ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Надер Алаа

РАЗРАБОТКА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ЭКСТРАКТА ИМБИРЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО

14.04.01 – Технология получения лекарств

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ доктор фармацевтических наук, профессор **Демина Наталья Борисовна**

Москва - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
1.1 Характеристика основного лекарственного вещества	11
1.1.1 Ботаническое описание рода Zīngiber officināle	11
1.1.2 Историческая справка	12
1.1.3 Центры культивирования	13
1.1.4 Сбор и заготовка корневищ	13
1.1.5 Химический состав корневищ имбиря лекарственного	14
1.1.6 Фармакологическое действие	15
1.1.7 Дозировка, безопасность, побочные эффекты	17
1.1.8 Фармакопейные лекарственные препараты из сырья	18
1.1.9 Лекарственные препараты из корневища имбиря	19
лекарственного, разрешенные в РФ	
1.2 Повышение растворимости веществ с целью увеличения их	20
биодоступности	
1.3 Капсулы	23
1.4 Матричные таблетки	30
Выводы к главе 1	34
ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Объекты исследования	35
2.1.1 Лекарственные вещества	35
2.1.2 Вспомогательные вещества, используемые в технологическом	36
процессе получения капсул и таблеток	
2.1.3. Растворители и реактивы	39
2.2 Методы исследования	39
2.2.1. Физические методы исследования	39

2.2.1.1. Метод оптической микроскопии	39
2.2.1.2. Методы определения технологических характеристик сухого	40
экстракта имбиря, порошков и гранулятов	
2.2.1.3. Определение технологических характеристик твердых	42
лекарственных форм	
2.2.2 Аналитические методы исследования	43
2.2.3. Статистические методы анализа	46
Выводы к Главе 2.	46
ГЛАВА З. ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА, ФИЗИКО-	47
химических и технологических характеристик	
СУХОГО ЭКСТРАКТА ИМБИРЯ	
3.1. Изучение химического состава сухого экстракта имбиря	47
3.2 Изучение растворимости субстанции сухого экстракта имбиря	52
3.3. Изучение технологических характеристик сухого экстракта	53
имбиря	
3.4. Разработка методик качественного и количественного анализа	57
сухого экстракта имбиря	
3.4.2. Идентификация фенольных соединений методом	57
спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой области спектра	
3.4.3.Определение суммы фенольных соединений в пересчете на 6-	61
гингерол методом обратной броматометрии	
3.4.4. Определение содержания гингеролов и шогаолов методом	63
высокоэффективной жидкостной хроматографии	
Выводы к главе 3	66

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И	67
ИССЛЕДОВАНИЕ КАПСУЛ СЭИЛ	
4.1. Изучение возможности применения солюбилизаторов для	67
повышения растворимости сухого экстракта имбиря	
4.2. Разработка состава и технологии капсул с сухим экстрактом	73
имбиря лекарственного	
4.3. Технологическая схема получения капсул СЭИЛ	84
4.4. Разработка методик и определение показателей качества капсул	88
с сухим экстрактом имбиря	
4.5. Определение сроков годности капсул СЭИЛ	93
Выводы к главе 4	97
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ	98
МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК СЭИЛ	
5.1 Разработка состава и технологии матричных таблеток СЭИЛ	98
5.2. Технологическая схема получения матричных таблеток СЭИЛ	109
5.3. Разработка методик и определение показателей качества	112
матричных таблеток СЭИЛ	
5.4. Определение сроков годности матричных таблеток СЭИЛ	117
Выводы к главе 5	122
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	125
приложения	136

введение.

Актуальность темы исследования. Интерес к природным биологически активным соединениям, выделяемым из лекарственного растительного сырья, неуклонно растет, что обусловлено их несомненными преимуществами: мягким терапевтическим действием, низкой токсичностью, отсутствием тяжелых побочных эффектов и осложнений.

К таким соединениям относятся биологически активные вещества (БАВ), имбиря лекарственного, который издавна применяется в народной медицине разных стран и описан в монографиях зарубежных фармакопей. Главными компонентами химического состава корневищ имбиря лекарственного, обеспечивающими его фармакологическую активность, считаются фенольные соединения – гингеролы и шогаолы. Имбирь лекарственный применяют как противовоспалительное при мышечных болях, средство остеоартритах, ревматоидном артрите и воспалительных заболеваниях суставов, являющихся распространенными хроническими заболеваниями, требующими длительной Противовоспалительное действие БАВ имбиря терапии. лекарственного опосредовано избирательным ингибированием ферментов циклооксигеназы ЦОГ-2 простагландинов, 5-липоксигеназы, отвечающих за образование тромбоксана простациклинов, И лейкотриенов. Соединения имбиря лекарственного, в отличие от многих нестероидных противовоспалительных средств, препятствуют появлению язв в желудочно-кишечном тракте, так как не ингибируют ЦОΓ-1. Также, имбирь лекарственный подавляет синтез интерлейкина 1В и фактора некроза опухоли α, являющихся модуляторами процесса разрушения хряща. Таким образом, разработка твердой лекарственной формы сухого экстракта имбиря лекарственного (СЭИЛ) с пролонгированным высвобождением является актуальной задачей [N. Ravidran et al., S.M. Nanjundaiah et al., S. Bager et al.].

Широко известным действием биологически активных соединений имбиря лекарственного является противорвотный эффект. Имбирь используют при тошноте в послеоперационный период, в первые месяцы беременности, при

«морской болезни» и химиотерапии. В связи с этим представляет интерес разработка капсул - лекарственной формы СЭИЛ с немедленным высвобождением для быстрого купирования приступов тошноты.

Степень разработки темы исследования. Монографии на сырье корневища имбиря лекарственного имеются в фармакопеях США, Европы, Великобритании, Китая, Японии и Индии. На российском рынке корень имбиря лекарственного представлен в составах биологически активных добавок к пище и в комплексных лекарственных препаратах импортного производства.

Целью работы является разработка составов и технологии получения лекарственных форм СЭИЛ: капсул с быстрым высвобождением и таблеток с пролонгированным высвобождением.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- ✓ Изучить научные публикации по вопросам: актуальности применения и методам стандартизации имбиря лекарственного и его препаратов в медицинской практике; ассортименту и свойствам перспективных вспомогательных веществ для твердых пероральных лекарственных форм с улучшенными характеристиками высвобождения;
- ✓ Изучить состав БАВ и определить физико-химические и фармацевтикотехнологические характеристики СЭИЛ;
- ✓ Обосновать состав и разработать технологию получения капсул, содержащих СЭИЛ, с быстрым высвобождением;
- ✓ Разработать оптимальный состав и технологию таблеток, содержащих СЭИЛ, с пролонгированным высвобождением;
- ✓ Изучить профили высвобождения «in vitro» из разработанных лекарственных форм и факторы, влияющие на высвобождение;
- ✓ Определить фармакопейные показатели качества полученных твердых лекарственных форм. На основании результатов исследований разработать проекты нормативной документации на твердые лекарственные формы СЭИЛ;

 ✓ Исследовать стабильность твердых лекарственных форм СЭИЛ в процессе хранения для обоснования сроков годности;

Научная новизна исследования. Впервые разработаны, теоретически и экспериментально обоснованы составы капсул, содержащих СЭИЛ с быстрым высвобождением. Впервые использована технология влагоактивизированного гранулирования субстанции СЭИЛ для дозирования в капсулы.

Предложены оригинальный состав и технология таблеток матричных, содержащих СЭИЛ, с пролонгированным высвобождением. В качестве пролонгатора для получения матричных таблеток впервые использован натрия крахмала гликолят высокой вязкости.

Для повышения растворимости фенольных соединений в состав твердых лекарственных форм включен инновационный солюбилизатор, разработанный для фармацевтической отрасли и представляющий собой матричный полимер, состоящий из полиэтиленгликоля 6000, винилкапролактама и винилацетата (Soluplus®). Введение его в состав лекарственных форм позволило добиться полного высвобождения фенольных соединений.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Обоснована перспективность использования в составе пероральных твердых ЛФ – капсул и таблеток, содержащих мало растворимые БАВ, солюбилизатора Soluplus®, что способствовало их полному высвобождению «*in vitro*».

На примере СЭИЛ показана возможность использования современного экономичного метода гранулирования сухого растительного экстракта - влагоактивизированной грануляции.

Представленный в работе экспериментальный материал может служить теоретической базой для создания твердых лекарственных форм с модифицированными характеристиками высвобождения БАВ сухих растительных экстрактов.

На основе проведенных комплексных экспериментальных исследований разработана следующая нормативная техническая документация:

✓ проект НД на капсулы с СЭИЛ по 200 мг;

- ✓ проект НД на таблетки пролонгированного высвобождения с СЭИЛ;
- ✓ лабораторный регламент на производство капсул с СЭИЛ по 200 мг
- ✓ лабораторный регламент на производство таблеток пролонгированного высвобождения с СЭИЛ.

Основные положения, выносимые на защиту.

- Изучение физико-химических и фармацевтико-технологических показателей качества СЭИЛ и вспомогательных веществ, используемых в работе.
- Разработка состава и технологии твердых лекарственных форм: капсул и матричных таблеток СЭИЛ.
- Изучение стабильности капсул с быстрым и таблеток с пролонгированным высвобождением СЭИЛ.
- Результаты анализа показателей качества разработанных лекарственных форм.

Методология и методы исследования. Методологическую основу исследования составили труды российских ученых в области разработки технологии получения твердых лекарственных форм с сухими экстрактами В.А. Быкова, Н.Б. Деминой, Т.А. Сокольской, и др. В работе использованы методы фармакопейного анализа, включенные в Государственную Фармакопею РФ XIII издания. При проведении исследования использованы:

- ✓ методы сравнительного документированного анализа;
- ✓ фармацевтико-технологические методы: определение технологических характеристик порошкообразных материалов, контроль качества твердых лекарственных форм, влагоактивизированная грануляция, гранулирование агломерацией и др.;
- ✓ физико-химические и химические методы: хроматография в тонком слое сорбента, УФ-спектрофотометрия, оптическая микроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, потенциометрическое титрование и др.;
- ✓ математические методы анализа и статистической обработки результатов, полученных в ходе экспериментальной работы.

Достоверность научных положений и выводов. При проведении экспериментальной работы использовано сертифицированное современное оборудование, имеющее действующие свидетельства о поверке. Методами статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

Апробация результатов исследования. Материалы научных исследований по теме диссертации были представлены на: XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» г. Москва, 11-14 апреля 2016 г. и 6-й Международной научно-методической конференции «Фармобразование-2016» г. Воронеж, 21-23 апреля 2016 г.

Апробация диссертационной работы прошла 11 апреля 2017 г. на межкафедральной научной конференции ФГАОУ ВО «Первый МГМУ И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в постановке целей и задач исследования, их экспериментальной реализации, анализе и обобщении экспериментальных данных. Автором лично проанализирована научная литература по данной теме, проведен патентный поиск, обоснованы составы и технология получения лекарственных форм. В работах, выполненных в соавторстве, автором проведена аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов.

Внедрение результатов исследования. Теоретические и научно-практические результаты работы использованы в работе Технологической лаборатории ООО «Пик-Фарма» (акт о внедрении № 3_от 15.02.2017)

Результаты работы применяются в учебном процессе на кафедре фармацевтической технологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), о чем свидетельствует акт о внедрении от 12 сентября 2017 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 —

технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3 и 4 паспорта специальности технология получения лекарств.

Связь исследования с проблемным планом фармацевтической науки. Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом ФГАОУ BO МГМУ И.М. «Первый Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), комплексная тема «Совершенствование образовательных технологий додипломного и постдипломного медицинского и фармацевтического госрегистрации 01201168237, образования», номер И темой научноисследовательской работы кафедры фармацевтической технологии «Разработка научных основ технологии, стандартизации и организации производства лекарственных средств».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 в изданиях из Перечня ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, четырех глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы и приложения. Содержит 136 страниц печатного текста, 30 таблиц, 58 рисунков. Библиографический указатель включает 114 источников литературы, из которых 71 на иностранных языках.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Характеристика основного лекарственного вещества

1.1.1 Ботаническое описание рода Zīngiber officināle (имбирь лекарственный)

Zīngiber officināle (имбирь лекарственный) — это многолетнее травянистое растение высотой 0.5-1(рис.1.1). Корневища ползучие, узловатые, цилиндрические, бледно-желтого цвета, может присутствовать красноватый оттенок. Олиственный стебель голый, за исключением коротких волосков у линейно-ланцетовидной основания листьев. Листовая пластинка равномерно сужающаяся в тонкий кончик, длиной около 17 см, темно-зеленого цвета, имеется листовое влагалище. Расположение листьев очередное, при этом их влагалища наслаиваются друг на друга. Цветоносный стебель тоньше листоносных, как правило, около 12 см в высоту, покрыт кроющими листьями. На верхушке шишковидное соцветие из прицветников, в пазухах которых сидят цветки. Прицветники зеленые, с бледно-желтой полосой по краю, сверху могут иметь белый кончик. Чашечка трубчатая (3 сросшихся чашелистика). Венчик состоит из трех не полностью разделенных желтоватых лепестков, овальной формы сужающейся к верху, при этом задний чашелистик шире боковых и сгибается над тычинкой. Губа цветка почти круглая, примерно 12 мм в диаметре, широкая, бледно-фиолетовая или красновато-фиолетовая, с пятнами и основанием кремового или желтого цвета. Боковые доли не полностью отделены от средней доли. Фертильная тычинка одна, кремового цвета, придаток на верхушке тычинки темно-фиолетовый, изогнутый. Пестик состоит из трех сросшихся плодолистиков, завязь нижняя. Считается, что вид бесплоден и не дает семян в обычных условиях культивирования. Размножается путем разрастания корневища. [94]



Рисунок 1.1. Имбирь лекарственный. Ботаническая иллюстрация из книги «Köhler's Medizinal-Pflanzen», 1887.

1.1.2 История

Латинское название рода *Zingiber* образовано от древнего тамильского слова – «ingiver», которым обозначали корневище имбиря. Благодаря арабским торговым суднам корневище имбиря и сам термин распространились в Древней Греции и Риме, а затем по всей Европе. Именно от него происходит современное название «имбирь» большинства западных языков.

В Древней Индии имбирь использовался не только как специи, но и как лекарству, поэтому он занимал важное место в древних текстах Аюрведы.

В «Каноне врачебной науки» (около 1023 г.) персидский ученый Авиценна описывает имбирь как средство для улучшения пищеварения, укрепления памяти, удаления мокроты, увеличения потенции и мужского семени.

В Средние века имбирь был завезён в Европу, где использовался в качестве пряности и лекарства. Кроме того, имбирь считался одним из основных средств для профилактики чумы. Купцы считали, что имбирь растёт на краю света в

стране троглодитов, которые зорко его стерегут [106], за счет чего ещё больше увеличивали и без того немалую цену на чудодейственный корень. Его стоимость за фунт была приблизительно равна цене барана.

Имбирь дошел и до Руси. В подтверждением этого может служить отрывок из труда «Наши садовые цветы, овощи и плоды. Их история, роль в жизни и верованиях разных народов и родина» 1911 года Н.Ф. Золотницкого: «...знаменитый малороссийский борщ готовили еще в XVI веке, а нарезанную кружочками свеклу с приправой имбиря подавали за боярскими пирами в качестве закуски для аппетита». В словаре В.И. Даля имеется определение имбиря, или инбиря, и имбирной настойки – имбирки, или имбировки. [27]

1.1.3 Центры культивирования

Имбирь лекарственный одна из самых широко культивируемых специй. В связи с простотой транспортировки на большие расстояния корневища имбиря, он давно распространился по всему миру.

Основными центрами культивирования: Индия, Китай, Ямайка, Тайвань, Сьерра-Леоне, Нигерия, Фиджи, Маврикий, Индонезия, Бразилия, Коста-Рика, Гана, Япония, Малайзия, Бангладеш, Филиппины, Шри-Ланка, Соломоновы Острова, Таиланд, Тринидад и Тобаго, Уганда, Гавайи, Гватемала и другие острова Тихого океана. [94]

1.1.4 Сбор и заготовка корневищ

Сырье корневищ имбиря лекарственного собирают осенью или ранней зимой в конце вегетационного периода. Корневища очищают от земли, удаляют корни, хорошо промывают. Согласно Фармакопее КНР сырье нарезают на тонкие кусочки - «Дольки корневищ имбиря». Для этого свежие корневища очищают от земли и корней, ненадолго замачивают, моют и нарезают на ломтики и высушивают на солнце или в тени. Полученные дольки должны быть толщиной не более 4 мм. [91]

При заготовке в Японии со свежих корневищ счищается кожица, затем их опрыскивают известковой водой и высушивают только в тени. На сырье может находиться белый порошок. [86]

Согласно Фармакопее КНР корневища от кожицы не очищают и сушат на солнце или в тени. [91]

В Фармакопеях США, Европы, Великобритании, Индии допускаются очищенные, не полностью очищенные и неочищенные корневища. [107, 63, 84, 49]

1.1.5 Химический состав

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 βфарнезены, 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. [58,66, 94]

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. Цифры в названии гингеролов обозначают продукты их щелочного гидролиза, например продукт гидролиза 6-гингерола – гексаналь, шестиуглеродный альдегид. В процессе сушки и при хранении, гингеролы частично дегидратируются в соответствующие шогаолы (рис.1.2), которые затем могут подвергаться дальнейшему преобразованию в парадолы, гингердионы, гингердиолы и ацетаты гингердиолов. [99, 94]

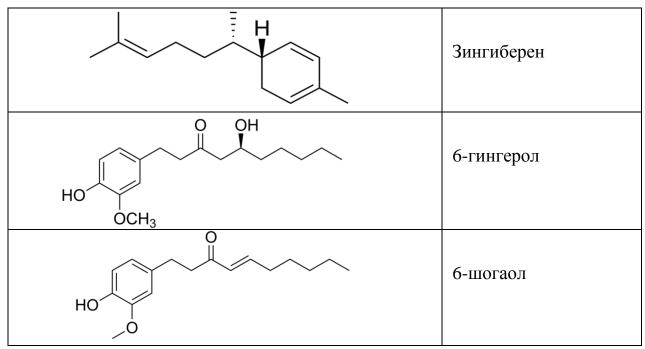


Рисунок 1.2. Структурные формулы зингиберена, 6-гингерола и 6-шогаола.

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. [90,94]

1.1.6 Фармакологическое действие

Наиболее широко известным действием корневища имбиря лекарственного является его противорвотный эффект, который приравнивается к эффекту метоклопрамида. [56] Имбирь эффективен при «морской болезни». [94, 100]

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 1β и фактора некроза опухоли α , являющимися основными модуляторами процесса разрушения хряща. [94]

Богатый химический состав корневищ имбиря определяет множество других фармакологических эффектов:

- устранение болей при первичной дисменорее [56., 88];
- подавление 6-гингеролом воспаления, индуцированном почечными камнями из мононатривевой соли мочевой кислоты, что дает возможность применения имбиря при подагрическом артрите. [73]
- антимикробное действие на *Helycobacter pylori*, нормализация выработки муцина и ингибирующая активность на H⁺, K⁺ -ATФазу, за счет которой снижается выработка соляной кислоты париетальными клетками слизистой желудка. [67,] Также считается, что входящая в состав имбиря 6-гингесульфоновая кислота обладает антиульцирагенным эффектом. [94]
- стимуляция пищеварения, благодаря увеличению выделения слюны, желчи и кишечных ферментов. Имбирь содержит собственные протеолитические ферменты, что способствует перевариванию пищи. [94]
 - ветрогонный эффект при метеоризме. [62]
- снижение артериального давления, агрегации тромбоцитов, содержания глюкозы и холестерина в крови и повышение содержания липопротеинов высокой плотности. [44, 94]
- анксиолитический эффект в комбинации с гинкго двулопастным, связанный с антисеротонинергическим действием. [83]
 - улучшение памяти [111,112]
- гепатопротекторная активность спиртового экстракта имбиря подобная силимарину. [94, 109]
 - обезболивающий эффект [74]
- сильный противокашлевой и отхаркивающий эффекты, за которые отвечают гингеролы и шогаолы. [94]
 - андрогенная [64] и эстрогенная [97, 105, 108] активности

- антимикробная активность 6-, 8-, 10-гингеролов на Mycobacterium avium и M. tuberculoses in vivo и ряд других грам-положительных и грам-отрицательных бактерий и некоторые грибы. [54, 94, 85, 110]
 - антиоксидантное действие. [55]

1.1.7 Дозировка, безопасность, побочные эффекты

В различных источниках литературы рекомендуемая доза сухого экстракта имбиря сильно различается:

- 400 мг в день, разделенные на 3 приема. [93, 71]
- 75-2000 мг в разделенных дозах во время еды (экстракт должен быть стандартизован по содержанию 4% эфирного масла или 5% суммарного количества жгучих веществ) [69]
- 250 мг 2-4 раза в день (экстракт должен быть стандартизован по содержанию гингеролов 5 20% на дозу и/или эфирному маслу 4% на дозу) [70, 76]
- 250 мг 1-2 раза в день (стандартизованный экстракт по содержанию 5% гингеролов) [77]

Препараты с экстрактом имбиря безопасны при употреблении внутрь в рекомендуемых дозах.

Следует избегать приема имбиря в период беременности (возможно воздействие на половые железы плода) и во время кормления грудью, поскольку данных о влиянии его активных компонентов на грудное молоко недостаточно. [61, 94]

Побочные эффекты возникают редко, но при систематическом приеме завышенных доз может появиться раздражение слизистой оболочки рта, слабая изжога, диарея. Во избежание этого рекомендуют принимать препараты имбиря во время еды. [72]

При длительном приеме больших доз может появиться визуальная чувствительность к яркому свету и иногда шелушащиеся высыпания на лице. [76]

1.1.8 Фармакопейные лекарственные препараты из сырья

В Фармакопее КНР описан жидкий экстракт имбиря (Extractum Zingiberis Liquidum, Jiang Liujingao), 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. [91]

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), которые содержат порошок и стандартизуются по содержанию гингеролов, гингердионов, шогаолов (не менее 90 и не более 110% от указанного на этикетке содержания) и эфирного масла (не менее 90%). Настойка имбиря (Ginger Tincture) стандартизуется по содержанию гингеролов — не менее 0,1% и шогаолов — не более 0,034%. [107]

В Японской Фармакопее описан порошок имбиря (Powdered Ginger). Порошок, как и сырье, не стандартизуется по количественному содержанию действующих веществ. [86]

В Фармакопее Великобритании имеются статьи на крепкую и разбавленную настойки имбиря (Strong Ginger Tincture (Ginger Essence), Weak Ginger Tincture). Крепкую настойку имбиря получают на 90% этаноле, а разбавлением в соотношении 2:8 (крепкая настойка – 90% этанол) получают разбавленную настойку. Обе настойки стандартизуются по сухому остатку, содержанию этанола и плотности. Крепкая настойка имбиря входит в состав ароматной кардамоновой настойки (Aromatic Cardamom Tincture). [49]

1.1.9 Лекарственные препараты из корневища имбиря лекарственного, разрешенные в РФ

Согласно Государственному реестру лекарственных средств, в России зарегистрировано всего три препарата, содержащих имбирь лекарственный или сухой экстракт имбиря, — эликсир «Содекор», пастилки «Фитолор» и «Доктор Мом» (таблица 1.1). [11]. Кроме того, на российском рынке присутствует более 100 биологически активных добавок к пище, в состав которых входит имбирь лекарственный. [38]

Таблица № 1.1. Лекарственные препараты из корневища имбиря лекарственного (по данным ГРЛС).

Наимено-	Производи-	Форма	Содержа- Состав		Фармакологическое		
вание	тель	выпус-	ние им-		действие и показания к		
		ка	биря		применению		
Государственный реестр лекарственных средств							
Содекор	ОАО «Фарм.	Элек-	2,5 г кор-	Бутоны	Фармакологическое		
	фабрика Санкт-	сир невища		гвоздики,	действие:		
	Петербурга»,		имбиря	корневища и	общетонизирующее,		
	Россия		на 1000	корни девясила,	противовоспалительное и		
			МЛ	корневище	радиопротекторное.		
			спирта	имбиря, плоды	Показания к		
				кардамона, орех	применению: астения,		
				кедровый,	реконвалесценция,		
				плоды	интенсивные физические		
				кориандра, кора	и умственные нагрузки.		
				коричника			
				китайского,			
				плоды облепихи			
				крушиновид-			
				ной, корень			
				одуванчика			
				лекарственного,			
				корень солодки			
				голой			
Фитолор	«Mareechi	Пастил-	10 мг	Имбиря	Фармакологическое		
	Exports Pvt.	ки	экстракта	лекарственного	действие:		
	Ltd», Индия		корне-	корневищ	отхаркивающее и		
			вища	экстракт,	противовоспалительное.		
			имбиря в	Солодки голой	Показания к		
			пастилке	корней экс-	применению: терапия		
				тракт, Эмблики	острых и хронических		
				лекарственной	заболеваний ды-		
				плодов	хательных путей,		
				экстракт,	(фарингит, трахеит,		
				[Рацементол]	бронхит, ларингит,		

					механические раздражения слизистой оболочки дыхательных путей).
Доктор	«Unique	Пастил-	10 мг	Имбиря	Фармакологическое
Мом рас-	Pharmaceutical	ки е	экстракта	лекарственного	действие:
титель-	Laboratories /		корне-	корневищ	отхаркивающее и
ные пас-	Division of J.B.		вища	экстракт,	противовоспалительное.
тилки от	Chemicals &		имбиря/	Солодки голой	Показания к
кашля	Pharmaceuticals		пастилка	корней	применению: терапия
	Ltd.», Индия			экстракт,	острых и хронических
				Эмблики ле-	заболеваний верхних
				карственной	отделов дыхательных
				плодов	путей, с сухим кашлем:
				экстракт,	фарингит,бронхит,
				[Рацементол]	ларингит, трахеит.

