рисунку 3.16.

Таблиця 3.9

Склад пролонгованих таблеток СЕІЛ

Назви інгредієнтів	Кількість, мг
Субстанція СЕІЛ	200
Натрію крохмалю /гліколят	50
Soluplus	250
Магнію стеарат	5
Маса таблетки	505



Рис. 3.7. Зовнішній вигляд пролонгованих таблеток СЕІЛ

3.4. Технологічна схема отримання матричних таблеток СЕІЛ

Технологічна схема отримання таблеток СЕІЛ пролонгованої дії, складається з таких технологічних стадій:

- Підготовка сировини
- Отримання маси для таблетування
- Таблетування таблеток
- Фасування та пакування таблеток

На етапі підготовки сировини всі компоненти таблеток зважують. Далі, сухий екстракт імбиру змішують із натрію крохмалю гліколятом і солюбілізатором у змішувачі-приставці протягом 10–12 хвилин, за швидкості 100 обертів на хвилину. Гранули сухого екстракту імбиру отримували методом

вологого гранулювання з використанням як гранулювальної рідини води очищеної на грануляторі. Швидкість обертання ротора 230 об/хв, час гранулювання 25 хвилин. Отримані гранули калібрували через сито з комірками 1,25 мм. Грануляти сушили в сушильній шафі за температури $44\pm 5^{\circ}\text{C}$ до залишкової вологості не більше 8% [7,9].

Отримані гранули опудрювали магнію стеаратом у змішувачі-приставці, протягом 8-10 хвилин, за швидкості обертання ротора 100 обертів на хвилину. Отримували таблетки масою 505 мг, із вмістом СЕІЛ 200 мг на настільній таблетковій машині.

Потім, таблетки розфасовували в пластикові банки з кришками, що нагвинчуються, по 30 штук. Технологічну схему отримання таблеток СЕІЛ представлено на рисунку:

