

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

**Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «Дослідження використання диспергованого ібупрофену
для підвищення біодоступності»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи ТФПм20 (4,10д)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технологія фармацевтичних препаратів

Дмитро КУЗЬМІН

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів

к.фарм. н., доцент **Ніна НІКОЛАЙЧУК**

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології к.ф.н., доцент **Ольга КАЛЮЖНАЯ**

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Проведено скринінг препаратів групи НПЗЗ, перспективних для реалізації методу «твердих дисперсій», за наступними критеріями: наявність для ЛР твердих ЛФ і мала розчинність ЛР у воді.

Проведено вибір носіїв для приготування «твердих дисперсій» ібупрофену.

Обґрунтовано і експериментально розроблено оптимальну у біофармацевтичному відношенні технологію отримання ТД ібупрофену, для подальшого створення його твердих ЛФ.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, опису об'єктів і методів дослідження та експериментальної частини, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 43 сторінок, містить 6 таблиць, 8 рисунків, 35 джерел літератури.

Ключові слова: не стероїдні протизапальні засоби, біодоступність, тверді дисперсії, полімери.

ANNOTATION

Screening of drugs of the NSAID group, promising for the implementation of the "solid dispersions" method, was carried out according to the following criteria: the presence of solid LF for LR and low solubility of LR in water.

Carriers were selected for the preparation of "solid dispersions" of ibuprofen.

To substantiate and experimentally develop an optimal biopharmaceutical technology for obtaining TD of ibuprofen for the subsequent creation of its solid LF.

Work consists of next parts: an entry, review of literature, description of objects and methods of research and experimental part, general conclusions, list of the used literary sources, general volume of work of 43 pages contains 6 tables, 8 рисунків, 35 sources of literature.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, bioavailability, solid dispersions, polymers.

ЗМІСТ

Вступ	5
1.1 Характеристика нестероїдних протизапальних засобів	8
1.2 Поняття біодоступності і чинники, на неї що впливають	10
1.3 Поняття твердої дисперсії, їх класифікація і методи отримання	12
1.4 Використання полімерів в твердих дисперсіях для поліпшення розчинності і швидкості розчинення різних лікарських препаратів	17
2 Об'єкти та методи дослідження	21
2.1 Об'єкти дослідження	21
2.2 Результати досліджень	23
3.1 Вивчення впливу твердих дисперсій на характер вивільнення і розчинність ібупрофену	26
3.2 Вплив природи полімеру на особливості вивільнення і розчинності ібупрофену з твердих дисперсій	28
3.3 Вплив технології отримання ТД на розчинність ібупрофену	29
3.4 Вивчення впливу співвідношення лікарська речовина:полімер на характер вивільнення і розчинності ібупрофену з твердих дисперсій	30
3.5 Вивчення вивільнення ібупрофену з суміші з ПЕГ-1500	33
3.6 Розробка складу і технології виготовлення грануляту, що містить тверду дисперсію ібупрофену	35
Висновки	43
Список використаної літератури	44
Додатки	48

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БД - біодоступність

ВЕРХ – вискоєфективна рідинна хроматографія

ДР – допоміжна речовина

ДФУ – Державна фармакопея України;

ЛЗ – лікарські засоби

ЛП – лікарські препарати

ЛР – лікарська речовина

ЛФ – лікарська форма

НПЗЗ – нестероїдний протизапальний засіб

ПВП – полівінілпіролідон

ПЕГ – поліетиленгліколь

ТД – тверда дисперсія

ЦОГ – циклооксегіназа

ШКТ – шлунково – кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. Фармакологічна активність лікарського препарату (ЛП) є важливою характеристикою при створенні лікарських форм (ЛФ), що включає комплекс ефектів, що викликаються введенням лікарських речовин (чи їх сумішей) в організм, використовуваних при лікуванні, профілактиці захворювань і сприяючих необхідному рівню підтримки життєдіяльності.

В процесі використання різних допоміжних речовин (ДР), технологічних прийомів можуть бути отримані ЛП, що містять ідентичні кількості ЛР, але що розрізняються з таких фармакокінетичних параметрах, як період напіввиведення, об'єм розподілу, рівноважна концентрація, біодоступність (БД). Без урахування істотного впливу перерахованих чинників можна отримати ЛП з низькою фармакологічною активністю. Важливою стадією в процесі розробки і вдосконалення технології ЛФ є оцінка БД. Метод твердих дисперсій (ТД) є одним з перспективних напрямів оптимізації біофармацевтичних властивостей ЛР.

ТД являє собою бі- чи багатокомпонентні нано- чи колоїдно-дисперсні системи, які складаються з ЛР і полімеру, з утворенням комплексів з носієм у вигляді твердих розчинів ДР різної хімічної природи, найчастіше - полімери. Тверді ЛФ - таблетки і капсули, являються дуже поширеними ЛФ на фармацевтичному ринку. Значна частина ЛП групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) випускається у вигляді твердих ЛФ. НПЗЗ є найважливішими симптоматичними ЛП сучасності за рахунок поєднання протизапальних, анальгетичних, жарознижуючих і антитромботичних властивостей.

Використання перспективного методу «твердих дисперсій» дозволяє істотно підвищити розчинність ібупрофену, що дуже актуально для зниження дозування і зменшення небажаних побічних реакцій на організм.