1.2 Повышение растворимости веществ с целью увеличения их биодоступности

Оптимизация биофармацевтических характеристик лекарственных веществ, в том числе за счет увеличения их растворимости, является одним из основных современных направлений разработках систем доставки лекарств. Растворимость, как известно, значимо влияет на действие лекарств, прежде всего для перорального приема, так как максимальная скорость пассивного транспорта лекарственного вещества через биологические мембраны это основной путь для его поглощения и он зависит как от проницаемости мембраны и так и от концентрации раствора, то есть растворимости. В связи с тем, что около сорока процентов выпускающихся лекарственных субстанций классифицируются как практически нерастворимые, и примерно восемьдесят пять процентов самых продаваемых препаратов в Америке и Европе принимаются перорально, актуальность исследований по повышению растворимости трудно растворимых лекарственных субстанций очевидна. [17].

Существует несколько путей повышения растворимости труднорастворимых веществ [1, 7, 21, 28]:

Химические методы:

- химическая модификация структуры ЛВ (получение солей, эфиров, ЛВ, ионизация ЛВ);
- комплексообразование (например с α- или β-циклодекстринами).

Физические методы:

- получение твердых дисперсий с ЛВ;
- микронизация субстанции ЛВ;

Физико-химические методы [79, 80]:

- изменение рН;
- использование индивидуальных или смешанных растворителей (бензилбензоат, спирт бензиловый, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза, димексид, глицерин и др.);
- солюбилизация.

Технологические методы:

- эмульгирование (получение нано-, микро- и самоэмульгирующихся систем);
- липосомирование;
- использование супердезинтегрантов;
- введение в состав ЛФ мукоадгезивных полимеров;
- получение нано- и микрочастиц.

Одним из самых доступных и широко использующихся методов является состав ЛФ ПАВ, и повышение растворимости ЛВ солюбилизации. Под термином «солюбилизация» понимают самопроизвольное проникание низкомолекулярного вещества внутрь мицелл поверхностноактивного вещества или макромолекулярных клубков полимера. [8] Этот процесс также называют коллоидной или сопряженной растворимостью. Молекулы ПАВ дифильны и способны в растворах образовывать мицеллы вследствие сцепления вандерваальсовыми силами углеводородных цепей. Образуется неполярное ядро с гидрофильной оболочкой, состоящей из полярных групп. При наличии в воде гидрофобных молекул, ОНИ проникают неполярное ядро В мицеллы.

Солюбилизация протекает во времени, её ускоряют перемешивание и повышение температуры. Интенсивное перемешивание способствует разрушению сольватных оболочек и более быстрому проникновению лекарственного вещества внутрь мицеллы ПАВ. А повышение температуры приводит к увеличению истинной растворимости ПАВ в воде, ускоряет диффузию и облегчает проникновение ЛВ в мицеллы вследствие снижения плотности упаковки мицеллы из-за теплового движения [35]

К основным факторам, влияющим на эффективность процесса солюбилизации, относят: природу ПАВ, концентрацию ПАВ (должна быть выше критической концентрации мицеллообразования), физико-химические свойства ЛВ, наличие электролитов (введение электролитов чаще всего увеличивает солюбизацию неполярных веществ и уменьшает для полярных веществ).

Под гидрофильно-липофильным балансом понимают соотношение между гидрофильными И гидрофобными группами. [20] Чтобы обладать солюбилизирующими свойствами, ПАВ должно иметь ГЛБ свыше 15. Такими свойствами обладают и успешно используются в фармацевтической практике поливинилпирролидон, полиэтиленгликоли, полиэтиленоксиды, твины, полоксамеры др. Солюбилизаторы представляют собой вязкие маслянистые жидкости, как твин-80, или крупнозернистые порошки восковой консистенции, как полоксамеры.

Одним из примеров рационального использования солюбилизации является изготовление лекарств с витаминами. Так, для пероральной и парентеральной терапии используются солюбилизированные витамины A, D, E, K. Применение солюбилизаторов повышает концентрацию витаминов в крови и увеличивает их адсорбцию.

Витамины A и D в солюбилизированном состоянии по терапевтическому действию имеют значительные преимущества перед растворами в масле. Как солюбилизатор при получении водных растворов витаминов A, D, E, K применяется «Кремофор EL» - оксиэтилированное гидрогенизированное

касторовое масло с 40 оксиэтиленовыми звеньями в цепи, вошедшее в фармакопею США и Европейскую фамаркопею. [35.]

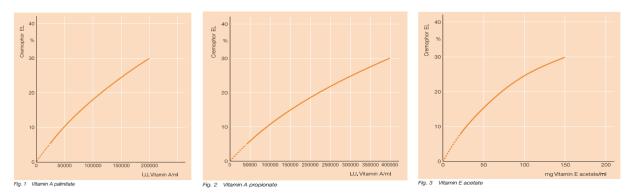


Рисунок. 1.3. Повышение растворимости в воде жирорастворимых витаминов A, Д и E благодаря Cremophor EL. [57]

На графиках (Рис. 1.3) видна прямая зависимость между количеством введенного солюбилизатора и количеством перешедших в водный раствор витаминов.

Другая группа веществ, влияющих на профиль растворения плохо растворимых активных фармацевтических субстанций — это полоксамеры — синтетические блок-сополимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида. [43]

В качестве примера можно привести исследования компании BASF. В качестве модельного вещества использовали субстанцию ибупрофена, обладающую очень плохой растворимостью. Введение полоксамера 188 увеличило высвобождение лекарственного средства через 60 минут с 45% до приблизительно 100% (Рис. 1.4.). [81] На основании этого можно судить о высоких солюбилизирующих свойствах полоксамеров.

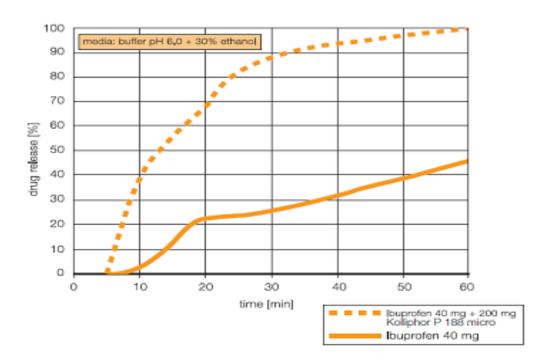


Рисунок 1.4. Повышение растворимости в воде ибупрофена в присутствии Kolliphor P 188. [81]

1.3 Капсулы

После таблеток капсулы являются следующей по распространенности пероральной лекарственной формой.

Государственная Фармакопея дает следующее определение капсул — это дозированная лекарственная форма, содержащая одно или несколько действующих веществ различной консистенции, с добавлением или без вспомогательных веществ, заключенных в твердую или мягкую оболочку.

Высокая популярность капсул среди производителей, потребителей и врачей объясняется несомненными преимуществами данной лекарственной формы:

- *точность дозирования* современное оборудование обеспечивает высокую точность заполнения капсул наполнителем (с допуском не превышающим \pm 3%) и минимальные потери;
- *высокая производительность* в зависимости от используемого оборудования, методов наполнения, характеристик наполнителя и его дозировки современные автоматы позволяют получать до 120 тысяч капсул в час;

- *высокая биодоступность* в соответствии с исследованиями, проводившимися рядом ученых (Эккерт, Линдвальд и др.), капсулы зачастую быстрее распадаются, чем таблетки или драже, а их жидкое или неспрессованное твердое содержимое быстрее и легче абсорбируется в желудочно-кишечном тракте [59];
- расширение показаний к применению в некоторых случаях капсулы, как лекарственная форма, помогают выявить новые виды фармакологической активности, которые не проявлялись при той же дозе в других лекарственных формах (например, группой ученых научной лаборатории итальянской фирмы «Pharmagel» было установлено, что таблетки темазепама в дозе 20 мг проявляли транквилизирующие свойства, в то время, как эта же доза в капсулах дает гипнотический эффект и позволяет использовать его в качестве снотворного) [87];
- высокая стабильность оболочка капсул способна обеспечить достаточно высокую герметичность и изоляцию нестабильных компонентов содержимого от неблагоприятных факторов внешней среды (кислорода воздуха, прямого солнечного света, перепадов влажности и др.), за счет чего удается избежать необходимости использования антиоксидантов или стабилизаторов, либо снизить их количества;
- *корригирующая способность* оболочка капсул также позволяет скрыть неприятный вкус присущий многим лекарственным веществам;
- сведение к минимуму возможности производственных ошибок возможность применения различных окрашиваний, а также нанесения маркировки, что позволяет снизить опасность ошибок и замены препаратов в процессе производства;
- *высокая эстемичность* —достигается благодаря применению красителей при получении оболочек капсул. В этой связи интересно наблюдение, сделанное доктором Максом Люшером из Швейцарии, проводившего анализ значения цвета для лекарственных препаратов. Он утверждает, что хотя цвет и не

является объективным фактором выбора медикаментов, он, тем не менее, является важным психологическим фактором выбора того или иного препарата. И на этом основано использование добавочного терапевтического действия цвета [51, 50].

- возможность задавать лекарственным средствам определенные свойства получение кишечнорастворимых капсул, а также капсул с пролонгированным высвобождением лекарственных веществ;
- *щадящие технологические режимы* технологические приемы, использующиеся в технологии получения капсул, позволяют избежать нежелательных для многих лабильных веществ воздействий влаги (например при влажном гранулировании), давлении (например при прессовании таблеток);

В фармацевтической технологии существует ряд классификаций капсул.

В зависимости от технологии получения капсулы разделяют на *твердые*, или двустворчатые (capsulae dure or operculate), состоящие из разделяющихся между собой корпуса и крышечки, и на *мягкие* (capsulae molles), или цельные. Мягкие капсулы, в свою очередь, в зависимости от технологии получения, могут быть разделены на шовные (имеющие продольный шов спайки двух равных половинок), с капельной запайкой и бесшовные.

Мягкие капсулы получили свое название от того, что наполнитель в процессе их изготовления помещается еще в мягкую, эластичную оболочку, после чего капсулы подвергаются дальнейшим технологическим процессам формования, в результате которых первоначальная эластичность оболочки частично, а иногда и полностью, теряется. Твердые же капсулы заполняются лишь после того, как предварительно пройдут весь технологический цикл формования и приобретут жесткость.

По применению капсулы классифицируют на энтеральные капсулы (для применения внутрь), для местного применения (ректальные, вагинальные, сублингвальные, известны работы по созданию капсул для жевания, а также содержащих капли ушные и глазные) [47,101]. Кроме того, энтеральные капсулы можно подразделить по месту высвобождения лекарственного средства на

распадающиеся в желудке (большинство) и на кишечнорастворимые (стойкие к действию желудочного сока, но быстро распадающиеся в среде тонкого кишечника). Отдельную подгруппу составляют капсулы с пролонгированным высвобождением лекарственного средства (капсулы-ретард).

Желатиновые капсулы разлечаются по вместимости. Существует 8 стандартных типоразмеров (Standart) твердых капсул: от № 5 (наименьшие) до № 000 (наибольшие). Некоторые фирмы выпускают дополнительный девятый типоразмер № 0el (0 elongated, т. е. размер 0 для капсул удлиненной формы). Кроме них за рубежом в последнее время получили распространение капсулы типа Supro пяти стандартных типоразмеров от А до Е. Средняя вместимость обоих типов капсул представлена в таблице 1.2.

Таблица 1.2. Средние вместимости и масса твердых капсул Standart, Snap-Fit, Coni-Snap.

Типоразмер	5	4	3	2	1	0	0e1	00	000
Средняя	0,13	0,21	0,30	0,37	0,50	0,68	0,78	0,95	1,37
вместимость, мл									

Средние вместимости и масса твердых капсул типа Supro.

Типоразмер	A	В	C	D	E
Средняя вместимость, мл	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21

Твердые желатиновые капсулы состоят из двух цилиндрических частей: корпуса с полусферическим основанием и крышечкой той же формы, но более короткой. Внутренний диаметр крышечки фактически равен внешнему диаметру корпуса. При соединении две части составляют контейнер стандартных размеров.

Существуют различные варианты соединения крышечки и корпуса. Так, в конце 60-х годов ведущими производителями начат выпуск капсул *Snap-Fit* [52] — это капсулы в которых имеется так называемый «замок» из пары концентрических желобков (один на корпусе, недалеко от края, и один на крышечке.

Затем фирмой «Capsugel» были разработаны капсулы *Coni-Snap* — с коническим краем, благодаря которому снизилась примерно в 10 раз частота возникновения дефектов в испытаниях по наполнению.[53].

Кроме того *Coni-Snap* с «ямочками», данная конструкция обеспечивает предварительную блокировку, сокращает возможность открывания капсул во время транспортировки и наполнения, уменьшает количество отбраковываемых капсул при наполнении на автоматах.

В интересах безопасности больного, для предотвращения возможности произвольного открывания капсул, была разработана модификация — капсулы *Coni-Snap SUPRO* [53] (размеры от A до E). Это также двухсекционная капсула, но с крышечкой, закрывающей почти весь корпус. Их практически невозможно открыть, не повредив. Кроме того, она обладает некоторыми преимуществами, такими как: простота наполнения вследствие большего диаметра, возможность экономить блистерный материал упаковки (рис.1.5).

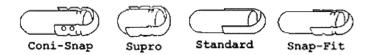


Рисунок 1.5. Твердые желатиновые капсулы

Мягкие желатиновые капсулы также могут различаться по вместимости, хотя четкой стандартизации, в отличие от твердых капсул, не существует. Шовные мягкие капсулы могут вмещать до 7,5 мл.

В отличие от мягких бесшовных капсул, имеющих строго сферическую форму, шовные капсулы могут отличаться по форме и бывают сферическими (round), продолговатыми (oblong), овальными (oval), в виде ректальных суппозиториев (suppositories) и тубатин (tubes). При необходимости можно изготавливать мягкие шовные капсулы и других форм (рис.1.6).

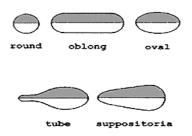


Рисунок. Мягкие желатиновые капсулы

До 80-х годов XX века в твердые капсулы дозировали в основном порошки и гранулы, в XXI веке твердые капсулы наполняются и другими лекарственными формами (рис.1.7): таблетками, капсулами меньших размеров, микрокапсулами, пеллетами, липофильными вязкими жидкостями, пастами [37].

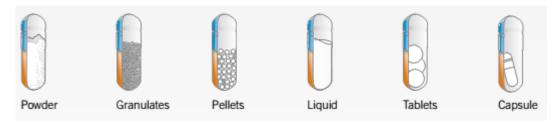


Рисунок 1.7. Возможные варианты наполнения капсул [36]

Самым распространенным материалом для получения капсул является желатин, представляющий собой продукт гидролиза коллаген содержащего сырья, являющегося отходами предприятий пищевой промышленности: мясо- и рыбокомбинатов.

Желатин, являясь сырьем животного происхождения, имеет ограничения в использовании для определенных категорий потребителей таких, как вегетарианцы, а также религиозные или этнические группы (евреи, мусульмане, индуисты и т.д.), которые соблюдают диетические законы, запрещающие использование ряда продуктов животного происхождения. Вегетарианские капсулы применимы для представителей всех религиозных конфессий, культурных традиций Они И диетических предпочтений. содержат генномодифицированных продуктов имеют Халяльный И Кашерный И сертификаты [37].

Кроме того, к недостаткам желатина относят и его способность к сшиванию при взаимодействии с альдегидными группами, что служит причиной ухудшения

профиля растворения капсулированных фармацевтических субстанций. Дополнительными проблемами могут стать трудность обеспечения неинтенсивной окраски прозрачных капсул вследствие наложения цветов красителя и желатина и дороговизна желатина высокого качества.

В настоящее в качестве альтернативных материалов для производства капсул наиболее часто используется ГПМЦ.

Гипромелозу получают синтетической модификацией целлюлозы и считают безопасной для потребления человеком [37]. Она практически не растворима в горячей воде, в ацетоне, в безводном этиловом спирте и в хлороформе, но растворяется в холодной воде с образованием коллоидного раствора и демонстрирует обратимое температурное гелирование. Модификация молекулы ГПМЦ метокси- и гидроксипропоксигруппами позволяет получить продукты с вариациями многих свойств, например температуры гелирования, вязкости, элатичности, гидратации. Это дает возможность создания продуктов с модифицированным высвобождением и с повышенной устойчивостью к условиям хранения и механической обработки.

ГПМЦ широко используется в фармацевтической промышленности в качестве покрытий на таблетки и основ для вязко-пластичных форм: гелей и кремов. ГПМЦ хорошо совместима с известными вспомогательными веществами и имеет подобные желатину свойства.





Рис. 1.8.. Капсулы из ГМПЦ

Маркетинговое преимущество в том, что ГПМЦ соответствует диетическим и культурным потребностям всех пациентов. Отвечает запросам производства – капсулы могут быть произведены и заполнены на существующем оборудовании. Характеризуется доказанными сведениями о безопасности и разрешена к фармацевтическому применению. Кроме того, обеспечивает улучшение характеристик капсул, их прочности, защиты от влажности от микробной контаминации, высокую совместимость с продуктами. [37]

1.4 Матричные таблетки

Для модификации высвобождения лекарственных веществ, уже несколько десятилетий применяются твердые матричные лекарственные формы. В последнее время интерес к ним не только не снизился, но и значительно вырос, так согласно литературным данным [13, 2] более половины выпускаемых промышленностью ЛФ с модифицированным высвобождением приходится именно на матричные. Это связано с тем, что, используя традиционную и освоенную фармацевтическими предприятиями технологию, с помощью современных вспомогательных веществ удается создавать лекарственные формы с заданными характеристиками высвобождения фармацевтической субстанции.

Интерес к этим лекарственным формам вызван их несомненными достоинствами:

- длительным поддержанием концентрации действующего вещества в крови на терапевтическом уровне без существенных колебаний;
- сокращением общего количества ЛВ, необходимого для достижения терапевтического эффекта путем более полного его использования;
- уменьшением частоты возникновения и интенсивности побочных эффектов, связанных с перепадами концентрации лекарственного вещества в крови;
- снижением частоты возникновения устойчивой микрофлоры, аллергических реакций и т.д.;
- увеличением биодоступности;
- уменьшением вводимой суточной дозы лекарственного вещества;
- сокращением числа приемов в течение суток;

• удобством приема пациентами, и как следствие улучшение качества жизни [4, 33, 46, 82, 95].

Особенностью матричных ЛФ является то, что пролонгирование действия ЛВ обеспечивается за счет замедленного высвобождения активного вещества инкорпорированного в матрице. В матричных ЛФ вспомогательные вещества образуют непрерывную сетчатую структуру с равномерным распределением в ней ЛВ. Полимерный каркас играет роль регулятора скорости и места высвобождения ЛВ, находящегося в его структуре.

Различают два типа матричных систем: гидрофобные и гидрофильные.

Гидрофобные матрицы называют также инертными из-за того, что при попадании в организм, они не изменяются и не растворяются под действием биологических жидкостей. Такие системы получают, используя полимерные или липофильные марицеобразующие ингредиенты [13,2,46].

Основной механизм высвобождения из гидрофобных полимерных матриц - диффузионный. Частицы ЛВ, расположенные в матрице полимера, растворяются после поступления в нее биологических жидкостей и выходят либо диффундируя через саму матрицу, либо через сеть пор, сформированную в процессе получения лекарственной формы. Движущей силой является градиент концентрации фармацевтической субстанции внутри матрицы и в окружающей жидкости. В то же время в результате действия желудочного/кишечного сока происходит поверхностная эрозия матрицы плохо смачивающим растворителем, обеспечивая помимо диффузионного механизма высвобождения, еще и вымывание раствора ЛВ, образованного за счет пенетрации растворителя.

Для получения инертных гидрофобных матриц в настоящее время используются этилцеллюлоза, аминометакриловые сополимеры, продукты на основе поливинилацетата (таблица 1.3).

Гидрофильные матрицы [13, 2, 3, 82,33] называют также "активированные растворителем" из-за того, что под действием водной среды, полимер, как бы активируется и изменяется: набухает с образованием гидрогеля или эрозирует.

контакте гидрофильной матричной системы c биологической жидкостью, сначала происходит смачивание матрицы, затем ее верхний слой набухает и образует вязкий слой гидрогеля, сформированный гидрофильным матрицеобразующим полимером, он замедляет проникновение воды и действует в качестве барьера ДЛЯ высвобождения. Внутри остается твердое ядро, представляющее собой не измененную матрицу, выполняющее функции депо для ФС. Высвобождение осуществляется путем диффузии через вязкий гидрогелевый слой. Примером такого полимера является успешно применяемая для создания матричных таблеток гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)[13, 34].

Наиболее широкое прикладное значение для создания гидрофильных матричных лекарственных форм в настоящее время имеют синтетические производные целлюлозы, к которым относятся: ГМПЦ, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, натрия крахмала гликолят (таблица 1.3).

Таблица 1.3. Матрицеобразователи [13, 15,23, 24,25, 29].

Матрице-	Химическое строение	Примеры
образователи		
гидрофобные	Этилцеллюлоза	ETHOCEL™ COLORCON
	Аминометакриловые	EUDRAGIT® марок RL, RS, RL
	сополимеры	PO; RS PO, RL 100; RS 100 и др.
		EVONIK
		Kollicoat® марок EMM 30 D, SR
		30 D, BASF
	Продукты на основе	Kollidon® SR, Kollicoat® SR
	поливинилацетата	30D, Kollidon®VA 64, BASF
гидрофильные	Гидроксипропилметилцеллю	METHOCEL™, COLORCON,
	лоза (гипромелоза)	Metolose ® SR, Shin-Etsu
		Chemical Co., Ltd
		Benecel TM , ASHLAND
	Гидроксиэтилцеллюлоза	Natrosol TM HEC, ASHLAND
	Гидроксипропилцеллюлоза	Klucel, ASHLAND
	Натрий	RetardCel®, BIOGRUND
	карбоксиметилцеллюлоза	
	Натрия крахмала гликолят	VIVASTAR® P 1000; 2000 –
		5000, JRS PHARMA GmbH

Выводы к главе 1

- Анализ научных публикаций показал, что имбирь лекарственный 1. обладает широким спектром фармакологического действия за счет содержания БАВ. групп Основными действующими веществами различных лекарственного являются гингеролы, шогаолы и эфирное масло, в состав которого (зингиберены, сесквитерпены куркумены). Доказан выраженный входят эффект противорвотный имбиря. Кроме τογο, ОН оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие, сравнимое с нестероидными противовоспалительными препаратами при отсутствии ульцерогенного эффекта и оказывая гепатопротекторное действие.
- 2. Приведен обзор основных методов повышения растворимости плохо растворимых ФС, к которым относится СЭИЛ.
- 3. Показаны достоинства лекарственной формы «капсулы» в качестве ЛФ для быстрой доставки ЛВ.
- 4. Приведены основные характеристики матричных ЛФ, как наиболее доступных и перспективных для создания пролонгированных лекарственных препаратов.

ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

2.1.1 Лекарственные вещества

Сухой экстракт имбиря.

Объектом исследования является стандартизованный сухой экстракт имбиря лекарственного с 5% содержанием гингеролов производства французской компании Naturex S.A.

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 (Naturex S.A., Франция)

СЭИЛ был получен с использованием в качестве экстрагента этилацетата из корневищ имбиря лекарственного и высушен распылительным способом. При этом отношение экстрагируемого сырья к полученному чистому экстракту составляет 5:1.

Состав экстракта: экстракт имбиря лекарственного (33-43%), крахмал модифицированный (Е1450) (40-50%), мальтодекстрин (10-20%), оксид кремния (Е551) (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 ЕР;
 - Остаточное содержание этилацетата не более 0,05%.

Продукт прошел радиационный контроль, контроль на отсутствие заражения вирусами губкообразной энцефалопатии крупного рогатого скота (BSE) и трансмиссивной губкообразной энцефалопатии (TSE) и на отсутствие генетически модифицированных организмов. [75]

2.1.2 Вспомогательные вещества, используемые в технологическом процессе получения капсул и таблеток

Solutab®

Производитель: BLANVER, Бразилия.

Описание: поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза. Средний размер частиц — 60 мкм. Ускоряет растворение таблеток, гранул, капсул.

Применение: в качестве дезинтегранта при сухом или влажном гранулировании и в прямом прессовании. Оптимальным является использование Solutab в рецептуре в количестве 0,5-5%. [48]

Lycatab ® C

Производитель: Roquette, Франция.

Описание: частично прежелатинизированный кукурузный крахмал. Представляет собой белый или практически белый порошок без запаха с высоким показателем сыпучести. В холодной воде диспергируется и частично растворяется. Имеет высокую совместимость с желатином. Размер частиц — 100 мкм.

Применение: универсальный наполнитель, разрыхлитель для твердых желатиновых капсул, связующее-разрыхлитель для прямого прессования, связующее для влажной грануляции. Также используется для повышения сыпучести порошковых смесей. [96]

Kollidon ® 25

Производитель: BASF, Германия.

Описание: растворимый поливинилпирролидон. Растворимые марки отличаются хорошей растворимостью в различных растворителях, склеивающей, связывающей, загущающей способностью, сродством с гидрофильными и гидрофобными поверхностями, способностью образовывать пленочные покрытия и комплексы с веществами. Марка Kollidon 25 обладает средними скоростью растворения, склеивающей, комплексообразующей способностями.

Применение: в производстве таблеток (влажное и сухое гранулирование, прямое прессование), нанесении пленочных оболочек на таблетки, гранулы, пеллеты и твердые желатиновые капсулы. [3]

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. [103]

Применение: разработан для солюбилизации плохо растворимых фармацевтических субстанций и подходит для экструзии горячего расплава. Однако его можно также применять в обычных процессах с целью использования преимуществ его солюбилизационных способностей. Области применения также включают: наслоение ЛВ, покрытие оболочкой нестандартных ЛФ, сухое связующее и вспомогательное вещество для прямого прессования, влажное связующее для грануляция с большим усилием сдвига, эмульгатор.

Kolliphor® P 188

Производитель: BASF, Германия.

Описание: синтетический сополимер этиленоксида и пропиленоксида (полоксамер). Белый, крупнозернистый порошок восковой консистенции. [104] Применение: как увлажняющий агент, в качестве эмульгатора и солюбилизатора. Подходит для подготовки твердых дисперсий и улучшения растворимости, поглощения и биодоступности низкорастворимых АФИ в твердых пероральных

лекарственных формах. Соответствующие лекарственные формы, как правило, обрабатываются с помощью плавления или грануляции. Кроме того, также может выступать в качестве со-эмульгатора в кремах и эмульсиях. [114]

Aerosil® 200

Производитель: Degussa, Германия

Описание: гидрофильный пирогенный оксид кремния с площадью поверхности $200 \text{ m}^2/\Gamma$.