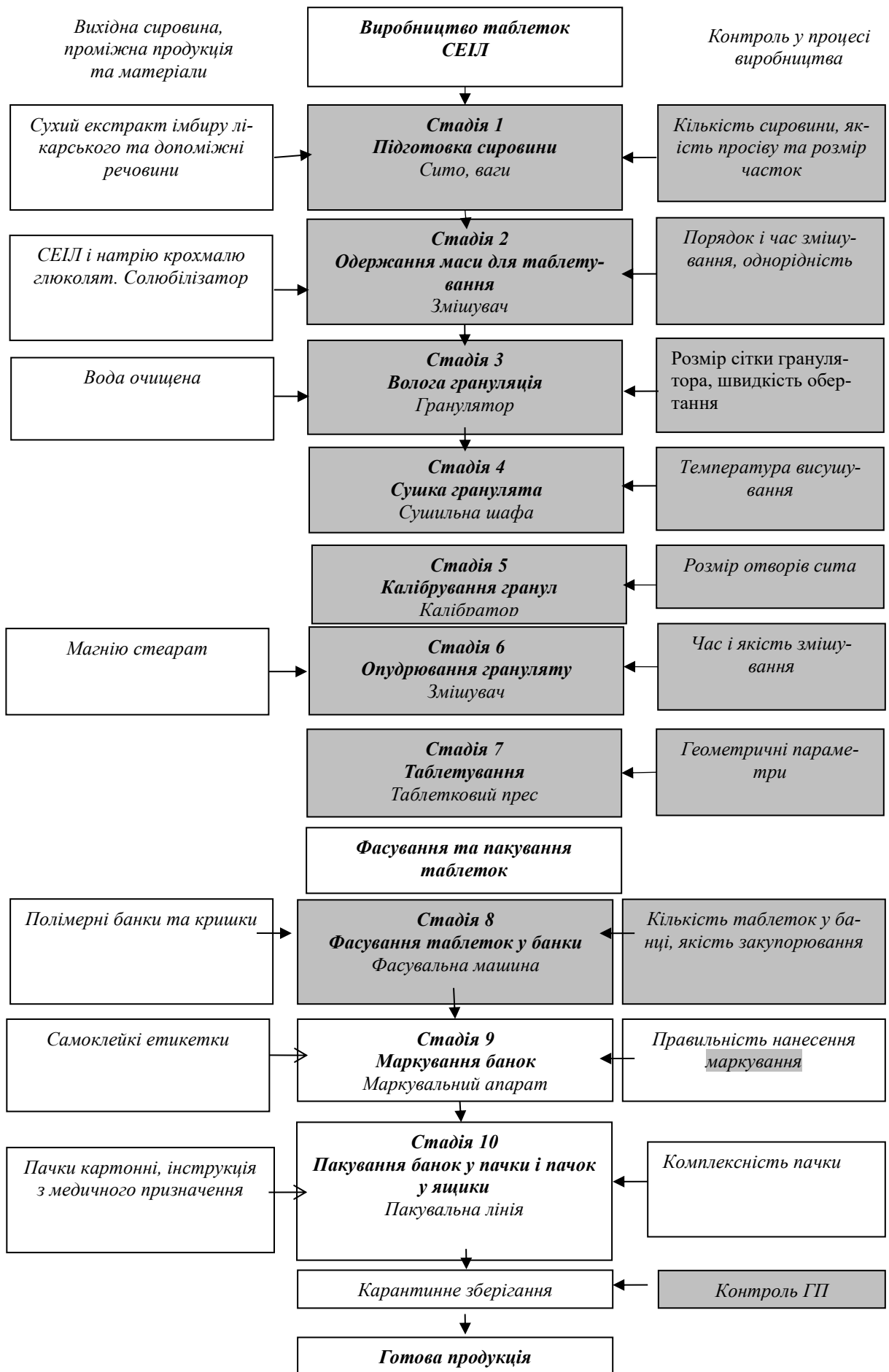


Рис. 3.8. Технологічна схема отримання таблеток СЕІЛ

3.5. Розробка методик та визначення показників якості матричних таблеток СЕІЛ

Згідно з вимогами ДФУ пролонговану лікарську форму СЕІЛ стандартизували за показниками: опис, справжність, кількісне визначення, однорідність маси, міцність на стирання, на розрив, роздавлювання, розчинення (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10

Показники якості таблеток пролонгованої дії з СЕІЛ

Показники	Методи	Норми
Опис	Візуальний	Двоопуклі таблетки без риски, коричневого кольору з вкрапленнями
Достовірність	УФ-спектрофотометрія	Спектр поглинання 0,02% розчину в 40% ізопропіловому спирті в області від 220 до 500 нм має максимум поглинання при довжині хвилі 280 ± 2 нм
Однорідність маси	“Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу” відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.5.	3 %
Міцність на стирання	“Стираність таблеток без оболонки” відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.7.	99,6%
Міцність на роздавлювання	“Стійкість таблеток до роздавлювання”. відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.8.	Не менше 40 Н

Показники	Методи	Норми
Розчинення	“Тест “Розчинення” для твердих дозованих форм” відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.3.	1 год —15–25%; 3 год—45–55%; 6 год - не менше 60%
Упаковка	У пластикові банки з кришками, що нагвинчуються	
Зберігання	У захищеному від світла місці при температурі від 15°С до 25°С.	

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Вивчено розчинність субстанції сухого екстракту імбиру в різних розчинниках.
2. Проаналізовано технологічні характеристики субстанції сухого екстракту імбиру.
3. Експериментально обґрунтовано вибір виду та кількості матрицеутворювача у складі таблеток СЕІЛ, що мають пролонговане вивільнення.
4. На основі вивчення технологічних характеристик допоміжних речовин та лікарської речовини обрано технологію одержання таблеток із попереднім вологим гранулюванням. Як гранулювальний агент використовували воду очищену. Розроблено технологічну схему отримання пролонгованих таблеток СЕІЛ.
5. Розраховано метрологічні характеристики аналітичних методик. Визначено показники якості розроблених таблеток.

