

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра заводської технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему **«ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ
БУКАЛЬНОЇ ПЛІВКИ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ДІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм19(4,10д)-04
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми «Фармація»

Крістіна ЛЕНЦ

Керівник: асистент кафедри заводської технології ліків,
к.фарм.н. Тетяна ПОНОМАРЕНКО

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

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 41 сторінку, 6 таблиць, 12 рисунків, список літератури з 36 найменування.

З метою створення букальної плівки для лікування артеріальної гіпертензії в якості активного фармацевтичного інгредієнта було обрано периндопил. На підставі проведених технологічних досліджень та характеристик готового продукту запропоновано раціональний склад плівки та технологію її одержання.

Ключові слова: плівка букальна, технологія, периндоприл

ANNOTATION

The qualification work contains 41 pages, 6 tables, 12 figures, a list of literature with 36 titles.

In order to create a buccal film for the treatment of arterial hypertension, perindopil was chosen as an active pharmaceutical ingredient. On the basis of the conducted technological studies and the characteristics of the finished product, a rational composition of the film and the technology of its production are proposed.

Key words: buccal film, technology, perindopril

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ БУКАЛЬНИХ ПЛІВОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	8
1.1 Лікарські форми, які використовуються для доставки ліків через ротову порожнину. Види, класифікація	8
1.2 Фармакологічні аспекти використання букальних лікарських форм для доставки АФІ	10
1.3 Механізм дії букальних плівок	12
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	15
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	16
РОЗДІЛ 2 ВИБІР ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	16
2.1 Актуальність розробки препаратів гіпотензивної дії під час війни	16
2.2 Переваги плівок перед іншими лікарськими формами для лікування АГ	19
2.3 Характеристика обраної лікарської форми, допоміжних речовин для її одержання та методів одержання плівок	21
2.4 Характеристика об'єктів та методів дослідження	24
2.5 Методи дослідження	27
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	29
РОЗДІЛ 3 СТВОРЕННЯ БУКАЛЬНОЇ ПЛІВКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	30
3.1 Розробка складу букальної плівки гіпотензивної дії	30
3.2. Технологія одержання та контроль якості готового продукту	37
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	40
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	42

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛФ – лікарська форма

ПЕГ – поліетиленгліколь

БП – букальна плівка

АГ – артеріальна гіпертензія

ШКТ – шлунково – кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. В умовах військового стану медицина і фармація підлаштовується під запити суспільства та нагальних потреб не тільки для громадян на полі бою, а і для цивільного населення. Враховуючи статистику збільшення захворювань серцево-судинної системи на фоні стресів та депресивних станів одним з актуальних напрямків є створення сучасних ефективних лікарських препаратів для лікування гіпертонічної хвороби [1].

Застосування букальних плівок (БП) при артеріальній гіпертензії (АГ) визнане в багатьох випадках більш зручним для пацієнтів, ніж традиційних пероральних форм. Слід відзначити простоту використання, швидкість настання фармакологічного ефекту, відсутність негативного впливу на шлунково-кишковий тракт (ШКТ), простота умов використання, можливість використання без необхідності запивати водою та у людей з порушеною функцією ковтання, швидка розчинність у слині тощо. Поєднання фармакологічних та споживчих якостей роблять букальні плівки перспективною лікарською формою для покращення стану лікування гіпертонії [2].

Мета та завдання дослідження. Розробка складу та вибір раціонального методу одержання букальної плівки гіпотензивної дії на основі субстанції периндоприл. В ході роботи необхідно було забезпечити послідовне виконання наступних завдань:

- Провести літературний аналіз по темі, висвітлити підходи до лікування АГ в залежності від стадії захворювання;
- проаналізувати ринок гіпотензивних препаратів у формі БП в світі та Україні та обґрунтувати доцільність розробки нової позиції;
- підібрати оптимальний склад плівко утворювача та інших допоміжних речовин для одержання готового продукту;

- провести науковий та експериментальний пошук методів одержання БП та оптимальних технологічних параметрів процесу виготовлення цієї лікарської форми;
- навести технологію одержання БП з описом постадійного контролю параметрів виробництва та готового препарату.

Об'єкт дослідження – букальна плівка; АФІ (периндоприл); допоміжні речовини: ксантанова камедь, мальтодекстрин, ванілін, сахароза, ПЕГ-400, кислота лимонна, вода очищена

Предмет дослідження. Встановлення АФІ та ексципієнтів у складі плівки гіпотензивної дії; проведення необхідних лабораторних випробувань; обґрунтування технології виробництва БП.

Методи дослідження. У даній кваліфікаційній роботі досліджено наступні властивості:

- зовнішні характеристики;
- текстура поверхні;
- морфологія плівки;
- однорідність ваги;
- товщина;
- рН поверхні;
- стійкість плівки до згортання;
- час розпадання *in vitro*;
- час вивільнення АФІ *in vitro*.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати досліджень апробовано на IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю (м. Харків, 6-7 грудня 2023 р.) та XXX Міжнародно-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (м. Харків, 17-19 квітня 2024р.).

Структура та обсяг кваліфікації роботи. Робота складається основних п'яти частин: вступ, три розділи та список використаної літератури. Зміст

роботи описано на 41 сторінці основного тексту, що включає 6 таблиць, 12 рисунків та 1 технологічну схему.

РОЗДІЛ 1

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ БУКАЛЬНИХ ПЛІВОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

1.1. Лікарські форми, які використовуються для доставки ліків через ротову порожнину. Види, класифікація.

На сьогодні фармацевтичний ринок налічує великий асортимент лікарських препаратів, які використовуються у ротовій порожнині. І якщо раніше це були в основному препарати місцевої дії, то теперішній стан науки та технологій у медицині і фармації дозволяє випускати препарати системної дії.

Фармацевтичні препарати для введення через ротову порожнину виготовляють у різних лікарських формах :

- ✓ Під'язикові смужки — подібні до таблеток тим, що вони легко тануть у роті та швидко розчиняються. Субоксон є прикладом препарату, в сублінгвальній смужці;
- ✓ Сублінгвальні таблетки — таблетки, які легко тануть у роті, швидко розчиняються та практично без залишку. Прикладом є таблетки нітрогліцерину;
- ✓ Багатоцільові таблетки — розчинні таблетки для перорального або сублінгвального (або букального) введення, часто також підходять для приготування ін'єкцій, Гідростат (гідроморфон) і ряд марок таблеток і кубиків морфіну;
- ✓ Сублінгвальні краплі — концентрований розчин, який слід закапати під язик, як деякі препарати від кашлю з нікокодеїном;
- ✓ Сублінгвальний спрей — спрей, який розпилюють під язик;
- ✓ Пастилки (для горла, також від кашлю) — забезпечує дозоване та контрольоване пацієнтом поєднання сублінгвального, букального та перорального введення, наприклад Actiq (фентаніл);
- ✓ «Шипучі» букальні або під'язикові таблетки — цей метод набагато швидше проводить препарат через слизові оболонки (це також у

шлунку з газованими або шипучими рідинами) і використовується в букальних таблетках фентанілу — Fentora;

✓ Букальні плівки — це тип лікарської форми, яка має спосіб введення через слизову оболонку щоки для доставки ліків. Букальні плівки мають прямий доступ до системного кровообігу через внутрішню яремну вену, яка обходить препарат із метаболізму першого проходження через печінку, що забезпечує високу біодоступність;

✓ Оральні плівки - це складні полімерні матриці, які можна ефективно використовувати, як платформи для вивільнення ліків. Ці полімерні матриці можуть складатися з кількох компонентів для досягнення добре розроблених платформ доставки ліків, але зазвичай гідрофільні полімери є їх основною основою;

✓ Сублінгвальні розчинні (біодеградуючі) плівки - це швидкорозчинні плівки, які містять гідрофільний полімер, який дозволяє лікарській формі розпадатися або розчинятися протягом хвилини в ротовій порожнині після контакту зі слиною без пиття або жування [3,4].

Букальні плівки пропонують унікальну надійну та універсальну платформу для доставки ліків. Букальні плівки здатні успішно стабілізувати частинки ліків таким чином, що їх покращене розчинення підтримується після вивільнення. Крім того, виробництво плівок є безперервним і економічно ефективним, з можливостями поточного моніторингу в реальному часі та керування процесом. Незважаючи на те, що плівки, що диспергуються в ротовій порожнині, домінують на поточному ринку, нові застосування продемонстрували нові та інноваційні способи використання плівок із лікарськими препаратами [5].

Багато ліків всмоктуються під час букального введення, зокрема серцево-судинні препарати, стероїди, барбітурати, бензодіазепіни, опіюїдні анальгетики, ТНС, КБД, деякі білки і все частіше вітаміни та мінерали [3].

На теперішній день ряд препаратів випускається у формі букальних плівок, наприклад, психіатричний препарат азенапін; опіюїдні препарати

бупренорфін, налоксон і фентаніл; серцево-судинний препарат нітрогліцерин; препарат від нудоти прохлорперазин; замісна гормональна терапія тестостероном і нікотин як допоміжний засіб у відмові від куріння були комерційно доступні в букальних формах, як і мідазолам- протисудомний засіб, який використовувався для лікування гострих епілептичних нападів [6].

Букальне введення вакцин було досліджено, але існують проблеми з цим підходом через механізми імунної толерантності, які запобігають надмірній реакції організму на імуногени, які зустрічаються в повсякденному житті [6]

1.2. Фармакологічні аспекти використання букальних лікарських форм для доставки АФІ

Букальне введення ліків у ротовій порожнині є перспективним напрямком в наш час. Воно призначене для доставки ліків всередину через слизову оболонку щоки з метою досягнення місцевого або системного ефекту. Цей шлях є особливо перспективним, оскільки речовини, що всмоктуються через слизову оболонку щік, обходять шлунково-кишкову ферментативну деградацію та ефект першого проходження через печінку. Слизова оболонка ротової порожнини стійка до пошкодження або подразнення через швидкий обмін клітин і частий контакт з їжею. Слизова оболонка щоки складається з поверхневого шару багат шарового плоского епітелію, з'єднаного з основною сполучною тканиною (власною пластинкою та підслизовою оболонкою) базальною пластинкою. У сполучній тканині є сітка кровоносних капілярів, через які лікарські речовини, що проникли через епітелій, можуть надходити швидко в системний кровотік (рис. 1.1) [7].