Применение: для улучшения сыпучести и предотвращения слеживаемости порошкообразных материалов; регулирование реологии и тиксотропии жидких систем, связующих, полимеров и др. [22]

Syloid® 244 FP

Производитель: Grace Davison Discovery Sciences, Германия

Описание: аморфный микронизированный многофункциональный пористый силикагель с площадью поверхности $300 \text{ м}^2/\Gamma$.

Применение: для улучшения сыпучести и гомогенности смеси, увеличения твердости таблетки при меньшем усилии сжатия; действует как антистатик и снижает потери АФИ; уменьшает хрупкость и слипание; уменьшает количество пыли. [102]

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).

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 обычной используется концентрация в диапазоне от 2% до 8%. Оптимальная концентрация составляет около 4%. [113]

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. [98]

Капсулы желатиновые и ГПМЦ № 0 производства CAPSUGEL, США.

2.1.3. *Растворители и реактивы*, использованные в работе, по качеству соответствовали требованиям Государственной Фармакопеи XIII изд.

2.2 Методы исследования

2.2.1. Физические методы исследования

<u>2.2.1.1. Метод оптической микроскопии.</u> (ОФС.1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия»

Приборы и реактивы.

- 1. Микроскоп Olympus Cx41, Филипины
- 2. Цифровая камера Olympus C-4000 ZOOM, Япония
- 3. Лупа Plan С 40x/0,65, Филипины
- 4. Программное обеспечение Image Scope S, FEI COMPANY, PHILIPS.

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 с $O\Phi C$ 1.2.1.0005.15 «Растворимость» $\Gamma \Phi$ XIII изд.

2.2.1.2. Методы определения технологических характеристик сухого экстракта имбиря, порошков и гранулятов.

Определение фракционного состава порошков и гранул проводили в соответствии с ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ» на установке для ситового анализа ERWEKA PSS, Германия.

Точную навеску материала разделяли на фракции путем просеивания через набор последовательно собранных сит с размерами отверстий: 2 мм, 1,25 мм, 710 мкм и 315 мкм.

Навеску помещали на верхнее самое крупное сито и весь комплект встряхивали вручную в течение 5 минут. Затем сита снимали одно за другим, материал, оставшийся на каждом сите, раздельно взвешивали. Затем находили процентное содержание каждой фракции от общей массы навески. Просеивание окончено, если при дополнительном встряхивании количество материала, проходящего сквозь сито в течение 1 минуты, составит по массе менее 1% материала, оставшегося на сите.

Определение насыпной плотности порошков и гранул проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» на тестере для определения насыпной плотности «SVM 121» фирмы Erweka GmbH, Германия.

При проведении анализа взвешивали навеску материала с точностью 0,001 г и засыпали ее в стеклянный мерный цилиндр вместимостью 25 мл. Устанавливали амплитуду колебаний 3 мм и частоту 150 колебаний в минуту. Через 5 минут прибор выключали.

Насыпную плотность рассчитывали по формуле:

$$\rho = \frac{m}{v}$$

где ρ — насыпная плотность до или после утряски, г/ см3; m — масса материала, г; v — объем порошка в цилиндре до или после утряски, см³.

Определение сыпучести и угла естественного откоса порошков и гранул осуществляли в соответствии с ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» на тестере сыпучести ERWEKA GTB, Германия. Точную навеску

порошка или гранулята, около 100 г., насыпали в воронку прибора, диаметр сопла 10 мм, определяли время истечения навески. Угол естественного откоса устанавливается в приборе с помощью лазерного сенсора.

Индексы Hausner и Carr [37, 107].

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

Формулы расчета индексов:

индекс Hausner (H)
$$H \equiv \frac{p_y}{p};$$
 индекс Carr (J)
$$J = \frac{100 \cdot (p_y - p)}{p_y};$$

где, P_y — насыпная плотность после уплотнения, p — насыпная плотность.

Определение влагосодержания. Влагосодержание определяли с помощью лабораторного прибора AND MS-70 Moisture Analyzer. Температура высушивания - 105° C. Точность определения – 0.01% /мин.

Определение гигроскопичности. Точную навеску порошка помещали в сухой бюкс, закрывали крышкой и взвешивали с точностью до 0,0001 г. Открытый бюкс перемещали в эксикатор, на дно которого предварительно заливали насыщенный раствор NH₄NO₃ и выдерживали в термостате при температуре 25±2°C. Относительная влажность составляла 75%. Через равные промежутки времени бюкс взвешивали, и на основании полученных результатов рассчитывали влагосодержание образца порошка.

Определение краевого угла смачивания [5,37].

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).

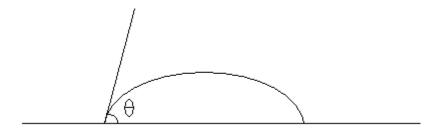


Рисунок 2.2. Определение краевого угла смачивания.

2.2.1.3. Определение технологических характеристик твердых лекарственных форм.

Однородность массы таблеток и капсул определяли в соответствии с ОФС 1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» с использованием электронных весов .

Прочность на истирание таблеток осуществляли в соответствии с ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» на барабанном истирателе ТАР фирмы Erweka GmbH, Германия. Использовали барабан, имеющий 12 лопастей, скорость вращения барабана составляла 20 об/мин, время работы прибора – 5 минут.

Прочность таблеток на раздавливание проводили на тестере твердости таблеток ТВН 125 фирмы Erweka GmbH, Германия («Прочность таблеток на раздавливание» ОФС.1.4.2.0011.15).

Распадаемость капсул. (ОФС.1.4.1.0005.15 «Капсулы», ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки»). Определение распадаемости проводили на приборе типа «качающаяся корзинка» ZT 220 фирмы Erweka GmbH, Германия. В качестве среды использовали воду очищенную в объеме 800 мл. Температура среды $37\pm2^{\circ}$ С.

Pacmворение. (ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»)

Высвобождение действующих веществ из разработанных таблеток и капсул проводили на приборе DT600 фирмы Erweka GmbH, Германия. В качестве среды растворения капсул СЭИЛ использовали 0,1H раствор хлористоводородной кислоты, а для матричных таблеток СЭИЛ - фосфатный буферный раствор с рН

7,5, объем среды 800 мл, скорость вращения корзинки 100 об/мин, температура 37±0,5. Время проведения теста «Растворение» для капсул составляло 45 минут, для таблеток 8ч.

Процент высвобождения фенольных соединений оценивали методом прямой спектрофотометрии в ультрафиолетовой области спектра при длине волны 280 нм (см. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра.)

Количество высвободившихся из таблеток и капсул действующих веществ в отобранных пробах определяли по формуле:

$$Q = \frac{C}{C_{max}} \cdot 100\%$$

где Q — количество высвободившихся действующих веществ через интервалы времени, %; C — концентрация действующих веществ в среде растворения, найденная по калибровочному графику, г/мл; C_{max} — максимально возможная концентрация действующих веществ в среде растворения, найденная по калибровочному графику, г/мл.

2.2.2 Аналитические методы исследования.

Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области спектра.

Для количественной оценки высвобождения действующих веществ из капсул и таблеток использовали метод спектрофотометрии в ультрафиолетовой (УФ) и видимой области спектра. Концентрацию растворов проб определяли по калибровочным графикам, построенным из серии разведений. В качестве растворителей использовали фосфатный буферный раствор рН 7,5. Оптическую плотность определяли при длине волны 280 нм [41].

Определение производилось на спектрофотометрах Analytik Jena «Specord 250»

Определение суммы дубильных веществ СЭИЛ.

Определение содержания суммы дубильных веществ проводили методами обратной перманганатометрии (метод 1) и потенциометрическим титрованием (метод 2).

Подготовка пробы. Около 2 г (точная навеска) образца помещали в коническую колбу объемом 500 мл, заливали 250 мл кипящей водой очищенной и затем нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин при периодическом помешивании. 100 мл охлажденной жидкости процеживали в коническую колбу вместимостью 250 мл.

Метод 1. Обратная перманганатометрия. [31]

Отбирали пипеткой 25 мл полученного извлечения, переносили в коническую колбу объемом 750 мл, добавляли 500 мл воды очищенной, 25 мл раствора индигосульфата и при постоянном перемешивании титровали раствором перманганата калия (0,02 моль/л) до золотисто-желтого окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора перманганата калия (0,02 моль/л) соответствует 0,004157 г дубильных веществ (в пересчете на танин).

Метод 2. Потенциометрическое титрование [12] проводили на приборе Иономер универсальный ЭВ – 74. В качестве электрода сравнения использовали – хлорсеребряный, индикаторного электрода – платиновый.

Отбирали 2,5 мл полученного извлечения, помещали в стакан, добавляли 50 мл воды и титровали перманганатом калия (0,002 моль/л).

1 мл раствора перманганата калия (0,002 моль/л) соответствует 0,0004157 г дубильных веществ (в пересчете на танин).

Идентификация фенольных соединений методом тонкослойной хроматографии *(TCX)* [63]

К точной навеске (около 0,5 г.) экстракта добавляют 5 мл метанола, перемешивают в течение 15 минут и фильтруют. В качестве раствора сравнения используют смесь 10 мкл цитраля и 10 мг резорцина в 10 мл метанола (раствор готовят непосредственно перед использованием). В качестве неподвижной фазы используют пластины «Silufol». На линию старта пластин наносят по 10 мкл исследуемого раствора и раствора сравнения в виде полос и хроматографируют восходящим способом в ненасыщенной камере в системе растворителей гексан — эфир (40:60). Длина пробега фронта растворителей 13 см. Пластину высушивают

на воздухе и опрыскивают 1% раствором ванилина в концентрированной серной кислоте.

Определение суммы фенольных соединений в пересчете на 6-гингерол методом обратной броматометрии.

Около 0,1000 г сухого экстракта (точная навеска) помещают в коническую колбу объемом 50 мл, прибавляют 10 мл метанола, тщательно перемешивают, фильтруют. Колбу и фильтр промывают 10 мл метанола. Фильтрат и промывные воды объединяют в коническую колбу объемом 150 мл. К полученному раствору прибавляют 20 мл 0,1н раствора калия бромата, 5 мл 10 % раствора калия бромида, 5 мл 50% раствора кислоты серной, перемешивают, накрывают часовым стеклом и оставляют на 15 минут. Затем к смеси прибавляют 10 мл 10% раствора калия йодида, смесь сильно взбалтывают, накрывают часовым стеклом и оставляют на 10 минут в темном месте. После этого прибавляют 4-5 мл хлороформа и титруют выделившийся йод 0,1н раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания хлороформного слоя. [31]

Определение количества гингеролов и шогаолов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [26].

Определение содержания гингеролов и шогаолов проводили методом обращено-фазовой ВЭЖХ в режиме градиентного элюирования с УФ-спектрофотометрическим (длина волны 282 нм) и масс-спектрометрическим детектированием. Исследование проводили на системе ВЭЖХ Agilent 1100 (Agilent Technologies, США) со спектрофотометрическим диодноматричным детектором Agilent 1100 Series Diode Array, времяпролетным масс-селективным детектором Agilent 6200 TOF LC/MS с ионизацией электрораспылением .Колонка октадецилсиликагель 5 мкм, 250×4,6 (ProteCol C18 HPH125), градиентное элюирование в системе 0,1% водный раствор муравьиной кислоты (А) -ацетонитрил (В) (0 - 10 мин., 40% В; 10 – 40 мин., 40 - 90% В; 40 – 41 мин., 90 - 40% В; 41 – 50 мин., 40% В), температура колонки - 25 °С; скорость подвижной фазы - 0,5 мл/мин. Объем вводимой пробы - 10 мкл. Аналитическая длина волны -282 нм. Сканирование масс проводили в режиме регистрации положительных

ионов в диапазоне m/z 200-1000. Рабочие параметры источника ионизации: напряжение на капилляре - 3500 В, поток газа-осушителя (азот) – 5 л/мин, температура - 325°C, давление на распылителе – 0,34 МПа.

2.2.3. Статистические методы анализа

Статистическую обработку данных проводили в программе MS Office Excel 2013. Данные на рисунках представлены в виде средних значений и стандартных отклонений по трем измерениям, если не оговорено другое количество измерений.

Для оценки различий средних использовали критерии на основе t- статистики Стьюдента.

Выводы к Главе 2.

- 1. В работе использованы материалы, соответствующие требованиям действующих в настоящее время нормативных документов.
- В работе применялись современные физические методы исследования (спектрофотометрия, тонкослойная И высокоэффективная жидкостная хроматография), определены технологические характеристики СЭИЛ гранулятов. Проведена всесторонняя оценка полупродуктов и готовых ЛФ в соответствии современными требованиями нормативных документов. Разработаны методики качественного и количественного анализа твердых лекарственных форм СЭИЛ. Проведена статистическая обработка полученных экспериментальных данных, что свидетельствует о воспроизводимости и достоверности результатов исследований.

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СУХОГО ЭКСТРАКТА ИМБИРЯ

3.1. Изучение химического состава сухого экстракта имбиря

Объект исследования - сухой экстракт имбиря лекарственного производства компании Naturex S.A (Франция). Поскольку в спецификации на субстанцию не имеется данных о присутствии других биологически активных веществ, кроме гингеролов, целесообразно изучение химического состава субстанции.

На основании анализа химического состава СЭИЛ с помощью качественных реакций не были идентифицированы флавоноиды, аскорбиновая кислота, аминокислоты.

Цианидиновая проба (проба Шинода). Проба основана на восстановлении водородом карбонила пиронового кольца и образовании антоцианидинов, окрашивающихся в кислой среде от оранжевого до малиново-красного цвета. Реакцию дают только флавоноиды, имеющие двойную связь в положении C_2 - C_3 и кетогруппу в кольце В. Халконы, изофлавоны и ауроны этой реакции не дают. Если присутствуют халконы, антоцианы и ауроны, то красное окрашивание наблюдается при прибавлении одной соляной кислоты, поэтому неоходимо проводить контрольный опыт. [6, 68] В испытуемом растворе окрашивания не наблюдалось. Вероятно, в сухом экстракте имбиря отсутствуют флавоноиды.

Для идентификации аскорбиновой кислоты была использована реакция с 2,6-дихлорфенолиндофенолом. При добавлении к раствору по каплям 2,6-дихлорфенолиндофенола синяя окраска последнего исчезает, что говорит об отсутствии аскорбиновой кислоты в сухом экстракте имбиря.

Для обнаружения аминокислот была проведена нингидриновая проба. Появления окрашивания не наблюдалось, следовательно, аминокислоты в СЭИЛ отсутствуют.

Качественные реакции *на дубильные вещества и на фенольные соединения* (комплексообразования с железа (III) хлоридом, конденсации с реактивом Марки

и нитрозирования) дали положительные результаты, вероятно в эти реакции вступают гингеролы и шогаолы [9, 42].

Определение суммы дубильных веществ проводили двумя методами: методом обратной перманганатометрии по методике описанной в $\Gamma\Phi$ XI и методом потенциометрического титрования по методике Γ ринько Е.Н. «Исследования по стандартизации ЛРС, содержащего дубильные вещества». Содержание дубильных веществ в сухом экстракте составляет первым методом составило $15,24\pm1,2\%$, а вторым методом $-13,88\pm1,6\%$.

Реакция комплексообразования с 10% раствором ацетата свинца. Реактивом обнаруживается большинство фенольных соединений. Флавоноиды образуют от желтого до оранжево-красного цвета осадки. В реакцию вступают только флавоноиды с *о*-диоксигруппировкой в кольце В. Из концентрированного раствора флавоноидные вещества нередко выкристаллизовываются. Дают осадки также дубильные вещества, являющиеся производными пирогаллола, и стероидные сапонины. [6]

К водному раствору прибавляют по каплям раствор основного свинца ацетата, наблюдают окраску осадка. При определении дубильных веществ к 5 мл раствора прибавляют 10 мл 10% раствор уксусной кислоты и 5 мл 10% раствора ацетата свинца. Наблюдалось появление слабого белого кристаллического осадка без добавления 10% раствора уксусной кислоты.

Так как в СЭИЛ не обнаруживаются флавоноиды и дубильные вещества, возможно в реакцию вступают гингеролы и шогаолы.

1. **Реакция с реактивом Марки.** *К* 20 мг сухого экстракта помещают на часовое или предметное стекло и добавляют 3 капли реактива Марки. При стоянии появляется красное окрашивание (фенольные соединения). [31] Так как в экстракте не обнаруживаются флавоноиды и дубильные вещества, возможно в реакцию вступают гингеролы и шогаолы. На примере 6-гингерола:

Реакция Либермана (реакция нитрозирования). К 20 мг сухого экстракта имбиря помещают на предметное стекло, смачивают 2-3 каплями 1% раствора натрия нитрита в концентрированной кислоте серной. Наблюдается окрашивание, изменяющееся при добавлении раствора щелочи (фенольные соединения). [26]: темно-коричневое окрашивание, переходящее в серо-коричневое при добавлении щелочи. Так как в экстракте не обнаруживаются флавоноиды и дубильные вещества, возможно в реакцию вступают гингеролы и шогаолы. На примере 6-гингерола:

(красно-коричневого цвета)

Индофенол

По основании реакции пенообразования с 0,1 н NaOH в экстракте был сделан вывод о наличие стероидных сапонинов. В одну пробирку приливают 5 мл 0,1 н. HCl, а в другую – 5 мл 0,1 н. NaOH. Затем в обе пробирки добавляют 1 раствора СЭИЛ и сильно встряхивают. При наличии в экстракте тритерпеновых сапонинов в обеих пробирках образуется пена, равная по объему и стойкости. Если экстракт содержит сапонины стероидной группы, то в щелочной среде образуется пена в несколько раз больше по объему и стойкости. [42]

Образовалась стойкая пена в пробирке с 0,1н. NaOH (рис. 3.1). В СЭИЛ присутствуют стероидные сапонины.



Рисунок 3.1. Реакция пенообразования

Для идентификации алкалоидов были использованы общие реакции осаждения с реактивами Вагнера, Драгендорфа, фосфорно-молибденовой и пикриновой кислотой, в результате которых было обнаружено незначительное появление осадков.

Для τογο, чтобы исключить ложноположительную реакцию была проведена тонкослойная хроматография ПО следующей методике: были использованы пластинки Silufol (10×15) и хроматографировали в двух системах растворителей: хлороформ – этилацетат – раствор аммиака (5 : 4 : 1) и хлороформ – этиловый спирт (9 : 1). Испытуемый раствор: 0,1 г СЭИЛ растворяли в 10 мл этилацетата, перемешивали и затем фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента». 4 мкл раствора наносили на линию старта, длина пробега фронта растворителей составила 13 см. После высушивали пластинку и опрыскивали её реактивом Драгендорфа. [42, 65]

В результате эксперимента в обеих системах на пластинах не были обнаружены оранжевые пятна, что может свидетельствовать об отсутствии алкалоидов.

Идентификацию фенольных соединений (гингеролов и шогаолов) проводили методом TCX по методике Европейской Фармакопеи.

В Европейской Фармакопее рекомендуют детектировать пластинку при нагревании в течение 10 минут при 100-105°С. При проведении испытания замечено, что нагревание не требуется. [63]

Наблюдаемый результат: на хроматограмме раствора сравнения отмечено две зоны: интенсивно красная с Rf около 0,7 резорцина и светло-фиолетовая зона с Rf около 0,85 цитраля. На хроматограмме испытуемого раствора: ниже уровня пятна резорцина фиолетовая полоса с Rf около 0,46 и тонкая фиолетовая полоса с Rf около 0,15 (гингеролы); в середине между пятнами резорцина и цитраля темно-фиолетовая полоса с Rf около 0.78 (шогаолы) (рис. 3.2).

При нанесении на пластинку исследуемого раствора в количестве 4 мкл, пятно, характерное для гингерола (Rf около 0,46), при детектировании окрашивается в зеленый цвет, а затем со временем цвет переходит в синий. Пятно шогаола (Rf около 0.78) имеет интенсивно синее окрашивание. Пятно гингеролов с Rf около 0,15 при такой концентрации не детектируется.

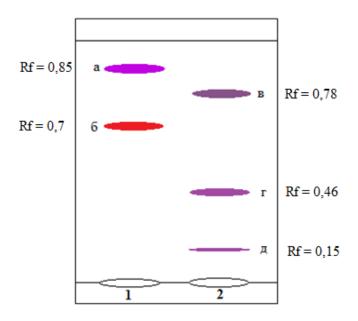


Рисунок 3.2. Схема хроматограммы ТСХ по методике Европейской Фармакопеи. 1 – раствор сравнения: резорцин (б) и цитраль (а); 2 – раствор сухого экстракта имбиря лекарственного – шогаолы (в), гингеролы (г, д).

На хроматограмме раствора сравнения идентифицированы две зоны: интенсивно красная (резорцин) и светло-фиолетовая зона (цитраль). На хроматограмме испытуемого раствора ниже уровня пятна резорцина наблюдается фиолетовая полоса и тонкая фиолетовая полоса, что в соответствии с Европейской Фармакопеи характерно для гингеролов. В середине между пятнами резорцина и цитраля наблюдается темно-фиолетовая полоса, соответствующая шогаолам (рис. 3.2). Значения Rf, рассчитанные для каждого пятна, являются средними из 5 хроматограмм.

3.2 Изучение растворимости субстанции сухого экстракта имбиря

Растворимость субстанции сухого экстракта имбиря изучали в соответствии с ОФС «Растворимость» ГФ XIII изд.

 Таблица 3.1. Растворимость субстанции сухого экстракта имбиря в

 различных растворителях

Растворитель	Растворимость по ГФ	
Вода очищенная	Мало растворим	

Фосфатный буферный раствор рН 7,5	Мало растворим
Раствор хлористоводородной кислоты	Очень мало растворим
pH 1,0	
Этиловый спирт 20%	Очень мало растворим
Этиловый спирт 50%	Мало растворим
Этиловый спирт 95%	Мало растворим
Изопропиловый спирт	Мало растворим
Изопропиловый спирт 40%	Мало растворим

Растворимость субстанции оказывает значительное влияние на выбор технологии получения и методов анализа лекарственного препарата, например, на способ гранулирования, выбор гранулирующей жидкости, выбор сред растворения для анализа лекарственной формы и тд.

3.3. Изучение технологических характеристик сухого экстракта имбиря

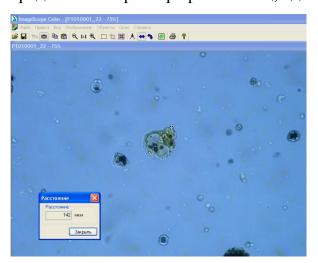
Технологические характеристики субстанции оказывают решающее значение на выбор вида твердой лекарственной формы и её технологию получения.

Сухой экстракт имбиря лекарственного производства Naturex S.A. (Франция) представляет собой мелкий аморфный порошок (рис. 3.3). Частицы порошка легкие, пылят.



Рис. 3.3. Внешний вид субстанции сухого экстракта имбиря.

Оценивая форму и размер частиц порошка, можно предварительно судить о технологических характеристиках субстанции [18, 19]. На рисунке 3.4. представлена фотография частиц, сделанная при увеличении в 40 раз.



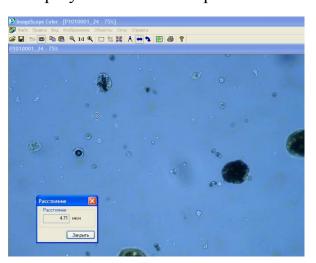


Рис. 3.4. Фотографии частиц субстанции сухого экстракта имбиря, полученные методом оптической микроскопии при увеличении в 40 раз.

Как видно из рисунка, сухой экстракт имбиря представляет собой отдельные частицы и агрегаты - равносторонние, объемные, сферичечкие аморфной структуры, размером в диапазоне 4,71 – 142 мкм [10]. По этим данным можно судить, что данная субстанция будет обладать неудовлетворительными технологическими характеристиками, что было подтверждено дальнейшими исследованиями.

Экстракт имбиря, как видно из таблицы 3.2, имеет плохую сыпучесть, что вероятно связано с высокой когезией частиц, угол естественного откоса экстракта составил 62,0°. Оценить сыпучесть порошка по скорости истечения из воронки не представляется возможным из-за зависания порошков в воронке тестера. Насыпная плотность экстракта до уплотнения составила 0,36 г/см³, после уплотнения - 0,43 г/см³. О плохих технологических характеристиках также свидетельствуют рассчитанные индексы Hausner и Carr, которые составили 1,19 и 16,28 соответственно. Коэффициент сжатия экстракта равен 2,7, прессуемость - 0,058 г/мм. Краевой угол смачивания составляет 40°, что говорит о том, что возможно использовать воду очищенную в качестве гранулирующего агента, так как субстанция смачивается этим растворителем.

Таблица 3.2. Технологические характеристики сухого экстракта имбиря.

Показатель	Результат определения		
Внешний вид	Мелкий аморфный порошок		
Краевой угол смачивания водой			
очищенной			
	40±3,0°		
Влагосодержание, %	4,49±2,4%		
Сыпучесть	не сыпется		
Угол естественного откоса, ⁰	62±3,0%		
Насыпная плотность до уплотнения, г/см ³	0,36±2,3%		
Насыпная плотность после уплотнения,	0,43±2,0%		
Γ/cm^3			
Коэффициент сжатия	2,7		
Прессуемость, г/мм	0,058		
Hausner Ratio	1,19		
Carr Index, %	16,28		

Определение влагосодержания и гигроскопичности:

На сыпучесть и прессуемость экстракта также влияет его влагосодержание, которое составило $4,49\pm0,251\%$. Показания соответствуют норме, так как для сухих экстрактов влагосодержание должно быть не более 5%. [10]

Гигроскопичность порошка изучали в при температуре 25°C и относительной влажности 25%. Результаты анализа отражены на графике 3.5.