ВИСНОВКИ

1. На підставі вивчення наукових публікацій проведено підбір допоміжних речовин для отримання таблеток із пролонгованим вивільненням, що містять у своєму складі сухий екстракт імбиру лікарського.

2. Вивчено фармако-технологічні характеристики СЕІЛ. Обґрунтовано необхідність проведення грануляції в процесі отримання лікарських форм.

3. Розроблено, теоретично й експериментально обґрунтовано склад і технологію отримання таблеток із пролонгованим вивільненням СЕІЛ. Як матрицеутворювач до складу лікарської форми включено натрію крохмалю гліколят високої в'язкості в кількості 10%, повне вивільнення забезпечено солюбілізатором.

4. Проведено біофармацевтичне дослідження впливу низки факторів (наявність і кількість солюбілізатора, вид і вміст матрицеутворювача, метод грануляції) на вивільнення СЕІЛ, що дозволило обґрунтувати склад таблеток.

5. Відповідно до сучасних вимог визначено показники якості та встановлено їх норми для отриманих таблеток СЕІЛ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Планівський А. Н., Ніколаєв П. І. Процеси і апарати хімічної та нафтохімічної технології : навч. посіб. Київ : Знання, 1995. 256 с.
2. Краснюк І. Н. Фармацевтична технологія. Технологія лікарських форм : монографія. Київ: Видавничий центр «Академія», 2004. 387 с.
3. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ / В. І. Чуєшов та ін. м. Харків : НФаУ, 2002. Ч. 1. 638 с.
4. Белова О. І., Карчевська В. В., Кудяков Н. А. Технологія лікарських форм : базовий підруч. для студентів фармацевт. ВНЗ фармацевт. ф-тів IV рівня акредитації. 3-тє вид. стереотип. Харків : НФаУ, 2005. 521 с.
5. Скакун М. П., Посохова К.А. Основи фармакології з рецептурою : базовий підруч. для студентів ВНЗ . 4-те вид., стереотип. Тернопіль: ТДМУ. 2014. с. 24–28.
6. Дітковська А. Г. Технологія твердих лікарських форм. *Хіміко-фармацевтичний журнал*. 2009. №6 (35). С. 49–55.
7. Пероральні лікарські форми з модифікованим вивільненням / А. А. Лісовський та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 3. С. 36–41.
8. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у промисловому виробництві таблетованих лікарських препаратів : зб. наук ст. / за ред. А. М. Гой. Київ : Вид-во КНУТД, 2019. Вип. XV. 215 с.
9. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків : нац. підруч. для студентів фармацевт. ф-тів ВМНЗ III–IV рівнів акредитації. 4-те, вид. випр. та допов. Вінниця : Нова Книга, 2017. 485 с.
10. Смойловська Г. П., Хортецька Т. В., Малюгіна О. О. Фармацевтична технологія : навч. посіб. для ВНЗ. Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. С. 51–65.
11. Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувальнопрофілактичних закладів : Наказ

МОН України від 15.01.2003 р. № 8. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03#Text> (дата звернення: 15.03.2024).

12. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / І. М. Перцев ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2010. 600 с.

13. Дослідження асортименту допоміжних речовин у процесі фармацевтичної розробки твердих лікарських форм / М. Кубенко та ін. *Наукові розробки молоді на сучасному етапі* : тези доп. XVIII Всеукр. наук. конф. молодих вчених та студентів, 18-19 квіт. 2019 р. Київ : КНУТД, 2019. Т. 1: Сучасні матеріали і технології виробництва виробів широкого вжитку та спеціального призначення. С. 55.