Букальне введення — це місцевий шлях введення, за якого ліки, які утримуються або застосовуються в букальній області (на щоках), дифундують через слизову оболонку ротової порожнини (тканини, що вистилають рот) і потрапляють безпосередньо в кров [6].

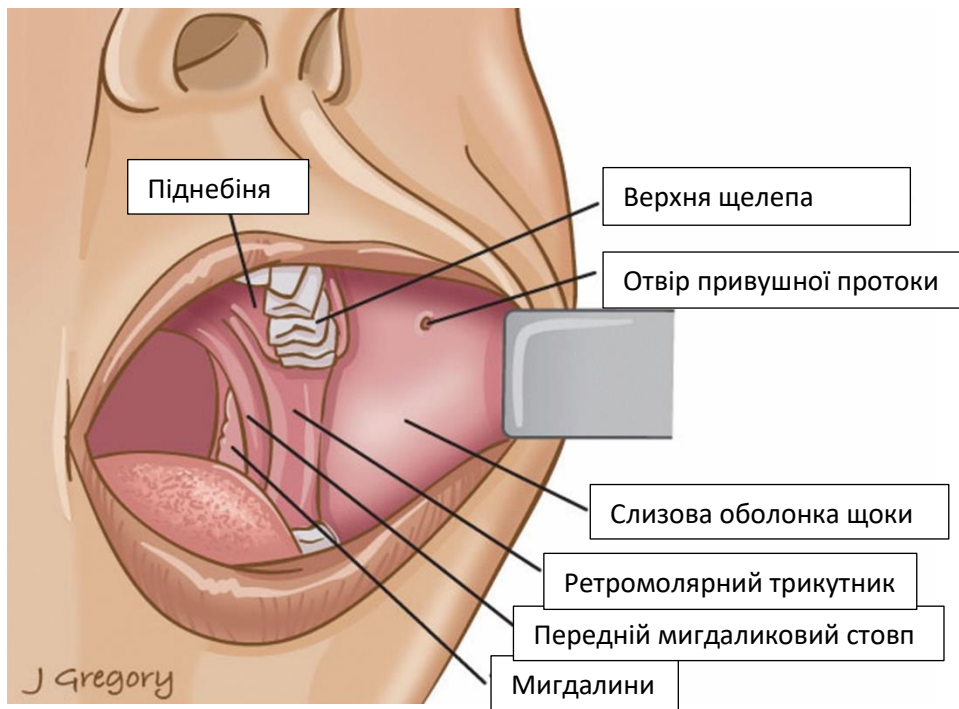


Рисунок 1.1. Будова ротової порожнини

Букальне введення може забезпечити кращу біодоступність деяких препаратів і більш швидкий початок дії порівняно з пероральним введенням, оскільки ліки не проходять через травну систему і таким чином уникають метаболізму першого проходження. Відомі такі лікарські форми для букального введення включають таблетки та тонкі плівки [6].

Ротові залози отримують парасимпатичний «вхід» через барабанну хорду, яка є гілкою лицевого нерва через підщелепний ганглії. Нерв виконує секреторну функцію. Барабанна хорда відгалужується від рухової гілки лицевого нерва в порожнині середнього вуха, яка потім виходить із середнього вуха через petrotympanic fissure. Потім барабанна хорда проходить разом з язиковим нервом до синапса підщелепного ганглія. Постгангліонарні волокна досягають під'язикової залози та виділяють ацетилхолін і речовину П. Ацетилхолін, первинний нейромедіатор і мускаринові рецептори, стимулюють збільшення слиновиділення (рис. 1.2) [3].

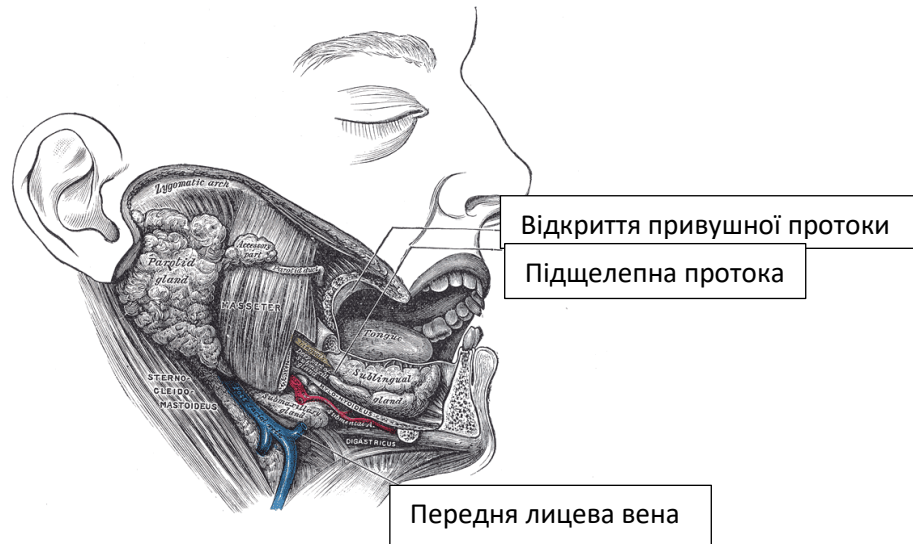


Рисунок 1.2. Будова ротової порожнини

1.3. Механізм дії букальних плівок

Слизова оболонка щік разом із ясенною та під'язиковою слизовою оболонкою є частиною слизової оболонки порожнини рота. Вона складається з незроговілої тканини. На відміну від слизової оболонки кишечника та носа, вона не має щільних з'єднань і натомість оснащена пухкими міжклітинними зв'язками десмосом, щілинних з'єднань і напівдесмосом. Хоча він має менш проникливий ефект, ніж сублінгвальне введення, букальне введення все ще здатне викликати місцеві або системні ефекти після введення препарату (рис. 1.3) [6].

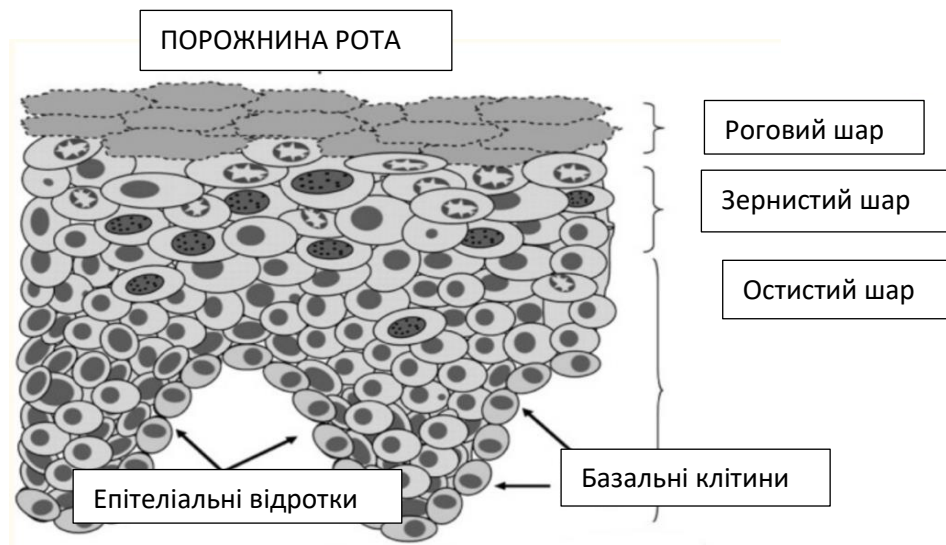


Рисунок 1.3. Площа поперечного перерізу слизової оболонки щоки

У ротовій порожнині букальні плівки потенціюють свою дію, потрапляючи в кровотік через внутрішню яремну вену у верхню порожнисту вену, уникаючи кислотного гідролізу, що має місце в шлунково-кишковому тракті [6].

Існує два основних шляхи транспортування ліків через слизову оболонку щік: трансцелюлярний і парацелюлярний шляхи [6].

Малі гідрофобні молекули та інші ліпофільні сполуки здебільшого переміщуються через слизову оболонку щік через трансцелюлярний шлях [6].

Ліки переносяться трансцелюлярним шляхом через полегшену дифузію для полярних або іонних сполук, дифузію для молекул з низькою молекулярною масою або трансцитоз і ендоцитоз для макромолекул. Фізико-хімічні властивості препарату, наприклад, його коефіцієнт розподілу олія/вода, молекулярна маса, структурна конформація, визначають, чи транспортуються молекули трансцелюлярним шляхом (рис. 1.4) [6].

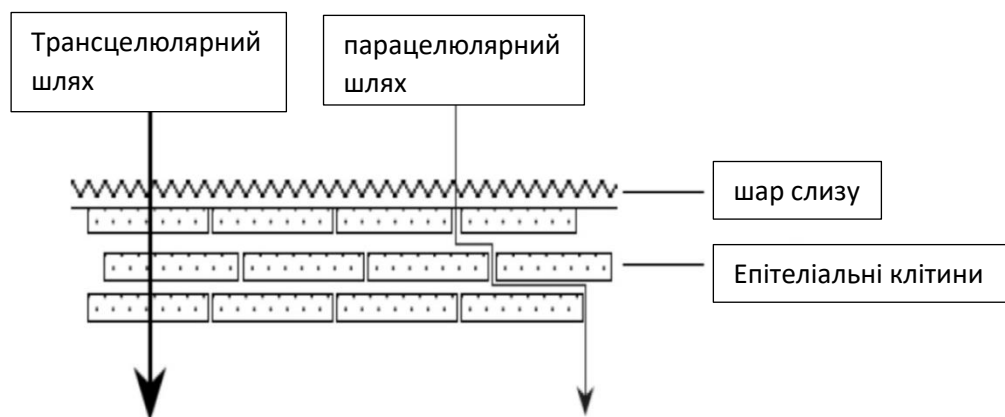


Рисунок 1.4. Схематична діаграма, що ілюструє шляхи проникнення для букальної доставки ліків

Оскільки клітинна мембрана є ліпофільною, гідрофільним препаратам важче проникнути через мембрану. Отже, допоміжні речовини препарату та фосфоліпідний подвійний шар сприяють посиленню дифузії гідрофільних сполук (тобто пептидів, білків, макромолекул) [6].