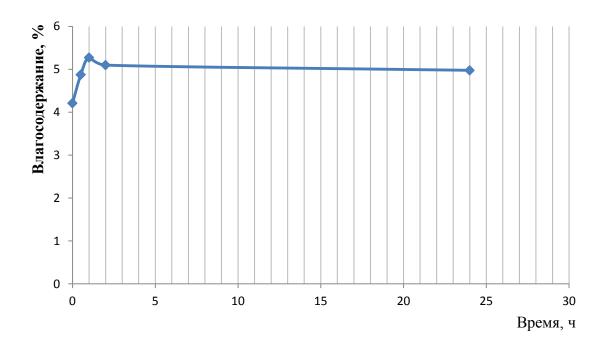


Рисунок 3.5. Зависимость влагосодержания субстанции сухого экстракта имбиря лекарственного от времени при температуре 25°C и относительной влажности 25%.

Результаты опыта показали, что экстракт насыщается влагой воздуха в течение 1 часа до 5,273%. Через сутки влагосодержание экстракта не превысило 4,976%, что свидетельствует о достижении экстрактом предела насыщения.

Вследствие плохой сыпучести экстракта для разработки твердых лекарственных форм на его основе необходимо включение вспомогательных веществ, улучшающих технологические свойства порошковой массы, и/или использование метода гранулирования как дополнительной технологической стадии.

3.4. Разработка методик качественного и количественного анализа сухого экстракта имбиря

3.4.1. Для качественного анализа сухого экстракта имбиря возможно применение методики определения фенольных соединений методом ТСХ по Европейской фармакопее, описанной в разделе 3.1.

3.4.2. Идентификация фенольных соединений методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой области спектра

Для качественного и количественного анализа сухого экстракта имбиря исследовали возможность применения метода прямой спектрофотометриии в водных растворах. С этой целью были изучены спектральные характеристики сухого экстракта имбиря в следующих растворителях: вода очищенная; 0,1 Н раствор хлористоводородной кислоты; фосфатный буферный раствор до рН 7,5; 50% спирт этиловый, 95% спирт этиловый, 20% спирт изопропиловый, 40% спирт изопропиловый.

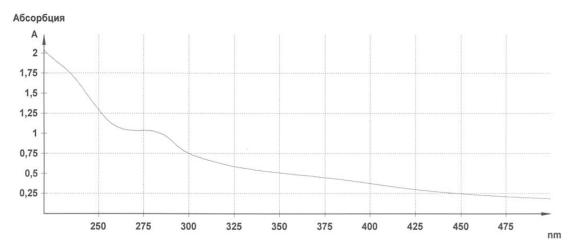


Рисунок 3.6. Спектр поглощения 0,02% раствора сухого экстракта имбиря в воде очищенной.

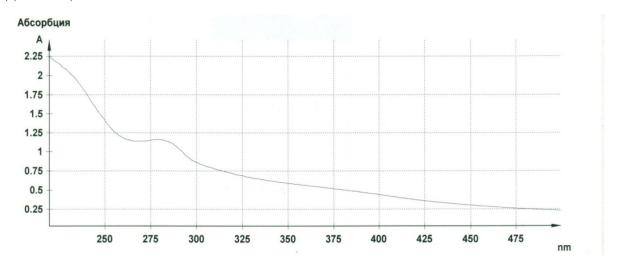


Рисунок 3.7. Спектр поглощения 0,02% раствора сухого экстракта имбиря в 0,1 н HCl.

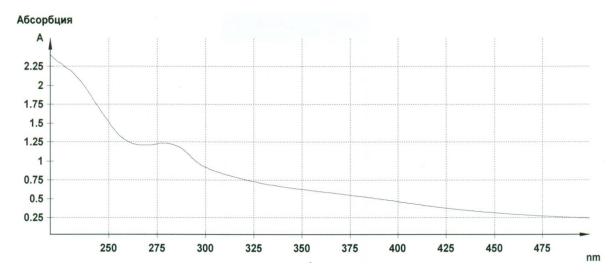


Рисунок 3.8. Спектр поглощения 0,02% раствора сухого экстракта имбиря в фосфатном буферном растворе рН 7,5.

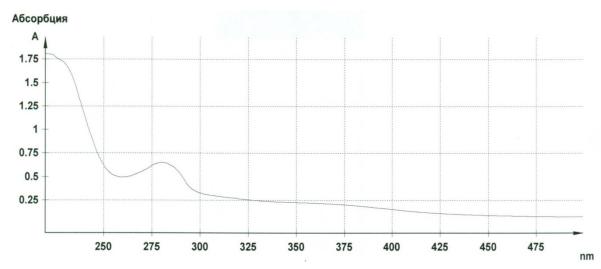


Рисунок 3.9. Спектр поглощения 0,02% раствора сухого экстракта имбиря в 50% этиловом спирте.

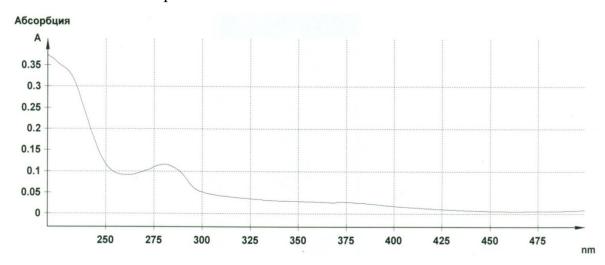


Рисунок 3.10. Спектр поглощения 0,02% раствора сухого экстракта имбиря в 95% этиловом спирте.

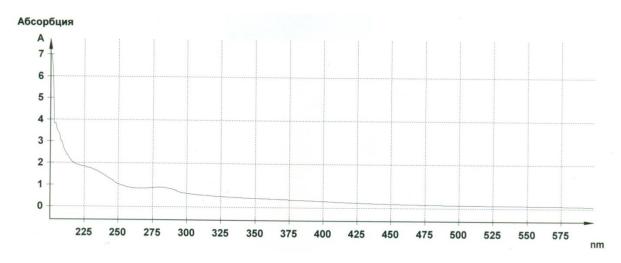


Рисунок 3.11. Спектр поглощения 0,02% раствора сухого экстракта имбиря в 20% изопропиловом спирте.

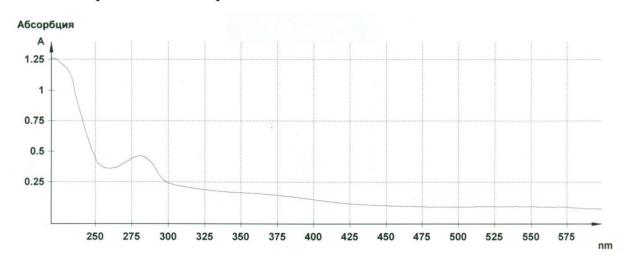


Рисунок 3.12. Спектр поглощения 0,02% раствора сухого экстракта имбиря в 40% изопропиловом спирте.

Согласно данным рисунков в извлечении из экстракта была зафиксирована одна полоса поглощения при длине волны 281±2 нм, не изменяющаяся в различных растворителях, что предполагает наличие фенольных соединений. На основании того, что фенольные соединения являются ароматическими и имеют максимумы поглощения в интервале длин волн от 270 до 290 нм, посчитали, что данный максимум поглощения соответствует гингеролам и шогаолам, что было в последующем подтверждено результатами ВЭЖХ с масс-детектированием.

По характеру прогиба максимума можно судить о растворимости фенольных соединений экстракта в используемых растворителях. Наиболее высокая растворимость наблюдалась в 50% этаноле и 40% изопропиловом спирте.

Спектр поглощения раствора в 40% изопропиловом спирте имеет наиболее характерный максимум поглощения, что позволяет использовать данный растворитель как для качественного анализа и количественного определения.

При анализе абсорбции растворов экстракта в 40% изопропиловом спирте установлена линейная зависимость между концентрацией фенольных соединений (гингеролов и шогаолов) и оптической плотностью растворов в диапазоне концентраций раствора экстракта от 4.3×10^{-5} до 30.1×10^{-5} г/мл, что видно из данных рис. 3.13.

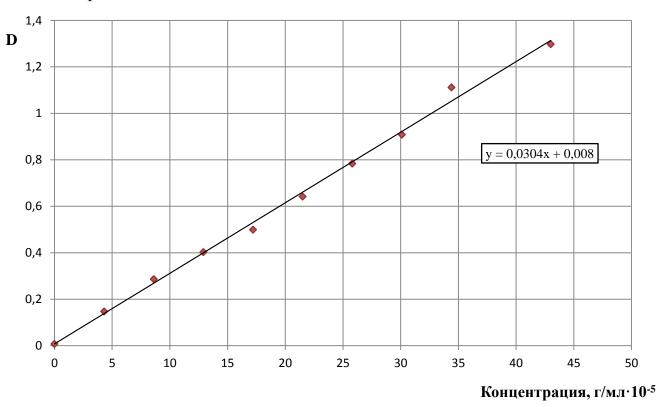


Рис. 3.13. Зависимость оптической плотности (D) от концентрации сухого экстракта.

3.4.3. Определение суммы фенольных соединений в пересчете на 6-гингерол методом обратной броматометрии

Изучали возможность использования как метода количественного определение фенольных соединений метода броматометрии (обратный способ).

После прибавления 4-5 мл хлороформа и титрования выделившегося йода 0,1н раствором натрия тиосульфата наблюдается картина представленная на рисунке.3.14.

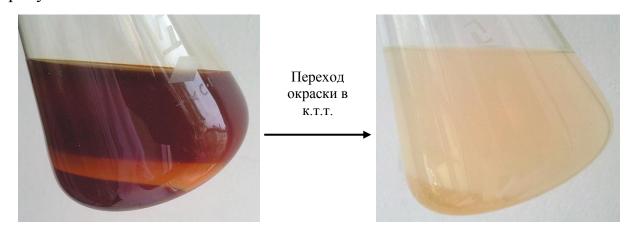


Рисунок 3.14. Переход окраски в к.т.т.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1н раствора калия бромата соответствует 0,01472 г $C_{17}H_{26}O_4$ (6-гингерола).

$$+$$
 Br $_2 \rightarrow +$ Br $_2 \rightarrow +$ HBr $f=1/2$ 6-гингерол $2KI + Br_2 \rightarrow 2KBr + I_2$

 $I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$

 $KBrO_3 + 5KBr + 3H_2SO_4 \rightarrow 3Br_2 + 3K_2SO_4 + 3H_2O$

Содержание суммы фенольных соединений в пересчете на 6-гингерол в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V\kappa. o. (\text{Na2S2O3}) - Vo. o. (\text{Na2S2O3})) \cdot k \cdot T \cdot 100}{a},$$

где $V\kappa.o.(Na_2S_2O_3)$ — объем натрия тиосульфата, пошедший на титрование контрольного опыта, мл; $Vo.o.(Na_2S_2O_3)$ — объем натрия тиосульфата, пошедший на титрование основного опыта, мл; k — поправочный коэффициент; T — титриметрический фактор пересчета, г/мл; a — масса навески сухого экстракта имбиря, отобранной для анализа, г.

Содержание суммы фенольных соединений в пересчете на 6-гингерол, полученное методом обратной броматометрии составило 5,61±0,91%. Метрологические характеристики (по результатам 6 повторных определений) разработанной методики показаны в таблице 3.3, значение относительной погрешности не превышало 1,62%.

Таблица 3.3. Метрологические характеристики метода обратной броматометрии

f	\bar{x}	s ²	S	P	t(P,f)	Δx	ε , %
5	5,61	0,7463	0,8632	0,95	2,5706	0,91	1,62

3.4.4. Определение содержания гингеролов и шогаолов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

Определение содержания гингеролов и шогаолов методом обращенофазовой ВЭЖХ проводили в режиме градиентного элюирования с УФспектрофотометрическим (длина волны 282 нм) и масс-спектрометрическим детектированием по методике, описанной в руководстве «Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи» [26, 9], модифицированной нами для масс-спектрометрии.

Хроматограмма сухого экстракта имбиря и стандартного образца 6-гингерола представлены на рисунках 3.15. и 3.16. соответственно.

Идентификацию действующих веществ проводили путем сравнения спектров поглощения веществ в УФ области со спектром стандартного образца (6-гингерол, Sigma, номер по каталогу G1046-5MG) и по характеристическим масс-спектрам.

В результате проведенных исследований в СЭИЛ было идентифицировано 6 фенольных соединений, поглощающих свет при 282 нм: 6-, 8-, 10-гингеролы и 6-, 8-, 10-шогаолы. Из них преобладает 6-гингерол (2,50±0,28%), а суммарное содержание гингеролов и шогаолов составило 4,74±0,53%.

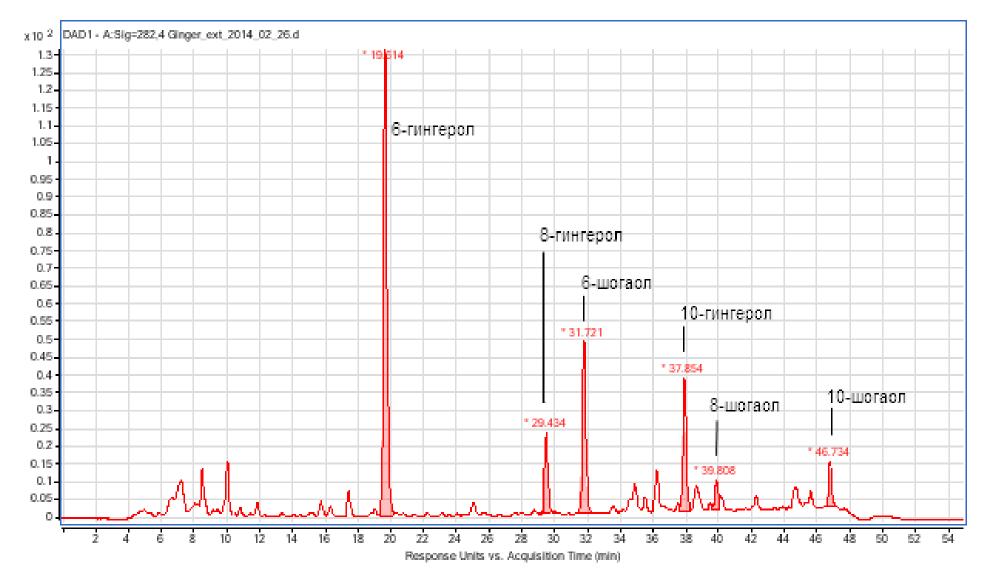
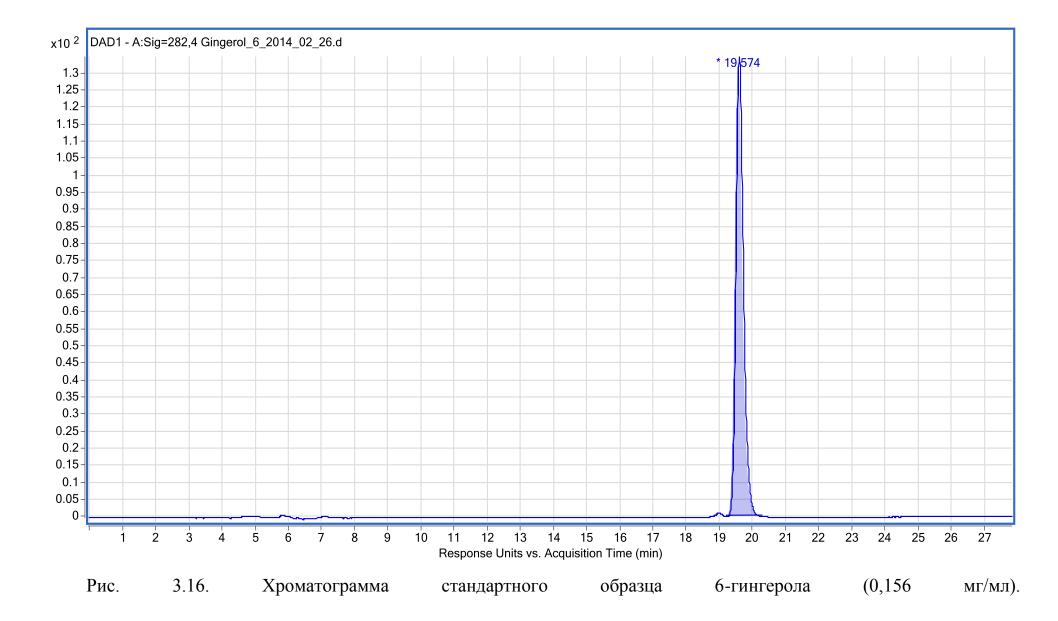


Рис. 3.15. Хроматограмма сухого экстракта имбиря.



Выводы к главе 3

- 1. Проведен анализ химического состава сухого экстракта имбиря: обнаружены фенольные соединения, дубильные вещества, сапонины, отсутствуют аклкалоиды, флавоноиды, аминокислоты, аскорбиновая кислота.
- 2. Изучена растворимость субстанции сухого экстракта имбиря в различных растворителях.
- 3. Проанализированы технологические характеристики субстанции сухого экстракта имбиря.
- 4. Предложены методики идентификации фенольных соединений гингеролов и шогаолов методами тонкослойной хроматографии, спектрофотомерии и высокоэффективной жидкостной хроматографии.
- 5. Разработаны методы количественного определения фенольных соединений в сухом экстракте имбиря.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ,ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ КАПСУЛ С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ ИМБИРЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО

4.1. Изучение возможности применения солюбилизаторов для повышения растворимости сухого экстракта имбиря

Для повышения растворимости экстракта в работе использовали солюбилизаторы: растворимый поливинилпирролидон Kollidon 25, матричный полимер, состоящий из полиэтиленгликоля 6000, винилкапролактама и винилацетата Soluplus®, синтетический сополимер этиленоксида и пропиленоксида (полоксамер) Kolliphor® P 188.

По литературным данным растворимые марки коллидона способны улучшать растворимость фармацевтических субстанций в воде за счет образования растворимых в воде комплексов и солюбилизации [1, 2, 3].

Синтетический сополимер этиленоксида и пропиленоксида (полоксамер) Kolliphor® 188 применяется В фармацевтической технологии как увлажняющий агент, в качестве эмульгатора и солюбилизатора. Kolliphor® P 188 рекомендуется для подготовки твердых дисперсий и улучшения растворимости малорастворимых активных субстанций в твердых пероральных лекарственных формах [104].

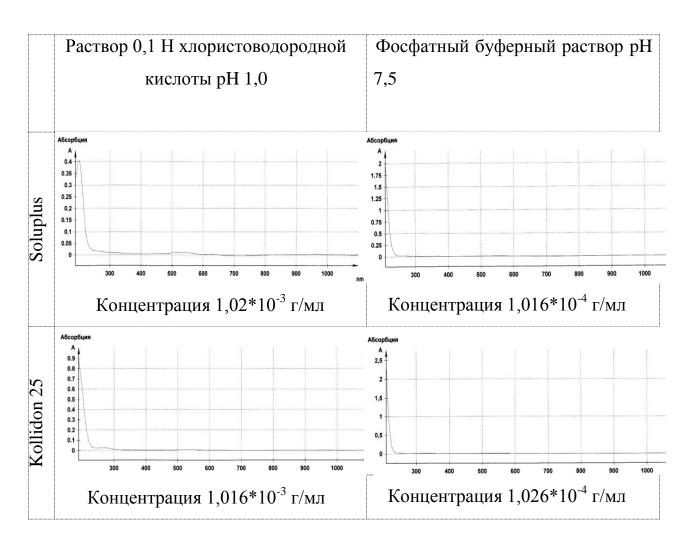
Soluplus® представляет собой матричный полимер, состоящий из полиэтиленгликоля 6000, винилкапролактама и винилацетата. Разработан для солюбилизации плохо растворимых фармацевтических субстанций и подходит для экструзии горячего расплава. Однако, по данным компании Basf, его можно также применять в обычных процессах с целью использования его солюбилизационных свойств [103].

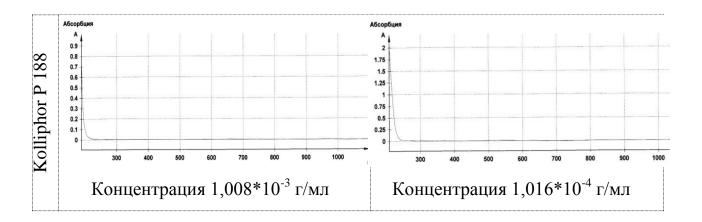
Растворы СЭИЛ и вспомогательных веществ солюбилизаторов в фосфатном буфере с рН 7,5 получали в различных соотношениях перемешиванием на магнитной мешалке в течение 1, 6 и 12 часов.

Количество растворившегося экстракта определяли прямой спектрофотометрией на спектрофотометре Analytik Jena «Specord 250» в кювете толщиной слоя 1 см при длине волны 280 ± 2 нм.

Чтобы удостовериться отсутствии поглощения растворов солюбилизаторов в диазпазоне длин волн 230-290 нм и тем самым исключить ошибку при дальнейшем спектрофотометрическом определении фенольных соединений в разрабатываемых лекарственных формах, были сняты спектры растворов выбранных вспомогательных веществ 0,1Η растворе хлористоводородной кислоты рН 1,0 и фосфатном буферном растворе рН 7,5.

Таблица 4.1.Спектры поглощения растворов солюбилизаторов.





Как видно из данных таблицы 4.1 установлено отсутствие адсорбции растворами вспомогательных веществ.

Экспериментальные результаты изучения влияния солюбилизаторов на растворимость СЭИЛ в фосфатном буфере с рН 7,5 приведены на рисунках 4.1 — 4.3. Принимая во внимание предположение о возможном протекании процесса солюбилизации во времени, концентрацию растворившегося СЭИЛ определяли через 1 час, 6 часов и 12 часов от начала опыта.



Рис. 4.1 Зависимость растворимости соединений СЭИЛ в фосфатном буфере с pH 7,5 от количества солюбилизаторов при растворении в течение 1 часа.

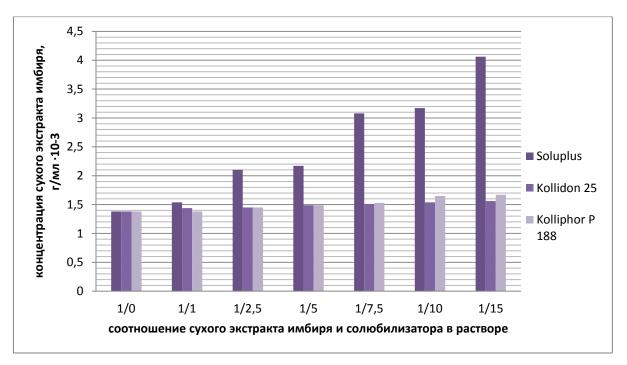


Рис.4.2 Зависимость растворимости СЭИЛ в фосфатном буфере с рН 7,5 от количества солюбилизаторов при растворении в течение 6 часов.

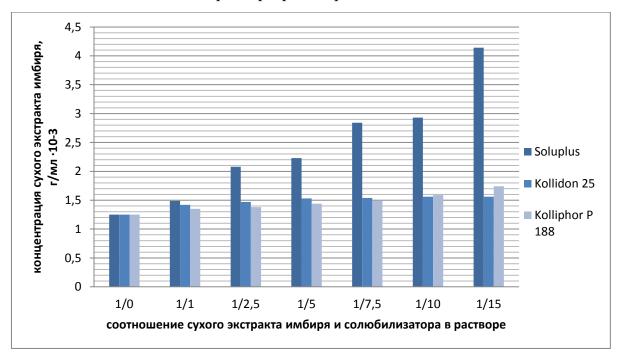


Рис. 4.3 Зависимость растворимости СЭИЛ в фосфатном буфере с рН 7,5 от количества солюбилизаторов при растворении в течение 12 часов.

Показано, что Kollidon 25 Kolliphor® P 188 практически не влияют на растворимость экстракта на начальных этапах эксперимента. Наилучшие результаты эти вещества показали при большом массовом соотношении СЭИЛ : солюбилизатора равном 1 : 15. В течение 12 часов эксперимента

растворимость СЭИЛ повышалась медленно, достигнув 125,4±2,8 % для смесей с Kollidon 25 и 139,2±3,3 % для Kolliphor® P 188.

Soluplus® показал более высокую солюбилизирующую способность. Уже через 1 час при соотношении СЭИЛ : солюбилизатора равном 1 : 2,5 растворимость экстракта увеличилась до $119,31\pm3,2\%$ и достигла $166,4\pm3,7\%$ в течение 12 часов. При максимальном соотношении СЭИЛ : солюбилизатора равном 1 : 15 эти цифры составили $252,41\pm2.5$ % и $331,2\pm4,0\%$ соответственно.

Кривые растворимости СЭИЛ в присутствии изученных вспомогательных веществ носили одинаковый характер, что видно из данных рисунков 4.4 - 4.6. Во всех случаях растворимость возрастала по мере увеличения доли солюбилизатора и при увеличении длительности перемешивания раствора. Последнее демонстрируют диаграммы, представленная на рисунках 4.4 - 4.6.

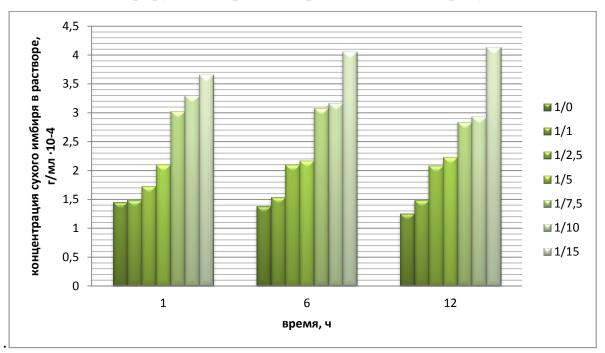


Рис. 4.4 Зависимость растворимости сухого экстракта имбиря при различных соотношених сухого экстракта и солюбилизатора Soluplus в растворе от времени

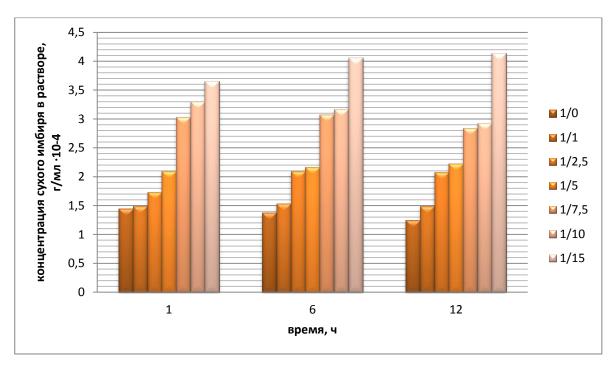


Рис. 4.5 Зависимость растворимости сухого экстракта имбиря при различных соотношених сухого экстракта и солюбилизатора Kollidon 25 в растворе от времени.