14. Chemical composition and antimicrobial activity of the crude extracts isolated from *Zingiber officinale* by different solvents / H. A. Hasan et al. *Pharmaceutica Analytica Acta*. 2012. № 3. URL: <http://omicsonline.org/chemical-composition-and-antimicrobial-activity-of-the-crudeextracts-isolated-from-zingiber-officinale-by-different-solvents-2153-2435.1000184.pdf>

15. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol / S. Dugasani et al. *J. of Ethnopharmacology*. 2010. Vol. 127. P. 515-520.

16. Comparing the effects of ginger and metoclopramide on the treatment of pregnancy nausea / R. Mohammadbeigi et al. *Pak J Biol Sci*. 2011. № 14 (16). P. 817-820.

17. Brown D., Ferry-Swainson K. *Ginger*. London: Carlton Books, Limited, 1999. 80 p.

18. *European Pharmacopoeia*. 7th ed. suppl. Strasburg: European Department for the Quality of Medicines, 2010. Vol. 1. 1211 p.

19. Evaluation of androgenic activity of *Zingiber officinale* and *Pentadiplandra brazzeana* in male rats / P. Kamtchouing et al. *Asian J Androl*. 2002. № 4(4). P. 299-301.

20. Evaluation of *Zingiber officinale* and *Curcuma longa* rhizome as a crude drug from their ethanolic extract / S. P. Kumar et al. *P.G. Department of Applied Chemistry, Samrat Ashok Technological Institute, Vidisha (M.P.), India*. 2013. № 4 (12). P. 74-76.

21. 6-Gingerol, an active ingredient of ginger suppresses monosodium ureate crystalinduced inflammation: An in vivo and in vitro evaluation / S. J. Pragasam et al. *Scholars Research Library. Annals of Biological Research*. 2011. № 2 (3). P. 200-208.

22. Gingerols: a novel class of vanilloid receptor (VR1) agonists / N. Vadim et al. *British Journal of Pharmacology*. 2002. № 137. P. 793-798.

23. Ginger root extract powder standardized 5% gingerols. URL: <http://herbstoreusa.com/ginger-root-extract-2270g.html> (Date of access: 18.03.2024).

24. Ginger root side effects. URL: <http://lifestyle.iloveindia.com/lounge/ginger-root-side-effects-11949.html> (Date of access: 18.03.2024).

25. Ginger supplement root extract health benefit, side effect, dosage, medicinal uses for nausea, osteoarthritis. URL: <http://www.raysahelian.com/ginger.html>. (Date of access: 20.03.2024).

26. Soluplus. Technical information. BASF. May 2010. URL: <https://pharma.basf.com/files/one-page-promotions/soluplus-better-solubility-bioavailability-wet-granulation.pdf> (Date of access: 18.03.2024).

27. Kolliphor™ P Grades. Technical information. BASF. MapT 2012. URL: <https://pharma.basf.com/product-families/kolliphor> (Date of access: 18.03.2024).

28. Terpenoids from *Zingiber officinale* (Ginger) induce apoptosis in endometrial cancer cells through the activation of p53 / Y. Liu et al. *PLoS ONE*. 2012. № 7(12): DOI: e53178. doi:10.1371/journal.pone.0053178. (Date of access: 20.03.2024).

29. Toussaint-Samat M. A History of Food. 2nd ed. London: John Wiley & Sons, 2009. P. 447.

30. Zingiber officinale mitigates brain damage and improves memory impairment in focal cerebral ischemic rat / J. Wattanathorn et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011. DOI: 10.1155/2011/429505. (Date of access: 20.03.2024).

31. Aurora pharma : офіційний сайт. URL: http://aurorapharma.com/ru/products_catalogue/excipients/disintegrants/explotab_vivastar.htm (Date of access: 20.03.2024).

32. Evaluation of the activity of crude alkaloids extracts of Zingiber officinale Roscoe., Thymus vulgaris L. and Acacia arabica L. as coagulant agent in lab mice / A. W. Raaof et al. *Biomedicine and Biotechnology*. 2013. № 2. P. 11-16.

33. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 356-1014 с.

34. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724-876 с.

35. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 856-950 с.