Як правило, невеликі низькомолекулярні гідрофільні сполуки дифундують через букальний епітелій через парацелюлярний шлях за допомогою пасивної дифузії. Позаклітинний амфіфільний ліпідний матрикс виявляється головним бар'єром для макромолекулярних гідрофільних сполук. Після введення букальної ЛФ вона повинна транспортуватися через епітеліальні шари, щоб досягти впливу на системний кровообіг (системний ефект), або залишатися в цільовому місці, щоб викликати місцевий ефект [6].

Букальні ЛФ, а саме плівки, мають ряд переваг в порівнянні з класичними ЛФ.

Переваги букальних плівок:

- їх легко вживати, тому вони зручні для тому краще підходять для пацієнтів похилого віку, після перенесеного інсульту, прикутих до ліжка, з нирковою недостатністю, пацієнтів, що відмовляються ковтати, зокрема у педіатрії, геріатрії та психіатрії;
- підвищена біодоступність (швидше всмоктування) завдяки всмоктуванню до потрапляння у шлунок;
- не потребують води, що може краще підходити для людей з обмеженими можливостями, прикутих до ліжка, мандрівників чи для зайнятих людей, що не завжди мають доступ до води;
- підвищення безпеки в зв'язку з нижчим ризиком удушення;
- можна застосовувати у пацієнтів без свідомості;
- порівняно з пероральними капсулами та таблетками, букальні плівки забезпечують більш швидкий початок дії, оскільки слизова ротової порожнини сильно васкуляризована;
- букальні плівки також використовуються в надзвичайних ситуаціях, оскільки вони можуть швидко проявляти свою дію;
- букальні плівки безпосередньо потрапляють в системний кровотік, оминаючи шлунково-кишковий тракт і метаболізм першого проходження в печінці. Таким чином, пацієнти можуть приймати зменшену загальну дозу, щоб мінімізувати симптоми [6].

Маючи багато переваг, букальні плівки мають і ряд недоліків.

Недоліки букальних плівок:

- дорогі у виробництві;
- недостатня твердість у стандартних блістерах;
- обмежені можливості включати більш високі концентрації активного лікарського засобу [6].

Враховуючи велику кількість переваг БК є актуальним напрямком розробка букальних плівок, що забезпечує високу біологічну доступність, терапевтичну ефективність, дотримання пацієнтом режиму та зручність використання як амбулаторно, так і в умовах стаціонарного лікування.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. На сучасному етапі розвитку медицини та фармації оральні лікарські форми широко використовуються для досягнення місцевого та системного ефектів лікарських препаратів.
2. Доведено, що велика кількість АФІ всмоктується у ротовій порожнині, зокрема серцево-судинні препарати, протисудомні, гормональні, стероїди, барбітурати, бензодіазепіни, опіоїдні анальгетики тощо, що сприяє розробці нових оральних лікарських форм.
3. Букальне введення ліків у ротовій порожнині є перспективним в наш час, оскільки може використовуватись для доставки ліків всередину через слизову оболонку щоби для досягнення швидкого системного ефекту.
4. Прикладом нової зручної та безболісної системи доставки ліків, яка може викликати швидшу терапевтичну відповідь є букальні плівки.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 2 ВИБІР ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Актуальність розробки препаратів гіпотензивної дії під час війни

Мало не кожен українець відчув на собі руйнівний вплив війни, яку розпочала Росія в Україні. Люди стикнулися з постійним стресом та розладами, які він спричиняє, особливо це стосується тих, хто виконував чи виконує бойові завдання, а також цивільних, що опинилися в районах проведення активних бойових дій.

Хронічний стрес, викликаний психоемоційними переживаннями, є одним з основних факторів зниження працездатності населення. Найбільш помітний вплив він спричиняє саме на соціально активну частину населення, яка є одночасно і найбільш працездатною [1].

Артеріальна гіпертензія (АГ) воєнного часу – це АГ, яка дебютує або змінює свій характер під впливом специфічних факторів воєнного часу або військової праці. Визначено особливості АГ воєнного часу. Серед них: зростає захворюваність на АГ під час війни; захворюваність на АГ у військовослужбовців фронту вища, ніж у тих, хто служить в тилу; існує прямий зв'язок між поширеністю АГ та частотою участі людини в боях; пацієнти відносно молоді [8].

Гострі форми АГ, як правило, дебютували внаслідок дії надзвичайно сильних або тривалих стресових факторів. Гострий розвиток АГ характерний для осіб із сімейною схильністю до гіпертензивних реакцій. Клінічна картина гострої АГ має ознаки гіпертонічного кризу, частими ускладненнями якого є гостра серцева недостатність та/або гостра гіпертонічна енцефалопатія, що потребує невідкладної медичної допомоги [8].

Основними факторами ризику у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), крім емоційної напруги, часто є куріння, сімейний стан, гіперліпідемія, надмірна маса тіла (метаболічний синдром). У 87% хворих на АГ виявлено

поведінковий тип А, переважно із середнім або вираженим підвищенням рівня особистісної, реактивної та загальної тривожності. [8].

Артеріальна гіпертензія (АГ) — хронічне захворювання, під час якого головною діагностичною ознакою є стійке підвищення гідравлічного тиску в артеріальних судинах великого кола кровообігу. Підвищення артеріального тиску примушує серце працювати з більшим навантаженням через підвищений загальний периферичний судинний опір для забезпечення нормального обертання крові в кровоносних судинах великого кола кровообігу. Для вимірювання артеріального тиску використовують два показники: систолічного та діастолічного тиску, залежно від того, стискається серцевий м'яз між ударами (систола) чи розслабляється (діастола). Нормальний кров'яний тиск у стані спокою перебуває в межах 100—139 мм рт. ст. систолічного тиску (верхнє значення) і 60-89 мм рт. ст. діастолічного тиску (нижнє значення). Кров'яний тиск вважається високим, якщо він постійно тримається на рівні 140/90 мм рт. ст. або вище [9].

Таблиця 2.1

Класифікація стадій артеріальної гіпертензії

Класифікація	Систолічний тиск	Діастолічний тиск
	мм рт.ст.	мм рт.ст.
Нормальний	90-119	60-79
Предгіпертензія	120-139	80-89
Гіпертензія I стадії	140-159	90-99
Гіпертензія II стадії	≥160	≥100
Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія	≥140	≤90

АГ класифікують як первинну (ессенціальну) артеріальну гіпертензію (гіпертонічну хворобу) та вторинну артеріальну гіпертензію. Вторинну АГ також називають симптоматичною вторинною артеріальною гіпертензією,

чим підкреслюється її вторинність щодо інших захворювань та станів. Наприклад, вторинна (симптоматична) АГ супроводжує ураження паренхіми нирок (ренопаренхімна АГ), ниркових артерій (реноваскулярна АГ), деякі гормонозалежні пухлини (феохромоцитома), інші порушення гормонального балансу (хвороба Іценка-Кушинга, синдром Іценка-Кушинга, первинний гіперальдостеронізм). Приблизно 90-95 % випадків АГ відносять до категорії «первинної артеріальної гіпертензії», що означає високий кров'яний тиск без очевидної основної медичної причини. Інші захворювання, котрі впливають на нирки, артерії, серце або ендокринну систему, зумовлюють 5-10 % випадків АГ (вторинна артеріальна гіпертензія) [9].

АГ є одним з основних факторів ризику інсульту, інфаркту міокарда (серцевих нападів), серцевої недостатності, аневризми артерій (наприклад, аневризми аорти), захворювання периферичних артерій і є частою причиною хронічного захворювання нирок. Навіть помірне підвищення артеріального тиску пов'язане зі зменшенням очікуваної тривалості життя. Зміни режиму харчування та способу життя можуть поліпшити контроль артеріального тиску і знизити ризик ускладнень для здоров'я. А проте, медикаментозне лікування часто буває необхідним для людей, яким недостатньо змінити спосіб життя [9].

Медики стикаються із багатьма перешкодами на шляху досягнення підтримання здорового артеріального тиску, зокрема опір стосовно вживання декількох препаратів для досягнення цільового артеріального тиску. Люди також зазнають проблем у дотриманні графіків приймання ліків і зміні способу життя. Тим не менш, досягти цільового артеріального тиску можна. Зниження артеріального тиску значно знижує витрати, пов'язані з додатковою медичною допомогою [9].

✓ За оцінками, 1,28 мільярда дорослих людей у віці 30–79 років у всьому світі мають гіпертонію, більшість (дві третини) живуть у країнах з низьким і середнім рівнем доходу.

✓ Приблизно 46% дорослих з гіпертонією не знають, що у них є такий стан.

- ✓ Менше половини дорослих (42%) з гіпертонією діагностуються та лікуються.
- ✓ Приблизно у 1 з 5 дорослих (21%) з гіпертонією вона знаходиться під контролем.
- ✓ Гіпертонія є основною причиною передчасної смерті в усьому світі.
- ✓ Однією з глобальних цілей щодо неінфекційних захворювань є зниження поширеності гіпертонії на 33% у період з 2010 по 2030 рік [10].

Останні 10 роки перспективним напрямком за кордоном є розробка букальних плівок для лікування АГ, що визнане в багатьох випадках більш зручним для пацієнтів, ніж традиційні пероральні форми. Цей напрям є дуже актуальним, так як кількість людей з гіпертонією зростає на 15-20% щороку у всьому світі. У нашій країні близько 12 млн хворих на АГ різного віку. Причиною поширеності гіпертонії є високий кров'яний тиск, пов'язаний зі старінням, і цей показник становить понад 60% для осіб старше 60 років [2]. Тому розробка нових вітчизняних прогресивних препаратів для лікування цього захворювання є дуже актуальною.