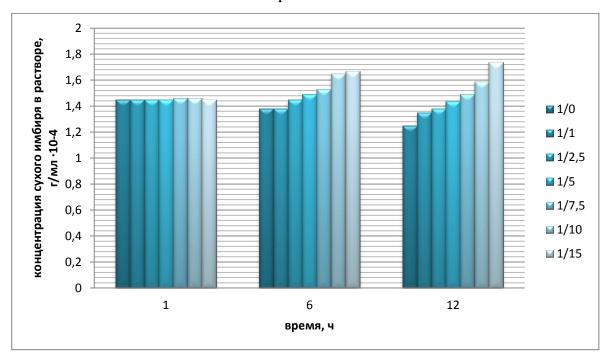


Рис. 4.6 Зависимость растворимости сухого экстракта имбиря при различных соотношених сухого экстракта и солюбилизатора Kolliphor P 188 в растворе от времени.

На основании полученных результатов наиболее перспективным для дальнейших исследований по разработке лекарственной формы СЭИЛ следует

считать Soluplus®, поскольку в ряду изученных вспомогательных веществ его солюбилизирующая способность выше при наименьшем массовом соотношении сухого экстракта имбиря лекарственного и вспомогательного вещества.

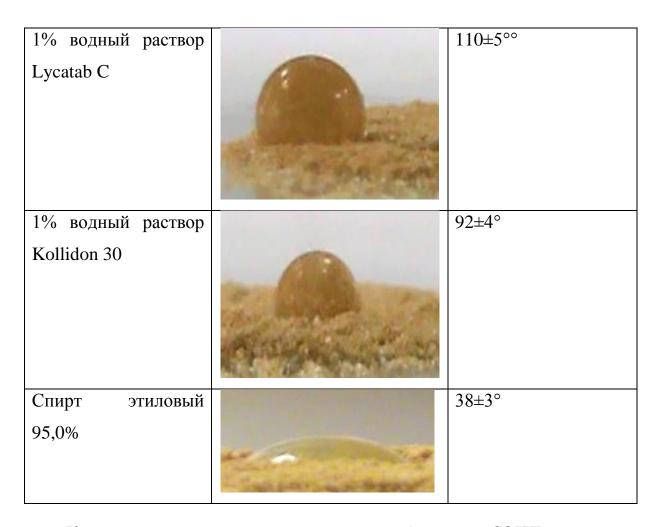
4.2. Разработка состава и технологии капсул с сухим экстрактом имбиря лекарственного.

Как показано в главе 3 сухой экстракт имбиря обладает неудовлетворительными технологическими характеристиками, в связи этим для получения капсул необходимо предварительно провести гранулировние сухого экстракта имбиря лекарственного.

На первом этапе исследования изучали возможность применения ряда гранулирующих агентов. Была изучена возможность применения в качестве увлажнителя: воды очищенной, 1% водного раствора Lycatab C, 1% водного раствора Kollidon 30, спирта этилового 95%. Критериями выбора гранулирующего агента служили: способность к смачиванию гранулируемой смеси (табл. 4.2), внешний вид полученных гранулятов и их фракционный состав (табл. 4.2). В качестве модельной смеси использовали смесь сухого экстракта имбиря и солюбилизатора 2/1.

Таблица 4.2. Смачиваемость модельной смеси с сухими экстрактом имбиря различными увлажнителями.

Гранулирующий	Изображение	Краевой	угол
агент		смачивания	
Вода очищенная		86±4°°	



Краевой угол смачивания порошка субстанции СЭИЛ различными увлажнителями определяли в первые 3 секунды соприкосновения капли жидкости с поверхностью порошка, так как затем капли растекались. Спирт этиловый 95% смачивает порошок очень быстро и достаточно полно.

Bce грануляты получали методом влагоактизизированного гранулирования. Применение данного метода гранулирования позволяет уменьшить неблагоприятное действие влаги на лекарственные вещества И, соответственно, вспомогательные длительного теплового воздействия сушке. Данный метод гранулирования при позволяет количество увлажнителя минимизировать И получить однородный гранулометрическому составу гранулят, требующий минимального времени и температуры сушки, без необходимости повторного гранулирования. [5, 14, 16, 30, 39, 40] Гранулирующей жидкости при использовании данного метода требуется от1 до 8 %.

СЭИЛ Для модификации процесса гранулирования вводили вспомогательные вещества В сухом виде и проводили последующее дозированное увлажнение смеси гранулирующей жидкостью тонким распылением при постоянном перемешивании. При этом образуются гранулы, которые представляют собой агломераты частиц порошка, что схематично изображено на рисунке 4.7.

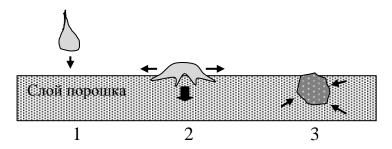


Рис. 4.7. Схема образования гранул [30, 40].

Процесс влагоактивизированного гранулирования складывается ИЗ следующих стадий: увлажняющий агент в виде капель попадает на слой гранулируемого порошка (1), затем под воздействием капиллярных сил влага распространяется во все стороны, заполняя поры между отдельными частицами (2) и образуя жидкофазные мостики. Из-за небольшого объема и высокой дисперсности капель, влага распределяется в ограниченном пространстве, определяя размеры агломератов, а в последующем – гранул (3). Образование агломератов обусловлено воздействием капиллярно-адсорбционных сцепления между частицами. В дальнейшем в процессе формирования отдельных гранул происходит их уплотнение, агломерация, разрушение, истирание, окатывание и т.д. [30, 39, 40]

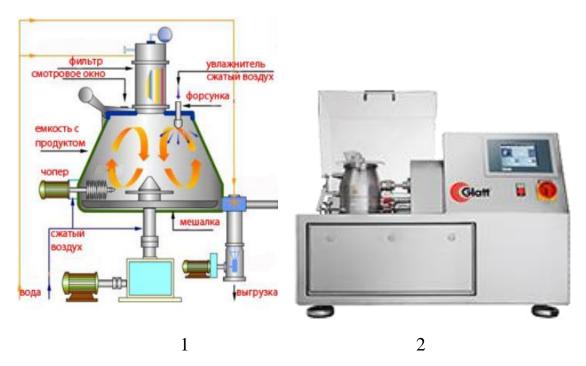


Рис. 4.8. Универсальный настольный грануляционный смеситель со сменными рабочими резервуарами Glatt TMG, Glatt GmbH, Binzen, Германия: схема работы (1) и внешний вид (2).

Гранулы получали на универсальном настольном грануляционном смесителе со сменными рабочими резервуарами Glatt TMG, Glatt GmbH, Binzen, Германия (рис. 4.8), при следующих режимах: скорость ротора 500 об/мин, скорость чоппера 300-3000 об/мин, время гранулирования 20 минут. Полученные гранулы калибровали через сито с ячейками 1,25 мм. Грануляты сушили в сушильном шкафу при температуре 48±5°С. Гранулирующего агента добавляли 5±0,5% от общей массы смеси лекарственных и вспомогательных веществ.

Внешний вид и фракционный состав гранулятов, полученных с использованием воды очищенной, 1% водного раствора Lycatab C, 1% водного раствора Kollidon 30, спирта этилового 95%, представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3. Характеристика гранулятов, полученных с помощью различных увлажнителей.

Гранулиру	Фракционный с	остав	Внешний вид гранулята
ющий агент			
	Более 2 мм	85,1%	
Lycatab C	1,25мм -2 мм	12,5%	
раствор 1%	315 мкм -1,25 мм	2,2%	
	Менее 315 мкм	0,2%	
	Более 2 мм	10,3%	
Kollidon 30	1,25 мм -2 мм	39,7%	
раствор 1%	315 мкм -1,25 мм	35,9%	
	Менее 315 мкм	14,1%	
Спирт	Более 2 мм	0,3%	
этиловый	1,25 мм -2 мм	5,7%	
95,0%	315 MKM -1,25	80,4%	
75,070	,	13,6%	
	мм Менее 315 мкм	13,070	
	Michee 313 Mkm		
Вода	Более 2 мм	0%	
очищенная	1,25 мм - 2 мм	2,5%	
	315 мкм -1,25	80,2%	
	MM	17,3%	
	Менее 315 мкм		
			A CHANGE I THE PER HEAVEN WAS TO SEE

Как видно из таблицы гранулы, полученные с использованием в качестве гранулирующего агента 1% раствора Lycatab C, имеют крупный размер и требуют повторного сухого гранулирования. Гранулы, полученные с помощью раствора Kollidon 30, не имеют фракции составляющей более 50%, однако имеют значимую крупную и пылевую фракции. Грануляты, полученные путем увлажнения водой очищенной и этиловым спиртом имеют преобладающую мелкую фракцию размером 315 мкм -1,25 мм, поэтому эти гранулирующие агенты использовали в дальнейшее работе.

На следующем этапе работы получали составы гранулятов исходя из изучения повышения растворимости сухого экстракта имбиря лекарственного. В состав гранул вводили Syloid 244 Р для поглощения возможной избыточной влаги. Состав 1 один без добавления солюбилизатора получали для сравнения с образцами с введением солюбилизатора. Составы гранулятов приведены в таблице 4.4. Лекарственное вещество предварительно смешивали вспомогательными веществами и увлажняли гранулирующим агентом, на универсальном настольном грануляционном смесителе со сменными рабочими резервуарами Glatt TMG, Glatt GmbH, Binzen, Германия (рис. 4.8), при следующих режимах: скорость ротора 500 об/мин, скорость чоппера 300-3000 об/мин, время гранулирования 20 минут, полученный гранулят сушили в сушильном шкафу при температуре 48±3°C. Гранулы калибровали через сито с ячейками 1, 25 мм.

Таблица 4.4. Составы гранулятов.

$\mathcal{N}_{\underline{0}}$	СЭИЛ	Soluplus	Syloid 244	Гранулирующий агент
состав, мг			P	
1	200	-	10	вода очищенная
2	200	100	10	вода очищенная
3	200	100	10	спирт этиловый 95%

Изучали технологические характеристики гранулятов, они представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5. Технологические характеристики составов 1-3.

Более 2 мм	Состав 1 0,8%	Состав 2	Состав 3
	0,8%		
1 25 2	,	0,1%	0,9%
1,25 MM - 2 MM	20,7%	9,6%	9,5%
315 мкм -1,25 мм	75,4%	80,2%	74,3%
Менее 315 мм	3,1%	10,3%	15,3%
	3,8±3,8%	4,0±3,7%	2,9±2,1%
ого откоса, ⁰	31,7±3,1%	32±3,8%	35±4,5%
лотность до 1 ³	0,42±2,7%	0,39±3,1%	0,26±2,3%
уплотнения, г/см ³ Насыпная плотность после уплотнения, г/см ³		0,46±2,7%	0,31±2,2%
атия	2,57	2,25	3
MM	0,086	0,075	0,06
Hausner Ratio		1,18	1,19
	14,29	15,22	
1	менее 315 мм го откоса, о плотность до отность после	315 мкм -1,25 мм 75,4% менее 315 мм 3,1% 3,8±3,8% 31,7±3,1% по откоса,0 0,42±2,7% 3 0,49±2,3% атия 2,57 мм 0,086 1,17	815 мкм -1,25 мм 75,4% 80,2% Менее 315 мм 3,1% 10,3% 3,8±3,8% 4,0±3,7% по откоса,0 31,7±3,1% 32±3,8% потность до 0,42±2,7% 0,39±3,1% отность после 0,49±2,3% 0,46±2,7% атия 2,57 2,25 мм 0,086 0,075 1,17 1,18

Как видно, из данных таблицы 4,5 все составы обладают удовлетворительными технологическими характеристиками, фракция размером от 0,315 до 1,25 мм составляет около 80%, все образцы гранулятв обладают сыпучестью, угол откоса составляет более 30°.

На рисунке 4.9 показаны данные о влагосодержании смеси лекарственного и вспомогательных веществ до гранулирования, в процессе гранулирования и после сушки гранулятов. Для получения гранул не потребовалось вводить большие количества гранулирующего агента, не более

8,5%, таким образом, можно сделать вывод, что данный процесс гранулирования допустимо относить к влагоактивизированной грануляции.

Влажность порошков до гранулирования и после получения гранул возросла не существенно, не более чем на 1,4 %.

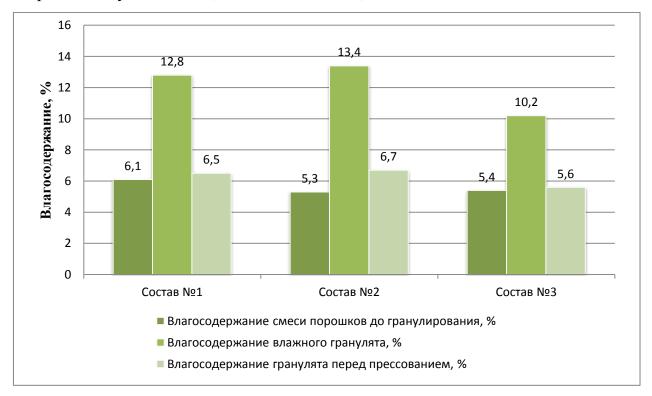


Рис 4.9. Влагосодержание смеси порошков до гранулирования, влажного и сухого гранулята составов 1-3.

Затем полученными гранулятами наполняли капсулы размера 0 на ручной машинке для наполнения капсул.

На следующем этапе изучали высвобождения из полученных образцов капсул, результаты приведены на рисунке 4.10.

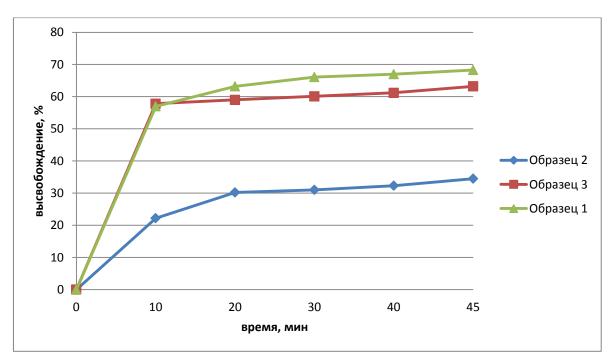


Рис. 4.10. Профили высвобождения СЭИЛ из капсул, составов 1-3.

Наилучшие параметры высвобождения показал образец состава 1, без введения солюбилизатора, с применением в качестве гранулирующего агента воды очищенной, за 45 минут эксперимента в раствор хлористоводородной кислоты перешло $68,3 \pm 1,2\%$ фенольных соединений. Образцы, в состав которых входил солюбилизатор, показал меньшие значения высвобождения. Состав 2, полученный увлажнением водой очищенной показал минимальное значение высвобождения СЭИЛ, которое составило менее 35%. Возможно, что низкие значения высвобождения из капсул составов 2 и 3, вызвано высокой прочностью гранул, которые получаются при совместном гранулировании СЭИЛ Использование И солюбилизатора. очищенной воды как гранулирующего агента посчитали не целесообразным в связи с низкими параметрами высвобождения состава 2.

На следующем этапе было решено получать гранулы СЭИЛ с использованием в качестве увлажнителя спирта этилового и смешать их с порошком солюбилизатора и антифрикционным агентом (таблица 4.6). Технологические характеристики гранулята СЭИЛ, субстанции Soluplus и капсулируемой смеси приведены в таблице 4.7.

Таблица 4.6. Состав капсул с СЭИЛ (образец 4).

Наименование ингредиентов	Количество, мг
Субстанция СЭИЛ	200
Soluplus®	100
Syloid 244 P	10

Размер частиц гранулята СЭИЛ и порошка субстанции солюбилизатора близки, фракция размером от 0,315 до 1,25 мм у гранулята составляет 81,7%, у Soluplus 97,2 %, поэтому удается добиться однородности смешивания.

Капсулируемая смесь обладает удовлетворительными технологическими характеристиками, сыпучесть 4,2±3,7%, угол откоса составляет более 32°, индексы Hausner и Carr 1,18 и 14, соответственно.

Полученной смесью наполняли гипромелозные капсулы размера 0, внешний вид которых представлен на рисунке 4.11.



Рис. 4.11. Внешний вид капсул СЭИЛ.

Затем изучали высвобождение из данных капсул в сравнении с капсулами без солюбилизатора состава 1 (рис. 4.12). Тест растворения проводили в соответствии с фармакопейными требованиями, средой растворения служил 0,1 Н раствор хлористоводородной кислоты.

Таблица 4.7. Технологические характеристики гранулята СЭИЛ, Soluplus и капсулируемой массы.

Ι	Іоказатель		Результат определен	РИ
		Гранулят субстанции СЭИЛ	Субстанция Soluplus	Капсулируемая смесь
Фракционный	Более 2 мм	0,6%	0,0%	0,3%
состав	1,25 мм - 2 мм	4,7%	0,0%	5,6%
	315 мкм -1,25 мм	81,7%	97,2%	79,1%
	Менее 315 мм	13,0%	2,8%	15,0%
Внешний вид				
Сыпучесть, г/с		3,8±3,8%	9,8±4,1%	4,2±3,7%
Угол естественно	го откоса, ^о	31,7±3,1%	31,1±3,5%	32,5±3,8%
Насыпная плотно	сть до уплотнения, г/см ³	0,42±2,7%	0,37±2,8%	0,39±3,1%
Насыпная плоты г/см ³	пость после уплотнения,	0,49±2,3%	0,46±2,5%	0,48±2,7%
Коэффициент сжа	птия	2,57	2,38	2,45
Прессуемость, г/	MM	0,086	0,085	0,085
Hausner Ratio		1,17	1,13	1,18
Carr Index, %		14,29	12,00	14,00
Влажность,%		6,5±2,3%	4,9±2,6%	6,0±2,5%

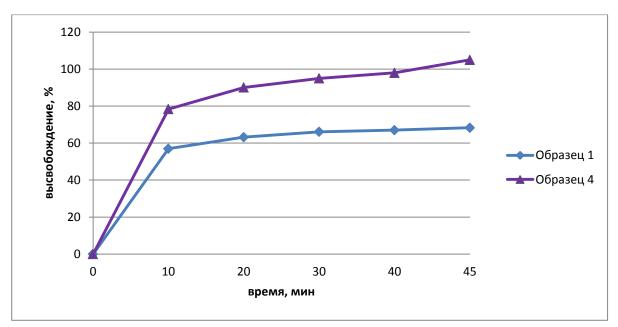


Рис. 4.12. Профили высвобождения СЭИЛ из капсул, в составе которых присутствовал Soluplus® (образец 4) и из капсул, не содержащих Soluplus® (образец 1).

Экспериментально установлено, что высвобождение фенольных соединений СЭИЛ в среду растворения из образца № 1 не достигает фармакопейных требований, за 45 минут из лекарственной формы в раствор переходит лишь 68,3±3,0% биологически активных веществ. Причиной неполного высвобождения может служить не только низкая, но также и замедленная растворимость экстракта.

Введение солюбилизатора позволяет достичь практически полного высвобождения, так, рекомендуемой фармакопеями нормы (75%) показатель достигает уже за 10 минут, через 45 минут в раствор переходит 105,2±4,0% активных соединений экстракта (обрацец 4).

4.3. Технологическая схема получения капсул СЭИЛ.

На основании приведенных в предыдущих разделах экспериментальных результатов был разработан составы капсул с дозировкой СЭИЛ 200 мг.

Технологическая схема получения капсул СЭИЛ состоит из следующих технологических стадий:

✓ Санитарная подготовка производства

- ✓ Подготовка сырья
- ✓ Получение массы для капсулирования
- ✓ Наполнение твердых желатиновых капсул
- ✓ Фасовка и упаковка
- **ВР 2.** На этапе подготовки сырья все компоненты капсул взвешивают. Разводят гранулирующую жидкость по массе до концентрации 95%.
- ТΠ 3. Гранулы сухого экстракта имбиря получали методом влагоактивизированного гранулирования с использованием качестве гранулирующей жидкости 95% этилового срирта на универсальном настольном грануляционном смесителе со сменными рабочими резервуарами Glatt TMG, Glatt GmbH, Binzen, Германия. Скорость ротора 500 об/мин, скорость чоппера 300-3000 об/мин, время гранулирования 20 минут составили соответственно. Полученные гранулы калибровали через сито с ячейками 1,25 мм на приставке для универсального привода AR 403 ERWEKA, Германия (рис. 4.13). Грануляты сушили в сушильном шкафу Экрос (Россия) при температуре 48±5°С до остаточно влажности не более 8 %.



Рис. 4.13. Универсальный привод AR 403 ERWEKA (3), приставка для ситового анализа и просеивания (1) и V- образный смеситель (2).

На следующем этапе смешивали гранулят СЭИЛ, субстанцию Soluplus и Syloid 244 P на приставке для универсального привода ERWEKA, V-образном

смесителе (рис. 4.13 -2). Скорость вращения составляла 100 оборотов в минуту, смешивание проводили в течение 15 минут. Контролируют однородность капсулируемой смеси, определяя количественное содержание СЭИЛ в отобранных пробах методом ВЭЖХ.

ТП 4. Наполнение гипромелозных капсул размера 0 осуществляли на ручной капсулонаполняющей машине производства Россия (рис. 4.14).



Рис. 4.14. Ручная капсулонаполняющая машина для твердых капсул.

УМО 5. Капсулы расфасовывали в пластиковые банки с навинчивающимися крышками по 20 штук.

Технологическая схема получения капсул СЭИЛ представлена на рисунке 4.15.

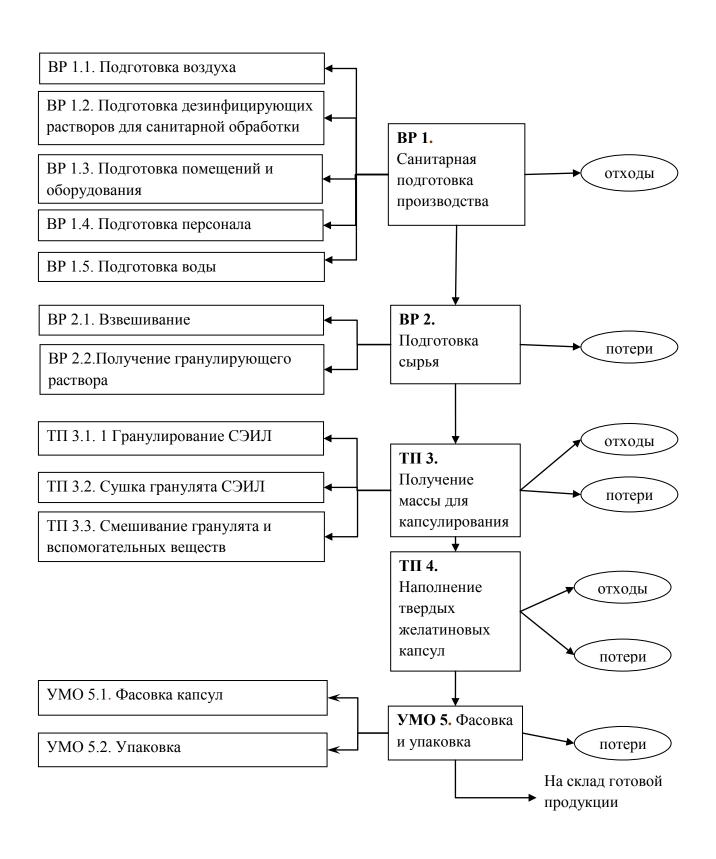


Рис. 4.15. Технологическая схема получения капсул СЭИЛ.

4.4. Разработка методик и определение показателей качества капсул с сухим экстрактом имбиря.

Согласно требованиям ОФС.1.4.1.0005.15 «Капсулы» разработанную лекарственную форму СЭИЛ стандартизовали по показателям: описание, подлинность, количественное определение, однородность массы, распадаемость, растворение, микробиологическая чистота (таблица 4.8).

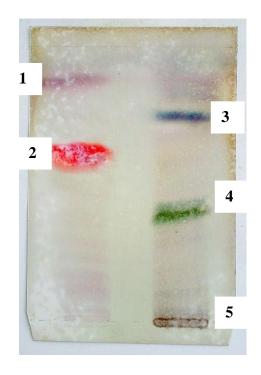
Таблица 4.8. Показатели качества капсул с СЭИЛ.

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
Описание	Визуально	Прозрачные капсулы, наполненные
		гранулами светло-коричневого цвета
Подлинность	TCX	На хроматограмме испытуемого
		раствора: пятна Rf около 0,46, Rf около
		0,15, Rf около 0,78 по величине
		размеру и интенсивности окраски
		должны соответствовать пятнам на
		хроматограмме СО
	УФ-	Спектр поглощения раствора в 40%
	спектрофотометри	изопропиловом спирте в области от
	Я	220 до 500 нм имеет максимум
		поглощения при длине волны 280±2 нм
	ВЭЖХ	Спектр поглощения раствора
		препарата, приготовленного для
		количественного определения имеет
		максимум поглощения при длине
		волны 282 нм
Количественное	ВЭЖХ	190 – 210 мг
определение		
Однородность	ОФС	286,75 – 333,25 мг
массы	«Однородность	
	массы	
	дозированных	
	лекарственных	
	форм»	
Распадаемость	ОФС	Не более 30 минут
	«Распадаемость	
	таблеток и капсул»	

Растворение	ОФС «Растворение	За 45 минут в раствор 0,1 Н
	для твердых	хлористоводородной кислоты должно
	дозированных	перейти не менее 75% лекарственного
	лекарственных	вещества
	форм»	
Микробиологич	ОФС	Класс 3А
еская чистота	«Микробиологичес	
	кая чистота»	
Упаковка	В пластиковые банк	и с навинчивающимися крышками
Хранение	В защищенном от с	вета месте при температуре от 15°C до
	25 °C	

Для идентификации СЭИЛ в составе капсул использовали методы спектрального и хроматографического анализа.

