

## БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК ІБУПРОФЕНУ

Колісник Т.Є., Вареца М. О.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

Біль є найчастішим приводом для вживання лікарських засобів, серед яких з метою знеболювання найбільш широко використовують препарати нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Більше 30 млн осіб у світі щодня приймають НПЗЗ, терапевтична дія яких обумовлена їхніми протизапальними, аналгетичними, жарознижувальними та антитромботичними властивостями.

Розрізняють дві основні групи НПЗЗ: селективні по відношенню до ензиму циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та неселективні, тобто ті, що у своїх терапевтичних дозах одночасно блокують і ЦОГ-1. З інгібуванням ЦОГ-1 пов'язують властиву НПЗЗ гастротоксичність, у той час як виражене блокування ЦОГ-2 створює ризик для розвитку серцево-судинних захворювань. Саме тому, незважаючи на появу цілої плеяди селективних та високоселективних до ЦОГ-2 НПЗЗ, ібупрофен не втрачає своєї провідної позиції як найбезпечніший НПЗЗ, що чинить збалансований вплив на зазначені медіатори запалення.

Втім, як і більшість НПЗЗ, ібупрофен має суттєвий недолік – будучи за хімічною структурою похідною кислоти, він є малорозчинним у кислому середовищі шлунку. Враховуючи дані про добру всмоктуваність ібупрофену, зрозуміло, що його розчинення являє лімітуючу стадію для настання терапевтичного ефекту знеболення. Проте прийом ібупрофену у вигляді рідких лікарських засобів, де він знаходиться у розчиненому стані, є незручним для більшості пацієнтів дорослого віку, які традиційно віддають перевагу твердим лікарським формам. Сучасна фармацевтична технологія пропонує декілька способів вирішення цієї проблеми, зокрема створення шипучих таблеток. Механізм покращення розчинності ібупрофену з «шипучих» лікарських форм опосередкований протіканням нейтралізуючої реакції, у результаті чого вивільняється вуглекислий газ, а рН рідкого середовища підвищується. Дані фармакокінетичних досліджень свідчать про те, що настання терапевтичного ефекту є значимо швидшим при використанні ібупрофену у вигляді шипучих таблеток, ніж звичайних таблетованих препаратів.

Станом на березень 2021 року на фармацевтичному ринку України єдиною «шипучою» лікарською формою ібупрофену є закордонний препарат «Бруфен» у вигляді гранул. Отже, наші дослідження спрямовані на розробку шипучих таблеток ібупрофену. На першому етапі необхідним є визначення спектру допоміжних речовин,

які доцільно включати до складу розроблюваної лікарської форми, що і виявилось метою цієї роботи.

При проведенні інформаційно-пошукових досліджень користувалися науковими базами: PubMed, eLibrary, ScienceDirect та ResearchGate.

Встановлено, що вибір допоміжних речовин для включення до складу шипучих таблеток має певні відмінні аспекти порівняно з традиційними таблетками. Так, у складі шипучих таблеток недоцільно використовувати нерозчинні наповнювачі – мікрокристалічну целюлозу, кальцію дифосфат тощо. Найбільш підходящими у цьому плані є добре розчинні речовини з групи цукрів (глюкоза або декстрати) та поліолів (сорбітол, манітол, ізомальт). Сорбітол є найчастіше згадуваним наповнювачем для шипучих таблеток, оскільки він надає таблетковим масам доброї спресовуваності. Втім є відомості, що цей поліол може викликати здуття живота і дискомфорт при його високому вмісті. Ще однією проблемою може виявитись прилипання таблеткової маси із сорбітолом до пунсонів таблеткової машини. Декстрати являють собою суміш очищених цукрів, отриманих при контрольованому ферментативному гідролізі крохмалю. Використовувані у фармацевтичному виробництві декстрати – це високочисті субстанції, які складаються з білих крупнопористих часток сферичної форми. Порівняно із сорбітолом декстрати характеризуються кращою текучістю та меншим прилипанням до пуансонів.

Принциповими компонентами шипучих таблеток є органічні кислоти та карбонати, які реагують між собою у водному середовищі з вивільнення діоксиду вуглецю, що супроводжується характерним шипінням. Найпопулярнішою органічною кислотою для шипучих таблеток є кислота лимонна, що містить три функціональні карбонові групи та для повної нейтралізації потребує три еквіваленти натрію гідрокарбонату. Зазвичай при одержанні шипучих таблеток використовується безводна лимонна кислота. Однак при поєднанні у суміші цієї кислоти і натрію гідрокарбонату спостерігається тенденція до абсорбування нею вологи з втратою текучості, а у подальшому – і реакційної здатності. Через це у виробництві шипучих таблеток необхідним є строгий контроль рівня вологості робочих приміщень. Також попереджувальним заходом є роздільне гранулювання окремо лимонної кислоти та натрію гідрокарбонату. Альтернативними, проте не такими популярними органічними кислотами є винна, фумарова і адипінова.

Проблемним є і питання вибору антифрикційних речовин, оскільки більшість з них є гідрофобними. Так, використання магнію стеарату веде до появи на поверхні води після дезінтеграції таблеток піноподібного тонкого шару. Для попередження цього вдаються до нанесення лубриканту лише на контактуючі поверхні пуансонів, або замінюють магнію стеарат на більш гідрофільний натрію стеарил фумарат.