2.2. Переваги плівок перед іншими лікарськими формами для лікування АГ

В наш час існує нагальна потреба в розробці нової безболісної системи доставки ліків, яка могла б викликати швидшу терапевтичну відповідь. У цьому контексті букальний шлях виявився привабливим варіантом для швидшого початку і, таким чином, пропонує багатообіцяючу клінічну користь у доставці гіпотензивних препаратів при невідкладних серцевих станах. Крім того, букальний шлях введення підходить для людей похилого віку та тих, хто має труднощі з ковтанням, оскільки він забезпечує точну дозу, дозволяє легко вводити, викликає швидший початок дії і, отже, буде гарною альтернативою твердим лікарським формам [3,6,7].

Переваги БП для введення гіпотензивних препаратів:

- ✓ Практичні в використанні
- ✓ Не вимагають використання води
- ✓ Немає ризику вдавнитися ЛЗ, або що їх прийом спровокує приступ задухи
- ✓ Легко застосовувати для тяжких та психічно хворих пацієнтів
- ✓ Після використання не залишаються в ротовій порожнині
- ✓ Оминає ШКТ і тим самим підвищується біодоступність
- ✓ Використовується низьке дозування
- ✓ Викликають мінімум побічних ефектів
- ✓ Забезпечує більш точне дозування, порівняно з рідкими лікарськими формами
- ✓ Немає необхідності відмірювати, що є важливим недоліком рідких лікарських форм
- ✓ Залишає приємне відчуття у роті
- ✓ Забезпечує швидке настання ефекту при станах, що потребують термінового втручання, наприклад, при астмі або анафілактичному шоку
- ✓ Мають швидке всмоктування
- ✓ Можливе застосування препарату при порушеннях роботи ШКТ [11].

В Україні на фармацевтичному ринку на даний момент відсутні у продажу букальні плівки гіпотензивної дії вітчизняного виробництва. Хоча українськими науковцями розробки такої лікарської форми проводяться на основі активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) еналаприл, який відноситься до групи ангіотензин-перетворюваних ферментів. За кордоном асортимент плівок значно ширший і відомі розробки полімерних букальних плівок, де в якості АФІ використовуються похідні амлодіпіна, каптоприла, тощо [2].

Тому актуальним напрямком для лікування АГ є розробка букальних плівок, що забезпечує високу біологічну доступність, терапевтичну

ефективність, дотримання пацієнтом режиму та зручність використання як амбулаторно, так і в умовах стаціонарного лікування.

2.3. Характеристика обраної лікарської форми, допоміжних речовин для її одержання та методів одержання плівок

Букальні плівки привернули величезну увагу при доставці ліків завдяки кращому сприйняттю пацієнтами, головним чином завдяки легкості застосування, тонкості та еластичності, що значно полегшує їх використання. Крім того, доставка ліків через букальні плівки пропонує безпечний і зручний спосіб введення ліків, оскільки всмоктування ліків може бути миттєво перервано у разі небажаних ефектів шляхом виймання препарату з ротової порожнини. Букальні плівки – це нерозчинна матрична лікарська форма з модифікованим вивільненням, яка зазвичай багат шарова і складається з непористого підкладочного шару та мукоадгезивного шару, що містить лікарський засіб, який прикріплюється до слизової оболонки порожнини рота, ясен або зубів. Лікарський засіб доставляється одно напрямленим або двох напрямленим способом [12,13].

Букальні плівки призначені для пролонгованого вивільнення ліків у ротовій порожнині. [12,13]

Серед існуючих класифікацій букальних плівок одною з основних є розподіл за природою носія (основи) на природні, синтетичні та змішані [12]. Полімери є основними допоміжними речовинами у складі рецептур плівок. Важливою умовою використання полімерів для формування БП є здатність фіксуватися на щоді.

В якості допоміжних речовин також вводять [14] :

- ✓ Пластифікатори
- ✓ Підсолоджувачі
- ✓ Засоби для стимуляції слиновиділення
- ✓ Смакові добавки
- ✓ Охолоджуючі агенти

✓ Барвники

Для одержання букальних плівок використовують наступні технологічні прийоми [14]:

- ✓ Метод прямого фрезерування (рис. 2.1)
- ✓ Техніка екструзії гарячого розплаву (рис. 2.2)
- ✓ Метод лиття розчинника (рис. 2.3).

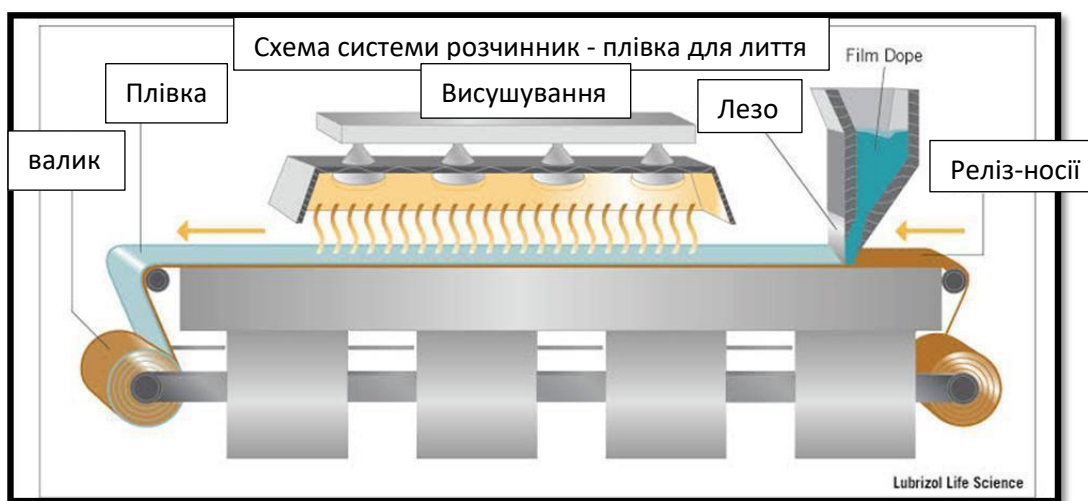


Рисунок 2.1. Метод прямого фрезерування

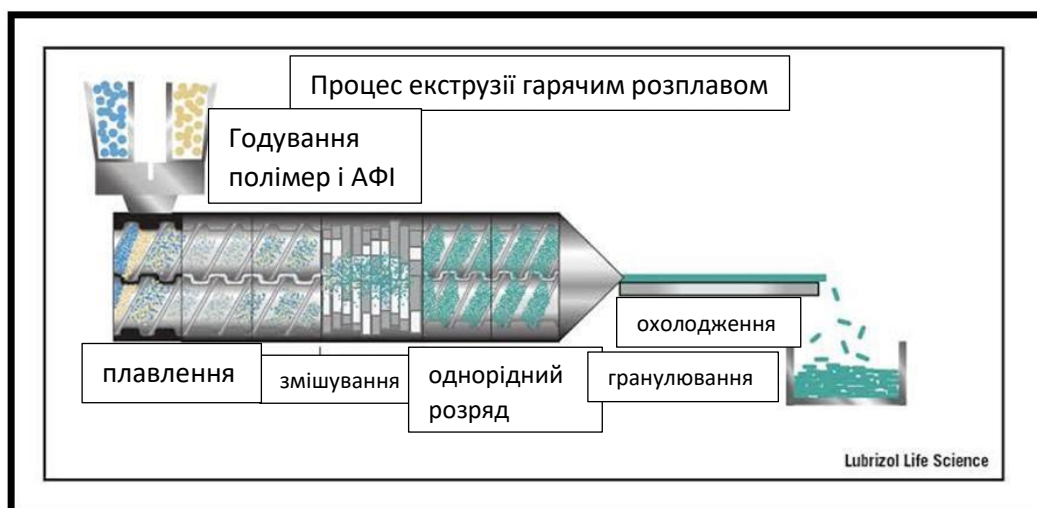


Рисунок 2.2 Процес екструзії гарячим розплавом



Рисунок 3.1. Схема одержання плівок методом лиття з розчинника.

Найпростішим з точки зору відтворюваності в лабораторних умовах є метод лиття з розчинника або, як його називають, сольвентного лиття. В таблиці 2.2. наведено полімери, які широко використовуються для одержання плівок цим методом [15,16].

Таблиця 2.2

Види полімерів, які використовуються при литті полімерної плівки

Типи полімерів	Приклади
Природні	<u>Хітозан</u> , <u>гіалуронова кислота</u> , крохмаль, <u>фіброїн шовку</u> , <u>серицин</u> , кератин, <u>альгінат натрію</u> , желатин, колаген, <u>зеїн</u> , целюлоза та <u>конжак глюкоманнан</u>
Синтетичний	<u>Полівініловий спирт</u> , <u>поліакрилова кислота</u> ,

	<u>полікапролактон, поліетиленгліколь,</u> <u>полівінілпіролідон, полімолочна</u> кислота та <u>полідиметилсилоксан</u>
Комбінований	<u>Хітозан</u> + пектин
	Крохмаль + <u>карбоксиметилцелюлоза</u> (КМЦ)
	<u>Хітозан</u> + PVP
	Альгінат + крохмаль саго + <u>наночастинки срібла</u>

2.4. Характеристика об'єктів та методів дослідження

В Україні на фармацевтичному ринку на даний момент відсутні у продажу букальні плівки гіпотензивної дії вітчизняного виробництва. Хоча українськими науковцями розробки такої лікарської форми проводяться на основі активного фармацевтичного інгредієнта еналаприл, який відноситься до групи ангіотензин-перетворюваних ферментів. За кордоном асортимент плівок значно ширший і відомі розробки полімерних букальних плівок, де в якості АФІ використовуються похідні амлодіпіна, каптоприла, а також зараз ведуться пошуки технології одержання БП периндоприла [2].