Идентификацию фенольных соединений тонкослойной методом хроматографии в капсулах проводят по модификации методики для СЭИЛ: К точной навеске смеси содержимого 10 капсул (около 0,650 г.) добавляют 5 мл метанола, перемешивают в течение 15 минут и фильтруют. В качестве раствора сравнения используют смесь 10 мкл цитраля и 10 мг резорцина в 10 мл метанола. В качестве неподвижной фазы используют пластины «Silufol». На линию старта пластин наносят по 10 мкл исследуемого раствора и раствора сравнения в виде полос и хроматографируют восходящим способом в ненасыщенной камере в системе растворителей гексан – эфир (40:60). Пластину высушивают на воздухе и опрыскивают 1% раствором ванилина в концентрированной серной кислоте. Результаты представлены на рисунке 4.16.



- 1- цитраль Rf=0,85
- 2- резирцин Rf=0,7
- 3- шогаолы Rf=0,78
- 4,5 гингеролы
- Rf=0,46 и 0,15

Рис. 4.16. Хроматограмма капсул СЭИЛ.

Качественное определение методом УФ-спектрофотометрии проводили в диапазоне волн от 220 до 500 нм. Для определения берут навеску около 300 мг, полученную из смеси 10 вскрытых капсул, и растворяют в 100 мл изопропилового спирта. Раствор должен иметь максимум поглощения при длине волны 280±2 нм. Вспомогательные вещества и капсульная оболочка не обладают способностью поглощать оптическую плотность в данной области, как было показано в предварительном эксперименте. Спектр поглощения раствора капсул СЭИЛ приведен на рисунке 4.17.

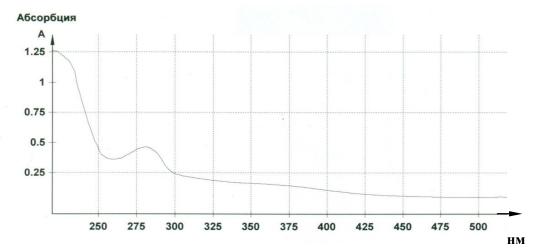


Рис. 4.17. Спектр поглощения раствора капсул СЭИЛ в 40% изопропиловом спирте.

Для количественного определения СЭИЛ в составе разработанной лекарственной формы предложен метод ВЭЖХ, так же как для субстанции СЭИЛ. Хроматографирование проводят в тех же условиях. Хроматоргамма капсул СЭИЛ приведена на рисунке 4.18, метрологические характеристики методики представлены в таблице 4.9.

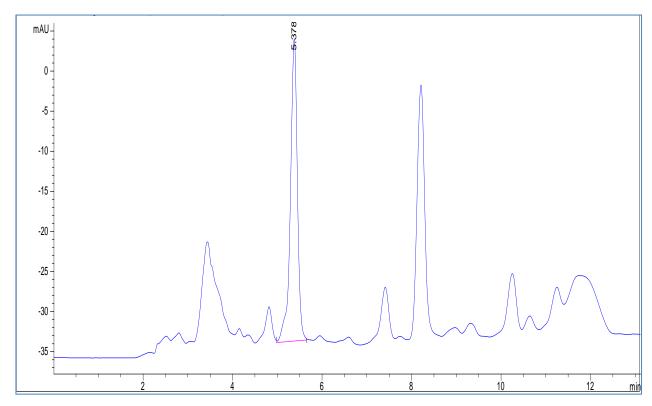


Рис. 4.18. Хроматограмма капсул СЭИЛ.

Метрологические характеристики методики количественного определения установлены по результатам количественного определения СЭИЛ в капсульной массе препарата (в г/г), проведенного в 10 повторностях для одной и той же серии препарата.

Таблица 4.9. Метрологические характеристики методики количественного определения фенольных соединений методом ВЭЖХ в капсулах СЭИЛ.

f	$\overline{\mathbf{X}}$	S^2	S	P.%	$t_{(p/f)}$	ΔX	$E_{I,}\%$	$E_{2,}\%$	$E_{3,}\%$

9	0,6347	0,0001	0,0115	97	2,06	0,0259	± 2,58	± 1,89	±1,76

Таким образом, ошибка единичного определения составляет $\pm 2,58\%$, при анализе в двух повторностях $\pm 1,89\%$, в трех - $\pm 1,76\%$.

Определение количества перешедшего в раствор СЭИЛ при проведении УФспектрофотометрии. теста растворение проводили методом Предварительно изучали спектры поглощения в аналитической области от 220 до 500 нм растворов СЭИЛ, вспомогательных веществ и капсул СЭИЛ. Показано отсутствие поглощения в данной области растворов вспомогательных веществ и капсульной оболочки. Максимум поглощения в растворе СЭИЛ и капсул СЭИЛ наблюдается при 280±2 нм. УФ-спектр раствора капсул представлен на рисунке 4.19. Установлено подчинение зависимости оптической Бугера-Ламбера-Бера концентрации закону плотности OT концентраций OT 0,01 ДО 0,2 мг/мл (Рис. 4.20). Метрологические характеристики методики по 10 измерениям представлены в таблице 4.10.

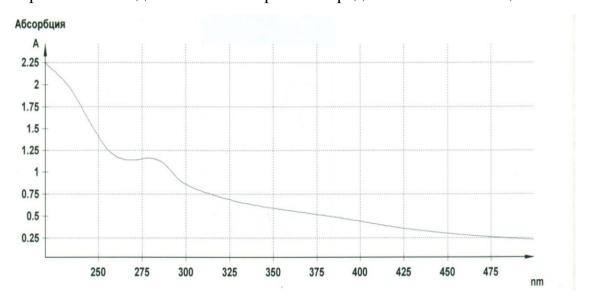
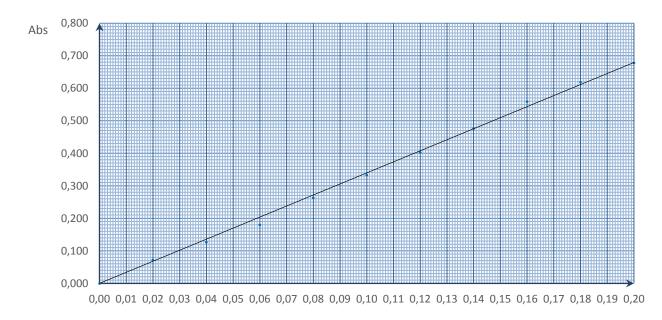


Рис.4.19. Спектр поглощения раствора капсул СЭИЛ в 0,1H растворе хлористоводородной кислоты.



Концентрация фенольных соединений, мг/мл

Рис. 4.20. Калибровочный график для определения концентрации фенольных соединений в 0,1H растворе хлористоводородной кислоты.

Таблица 4.10. Метрологические характеристики методики количественного определения фенольных соединений методом УФспектрофотометрии в среде растворения.

f	\overline{X}	S^2	S	P.%	$t_{(p/f)}$	ΔX	$E_{I,}\%$	$E_{2,}\%$	$E_{3,}\%$
8	0,5047	0,007	0,0095	95	2,26	0,1059	± 3,08	± 2,84	±2,76

Таким образом, ошибка единичного определения составляет $\pm 3,08\%$, при анализе в двух повторностях $\pm 2,84\%$, в трех - $\pm 2,76\%$.

При изучении распадаемости капсул в качестве среды использовали воду очищенную. В среднем распадаемоть капсул СЭИЛ составила 11±3 минут.

4.5. Определение сроков годности капсул СЭИЛ.

В процессе хранения возможны необратимые химические, физические, микробиологические изменения препарата, которые могут привести к снижению содержания действующего вещества, появлению токсичных

продуктов разложения, изменению физических и химических свойств лекарственных веществ.

Для предварительной оценки стабильности разработанной лекарственной формы СЭИЛ применяли метод «ускоренного старения», основанный на ускорении протекающих в лекарственных веществах физико-химических процессов при повышенной температуре. В соответствии с ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств». Образцы капсул СЭИЛ хранили в банках пластиковых с навинчивающимися крышками в термостате при температуре 60±2°С. В соответствии с общей фармакопейной статьей эксперимент проводили в течение 45 суток, анализируя по всем показателям качества, приведенным в проекте нормативного документа на лекарственную каждые 7,5 суток. Исследования проводили на трех лекарственного препарата, полученных из разных партий субстанций. Результаты, исследований представленные в таблице 4.11. и, являются средними значениями пяти определений. Из представленных в таблице 4.11 данных следует, капсулы СЭИЛ остаются стабильными в течение 45 суток при температуре 60°C, то есть срока, эквивалентного трем годам в естественных условиях. В течение данного времени показатели качества изучаемых образцов находятся в пределах норм допустимых отклонений.

Поскольку метод «ускоренного хранения» дает предварительную оценку сроков годности препарата, для окончательного определения сроков хранения необходимо изучение стабильности разработанного препарата в естественных условиях. В настоящее время образцы препарата заложены на хранение при комнатной температуре для анализа. В таблице 4.12 приведены результаты изучения хранения образцов капсул в естественных условиях в течение 1 года, в той же упаковке. Образцы стабильны в течение времени проведения эксперимента. Изучение продолжается.

Таблица 4.11. Изучение стабильности капсул СЭИЛ в процессе хранения при температуре 60°C

	Показатели качества и нормы	В начале экспери- мента	Сроки экспериментального хранения, соответствующие хранению в естественных услови мес. Серия 010315					
	1		Серия)10315				
			6	12	18	24	30	36
Описание	Прозрачные капсулы, наполненные гранулами светло-	Соответст-	-<<-		-<<-	-<<-		
	коричневого цвета	вует						
Подлинность	На хроматограмме испытуемого раствора: пятна Rf около 0,46, Rf около 0,15, Rf около 0,78 по величине размеру и	Соответст-					-«-	
	интенсивности окраски должны соответствовать пятнам на хроматограмме СО Спектр поглощения 0,02% раствора в 40% изопропиловом	Соответст-		-«-			-«-	-«-
	спирте в области от 220 до 500 нм имеет максимум поглощения при длине волны 280±2 нм	Соответст-					-«-	
	Спектр поглощения раствора препарата, приготовленного для количественного определения имеет максимум поглощения при длине волны 282 нм	вует						
Однородность		323,25±0,5	324,0	323,60	319,25	325,85	328,20	320,52
массы, мг	,	, ,	±0,5	±0,6	±0,5	±0,7	±0,4	±0,5
Распадае- мость	Не более 30 минут	Соответст-	-«-	-«-				
Растворение	За 45 минут в раствор 0,1 Н хлористоводородной кислоты должно перейти не менее 75% лекарственного вещества	Соответст-						
Микробиоло- гическая чистота	Класс 3А	Соответст-	-«-	-«-		-«-		
Количественное определение, мг	Содержание СЭИЛ методом ВЭЖХ 190 – 210 мг.	206±2	205±2	206±2	204±2	207±2	206±2	205±2

	Показатели качества и нормы	В начале экспери- мента	Сроки экспериментального хранения, соответствующие хранению в естественных услови мес. Серия 020415					
	1		Серия	120415				
			6	12	18	24	30	36
Описание	Прозрачные капсулы, наполненные гранулами светлокоричневого цвета	Соответст-						
Подлинность	На хроматограмме испытуемого раствора: пятна Rf около 0,46, Rf около 0,15, Rf около 0,78 по величине размеру и интенсивности окраски должны соответствовать пятнам	Вует					-«-	
	на хроматограмме CO Спектр поглощения 0,02% раствора в 40% изопропиловом спирте в области от 220 до 500 нм имеет максимум	Соответст-						
	поглощения при длине волны 280±2 нм Спектр поглощения раствора препарата, приготовленного для количественного определения имеет максимум поглощения при длине волны 282 нм	Соответст-	-«-	-«-		-«-	-«-	
Однородность массы, мг	286,75 – 333,25 мг	303,05±0,5	305,02 ±0,5	310,60 ±0,7	300,25 ±0,5	305,05 ±0,7	308,208 ±0,4	300,92 ±0,7
Распадае- мость	Не более 30 минут	Соответст-	-«-	-«-				-«-
Растворение	За 45 минут в раствор 0,1 Н хлористоводородной кислоты должно перейти не менее 75% лекарственного вещества	Соответст-						
Микробиоло- гическая чистота	Класс 3А	Соответст-						
Количественное определение, мг	Содержание СЭИЛ методом ВЭЖХ 190 – 210 мг.	202±2	201±2	201±2	202±2	200±2	202±2	198±2

		В начале	-	кспериме		-	•	
		экспери- мента	соответствующие хранению в естественных услови мес. Серия 030515					
		Описание	Прозрачные капсулы, наполненные гранулами светлокоричневого цвета	Соответст-				
Подлинность	На хроматограмме испытуемого раствора: пятна Rf около 0,46, Rf около 0,15, Rf около 0,78 по величине размеру и интенсивности окраски должны соответствовать пятнам	Соответст-	-«-	-«-		-«-		
	на хроматограмме CO Спектр поглощения 0,02% раствора в 40% изопропиловом спирте в области от 220 до 500 нм имеет максимум	Соответст-	-«-	-«-		-«-	-«-	
	поглощения при длине волны 280±2 нм Спектр поглощения раствора препарата, приготовленного для количественного определения имеет максимум поглощения при длине волны 282 нм	Соответст-						
Однородность массы, мг	286,75 – 333,25 мг	313,29±0,4	314,0 ±0,6	313,60 ±0,6	309,29 ±0,5	315,08 ±0,7	308,20 ±0,4	310,59 ±0,3
Распадае-	Не более 30 минут	Соответст-	-«-	-«-				
Растворение	За 45 минут в раствор 0,1 Н хлористоводородной кислоты должно перейти не менее 75% лекарственного вещества	Соответст-						-«-
Микробиоло- гическая чистота	Класс 3А	Соответст-		-«-				
Количествен- ное определе- ние, мг	Содержание СЭИЛ методом ВЭЖХ 190 – 210 мг.	204±2	201±2	203±2	200±2	200±2	204±2	198±2

Таблица 4.12. Изучение стабильности капсул СЭИЛ в процессе хранения в естественных условиях

Показатели качества и нормы		В начале экспери- мента	Сроки экспериментального хранения в естественны условиях, мес.					
			Серия (010315	Серия 020415		Серия 030515	
			6	12	6	12	6	12
Описание	Прозрачные капсулы, наполненные гранулами светлокоричневого цвета	Соответст-						
Подлинность	На хроматограмме испытуемого раствора: пятна Rf около 0,46, Rf около 0,15, Rf около 0,78 по величине размеру и интенсивности окраски должны соответствовать пятнам	Вует					-«-	
	на хроматограмме СО Спектр поглощения 0,02% раствора в 40% изопропиловом спирте в области от 220 до 500 нм имеет максимум	Вует	-«-	-«-		-«-		
	поглощения при длине волны 280±2 нм Спектр поглощения раствора препарата, приготовленного для количественного определения имеет максимум поглощения при длине волны 282 нм	Соответст-	-«-		-«-	-«-	-«-	
Однородность массы, мг		Соответст-	323,7 ±0,5	323,70 ±0,6	305,22 ±0,5	305,85 ±0,7	314,0 ±0,6	317,58 ±0,5
Распадае- мость	Не более 30 минут	Соответст-						
Растворение	За 45 минут в раствор 0,1 Н хлористоводородной кислоты должно перейти не менее 75% лекарственного вещества	Соответст-						
Микробиоло- гическая чистота	Класс 3А	Соответст-	-«-	-«-		-«-		
Количественное определение, мг	Содержание СЭИЛ методом ВЭЖХ 190 – 210 мг.	Соответст-	207±2	206±2	201±2	198±2	204±2	205±2

Выводы к главе 4.

- 1. Проведенные исследования показали, что наиболее значимо увеличивает растворимость СЭИЛ сополимер винилкапролактама и винилацетата Soluplus®: при соотношении экстракта и солюбилизатора 1 к 2,5 за 12 часов растворимость СЭИЛ увеличивается в среднем на 67%. Таким образом, введение в состав лекарственных форм данного солюбилизатора улучшит их биофармацевтические характеристики.
- 2. На основе комплексного эксперимента показана возможность использования метода влагоактивизированного гранулирования для получения гранул СЭИЛ. Оптимальной технологией получения капсулируемой смеси является смешивание гранулята СЭИЛ с субстанциями солюбилизатора и антифрикционного вещества, данная смесь обладает удовлетворительными технологическими характеристиками. На основании изучения высвобождения лекарственного вещества из экспериментальных образцов капсул сделан вывод о целесообразности введения в состав капсул 100 мг Soluplus®.
- 3. Разработаны методы идентификации и количественного определения фенольных соединений СЭИЛ в составе капсул. Рассчитаны метрологические характеристики количественного определения в лекарственной форме и среде растворения.
- 4. На основании результатов исследований разработаны лабораторный регламент и проект нормативного документа на капсулы СЭИЛ, 200 мг.
- 5. Методом «ускоренного старения» установлен прогнозируемый срок годности капсул СЭИЛ, который составил 3 года, в естественных условиях срок годности составил 1 год (срок эксперимента).

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МАТРИЧНЫХ ТАБЛЕТОК СЭИЛ.

5.1. Разработка состава и технологии матричных таблеток 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 [47, 92].

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

Наиболее экономичным способом получения матричных таблеток, как и в обычных таблеток, прессование. случае является прямое Поскольку большинство ФС обладают низкими технологическими свойствами, 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 и матрицеобразующий, ингредиентами, включая однако вода задерживаться гидрофильными полимерами, их частицы при увлажнении могут изменить объем, что повлияет на однородность дозирования. В то же время для ряда гидрофильных полимеров вода является хорошим пластификатором и положительно влияет на прочность таблеток. Некоторые производители вспомогательных веществ рекомендуют проводить увлажнение не водой и

водными растворами, а этиловым спиртом высокой концентрации - 80-95%. Однако, применение этилового спирта влечет необходимость его регенерации, что удорожает и усложняет технологию [13, 34, 47, 46].

Гранулирование позволяет улучшить сыпучесть и предотвратить расслоение таблетируемых материалов, соответственно обеспечить равномерное поступление их в матрицу таблеточной машины, большую точность дозирования и равномерное распределение активного компонента [60, 78, 79, 108].

Эффективность процесса гранулирования зависит от механизма гранулообразования, который, в свою очередь, определяется способом гранулирования и его аппаратурным оформлением.

Одними из самых простых и распространенных методов влажного гранулирования является гранулирование продавливанием и агломерацией. [37, 92, 108] Поэтому в работе изучали возможность использования данных методов, так как субстанция сухого экстракта имбиря обладает плохими реологическими свойствами.

Количество матрицеобразователя активно влияет на параметры высвобождения лекарственного вещества. [13, 15, 29] На первом этапе получали гранулы СЭИЛ с 30% содержанием матрицеобразователей, так как данное соотношение рекомендуют производители полимеров. [98, 113] В состав также вводили солюбилизатор Soluplus в количестве 150 мг на одну таблетку, доза СЭИЛ 200 мг. Для получения гранулятов требовалось введение более 10% увлажнителя, в связи с этим метод влагоактивизированного гранулирования для этих составов не применим, поэтому получали гранулы методом продавливания на приставке для влажного гранулирования к универсальному приводу ERWEKA. 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, этилового

спирта 95% и 1% раствора матрицеобразователя. Сначала изучали составы с использованием в качестве пролонгатора - Vivastar®P 3500.

Как видно из данных таблицы 5.1 фракционные составы гранулятов, полученных увлажнением водой очищенной и этиловым спиртом близки, у них 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 посчитали дальнейшее использование данного гранулирующего агента целесообразным. Так как, таблетируемая 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.

Таблица 5.1. Характеристика гранулятов матричных таблеток СЭИЛ на основе Vivastar®P 3500, полученных с помощью различных увлажнителей.

Гранулирующий агент	Фракционный состав		
	Более 2 мм	10,3%	
Раствор натрия крахмала	1,25 мм -2 мм	29,7%	
гликолята 1%	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%	

Доля вводимого в состав матричных таблеток пролонгатора во многом определяет биофармацевтические характеристики лекарственной формы. Изучали влияние количества матрицеобразователя на высвобождение из

таблеток. С этой целью получали составы, указанные в таблице 5.2, с содержанием Vivastar®P 3500 от 10 до 30%, масса таблеток одинакова.

Таблица 5.2. Составы гранулятов матричных таблеток с различным соотношением Vivastar®P 3500.

Ингридиенты	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 состава 1-3 представлены в таблице 5.3. Все полученные грануляты обладают хорошими реологическими свойствами, рассчитанные индексы Hausner и Carr позволяют сделать вывод, что данные образцы применимы для получения таблеток.

Таблица 5.3. Технологические характеристики гранулятов составов 1 - 3.

Показатель		Результат определения			
		Состав 1	Состав 2	Состав 3	
Фракционный	Более 2 мм	5,2%	2,3%	1,0%	
состав	1,25 мм - 2	11,9%	8,3%	10,8%	
	MM				
	315 мкм -	76,0%	82,5%	85,3%	
	1,25 мм				
	Менее 315	6,9%	6,9%	2,9%	
	MKM				
Сыпучесть, г/с		4,2±0,8	4,3±0,6	4,6±0,5	
Угол ес	стественного	32±3,8%	32±3,5%	35±3,7%	
откоса,0					
Насыпная пл	отность до	0,39±3,1%	$0,26\pm2,3\%$	0,28±2,3%	
уплотнения, г/	cm ³				
Насыпная плот	тность после	$0,46\pm2,7\%$	$0,31\pm2,2\%$	0,34±2,0%	
уплотнения, г/см ³					
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	



На рисунке 5.1 показано влагосодержание образцов состава 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 %/

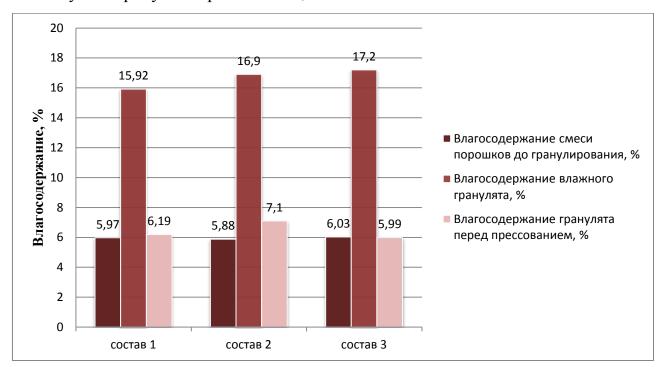


Рис. 5.1. Влагосодержание порошков до гранулирования, увлажненного гранулята и гранулята после сушки составов 1-3.

На рисунке 5.2 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.

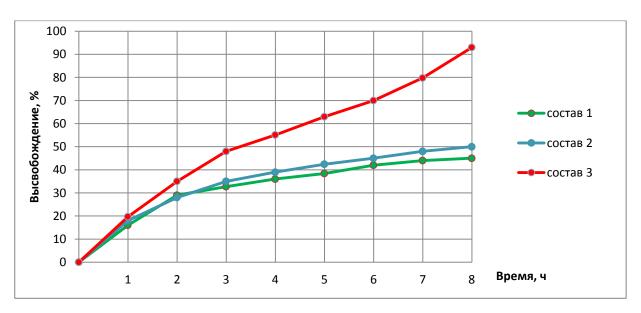


Рисунок 5.2. Профили высвобождения СЭИЛ из матричных таблеток на основе Vivastar®3500.

Как видно образца содержанием рисунка, только ДЛЯ матрицеобразователя Vivastar®3500 в количестве 10% высвобождение за 8 часов эксперимента достигает 93,0±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, это связано с тем, что для образования гидрогелевого слоя полимера необходимо около 60 минут. Из-за его недостаточной вязкости вначале происходит относительно интенсивное высвобождение, которое снижается по мере увеличения вязкость матрицы. После образования гидрогелевого слоя, высвобождение практически прекращается, вероятно, высокая полимера, обеспеченная его значительной концентрацией в сочетании с субстанции набуханием высокомолекулярных компонентов экстракта послужили причиной блокады высвобождения. Из образца с содержание матрицеобразователя 30% за 4 часа высвобождение не превышает 30%, за 6 часов – 36% и к шестому часу достигает только 45,0±2,1%. Сопоставимые результы высвобождения из образца состава 2: за восемь часов в раствор перешло не более 50% лекарственного вещества. У образца с содержанием

Vivastar®3500 10% - кривая высвобождения плавная: к четвертому часу высвобождение достигает 35,1±2,1% и медленно растет к шестому часу до 55,1±2,2%, а к восьмому часу превышает 93%. 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 увеличении доли солюбилизатора в лекарственной форме и длительности совместной экспозиции.

Следующим этапом исследования стал аналогичный эксперимент с использованием в качестве пролонгатора Metolose® 90SH – 100SR. При изучении влияния гранулирующего агента на фракционный состав получаемого гранулята получены результаты сопоставимые с экспериментом с использованием натрия крахмала гликолята (таблица 5.4). В качестве гранулирующего агента на следующем этапе использовали воду очищенную.

Таблица 5.4. Характеристика гранулятов матричных таблеток СЭИЛ на основе Metolose® 90SH – 100SR, полученных с помощью различных увлажнителей.

Гранулирующий агент	Фракционный состав	
	Более 2 мм	15,0%
Раствор	1,25 мм -2 мм	14,9%
гидроксиметилпропилцеллюлозы	315 мкм -1,25 мм	68,3%
Metolose® 90SH – 100SR 1%	Менее 315 мкм	1,8%
Спирт этиловый 95,0%	Более 2 мм	0,5%
	1,25 мм -2 мм	6,5%
	315 мкм -1,25 мм	82,8%
	Менее 315 мкм	10,2%
Вода очищенная	Более 2 мм	0%
	1,25 мм - 2 мм	3,9%
	315 мкм -1,25 мм	87,3%
	Менее 315 мкм	8,8%

Так же изучали влияние количества Metolose® 90SH – 100SR на высвобождение из таблеток и получали составы, указанные в таблице 5.5, с содержанием матрицеобразователя от 10 до 30.

Таблица 5.5. Составы гранулятов матричных таблеток с различным соотношением Metolose® 90SH – 100SR.

Ингридиенты	Состав 4, мг	Состав 5, мг	Состав 6, мг
Субстанция СЭИЛ	200	200	200
Metolose® 90SH – 100SR	150	100	50
Soluplus®	150	200	250
Магния стеарат	5	5	5

Технологические характеристики гранулятов составов 4-6 приведены в таблице 5.6. Все грануляты обладают удовлетворительными технологическими характеристиками и применимы для получения таблеток.