Периндоприл в класичних ЛФ використовується окремо або разом з іншими лікарськими засобами для лікування високого кров'яного тиску. Він ефективно знижує артеріальний тиск при всіх ступенях артеріальної гіпертензії – легкому, помірному та тяжкому; зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається у хворого як у положенні лежачи, так в положенні стоячи. Також, периндоприл зменшує опір периферичних судин, що призводить до зниження артеріального тиску. Внаслідок цього збільшується периферичний кровотік без впливу на частоту серцевих скорочень [17].

Периндоприл діє шляхом блокування речовини в організмі, яка спричиняє звуження кровоносних судин і в результаті - розслаблює кровоносні судини. Це знижує артеріальний тиск і збільшує надходження крові та кисню до серця [17]. АФІ знижує артеріальний тиск і полегшує серцю перекачування крові по всьому тілу. Він починає діяти протягом кількох годин, але для повного ефекту може знадобитися кілька тижнів [18].

Враховуючи аналіз АФІ та допоміжних речовин до складу букальної плівки в якості АФІ було обрано периндоприл, а для формування плівки ряд допоміжних речовин, які наведені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3.

Характеристика інгредієнтів, обраних для дослідження

Інгредієнт	Функціональне призначення
Периндоприл	АФІ
Ксантанова камедь	Плівкоутворювач (матриця-носії)
Мальтодекстрин	Плівкоутворювач (матриця-носії)
Дистильована вода	Розчинник
Ванілін	Ароматизатор
Сахароза	Коригент смаку
ПЕГ-400	Пластифікатор
Лимонна кислота	Коригент смаку, консервант

Опис компонентів:

Периндоприл - інгібітор ферменту, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (АПФ) [19].

Ксантова камедь - природна хімічна сполука, харчова добавка E415. За хімічною природою ксантанова камедь є полісахаридом, отриманим шляхом ферментації з використанням бактерії *Xanthomonas campestris*. У життєвому циклі бактерій служить їм захистом від вірусів та пересихання [20].

Мальтодекстрин - це вуглевод на рослинній основі, який виготовляється з крохмалю кукурудзи, картоплі, пшениці (глютен або клітковина) або рису [21, 22].

Дистильована вода – це хімічно чиста вода, яка практично не містить іонних домішок, але може містити гази — кисень, азот, вуглекислий газ тощо.

Ванілін - органічна речовина, біла, іноді з жовтуватим відтінком, порошкоподібна маса, сформована позбавленими кольору дрібними голчастими кристалами. Це ароматна спеція, що видобувається в більшості випадків штучним чином, харчовий ароматизатор, тотожний натуральній ванілі [22].

Сахароза - білий, без запаху, кристалічний порошок з солодким смаком [23].

ПЕГ-400 – нейтральний, водорозчинний полімер; неіоногенна поверхнево-активна речовина [24].

Лимонна кислота - кристалічна речовина білого кольору, добре розчинна у воді, розчинна в етанолі, малорозчинна в діетиловому етері [25].

Плівку периндоприлу готували за допомогою методу лиття з розчинника. Ксантову камедь і мальтодекстрин розчиняли в 7 мл дистильованої води (рис.3.1).

Цю суміш витримували протягом деякого часу, а потім додавали АФІ шляхом безперервного перемішування. Всі інші інгредієнти додавали по одному до отримання відповідного полімерного розчину. Ароматизатор додавали наприкінці у вищевказаний розчин шляхом постійного перемішування. Приготовану суміш витримували деякий час для видалення повітря, а потім поміщали у чашки Петрі. Плівка висихала близько 12 годин. Після належного висихання плівку знімали та нарізали на шматки прямокутної форми.

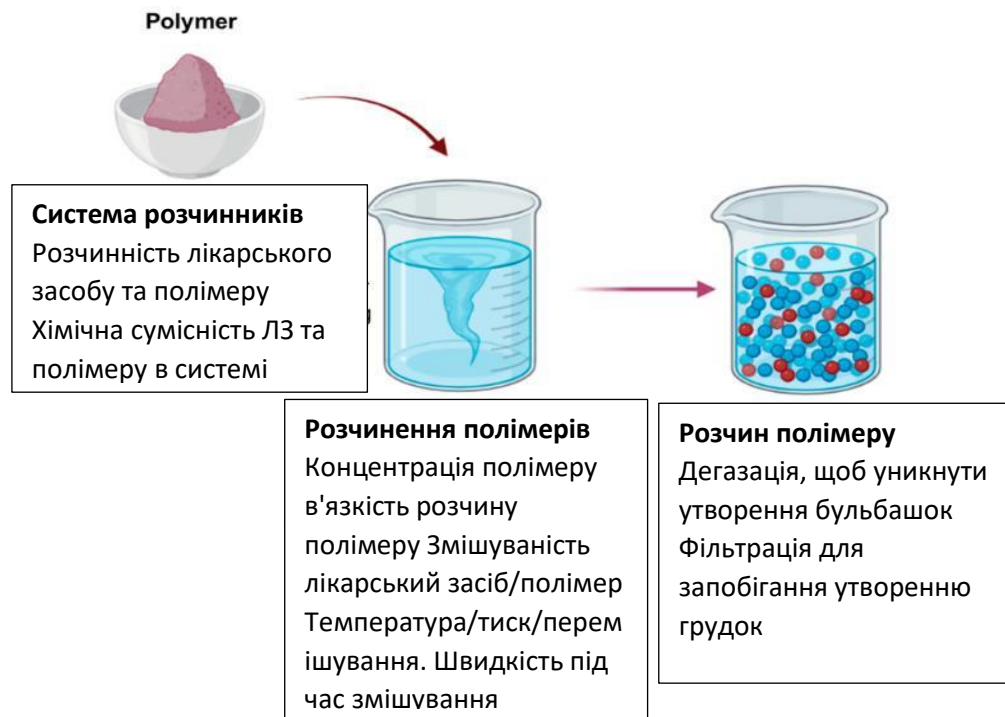


Рисунок 2.1. Алгоритм одержання плівко утворювача та контрольні параметри процесу

2.5. Методи дослідження

БП периндоприлу, оцінювали за допомогою таких параметрів:

- зовнішні характеристики;
- текстура поверхні;
- морфологія плівки;
- однорідність ваги;
- товщина;
- рН поверхні;
- стійкість плівки до згортання;
- час розпадання *in vitro*;
- час вивільнення АФІ *in vitro*.

Зовнішні характеристики - вигляд плівки периндоприлу, що розчиняється у роті, спостерігали за допомогою візуального огляду, оцінюючи

текстуру поверхні. Оцінку поверхні плівки, що розчиняється у роті, спостерігали на дотик.

Морфологію поверхні плівок периндоприлу спостерігали за допомогою SEM (модель № JSM 6390A Японія). Зразки були встановлені на склі та проаналізовані на топографію поверхні та отримані фотографії бажаного збільшення.

Однорідність ваги плівки різного складу розміром 2x2 см зважували індивідуально за допомогою цифрових вагів і розраховували середню вагу.

Товщину плівки периндоприлу, що розчиняється у ротовій порожнині, вимірювали за допомогою гвинтового вимірювального приладу, що має найменшу кількість 0,01 мм. Товщину вимірювали в трьох різних точках і розраховували середню товщину.

РН поверхні плівки визначали шляхом контакту поверхні плівки з 1 мл дистильованої води та подальшим зануренням рН-паперу в розчин приблизно на 1 хвилину.

Стійкість плівки до згортання визначає гнучкість плівки. У цьому методі береться шматок плівки 2x2 см. Її складають на одному місці багато разів, поки плівка не розірветься. Кількість разів, яку плівку можна скласти, дає приблизне значення витривалості згортання.

Для визначення часу розпаданя *in vitro* брали плівку розміром 2x2 см, поміщали його в чашку Петрі, що містить 10 мл дистильованої води. Фіксували час, необхідний плівці для початку розчинення, повторюючи цю процедуру 3 рази.

Час вивільнення АФІ *in vitro* проводили за вимогами статті «Розчинення». Плівку розміром 2x2 см, поміщали у прилад з лопаттю, в якості середовища використовували розчин з рН 6,8 об'ємом приблизно 300 мл при 37°C 50 об/хв. 5 мл зразка відбирають через інтервали часу 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 і 30 хвилин. Після відбору зразка в апарат додавали свіжу пробу об'ємом 5 мл.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Букальні плівки є перспективним напрямком для розробки препаратів гіпотензивної дії, завдяки ряду переваг перед класичними ЛФ, такими як таблетки, капсули, рідкі ЛФ тощо.

2. На даному етапі розвитку фармацевтичної науки відомо широкий асортимент полімерів для одержання букальних плівок як природного, так і синтетичного походження, які відповідають вимогам до внутрішнього застосування.

3. Актуальним напрямком вітчизняної науки є розробка гіпотензивної букальної плівки на основі діючої речовини периндоприл.

4. Описано АФІ та допоміжні інгредієнти для одержання букальних плівок, методи одержання БК на основі периндоприлу та наведено методи дослідження готових плівок, які дозволяють оцінити якість та споживчі властивості готового продукту .

РОЗДІЛ 3

СТВОРЕННЯ БУКАЛЬНОЇ ПЛІВКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

3.1. Розробка складу букальної плівки гіпотензивної дії

Артеріальна гіпертензія є одним із основних факторів ризику розвитку серйозних серцево-судинних захворювань. Тому пошук нових або покращення біофармацевтичних показників вже відомих гіпотензивних субстанцій є актуальним питанням кардіології та фармації. Серед асортименту препаратів для корекції АТ останнім часом багато уваги приділяється периндоприлу завдяки багатьом його перевагам [26]. Так, абсолютна біодоступність периндоприлу становить приблизно 60-75 %. Після абсорбції він гідролізується до периндоприлату, біодоступність якого в середньому становить 20%. Однак їжа зменшує ступінь біотрансформації периндоприлату та знижує його біодоступність на 35% [27]. Щоб подолати вищезазначені проблеми, було зроблено спробу розробити та покращити розчинність препарату, зменшити побічні ефекти, покращити профіль розчинності для чого було розроблено пролонговані форми таблеток та спробу створити ородисперсні плівки, що швидко розчиняються у роті на основі природних полімерів.

Букальна плівка є однією з найдосконаліших лікарських форм для перорального застосування завдяки її гнучкості та зручності використання. Всмоктування АФІ з такої плівки проходить без прийому води або жування. Ця лікарська форма дозволяє лікам обійти метаболізм першого проходження, тому біодоступність ліків може бути покращена [28]. Тому метою нашої роботи стала розробка складу букальної плівки периндоприлу.

До складу плівок в якості АФІ вводили периндоприл. В якості розчинника використовували воду очищену, так як субстанція периндоприлу є добре розчиною у воді. Серед формоутворювачів (плівкоутворювачів) обрали природний полімер ксантанову камедь на напівсинтетичний полімер—мальтодекстрин.

Ксантанова камедь є натуральним високомолекулярним полісахаридом виготовленим шляхом ферментації. Вона розчинна в холодній та гарячій воді та утворює в'язкі, псевдопластичні розчини. Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям ксантанова камедь є відмінним загусником і стабілізатором для багатьох фармацевтичних, косметичних та харчових продуктів [20]. Однією із властивостей ксантану є здатність виробляти значне збільшення в'язкості рідини при додаванні дуже малої його кількості. Молекули ксантану адсорбують воду з утворенням тривимірної сітки з подвійних спіралей ксантану, за структурою близькою з гелем, але відрізняється меншою в'язкістю. У зв'язку з цим, ксантан зазвичай використовують як загущувач або стабілізатор. Здатність ксантанової камеді до довготривалої стабілізації розчинів, тобто до утримування частинок в суспензії, важлива при використанні цієї речовини в продуктах з тривалими термінами зберігання для запобігання, утворення осаду або розшарування. Серед основних характеристик ксантанової камеді для одержання БП слід відзначити наступні:

- Висока в'язкість при низькій концентрації і швидкості зсуву;
- Стійкість до впливу ферментів, солей, кислот, основ;
- Стійкість до змін температури;
- Постійна висока в'язкість в широкому діапазоні рН від 2 до 12;
- Висока псевдопластичність (при збільшенні зсувне зусилля різко знижується в'язкість, після зняття зусилля початкова в'язкість відновлюється майже миттєво);
- Синергетична взаємодія з більшістю гідроколоїдів
- Утворює прозорий гель у воді з рН 3-12
- Відмінні суспендуючі та стабілізуючі властивості
- Розчинна в холодній та гарячій воді
- Наявність плівкоутворюючих властивостей зі здатність утримання вологи [29, 32].

В медицині ця камедь застосовується у складі кровозамінників, імуностимуляторів, антикоагулянтів і у фармацевтичній промисловості для виготовлення готових лікарських форм, включаючи капсули і мікрокапсули [22].

Мальтодекстрин у фармацевтичній промисловості використовують як допоміжну речовину: зв'язувальну (склеювальну) речовину в таблетках, які отримують методом грануляції (3–10%) або прямим пресуванням (2–40%); регулятор осмотичного тиску розчинів (10–50%); інгібітор кристалізації (5–20%); наповнювач (10–99%) та регулятор в'язкості (10–50%). Здатність утворювати в'язкі розчини дає можливість спробувати використання цієї речовини в якості плівкоутворювача для одержання плівок [22].

Для забезпечення механічних та пластичних властивостей до складу плівки ми додали пластифікатор ПЕГ-400, який за даними літератури часто використовується при розробці даної ЛФ [30].

Так як плівка, що розробляється є формою для розчинення у ротовій порожнині, то для корекції органолептичних характеристик ми вводили підсолоджувач (сахароза), ароматизатор (ванілін) та лимонну кислоту, що виконує не тільки коригуючу дію (смак), а ще є консервантом, а також стимулятором слиновиділення, що сприятиме швидшому вивільненню АФІ та пришвидшить початок дії препарату. Експериментальні композиції наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Склади експериментальних зразків букальної плівки

	Інгредієнт	Номер експериментального зразка					
		1	2	3	4	5	6
1	Периндоприл, %	20	20	20	20	20	20
2	Xanthum Gum (мг)	100	150	200	-	-	-
3	Мальтодекстрин (мг)	-	-	-	100	150	200
4	ПЕГ 400 (мл)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4

5	Лимонна кислота (мг)	5	5	5	5	5	5
6	Сахароза (мг)	5	5	5	5	5	5
7	Ванілін (мг)	5	5	5	5	5	5
8	Вода (мл)	8	8	8	8	8	8

Розробка БП передбачає як візуальні методи оцінки, так і проведення комплексу фармако-технологічних випробувань для підбору виду та кількості полімера носія, складу інших інгредієнтів та оптимального способу одержання. В нашій роботі для одержання БП ми обрали метод сольвентного лиття. В якості розчинника обрано воду очищену, так як периндоприл добре в ній розчиняється і не потребує використання органічних розчинників. Процес одержання та умови описано у Розділі 2 та схемі на рис.3.1.

Плівку периндоприлу готували за допомогою методу лиття з розчинника. Ксантову камедь і мальтодекстрин розчиняли в 7 мл дистильованої води (рис.3.1).

Етап 1 Приготування вязкого розчину плівкоутворювача



Етап 2 Введення периндоприла у розчин плівкоутворювача



Етап 3 Додавання пластифікатора та коригентів смаку, запаху, слиновиділення



Етап 4 Видалення повітря з розчину



Етап 5 Виливання суміші у чашки Петрі



Етап 6 Висихання плівки



Етап 7 Нарізання та зняття плівки з форми

Рисунок 3.1. Алгоритм одержання плівки в лабораторних умовах

Після одержання готового продукту на першому етапі було проведено оцінку органолептичних показників. Зовнішні характеристики перевірили візуальним оглядом і виявили, що всі зразки плівок були гладкими, прозорими без включень повітря. Поверхнева текстура плівки виявилася гладкою та м'якою за своєю природою (табл. 3.2).

Дослідження морфологічної структури поверхні зразків плівки під мікроскопом показали, що всі зразки є однорідними без включень (рис. 3.2).

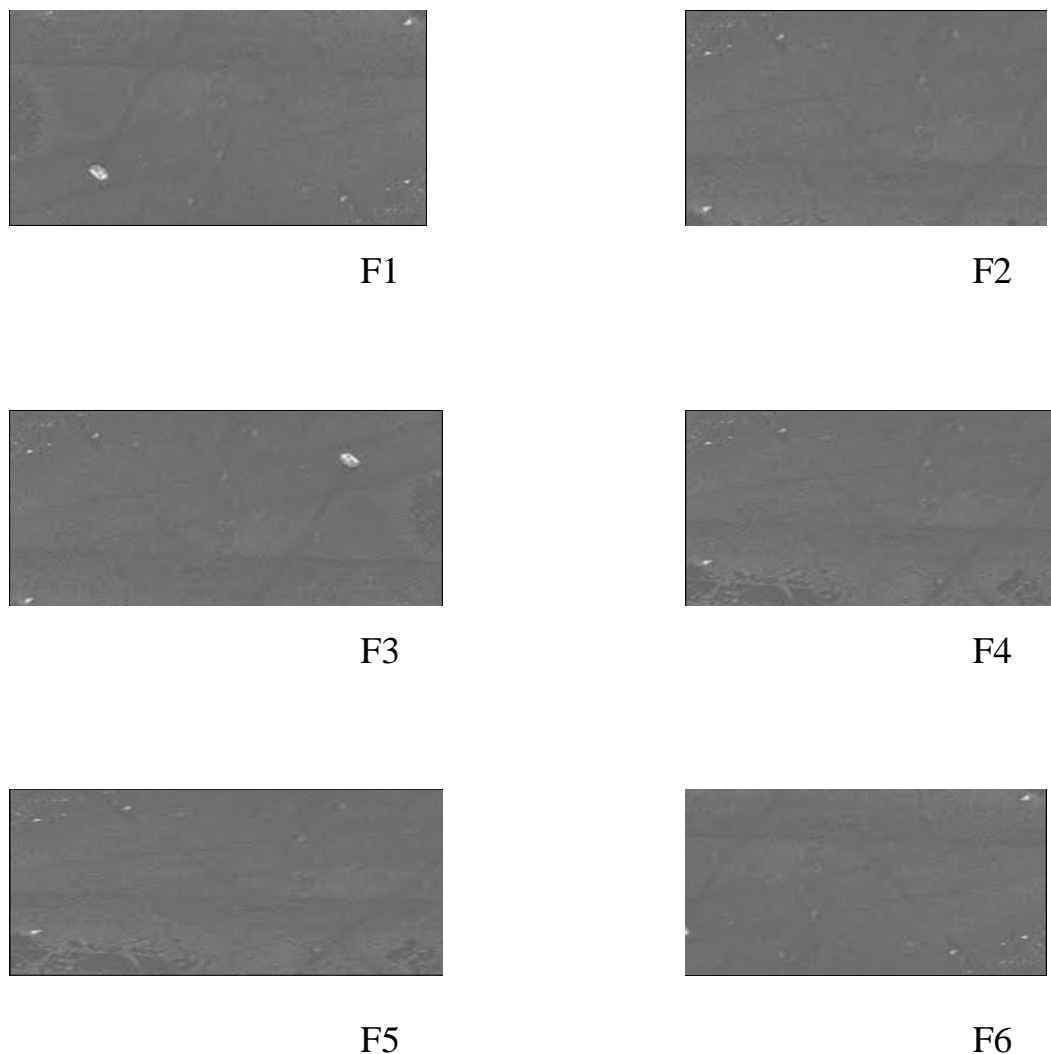


Рис. 3.2. Морфологія поверхні плівки

При дослідженні однорідності маси та товщини плівки було встановлено, що при використанні різних плівкоутворювачів не відбувалося

коливання маси та товщини: товщина плівки всіх була в діапазоні від 5 до 6,2 мм, а вага 27-34 мг (табл. 3.2).