Таблица 5.6. Технологические характеристики гранулятов составов 4 – 6.

Показатель		Результат определения				
		Состав 4	Состав 5	Состав 6		
Фракционный	Более 2 мм	0%	0%	0%		
состав	1,25 мм –	3,9%	3,9%	3,9%		
	2 мм					
	315 мкм -	87,3%	87,3%	87,3%		
	1,25 мм					
	Менее 315	8,8%	8,8%	8,8%		
	МКМ					
Сыпучесть, г/с		3,2±2,1%	3,9±2,3%	4,1±1,5		
Угол ес	стественного	35±3,8%	32±3,5%	34±3,2%		
откоса,0						
Насыпная плотность до		0,28±2,3%	0,26±2,3%	0,25±2,0%		
уплотнения, г/	cm ³					
Насыпная плот	гность после	0,34±2,0%	0,31±2,2%	0,29±1,8%		
уплотнения, г/с	cm ³					
Коэффициент о	сжатия	2,8	3,0	5,25		
Прессуемость,	г/мм	0,057	0,06	0,075		
Hausner Ratio		1,22	1,19	1,16		
Carr Index, %	Carr Index, %		16,13	13,79		
Внешний вид		_17,64				

На рисунке 5.3 показано влагосодержание образцов состава 4-6 в процессе получения гранул, для всех составов требовалось введение гранулирующего агента в количестве от 11 до 13 %. Влажность полученных после сушки гранул не превышала 6,21 %/

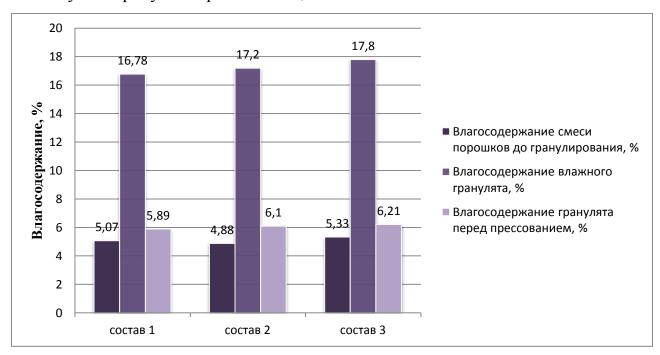


Рис. 5.3. Влагосодержание порошков до гранулирования, увлажненного гранулята и гранулята после сушки составов 4-6.

Затем изучали высвобождение из матричных таблеток составов 4-6 с различным содержанием Metolose® 90SH – 100SR.

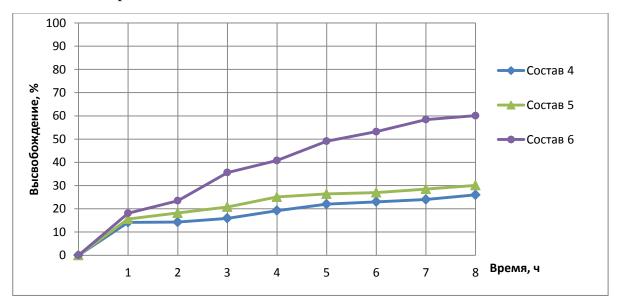


Рисунок 5.4. Профили высвобождения СЭИЛ из матричных таблеток на основе Metolose® 90SH – 100SR.

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

На основании изучения высвобождения лекарственного вещества из таблеток с различным содержанием матрицеобразователей, было выбрано оптимальное содержание полимера в лекарственной форме: 10% Vivastar®3500 и состав 3 соответственно, он приведен в таблице 5.7. Для оптимизации профиля высвобождения в состав лекарственной формы вводили Soluplus®. В качестве антифрикционного вещества использовали магния стеарат. Внешний вид полученных матричных таблеток показан на рисунке 5.5.

Таблица 5.7 Состав пролонгированных таблеток СЭИЛ.

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



Рис 5.5. Внешний вид пролонгированных таблеток СЭИЛ.

5.2. Технологическая схема получения матричных таблеток СЭИЛ.

Технологическая схема получения таблеток СЭИЛ пролонгированного действия состоит из следующих технологических стадий:

- ✓ Санитарная подготовка производства
- ✓ Подготовка сырья
- ✓ Получение массы для таблетирования
- ✓ Таблетирование и отбраковка таблеток
- ✓ Фасовка и упаковка таблеток
- ВР 2. На этапе подготовки сырья все компоненты таблеток взвешивают.
- **ТП 3.** Сухой экстракт имбиря смешивают с натрия крахмала гликолятом и солюбилизатором в V образном смесителе приставке для универсального привода ERWEKA, в течение 10-12 минут, при скорости вращения ротора 100 оборотов в минуту.

Гранулы сухого экстракта имбиря получали методом влажного гранулирования с использованием в качестве гранулирующей жидкости воды очищенной на приставке для важного гранулирования к универсальному приводу ERWEKA (рис. 5.6). Скорость вращения ротора 250 об/мин, время гранулирования 25 минут.

Полученные гранулы калибровали через сито с ячейками 1,25 мм на приставке для универсального привода AR 403 ERWEKA, Германия (рис. 4.13). Грануляты сушили в сушильном шкафу Экрос (Россия) при температуре 45±5°C до остаточной влажности не более 8%.

Полученные гранулы опудривали магния стеаратом в V — образном смесителе, в течение 8-10 минут, при скорости вращения ротора 100 оборотов в минуту.

На данной стадии отбирают пробы полученной таблетируемой массы для контроля однородности, который проводят методом ВЭЖХ.



Рис. 5.6. Приставка для важного гранулирования к универсальному приводу ERWEKA.

ТП 4. Получали таблетки массой 505 мг, с содержанием СЭИЛ 200 мг на однопуансонном таблеточном прессе EP-1, Erweka GmbH, Германия (рис. 5.7.), диаметр таблеток 9 мм.



Рис. 5.7. Однопуансонный таблеточный пресс EP-1, Erweka.

УМО 5. Таблетки расфасовывали в пластиковые банки с навинчивающимися крышками по 20 штук.

Технологическая схема получения капсул СЭИЛ представлена на рисунке 5.8.

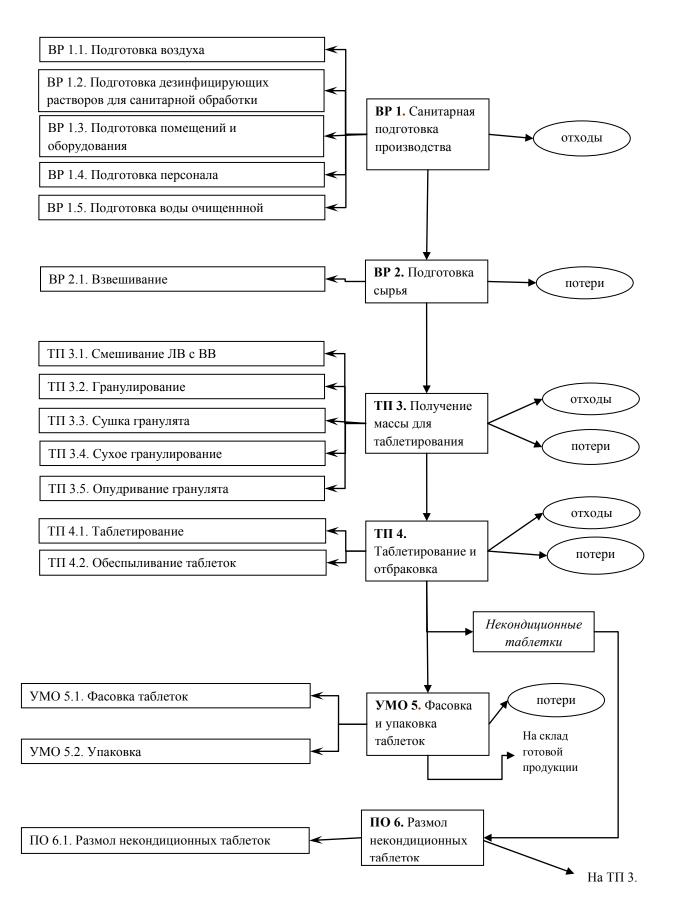


Рис. 5.8. Технологическая схема получения пролонгированных таблеток СЭИЛ.

5.3. Разработка методик и определение показателей качества матричных таблеток СЭИЛ

Согласно требованиям ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» пролонгированную лекарственную форму СЭИЛ стандартизовали по показателям: описание, подлинность, количественное определение, однородность массы, прочность на истирание, прочность на раздавливание, растворение, микробиологическая чистота (таблица 5.8.).

 Таблица 5.8. Показатели качества таблеток пролонгированного действия с

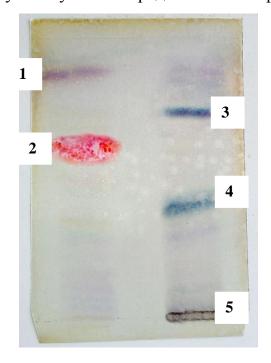
 СЭИЛ.

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
Описание	Визуально	Двояковыпуклые таблетки без
		риски коричневого цвета с
		вкраплениями
Подлинность	TCX	На хроматограмме
		испытуемого раствора: пятна
		Rf около 0,46, Rf около 0,15, Rf
		около 0,78 по величине
		размеру и интенсивности
		окраски должны
		соответствовать пятнам на
		хроматограммеСО
	УФ-спектрофотометрия	Спектр поглощения 0,02%
		раствора в 40% изопропиловом
		спирте в области от 220 до 500
		нм имеет максимум
		поглощения при длине волны
		280±2 нм
	ВЭЖХ	Спектр поглощения раствора
		препарата, приготовленного
		для количественного
		определения имеет максимум
		поглощения при длине волны
		282 нм
Количественное	ВЭЖХ	190-210 мг
определение		
Однородность	ОФС «Однородность	479,75 – 530,25 мг
массы	массы дозированных	
	лекарственных форм»	
Прочность на	ОФС «Прочность	Не менее 97%

истирание	таблеток на истирание»			
Прочность на	ОФС «прочность	Не менее 40 Н		
раздавливание	таблеток на			
	раздавливание»			
Растворение	ОФС «Растворение для	1 ч – 15-25%;		
	твердых дозированных	3ч — 45-55%;		
	лекарственных форм»	6ч – не менее 60%		
Содержание	ОФС «Таблетки»	Не более 1%		
магния стеарата				
Микробиологиче	ОФС	Класс 3А		
ская чистота	«Микробиологическая			
	чистота» ГФ XIII			
Упаковка В пластиковые банки с навинчивающимися крышка				
Хранение	В защищенном от света м	иесте при температуре от 15°C до		
	25 °C			

Для идентификации СЭИЛ в составе таблеток использовали те же методы, что и для анализа капсул СЭИЛ.

Идентификацию СЭИЛ тонкослойной хроматографией в таблетках проводят по аналогичной методике, что и для капсул. К точной навеске 10 растертых таблеток (около 1,0 г.) добавляют 15 мл метанола, перемешивают в течение 15 минут и фильтруют, в остальном методика совпадает с таковой для капсул. Результаты представлены на рисунке 5.9.



- 1- цитраль Rf=0,85
- 2- резирцин Rf=0,7
- 3- шогаолы Rf=0,78
- 4,5 гингеролы
- Rf=0,46 и 0,15

Рис. 5.9. Хроматограмма матричных таблеток СЭИЛ.

Качественное определение методом УФ-спектрофотометрии проводили в диапазоне волн от 220 до 500 нм. Для определения берут навеску около 600 мг, растертых таблеток, и растворяют в 100 мл изопропилового спирта. Раствор должен иметь максимум поглощения при длине волны 280±2 нм. Вспомогательные вещества не обладают способностью поглощать оптическую плотность в данной области, как было показано в предварительном эксперименте. Спектр поглощения раствора таблеток СЭИЛ приведен на рисунке 5.10, он совпадает со спектром субстанции СЭИЛ и капсул СЭИЛ.

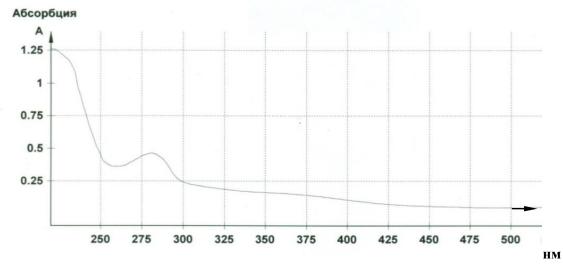


Рис.5.10. Спектр поглощения раствора матричных таблеток СЭИЛ в 40% изопропиловом спирте.

Для количественного определения СЭИЛ в составе таблеток предложен метод ВЭЖХ, так же как для субстанции СЭИЛ и капсул СЭИЛ. Хроматографирование проводят в тех же условиях. Хроматоргамма таблеток совпадает хроматограммой капсул, метрологические характеристики методики представлены в таблице 5.9. Метрологические характеристики методики количественного определения установлены ПО результатам количественного определения СЭИЛ в таблеточной массе препарата (в г/г), проведенного в 10 повторностях для одной и той же серии препарата.

Таблица 5.9. Метрологические характеристики методики количественного определения фенольных соединений методом ВЭЖХ в матричных таблетках СЭИЛ.

f	$\overline{\mathbf{X}}$	S^2	S	P.%	$t_{(p/f)}$	ΔX	$E_{I,}\%$	$E_{2,}\%$	$E_{3,}\%$
9	0,4983	0,0002	0,007	95	2,26	0,01588	± 3,19	± 2,25	±1,84

Таким образом, ошибка единичного определения составляет $\pm 3,19\%$, при анализе в двух повторностях $\pm 2,25\%$, в трех - $\pm 1,84\%$.

Определение количества перешедшего в раствор СЭИЛ при проведении растворение проводили методом УФспектрофотометрии. теста Предварительно изучали спектры поглощения в аналитической области от 220 до 500 нм растворов СЭИЛ, вспомогательных веществ и капсул СЭИЛ. Показано отсутствие поглощения в данной области растворов вспомогательных веществ. Максимум поглощения в растворе СЭИЛ и капсул СЭИЛ наблюдается при 280±2 нм. УФ-спектр раствора таблеток представлен на рисунке 5.10. Установлено подчинение зависимости оптической плотности от концентрации закону Бугера-Ламбера-Бера в интервале концентраций от 0,01 до 0,2 мг/мл (Рис. 5.12). Метрологические характеристики методики по 10 измерениям приведены в таблице 5.11.

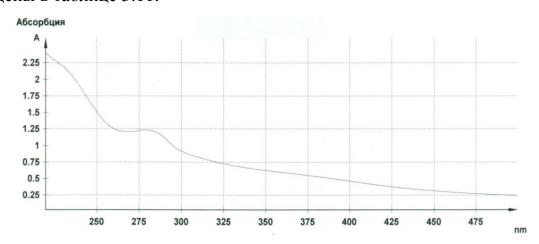
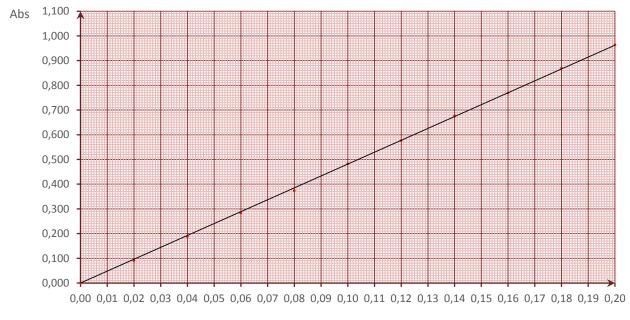


Рис.5.11. Спектр поглощения раствора матричных таблеток СЭИЛ в фосфатном буферном растворе рН 7,5.



Концентрация фенольных соединений, мг/мл

Рисунок 5.12. Калибровочный график для определения концентрации фенольных соединений в в фосфатном буферном растворе pH 7,5.

Таблица 5.10. Метрологические характеристики методики количественного определения фенольных соединений методом УФспектрофотометрии в среде растворения.

f	\overline{X}	S^2	S	P.%	$t_{(p/f)}$	ΔX	$E_{I,}\%$	$E_{2,}\%$	$E_{3,}\%$
8	0,5037	0,009	0,0121	95	2,36	0,1151	± 3,88	± 2,99	±2,86

Таким образом, ошибка единичного определения составляет $\pm 3,88\%$, при анализе в двух повторностях $\pm 2,99\%$, в трех - $\pm 2,86\%$.

Полученные таблетки имели удовлетворительный внешний вид, ровные края. Прочность на истирание составляла 98,5±1,5%, прочность на сжатие 85±8H.

5.4. Определение сроков годности матричных таблеток СЭИЛ.

Для предварительной оценки стабильности матричных таблеток СЭИЛ так же применяли метод «ускоренного старения». В соответствии с ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств» образцы таблеток СЭИЛ хранили в банках пластиковых с навинчивающимися крышками в термостате при температуре 60±2°С. Эксперимент проводили в течение 45 суток, анализируя по всем показателям качества, приведенным в проекте нормативного документа на лекарственную форму, каждые 7,5 суток. Исследования проводили на трех сериях таблеток, полученных из разных партий субстанций. Результаты, исследований представленные в таблице 5.11 и, являются средними значениями пяти определений. Из представленных в таблице 5.11 данных следует, таблетки СЭИЛ остаются стабильными в течение 45 суток при температуре 60°С, то есть срока, эквивалентного трем годам в естественных условиях. В течение данного времени показатели качества изучаемых образцов находятся в пределах норм допустимых отклонений.

Поскольку метод «ускоренного хранения» дает предварительную оценку сроков годности препарата, для окончательного определения сроков хранения необходимо изучение стабильности разработанного препарата в естественных условиях. В настоящее время образцы матричных таблеток СЭИЛ заложены на хранение при комнатной температуре для последующего анализа. В таблице 5.12 приведены результаты изучения хранения образцов таблеток в естественных условиях в течение 1 года, в той же упаковке. Образцы стабильны в течение времени проведения эксперимента, эксперимент продолжается.

Таблица 5.11. Изучение стабильности матричных таблеток СЭИЛ в процессе хранения при температуре 60°C

	В начале экспери- мента	Сроки экспериментального хранения, соответствующие хранению в естественных условимес.							
	Показатели качества и нормы		Серия 010515						
			6	12	18	24	30	36	
Описание	Двояковыпуклые таблетки без риски коричневого цвета вкраплениями	Соответст-		-«-					
Подлинность	На хроматограмме испытуемого раствора: пятна Rf око 0,46, Rf около 0,15, Rf около 0,78 по величине размеру интенсивности окраски должны соответствовать пятна	вует			-«-	-«-		-«-	
	на хроматограмме CO Спектр поглощения 0,02% раствора в 40% изопропилов спирте в области от 220 до 500 нм имеет максимум	Соответст-					-«-		
	поглощения при длине волны 280±2 нм Спектр поглощения раствора препарата, приготовленно для количественного определения имеет максимум поглощения при длине волны 282 нм	Соответст-	-«-		-«-				
Однородность массы, мг	479,75 – 530,25 мг	515,25±0,5	516,40 ±0,5	510,67 ±0,3	509,99 ±0,5	515,15 ±0,2	511,71 ±0,4	516,02 ±0,5	
Прочность на истирание, %	Не менее 97%	98, 0±0,5	98,1±0,5	,	97,5 ±0,5	98,4 ±0,5	98,8±0,		
Прочность на раздавливание, Н	Не менее 40 Н	83±5	80±4	85±3	80±5	79±5	84±5	81±5	
Растворение, %	1 ч – 15-25%;	Соответст-	-«-	-«-					
	3ч – 45-55%;	Соответст-	-«-			-«-	-«-	-«-	
	6ч – не менее 60%	Соответст-							

		вует						
Микробиоло- гическая чистота	Класс 3А	Соответст-	-«-		-«-	-«-	-«-	
Количественное определение, мг	Содержание СЭИЛ методом ВЭЖХ 190 – 210 мг.	207±2	207±2	201±2	205±2	207±2	205±2	208±2
Показатели качества и нормы В н мен			-	сспериментвующие 20515		-		х услови
	T		6	12	18	24	30	36
Описание	Двояковыпуклые таблетки без риски коричневого цвета вкраплениями	Соответст-						
Подлинность	На хроматограмме испытуемого раствора: пятна Rf око 0,46, Rf около 0,15, Rf около 0,78 по величине размеру интенсивности окраски должны соответствовать пятнам	вует	-«-		-«-		-«-	
	на хроматограмме CO Спектр поглощения 0,02% раствора в 40% изопропилов спирте в области от 220 до 500 нм имеет максимум	Соответст-	-«-		-«-		-«-	-«-
	поглощения при длине волны 280±2 нм Спектр поглощения раствора препарата, приготовленно для количественного определения имеет максимум поглощения при длине волны 282 нм	Соответст-	-«-			-«-	-«-	
Однородность	479,75 – 530,25 мг	505,25±0,5	506,0	510,60	509,29	505,85	508,21	506,52
массы, мг Прочность на истирание, %	Не менее 97%	98, 0±0,5	±0,5 98,3±0,5	±0,6 99,0 ±0,5	±0,5 98,5 ±0,5	±0,7 98,2 ±0,5	±0,4 98,8±0,	±0,5 98,0 ±0,5
Прочность на раздавливание, Н	Не менее 40 Н	85±5	86±4	85±3	87±5	82±5	84±5	85±5

Растворение, %	1 ч – 15-25%;	Соответст-			-<<-	-<<-		-<<-
- w P, /-		вует						
	34 – 45-55%;	Соответст-						
	,	вует						
	6ч – не менее 60%	Соответст-				-<<-		
		вует						
Микробиоло-	Класс 3А	Соответст-						-<<-
гическая		вует						
чистота								
Количествен-	Содержание СЭИЛ методом ВЭЖХ	203±2	205±2	201±2	204±2	207±2	205±2	205±2
ное определе-	190 – 210 мг.							
ние, мг								
		В начале	Сроки э	ксперимен	нтальног	о хранен	ия,	
		экспери-	соответс	ствующие	хранени	ю в есте	ственны	х услови
	Показатели качества и нормы	мента	мес.					
	•		Серия 0	30715				
			6	12	18	24	30	36
Описание	Двояковыпуклые таблетки без риски коричневого цвета	Соответст-						
	вкраплениями	вует						
Подлинность	На хроматограмме испытуемого раствора: пятна Rf око	Соответст-				-<<-		
	0,46, Rf около 0,15, Rf около 0,78 по величине размеру	вует						
	интенсивности окраски должны соответствовать пятнам							
	на хроматограмме СО	Соответст-		-<<-				-<<-
	Спектр поглощения 0,02% раствора в 40% изопропилов	вует						
	спирте в области от 220 до 500 нм имеет максимум							
	поглощения при длине волны 280±2 нм	Соответст-						
	Спектр поглощения раствора препарата, приготовленно	вует						
	для количественного определения имеет максимум							
	поглощения при длине волны 282 нм							

Однородность	479,75 – 530,25 мг	501,00±0,5	501,10	500,60	503,33	505,05	503,25	501,502
массы, мг			±0,5	±0,5	$\pm 0,5$	$\pm 0,1$	$\pm 0,4$	±0,4
Прочность на	Не менее 97%	99, 0±0,5	98,7±0,5	99,1	97,5	98,2	98,1	98,0
истирание, %				±0,5	$\pm 0,5$	±0,5	$\pm 0,3$	±0,2
Прочность на	Не менее 40 Н	80±5	81±4	85±3	80±5	85±5	84±5	78±5
раздавливание, Н								
Растворение, %	1 ч – 15-25%;	Соответст-						
		вует						
	34 - 45 - 55%;	Соответст-						
		вует						
	(00/							
	6ч – не менее 60%	Соответст-						
) f	TC 2.4	вует						
Микробиоло-	Класс 3А	Соответст-						
гическая		вует						
чистота								
Количествен-	Содержание СЭИЛ методом ВЭЖХ	199±2	198±2	201±2	202±2	195±2	199±2	196±2
ное определе-	190 – 210 мг.							
ние, мг								

Таблица 5.12. Изучение стабильности матричных таблеток СЭИЛ в процессе хранения в естественных условиях

Показатели качества и нормы		В начале экспери-	Сроки эн условиях	ссперимен к, мес.	тальног	о хранен	ия в есто	ественны
		мента	Серия 010515		Серия 020515		Серия 020515	
			6	12	6	12	6	12
Описание	Двояковыпуклые таблетки без риски коричневого цвета	Соответст-						
	вкраплениями	вует						

Подлинность	На хроматограмме испытуемого раствора: пятна Rf око	Соответст-						
	0,46, Rf около 0,15, Rf около 0,78 по величине размеру							
	интенсивности окраски должны соответствовать пятнам							
	на хроматограмме СО	Соответст-						
	Спектр поглощения 0,02% раствора в 40% изопропилов	вует						
	спирте в области от 220 до 500 нм имеет максимум							
	поглощения при длине волны 280±2 нм	Соответст-						
	Спектр поглощения раствора препарата, приготовленно	вует						
	для количественного определения имеет максимум							
	поглощения при длине волны 282 нм							
Однородность	479,75 – 530,25 мг	Соответст-	515,45	512,77	509,35	505,05	503,05	500,50
массы, мг		вует	$\pm 0,5$	$\pm 0,3$	$\pm 0,5$	$\pm 0,7$	±0,4	±0,4
Прочность на	Не менее 97%	Соответст-	98,0±0,5	$99,2\pm0,5$	98,5	98,0	98,9±0,	98,6
истирание, %		вует			$\pm 0,5$	±0,5		$\pm 0,5$
Прочность на	Не менее 40 Н	Соответст-	81±4	85±3	82±5	79±5	84±5	83±5
раздавливание, Н		вует						
Растворение, %	1 ч – 15-25%;	Соответст-						
		вует						
	34 – 45-55%;	Соответст-						
		вует						
	6ч – не менее 60%	Соответст-						
		вует						
Микробиоло-	Класс 3А	Соответст-						
гическая		вует						
чистота								
Количествен-	Содержание СЭИЛ методом ВЭЖХ	Соответст-	206±2	201±2	204±2	200±2	200±2	198 ± 2
ное определе-	190 – 210 мг.	вует						
ние, мг								

Выводы к главе 5.