Значення рН є важливою характеристикою букальної плівки. Багаточисельними дослідженнями встановлено, що в середньому рН слини в порожнині рота в нормальних умовах знаходиться в межах 6,5 - 7,5 та незначно коливається протягом дня і ночі (зниження спостерігається в нічний час) [31]. Результати вимірювання рН всіх зразків БП показали значення від 6,53 до 6,81, що відповідає фізіологічним нормам кислотності у ротовій порожнині (табл. 3.2).

Під час виробництва плівок, що диспергуються в ротовій порожнині, мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну механічну міцність під час подальшого обігу. Термін стійкість до згортання означає гнучкість плівки та характеризує її міцність при використанні. У цьому методі брали шматок плівки 2x2 см, складали на одному місці багато разів, поки плівка не розірветься. Кількість разів, яку плівку можна скласти, дає приблизне значення витривалості згортання. Згідно з одержаними результатами зразки на основі мальтодекстрину показали нижчі показники, ніж плівки одержані з використанням ксантанової камеді.

Для остаточного вибору рецептури готового продукту було проведено дослідження методика якого, описана у загальній статті ДФУ «Тест «Розпадання» для твердих дозованих форм» [33].

Час розпадання букальної плівки є важливим показником якості [34]. Так як вона з одного боку має утримуватися певний час на внутрішній стороні щоки, а з другого забезпечувати швидке вивільнення АФІ гіпотензивної дії [35]. За результатами досліджень, наведених на рис. 3.3 було визначено залежність швидкості розпадання готового продукту від основи-носія. Так зразки 4 і 5 показали значення, які наближаються до верхньої межі допустимої норми, а зразок з найбільшим вмістом мальтодекстрину розпався за 18 хв, що свідчить про те, що він не відповідає вимогам тесту «Розпадання». Натомість зразки 1, 2 та 3

Таблиця 3.2

Параметри якості зразків готового продукту

	Характеристика	Номер експериментального зразка					
		1	2	3	4	5	6
1	Зовнішні характеристики	+	+	+	+	+	+
2	Морфологію поверхні	+	+	+	+	+	+
3	Однорідність ваги, мг	34,30±0,50	33,32±0,56	36,35±0,48	19,20±0,57	27,60±0,62	36,10±0,50
4	Товщину плівки, мм	5,00±0,50	5,2±0,56	6,2±0,48	6,1±0,57	5,8±0,62	5,7±0,50
5	pH поверхні	6,65±0,152	6,72±0,172	6,63±0,173	6,56±0,057	6,81±0,12	6,53±0,321
6	Стійкість плівки до згортання	80±3.000	83±2,565	75±3,005	42±2,645	45±3.000	49±3,063

7	Час розпадання <i>in vitro</i> , хв	8,2±0,441	7,6±0,415	6,9±0,895	12,3±0,457	14,4±0,500	18,2±0,897
---	-------------------------------------	-----------	-----------	-----------	------------	------------	------------

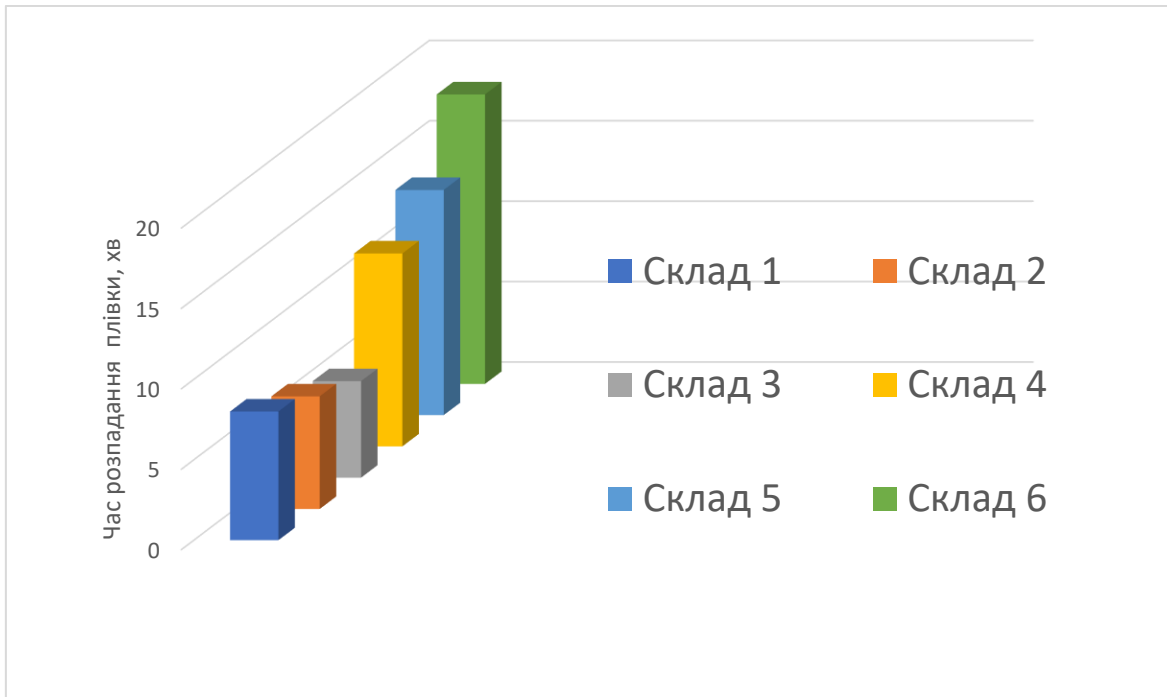


Рисунок 3.3. Результати тесту Розпадання

Розпалися менш ніж за 8 хвилин. При чому найменший час розпадання спостерігався у зразка з кількістю ксантанової камеді. Склади з ксантановою камеддю в якості плівкоутворювача продемонстрували і кращі показники міцності в порівнянні з іншим плівкоутворювачем. Тому для одержання букальних пльок для лікування АГ на основі периндоприлу ми пропонуємо використовувати саме цей носій.

3.2. Технологія одержання та контроль якості готового продукту

Для одержання готової букальної плівки в результаті досліджень запропоновано фіксовану кількість АФІ (периндоприл) вводили у попередньо приготовлений водний розчин полімера (ксантанова камедь). Потім при постійному перемішуванні додавали пластифікатор та інші інгредієнти до отримання однорідної суміші. Після цього розчини розливали у форми і сушили при 40 °С протягом 48 годин.

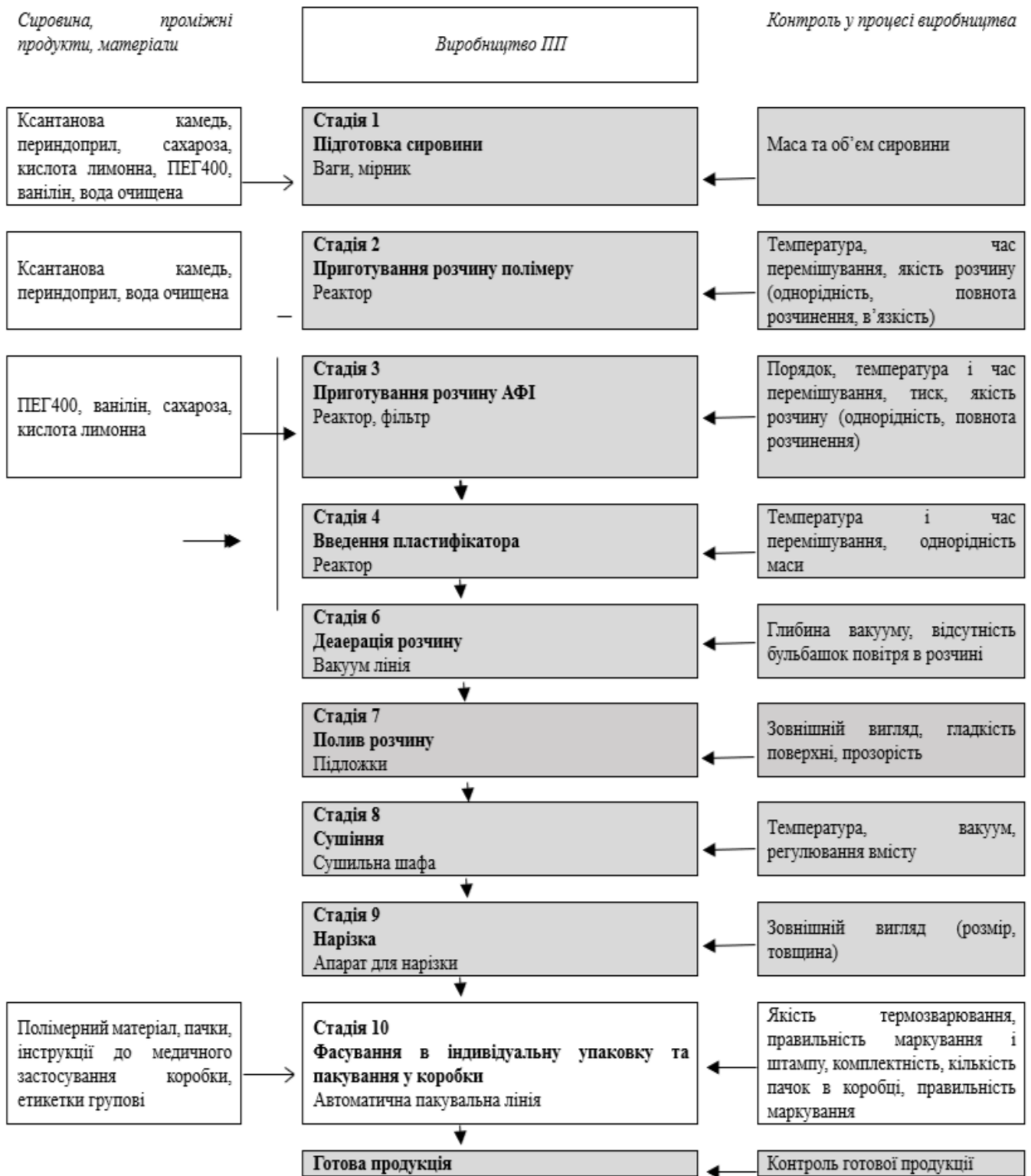


Рисунок 3.4. Технологія промислового одержання плівок методом сольвентного лиття

Усі плівки знімали та кондиціонували при $25 \pm 0,2$ °С, відносній вологості $50 \pm 5\%$ протягом 48 годин і нарізали на квадратні шматочки по 2×2 см.