- 1. Экспериментально обоснован выбор вида и количества матрицеобразователя в составе таблеток СЭИЛ, обладающих пролонгированным высвобождением. Профиль растворения таблеток СЭИЛ с содержанием натрия крахмала гликолята 10% имеет плавный наклон: на первый час эксперимента в раствор переходит порядка 20% СЭИЛ, за 4 часа около 55% и к 8 часу высвобождение лекарственного вещества достигает 100%.
- 2. На основе изучения технологических характеристик вспомогательных и лекарственного вещества выбрана технология получения таблеток с предварительным влажным гранулированием. В качестве гранулирующего агента использовали воду очищенную. Разработана технологическая схема получения пролонгированных таблеток СЭИЛ.
- 3. Модифицированы методики анализа матричных таблеток СЭИЛ. Рассчитаны метрологические характеристики аналитических методик. Определены показатели качества разработанных таблеток СЭИЛ.
- 4. На основании результатов исследований разработан лабораторный регламент и проект нормативного документа на пролонгированные таблетки СЭИЛ.
- 5. Методом «ускоренного старения» установлен прогнозируемый срок годности пролонгированных таблеток СЭИЛ, который составил 3 года. В естественных условиях срок годности составляет 1 год (срок эксперимента).

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

- 1. На основании изучения научных публикаций проведен подбор вспомогательных веществ для получений капсул, содержащих СЭИЛ, с немедленным высвобождением и таблеток с пролонгированным высвобождением.
- 2. Изучен химический состав БАВ СЭИЛ, установлено наличие фенольных и дубильных соединений, стероидных сапонинов и отсутствие алкалоидов, флавоноидов, аскорбиновой кислоты и аминокислот. Методами титрования количественно определено содержание дубильных веществ 14,5±2 %. Методами ТСХ и ВЭЖХ идентифицированы гинреролы и шогаолы. Изучение УФ-спектров растворов экстракта в изопропиловом спирте показало наличие характерных для гингеролов и шогаолов максимумов поглощения (280±2 нм). Содержание гингеролов и шогаолов, определенное методом ВЭЖХ, составило 4,74±0,53%.
- 3. Изучены фармацевтико-технологические характеристики СЭИЛ. Обоснована необходимость проведения грануляции в процессе получения лекарственных форм. С этой целью в диссертационной работе эффективно использован метод влагоактивизированного гранулирования СЭИЛ.
- 4. Разработан состав и технология получения капсул с немедленным высвобождением СЭИЛ. В состав ЛФ введен солюбилизатор, способствующий полному высвобождению БАВ экстракта.
- 5. Разработан, теоретически и экспериментально обоснован состав и технология получения таблеток с пролонгированным высвобождением СЭИЛ. В качестве матрицеобразователя в состав ЛФ включен натрия крахмала гликолят высокой вязкости в количестве 10%, полное высвобождение обеспечено солюбилизатором.
- 6. Проведено биофармацевтическое исследование влияния ряда факторов (наличие и количество солюбилизатора, вид и содержание матрицеобразователя, метод грануляции) на профили кривых высвобождения СЭИЛ из лекарственных форм, что позволило обосновать составы капсул и таблеток с СЭИЛ.
- 7. В соответствии с современными требованиями определены показатели качества и установлены их нормы для полученных лекарственных форм СЭИЛ. Разработаны проекты нормативно-технической документации на капсулы СЭИЛ, 200 мг и таблетки СЭИЛ с пролонгированным высвобождением и лабораторные регламенты получения разработанных лекарственных форм имбиря лекарственного.
- 8. На основании изучения стабильности разработанных лекарственных форм в условиях естественного хранения показано, что показатели качества соответствуют установленным нормам в течение 1 года (срок исследования)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАВ – биологически активные вещества

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГЛБ – гидрофильно-липофильный баланс

ГМПЦ – гидроксиметилпропилцеллюлоза

ЛРС – лекарственное растительное сырье

ЛВ – лекарственное вещество

ЛФ – лекарственная форма

НД – нормативный документ

ОФС – общая фармакопейная статья

ПАВ – поверхностно-активное вещество

ПВП - поливинилпирролидон

ПЭГ - полиэтиленгликоль

СЭИЛ – сухой экстракт имбиря лекарственного

ТСХ – тонкослойная хроматография

ФС – фармацевтическая субстанция

ЦОГ – циклооксигеназа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Алексеев К. В. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ / К.В. Алексеев [и др.]// ВНМТ. 2012. №4. С.43-47.
- 2. Алексеев К.В. Полимеры для фармацевтической технологии: учебное пособие / К.В. Алексеев, И.А. Грицкова И.А., С.А. Кедик М.: 2011. 511 с.
- 3. Алексеев К.В. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы / Алексеев К.В., С.А. Кедик, Е.В. Блынская, Е.Е. Лазарева, Н.А. Уваров, В.К. Алексеев, Н.В. Тихонова М.: Изд-во ЗОА «Институт фармацевтических технологий» 2011. 661 с.
- 4. Анурова М.Н. Технологические аспекты создания пероральных пролонгированных лекарственных форм на основе интерполимерного комплекса полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля: Дисс. на соиск. уч.ст. кандидата фармацевтических наук. М.- 2008. 174 с.
- 5. Асфура Т. Разработка состава и технологии таблеток с экстрактом Boswellia serrata: Дисс. на соиск. уч.ст. кандидата фармацевтических наук.М.- 2014. 125 с.
- 6. Бауер К. Анализ органических соединений: перевод с немецкого / под ред. А.Д. Петрова. М.: Издательство иностранной литературы, 1953. 488 с. [Karl Hugo Bauer. Die organische analyse. Leipzig. 1950; Химический анализ лекарственных растений / под ред. Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронич. М.: Высшая школа, 1983. 176 с.
- 7. Биофармация: учеб. для студ. фармац. вузов и фак. / Под ред. А.И.Тихонова. Харьков: «Золотые страницы», 2003. С. 10-19.]
- 8. Большой энциклопедический словарь, 2000. URL: http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc3p/277066 дата обращения: 06.12.2014.
- 9. Габрук Н.Г., Ле Ван Тхуан. Инструментальные методы в исследовании компонентного состава биологически активных веществ имбиря (Zingiber officinale) // Научные ведомости. Серия естественные науки.- 2010. №3 (74). Выпуск 10. С. 77-82.

- 10. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание. М: 2015. Федеральная электронная медицинская библиотека. URL: http://femb.ru/feml (дата обращения 25.07.2016)
- 11. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.grls.rosminzdrav.ru/ (дата обращения 20.04.2014).
- 12. Гринько Е.Н. Исследования по стандартизации лекарственного растительного сырья, содержащего дубильные вещества // М.: Изд. Допомога, 2011.- 23 с.
- 13. Демина Н.Б. Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением// Химикофармацевтический журнал 2016. Т. 50. № 7. С. 44-50.
- 14.Н.Б. Демина, С.А. Скатков, М.Н. Анурова. Влагоактивизированная грануляция технологии применения. //Фармацевтические технологии и упаковка .-2012.-№4. С. 22–24.
- 15. Демина Н.Б. Использование современных технологий в создании пероральных пролонгированных препаратов изосорбида динитрата и ацилпроизводных фенотиазина (обзор) / Н.Б. Демина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2003. Т. 37. №5. С. 13-19.
- 16. Демина Н.Б., Анурова М.Н., Асфура Т. Разработка рецептуры и технологии таблеток с экстрактом босвеллии. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 3 (4) –С. 12–20.
- 17.Душкин А.В., Сунцова Л.П., Халиков С.С. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ// Фармацевтические науки. 2013. №1. URL: http://www.rae.ru/fs/article_id=10000184&op=show_article§ion=content обращения: 06.12.2014)]
- 18. Емшанова С.В, Абрамович Р.А, Потанина О.Г. Влияние формы и размера частиц субстанций на качестве готовых лекарственных средств. //Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014 №2(7). стр. 34-47

- 19. Емшанова С.В., Садчикова Н.П., Зуев А.П. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ // Химико-фармацевтический журнал.- 2007. Т. 41. № 1.- С. 41–49.
- 20. Евстратова К.И. Физическая и коллоидная химия. /М.: Высшая школа, 1990. С. 440-445.
- 21.Задымова Н.М., Иванова Н.И. Совместная солюбилизация липофильного лекарства амлодипина и глицерил монолаурата в водных мицеллярных растворах твин 80. // Вестник МГУ серия Химия. 2013. Т. 54 №2 С. 112-120.
- 22.Информация о продукте Aerosil® 200. Evonik Degussa GmbH. Июль 2011.
- 23. Кедик С.А., Жаворонок Е.С., Седишев И.П., Панов А.В., Суслов В.В., Петрова Е.А., Сапельников М.Д., Шаталов Д.О., Еремин Д.В. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия (Обзор). Полимеры и сополимеры молочной и гликолевой кислот.//Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 2 (3)-С. 18–36.
- 24. Кедик С.А., Жаворонок Е.С., Седишев И.П., Панов А.В., Суслов В.В., Петрова Е.А., Сапельников М.Д., Шаталов Д.О., Ерёмин Д.В. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия (Обзор). Перспективные и синтетические природные полимеры // Разработка и регистрация лекарственных средств. -2013. № 3 (4) -С. 22–36.
- 25. Лившиц В.С., Зайков Г.Е. Лекарственные формы на основе биодеградируемых полимеров//Химико-фармацевтический журнал. 1991 №1 С.15-24.
- 26.Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи/ Под ред. В.А. Тутельяна и К.И. Эллера. М.: Изд. «Династия», 2010. 160 с.
- 27. Михайлов Г. Сильнее, чем женьшень. Целительные свойства имбиря. М.: Астрель, 2013. 160 с.
- 28. Мизина П.Г., Левачев С.М., Масесе П.М., Панов А.В., Харлов А.Е., Сугак Н.В., Давыдова Д.О., Шаталов А.В. Изучение солюбтлтзации растительных экстрактов в смесях сорбитанов различного строения. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2016 №5 С.5-10.

- 29.Мустафин Р.И. пероральные лекарственные препараты пролонгированного действия//Казанский медицинский журнал. 1995. №3. С. 256-258.
- 30. Раева А.А. Изучение метаболома березы с целью создания лекарственного препарата. Автореф. дисс..к. ф. н. 2011. 24 стр.
- 31. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебное пособие / под ред. Арзамасцева. М.: Медицина, 2001. 384 с.
- 32.Способы пролонгирования лекарственных средств: учеб. метод. разраб. -для самоподгот. студ. фармац. ин-тов и фак. / ; под ред. Л. А. Ивановой. Москва: 1-й Моск. мед. ин-т им. И. М. Сеченова. Каф. технол. готовых лек. средств, 1990. 25 с.
- 33. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. М.: Медицина. 1974. С. 335.
- 34. Тенцова А.И., Добротворский А.Е., Егорова С.Н. Технология матричных таблеток//Фармация. 1985. №4. С. 82-84.
- 35. Технология и стандартизация лекарств. Том 2. / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. Харьков: ООО «Ригер», 1996. С. 317-333
- 36. Техническая информация Coni-Snap® hard gelatin capsules. Reliable and consistent two-piece capsules. CAPSUGEL. 30 стр.
- 37. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научнопрактическое руководство для фармацевтической отрасли / С.Н.Быковский [и др.]. М.: Перо, 2015. С. 196-197
- 38. Федеральный реестр биологически активных добавок к пище. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://obad.ru/registrbad (дата обращения 24.04.2014)
- 39. Ходжава М.В., Демина Н.Б., Скатков С.А., Кеменова В.А. Технологические аспекты влагоактивизированного гранулирования //Фармация. 2013. №1. -С.34-36
- 40. Ходжава М.В. Разработка, стандартизация и исследование лекарственных препаратов для лечения и профилактики туберкулеза: Автореф. дисс..к. ф. н. 2012. 24 стр.

- 41. Харчилава И.А. Фитохимическое изучение корневища имбиря аптечного и разработка сухого экстракта на его основе : дис. ... канд. фарм. наук. М., 2011. 151 с.
- 42.Химический анализ лекарственных растений / под ред. Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронич. М.: Высшая школа, 1983. 176 с.
- 43.Шатова Н.А. Полоксамеры как инновационные вспомогательные вещества / Н.А.Шатова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. Научнопроизводственный журнал. М.: 2013. №5.
- 44. Akhani S.P., Vishwakarma S.L., Goyal R.K. Anti-diabetic activity of Zingiber officinale in streptozotocin-induced type I diabetic rats // *J Pharm Pharmacol*. -2004. № 1(56).-P. 101-105.
- 45.Barbara R. Conway. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes. S. 4 Normal Dosage Forms. 4.1 Solid Dosage Forms P. 233–267.
- 46.Hamed Barzeh, Bharani S. Sogali, Sepideh Shadvar. A Review on Extended Release Matrix Tablet //Pharmaceutical Research Vol.15. No.4, Oct. Dec. 2016: P. 147-151.
- 47. The Benefits of the soft galatine capsule as a dosage form and popular product types Europe and the U.S.A.//Novel Drug Formulation Syst. Delivery Devices, Int. Semin., Riga, May 20–24, 1991, p. 2-8.
- 48.Blanver. Pharma Products. Solutab A. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://blanver.com.br/en/prod-pharma-solutab-a (дата обращения 15.05.2014)
- 49.British Pharmacopoeia. London: The Stationary Office. 2011.
- 50.Buckelew L., Coffield K.: An Investigayion of Drag Expectancy as a Function of Capsule Color and Size and Preparation Forms// Jornal of Clinical Psychopharmacology
 Vol. 2 № 4-1982- P. 245-249.
- 51. Capsugel AG, Basel: The Naw Capsule Colours Appearance and Effect, BAS-88, 1978.
- 52. Capsugel AG, Basel: Measurement to Datermine the Force Required to Open Hard Gelatin Capsulae, BAS-69, 1971.
- 53. Capsugel AG, Basel: Coni-Snap capsule, BAS-92, 1979.

- 54. Chemical composition and antimicrobial activity of the crude extracts isolated from Zingiber officinale by different solvents / Hiba Ali Hasan, et al. // Pharmaceutica Analytica Acta. 2012. № 3. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://omicsonline.org/chemical-composition-and-antimicrobial-activity-of-the-crude-extracts-isolated-from-zingiber-officinale-by-different-solvents-2153-2435.1000184.pdf (дата обращения 02.03.2014)
- 55.Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol / Dugasani S., Pichika M.R., Nadarajah V.D., et al. // J. of Ethnopharmacology. 2010. V. 127. P. 515-520.
- 56.Comparing the effects of ginger and metoclopramide on the treatment of pregnancy nausea / Mohammadbeigi R., et al. // Pak J Biol Sci, 2011. № 14 (16). P. 817-820.
- 57. Cremophor EL Castor Oil. Technical information. BASF. June 2008.
- 58.Deni Brown, Kate Ferry-Swainson. Ginger. London: Carlton Books, Limited, 1999. 80 p.
- 59. Die Kapsel, R.P. Sherer Gmbh, Eberbach/Baden, vol. 37, 1980, p. 1735–1776.
- 60.Dosage Form desing and manufacture. Ch.25/-M.Summers, M/ Aulton Granulation. p.364–378
- 61.Drugs & Medications Ginger Extract Oral. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.webmd.com/drugs/drug-21048-Ginger+Extract+Oral.aspx?drugid=21048&drugname=Ginger+Extract+Oral (дата обращения 27.02.2014)
- 62.Effect of ginger on lower esophageal sphincter pressure / Lohsiriwat S., et al. // J Med Assoc Thai, 2010. №3. P.366-372.
- 63.European Pharmacopoeia. 7th ed. suppl. 7.0. Strasburg: Europian Department for the Quality of Medicines. 2010. V. 1. 1211 p.
- 64. Evaluation of androgenic activity of Zingiber officinale and Pentadiplandra brazzeana in male rats / Kamtchouing P., *et al.* // *Asian J Androl*, 2002. №4(4). P. 299-301.
- 65. 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 / Ayyad Wajeeh Raaof, et al. // Biomedicine and Biotechnology. 2013. №2. P. 11-16.

- 66.Evaluation of Zingiber officinale and Curcuma longa rhizome as a crude drug from their ethanolic extract / Sharma Pradeep Kumar, et al. // P.G. Department of Applied Chemistry, Samrat Ashok Technological Institute, Vidisha (M.P.), India, 2013. № 4 (12). P. 74-76.
- 67.Gastroprotective effect of ginger rhizome (Zingiber officinale) extract: role of gallic acid and cinnamic acid in H⁺, K⁺-ATPase/H. pylori inhibition and anti-oxidative mechanism / Siddaraju M. Nanjundaiah, et al. // Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2011. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nep060
- 68. Ghasemzadeh A., Jaafar H.Z., Rahmat A. Identification and concentration of some flavonoid components in Malaysian young ginger (Zingiber officinale Roscoe) varieties by a high performance liquid chromatography method // Molecules, 2010, 15(9), 6231-43. doi:10.3390/molecules15096231
- 69.Ginger. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.naturalsynergy.co/ingredients/ginger/ (дата обращения 21.02.2014)
- 70.Ginger. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.globinmed.com/index.php?option=com_content&view=article&id=77679: Ginger&catid=457:g (дата обращения 20.02.2014)
- 71.Ginger. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/961.html#Dosage (дата обращения 18.02.2014)
- 72.Ginger. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://umm.edu/health/medical/altmed/herb/ginger (дата обращения 18.02.2014)
- 73.6-Gingerol, an active ingredient of ginger suppresses monosodium ureate crystal-induced inflammation: An in vivo and in vitro evaluation / Samuel Joshua Pragasam, et al. // Scholars Research Library. Annals of Biological Research. 2011. № 2 (3). P. 200-208.
- 74. Gingerols: a novel class of vanilloid receptor (VR1) agonists / Vadim N. Dedov, Van H. Tran, et al. // British Journal of Pharmacology. 2002. №137. P. 793-798.

- 75.Ginger root extract powder standardized 5% gingerols. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://herbstoreusa.com/ginger-root-extract-2270g.html
- 76.Ginger root side effects. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://lifestyle.iloveindia.com/lounge/ginger-root-side-effects-11949.html (дата обращения 04.05.2014)
- 77. Ginger supplement root extract health benefit, side effect, dosage, medicinal uses for nausea, osteoarthritis. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.raysahelian.com/ginger.html (дата обращения 17.04.2014)
- 78.James Swarbrick. Encyclopedia of PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY Third Edition New York London edited by PharmaceuTech, Inc. том 6 Michael J. Bogda Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting. p. 3611–3717.
- 79. Kalpana P., Manish S., Dinesh S.K., Surendra J.K. // Drug Invention Today. 2010. Vol.2, № 7. P. 349-357
- 80.Krishnaiah Y.S.R. Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs // Journal of Bioequivalence & Bioavailability. − 2010. − Vol. 2, № 2. − P. 028–036.
- 81.Kolliphor P 188 micro, Kolliphor P 407 micro. Technical information. BASF. May 2013.
- 82.Ali Nokhodchi, Shaista Raja, Pryia Patel, and Kofi Asare-Addo. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery //Systems Bioimpacts. -2012; 2(4)-P. 175–187
- 83.5-HT3 receptor blocking activity of arylalkanes isolated from the rhizome of Zingiber officinale / Abdel-Aziz H., *et al.* // *Planta Med*, 2005. №7 (71). P. 609-616.
- 84.Indian Pharmacopoeia 2007. Chaziabad: The Indian Pharmacopoeia Comission. 2007. 2328 p.
- 85.Investigation of the anti-microbial and analgesic activities of crude ethanolic extract of ginger (Zingiber officinale) rhizome / Umeh S.O., B.N. Emelugo, E.E. Bassey, S.C. Nwobi and J.N. Achufusi // International Journal of Agriculture and Biosciences. 2013. № 2(3). P.132-135.

- 86. The Japanese Pharmacopoeia. 16th edition. 2011. 2319 p.
- 87.Mateo A. Novel Drug Formul. Syst. Delivery Devices: Int. Seminar, Riga, May 20–24, 1991, P. 21–23
- 88.Ozgoli G., Goli M., Moattar F. Comparison of effects of ginger, mefenamic acid, and ibuprofen on pain in women with primary dysmenorrhea // *J Altern Complement Med*. 2009. № 15 (2). P. 129-132.
- 89.Roquette. LYCATAB® C partially pregelatinized starch. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.roquette-pharma.com/lycatab-pregelatinized-starch-disintegration-dilution-flowability-capsule-filler (дата обращения 20.04.2015)
- 90.Paul Schulick. Ginger: Common Spice and Wonder Drug. Chino Valley: Hohm Press, 1996. 166 p.
- 91. Pharmacopoeia of The People's Republic Of China 2005. Beijing: People's Medical Publishing House. 2005. 974 p.
- 92. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes/- Shayne Cox Gad, Gad Consulting Services Cary, North Carolina S. 6 Tablet production p.p. 880–1222.
- 93. Properties of ginger. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.botanical-online.com/medicinalsgengibreangles.htm
- 94.Ravidran N., Nirmal Babu K. Ginger: the genus Zingiber. CRC Press, 2005. 553 p.
- 95.Ian A. Robertson, Tim D. Cabelka, Sandip B. Tiwari Applying Quality by Design for Extended Release Hydrophilic Matrix Tablets .Pharmaceutical Technology Volume 36, Issue 10 P. 10-15
- 96.Roquette. LYCATAB® C partially pregelatinized starch. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.roquette-pharma.com/lycatab-pregelatinized-starch-disintegration-dilution-flowability-capsule-filler-/# (дата обращения 15.05.2014)
- 97. Screening of estrogenic and antiestrogenic activities from medicinal plants / Kim I.G., et al. // Environ Toxicol Pharmacol, 2008. №25. P. 75-82.
- 98.ShinEtsu. Metolose. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.metolose.jp/e/pharmaceutical/metolose.shtml (дата обращения 15.05.2014)
- 99.6-Shogaol, an active constituent of ginger, inhibits breast cancer cell invasion by reducing matrix metalloproteinase-9 expression via blockade of nuclear factor-kB

- activation / H. Ling, H. Yang, S.-H. Tan, W.-K. Chui and E.-H. Chew // British Journal of Pharmacology. 2010. №161. P. 1763-1777.
- 100. Steffen Bager, Lars Ovesen. Assessment report on Zingiber officinale Roscoe, rhizoma. London: European Medicines Agency. 2012. 49 р. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-
 - _HMPC_assessment_report/2012/06/WC500128140.pdf (дата обращения 25.03.2014)
- 101. Soft elastic gelatine capsules for chew and method of their reception (Мягкие эластичные желатиновые капсулы для жевания и метод их получения)/R. P. Sherer, патент 4532126, США. Завл. 8.11.83 г., № 549998, опубл. 30.07.85 г., МКИ A23G 3/30, A61K9/98, НКИ 424/48.].
- 102. Syloid® 244 FP Silica, Silica Excipient for Farmaceutical Applications, Grace Davison Discovery Sciences, 04/2009 , M298 https://grace.com/sites/SearchResults/Pages/results.aspx?k=syloid%20m298 (дата обращения 18.05.2015).
- 103. Technical information. Soluplus®. BASF. May 2010.
- 104. Technical information. KolliphorTM P Grades. BASF. Mapt 2012.
- 105. Terpenoids from Zingiber officinale (Ginger) induce apoptosis in endometrial cancer cells through the activation of p53 / Yang Liu et al. // PLoS ONE. 2012. № 7(12): e53178. doi:10.1371/journal.pone.0053178.
- 106. Toussaint-Samat M. A History of Food. 2nd ed. John Wiley & Sons, 2009. P. 447.
- 107. The United States Pharmacopeia–National Formulary. USP 32/ NF 27. Rockville, MD: The United States Pharmacopoeial Convention. 2009.
- 108. Ullah I. Himanshu K.S., Basuri T., Thakkar J.H., Patel C.A.. Recent advances in granulation technology// Int.J.Pharmsci.Rev. Res. 2010;5(3)- P. 8-15.
- 109. Zingiber officinale acts as a nutraceutical agent against liver fibrosis / Tarek K. Motawi, Manal A. Hamed, et al. // Nutrition & Metabolism, 2011.

- 110. Zingiber officinale: Chemical and phytochemical screening and evaluation of its antimicrobial activities / Shipra Bhargava, Kshipra Dhabhai, et al. // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2012. № 4(1). P. 360-364.
- 111. Zingiber officinale improves cognitive function of the middle-aged healthy women / Saenghong N., et al. // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2012/383062
- 112. Zingiber officinale mitigates brain damage and improves memory impairment in focal cerebral ischemic rat / Wattanathorn J., et al. // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2011. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2011/429505.
- 113. http://aurora-pharma.com/ru/products_catalogue/excipients/disintegrants/explotab_vivastar.htm (дата обращения 20.04.2015).
- 114. http://www.shellstone.ru/catalog/basf/166 (дата обращения 20.04.2015).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

НД «Капсулы сухого экстракта имбиря лекарственного, 200 мг»

СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАЛСТВЕННОГО СРЕДСТВА

проект НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Капсулы сухого экстракта имбиря лекарственного, 200 мг, 20 шт.

Сухой экстракт имбиря лекарственного

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ / ТРЕТИЧНАЯ УПАКОВКА)

ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ

выпускающий контроль качетва

ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ

ЗАЯВИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

НД «Пролонгированные таблетки сухого экстракта имбиря лекарственного, 200 мг»

СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАЛСТВЕННОГО СРЕДСТВА

проект НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Пролонгированные таблетки сухого экстракта имбиря лекарственного, 200 мг, 20 шт.

Сухой экстракт имбиря лекарственного

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ / ТРЕТИЧНАЯ УПАКОВКА)

ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕТВА

ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ

ЗАЯВИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ

Лабораторный регламент на производство «Капсул сухого экстракта имбиря лекарственного, 200 мг»

Конфиденциальность гарантируется получателем информации Для служебного пользования, экз. 1

УТВЕРЖДАЮ

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство

Капсул сухого экстракта имбиря лекарственного, 200 мг ЛР № 01-03-2017

Лабораторный регламент на производство «Пролонгированных таблеток сухого экстракта имбиря лекарственного, 200 мг»

Конфиденциальность гарантируется получателем информации
Для служебного пользования, экз. 1
УТВЕРЖДАЮ

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство

Пролонгированных таблеток сухого экстракта имбиря лекарственного, 200

МΓ

ЛР № 02-04-2017

Акт о внедрении

Акт о внедрении