Технологічний процес одержання букальної плівки схематично наведені в технологічній схемі (рис.3.4), складається з 9 стадій процесу виготовлення готового продукту та стадії 10 – фасування в первину упаковку, пакування в пачки та маркування готової продукції.

ПП не є фармакопейною формою в Україні, то оцінка їх якості проводиться за літературними даними з іноземних джерел. Параметри та результати досліджень наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Контроль якості полімерної плівки

Показник	Характеристика	Відповідність серії
Колір	Рівномірний світло-жовтий	Відповідає
Поверхня	Гладка, без тріщин, вкраплень, пухирців повітря	Відповідає
Прозорість	Прозора	Відповідає
Вага, г	0,034± 0,29	Відповідає
Товщина, см	0,35±0,02	Відповідає
Вологість, %	6,0±11,3	Відповідає
pH	В межах 6,5 - 7,5	Відповідає
Стійкість до згортання	Відсутність пошкоджень після 80 маніпуляцій	Відповідає
Розпадання, хв	Не більше 15 хв	Відповідає

В результаті досліджень по підбору складу та технології до рецептури ПП, яка розробляється було введено АФІ, ксантанова камедь, коригенти смаку та запаху та пластифікатор ПЕГ400. Запропонована технологія одержання дала можливість одержати готовий продукт у вигляді полімерної букальної плівки, який задовольняє параметрам якості до запропонованої лікарської форми.

Препарат, що розробляється є перспективним в Україні не тільки для розширення номенклатури гіпотензивних ЛП, а і асортименту плівок на вітчизняному фармацевтичному ринку, який значно поступається ринкам цих лікарських форм у США та Польщі [36].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Розглянуто асортимент гіпотензивних плівок за кордоном та перспективи розробки вітчизняного препарату у формі букальної плівки для лікування АГ.

2. В якості АФІ на основі досліджень ефективності та тенденцій на ринку антигіпертензивних препаратів було запропоновано обрати периндоприл.

3. Для вибору оптимального складу було досліджено ряд параметрів якості такі як зовнішній вигляд, однорідність маси, товщина, рН, міцність (стійкість до згортання), розпадання.

4. В якості полімера-носія було обрано плівкоутворювач природного походження – ксантанова камедь.

5. Для покращення споживчих, технологічних та фармако-технологічних властивостей готового продукту запропоновано введення таких допоміжних речовин, як ПЕГ-400, сахароза, ванілін, кислота лимонна.

6. Запропоновано склад, технологію одержання та методи контролю готового продукту - БП з гіпотензивною активністю на основі АФІ периндоприл.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Аналіз ринку засобів для корекції АТ в світі і в Україні показав актуальність розробки нового препарату у формі полімерних букальних плівок на основі субстанції периндоприл.
2. Згідно з даними літературних джерел та результатів проведених досліджень в якості полімерної основи було обрано полімер природного походження - ксантанова камедь, а також до складу препарату запропоновано введення пластифікатор та коригентів запаху та смаку.
3. Запропоновано випуск плівок методом лиття з розчинника, який є простим, економним та має ряд інших переваг в порівнянні з іншими методами одержання ПП.
4. Для проведення контролю якості продукту на кожній стадії одержання було використано сучасні методи дослідження.
5. Дослідження якості БП проводили за показниками: зовнішній вигляд, однорідність маси, товщина, рН, стійкість до згортання, органолептичні показники та розпадання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. «Воєнне серце» - як війна провокує зростання захворюваності на артеріальну гіпертензію в Україні. URL: <https://cpmsd7.lic.org.ua/novyny/voyenne-sertse-yak-vijna-provokuye-zrostannya-zahvoryuvanosti-na-arterialnu-gipertenziyu-v-ukrayini/> (дата звернення 09.05.2024).
2. Пономаренко Т. О., Ленц К.В. Перспектива створення букальних плівок для лікування артеріальної гіпертензії. *Youth Pharmacy Science: матеріали IV Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю*, Харків, 6-7 груд. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С.122-123.
3. Скакун М. П., Посохова К. А. Основи фармакології з рецептурою : підруч. для студ. вищих мед. навч. закл. I—II рівнів акредитації. 3-є вид. Тернопіль : ТДМУ, 2019. 608 с.
4. Development of a fast dissolving sublingual film containing meloxicam nanocrystals for enhanced dissolution and earlier absorption / Q. Song et al. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2018. V. 43. P. 243-252.
5. System and Method for Fabrication of Uniform Polymer Films Containing Nano and Micro Particles Via Continuous Drying Process / R. N. Davé et al. *WO*. 2014. № 7. P. 1-148.
6. Sattar M. Oral transmucosal drug delivery-current status and future prospects. *Int J Pharm*. 2018. № 471 (1–2). P. 498–506.
7. Tekade R. K. *Basic Fundamentals of Drug Delivery*. 1st ed. New York : Academic Press. 2018. 689 p.
8. Hypertension and hypertensive encephalopathy. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24365295/> (Date of access: 09.05.2024).
9. Сергієнко О. О., Регеда М. С., Плешанов Є. В. Артеріальні гіпертензії. Клінічна фармакологія та фармакотерапія. Львів : Атлас, 2009. 188 с.
10. Офіційний сайт ВООЗ. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (дата звернення 09.05.2024).

11. Fast dissolving oral films technology: A recent trend for an innovative oral drug delivery system / D. Sharma et al. *Int. J. Drug Deliv.* 2015. № 7. P. 60–75.
12. Drug repurposing : progress, challenges and recommendations / S. Pushpakom et al. *Rev. Drug Discov.* 2019. № 18 (1). P. 41-58.
13. Novel and revisited approaches in nanoparticle systems for buccal drug delivery / A. S. Macedo et. al. *J. Control Release.* 2020. № 320. P.125–141.
14. Shahidulla S. M., Begum A., Fatima A. Buccal film : an updated overview. *International journal for innovative research in multidisciplinary field.* 2022. Vol. 8, Iss.11, P. 132-140.
15. Prasad A., Sankar M. R., Katiyar V. State of art on solvent casting particulate leaching method for orthopedic scaffolds fabrication mater. *Today Proc.* 2017. № 4. P. 898–907.
16. Essential Characteristics Improvement of Metallic Nanoparticles Loaded Carbohydrate Polymeric Films—A Review / Y. Zena et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2023. № 242. P. 124-180.
17. Perindopril (Oral rout) URL: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/perindopril-oral-route/side-effects/drg-20069270?p=1#:~:text=Lowering%20blood%20pressure%20can%20reduce,and%20oxygen%20to%20the%20heart> (Date of access: 09.05.2024).
18. About perindopril. URL: <https://www.nhs.uk/medicines/perindopril/about-perindopril/#:~:text=Perindopril%20is%20a%20medicine%20used,heart%20attack%20or%20heart%20surgery>. (Date of access: 09.05.2024).
19. Периндоприл-Ріхтер. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=25886> (дата звернення 09.05.2024).
20. Класифікація харчових добавок. Камеді. URL: <https://web.archive.org/web/20200220164013/https://studfile.net/preview/5119145/page:21/> (дата звернення 09.05.2024).

21. Сайт дистрибутора нутрицевтиків AtletPro. Що таке мальтодекстрин? URL: <https://atletpro.com.ua/statti> (дата звернення: 09.05.2024).
22. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.–упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.
23. Біохімія : підручник / Л. І. Остапченко та ін. ; упоряд. О. В. Скопенко. Київ : Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2012. 695 с.
24. Rapid, effective, and long-lasting behavioral recovery produced by microsutures, methylene blue, and polyethylene glycol after completely cutting rat sciatic nerves / G. Bittner et al. *Journal of Neuroscience Research*. 2012. № 90 (5). P. 967-980.
25. Гудзь С. П. Гнатуш С. О., Білінська І. С. Мікробіологія : підруч. для студентів вищ. навч. закл. Львів : Видавничий центр ЛНУ імені Івана Франка, 2009. 360 с.
26. Петренко І. Периндоприл та його фіксовані комбінації у сучасній терапії: кому, для чого, як? *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2021. № 20 (513). С. 10-11.
27. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.10.2023).
28. Oral films : current status and future perspectives : I - Galenical development and quality attributes / A. F. Borges et al. *J Control Release*. 2015. № 206. P. 1-19.
29. Сайт дистрибутора фармацевтичних допоміжних речовин Індел. URL: <http://indel.com.ua/kcantanovaya-kamed.html> (дата звернення: 09.05.2024).
30. Karolewicz B. A. Review of polymers as multifunctional excipients in drug dosage form technology. *Saudi Pharm J*. 2016. № 24 (5). P. 525-536.

31. Методичні вказівки для самостійної роботи студентів під час підготовки до практичного заняття. URL: <https://stomat.med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2021/03/MI-T2-3-propaedeutics-of-therapeutic-dentistry.pdf> (дата звернення: 09.05.2024).

32. Практикум з промислової технології лікарських засобів для студентів спеціальності «Фармація» / за ред. Рубан О. А. Харків : НФаУ, 2015. 374 с.

33. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

34. Felodipine loaded PLGA nanoparticles: Preparation, physicochemical characterization and in vivo toxicity study / U. Jana et al. *Nano. Converg.* 2014. № 1. P. 31.

35. The effect of pH on the buccal and sublingual absorption of captopril / J. C. McElnay et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995. Vol. 48, № 5. P. 373-379.

36. Demchuk M. B., Groshovyi, T. A., Malanchyk N. V. Comparative study of assortment of medical films presented in the pharmaceutical markets of Ukraine, USA and Poland. *Farmatsevtychnyi Zhurnal.* 2020. № 1. P. 12-19.