Процес розробки складу і технології твердих ЛФ, є актуальною проблемою фармацевтичної науки і практики.

Мета роботи На основі діючої НД, сучасної технології ЛФ і чинників, що чинять вплив на фармакологічну активність ЛП, обґрунтувати і розробити склад і технологію отримання твердих ЛФ ібупрофену, що містять його ТД.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети належало вирішити наступні основні завдання:

- Провести скринінг препаратів групи НПЗЗ, перспективних для реалізації методу «твердих дисперсій», за наступними критеріями: наявність для ЛР твердих ЛФ і мала розчинність ЛР у воді.
- Провести вибір відповідних носіїв для приготування ТД ібупрофену.
- Обґрунтувати і експериментально розробити оптимальну у біофармацевтичному відношенні технологію отримання ТД ібупрофену, використовувану далі для створення його твердих ЛФ.

Об'єкт дослідження Ібупрофен - лікарський засіб, не стероїдний протизапальний препарат з групи похідних пропіонової кислоти, має безпечну і жарознижувальну дію. ТД ібупрофену з полівінілпіролідом-10000 (ПВП) і поліетиленгліколем-1500 і - 3000 (ПЕГ) і що містять їх тверді ЛФ.

Предмет дослідження Дослідження щодо обґрунтування підвищення біодоступності ібупрофену методом твердих дисперсій.

Методи дослідження. Експериментальні роботи проводилися з використанням комплексу сучасних фізико-хімічних методів дослідження; сертифікованого обладнання; методів статистичної обробки, відтворюваності і правильності результатів досліджень.

Практичне значення отриманих результатів (за наявності) - На основі проведених досліджень розроблена оптимальна технологія ТД ібупрофену з ПЕГ-1500, - 3000 і ПВП-10000. Теоретично доведена і обґрунтована можливість застосування ТД ібупрофену з ПЕГ для отримання твердих ЛФ (таблеток і капсул) з поліпшеним вивільненням ЛР.

Елементи наукових досліджень (за наявності) - Експериментальні дані, отримані на підставі проведених фізико-хімічних досліджень дозволяють пояснити причини підвищення розчинності ЛР з ТД, що полягають в наступному :

аморфізації і мікронізації ЛР в матриці полімеру, утворенні комплексів ЛР з полімером за типом міжмолекулярного зв'язку, солюбілізації і отриманні колоїдних розчинів при розчиненні ЛР з ТД.

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності) виступ на XXXI Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ» (м. Харків, 23-25 квітня 2025 р.).

Доповідь та тези на МІЖРЕГІОНАЛЬНІЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНІЙ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «ОСВІТА, НАУКА ТА ПРАКТИКА В КОНТЕКСТІ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ» (Івано-Франківськ–Яремче, 23–24 травня 2025 р.)

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 43 сторінках основного тексту і містить 6 таблиць і 8 рисунків.

РОЗДІЛ 1

1.1. Характеристика нестероїдних протизапальних засобів

НПЗЗ - сучасні симптоматичні ЛП, що поєднують в собі комплекс протизапальних, анальгетичних, жарознижуючих і антитромботичних властивостей, застосовуються у багатьох областях медицини [32, 34]. Всупереч істотним успіхам, досягнутим в лікуванні ревматичних захворювань, їх фармакотерапія продовжує залишатися одним з найбільш складних розділів медицини. Історія відкриття і появи у фармації НПЗЗ нерозривно пов'язана з виникненням ще в античні часи уявлень про запалення, яке грецький лікар Гіппократ лікував екстрактом кори верби, що містить саліцин, що має протизапальну, анальгезуючу, жарознижуючу активність. Пізніше, в XVII столітті, активний інгредієнт кори верби, саліцин, був виділений в Європі. Компанія Кольбе в Німеччині початку масове виробництво саліцилової кислоти в 1860 році. Ацетилсаліцилова кислота (аспірин), як прийнятніша форма саліцилової кислоти, була введена на фармацевтичний ринок в 1899 році компанією Байєр. Проте механізм дії протизапальних і анальгетичних ЛЗ, таких як аспірин і індометацин, залишався невивченим до початку 1960-х років.

Істотні зміни сталися в 70-і роки XX століття, коли Джон Вейн відкрив механізм дії аспірину і інших НПЗЗ, що поклало початок успіху подальшого застосування протизапальної терапії в лікуванні таких запальних захворювань, як ревматоїдний артрит і остеоартрит, пов'язаний з інгібуванням ферменту простагландин-Н-синтази або циклооксегінази (ЦОГ). На початку 90-х років XX століття Симмонс Д. і група Хіршмана Р. повідомили про існування індукцибельної ізоформи ферменту ЦОГ, пізніше ідентифікованій як ЦОГ-2 [2, 24, 28].

Традиційні НПЗЗ, як відомо, інгібують обидві ізоформи ЦОГ, і їх несприятливі побічні ефекти пов'язані в основному в інгібуванням ЦОГ-1 шляху. Незабаром після цього, учені зосередили свої зусилля на розробці селективних інгібіторів ЦОГ-2 в цілях розвитку протизапальних і знеболюючих агентів зі зниженими побічними ефектами в порівнянні з традиційними НПЗЗ. У 1999 році

компанія G.D. Searle і Pfizer запустила перший селективний інгібітор ЦОГ-2 це-лекоксиб. За ним послідував випуск компанією Merck селективного інгібітору ЦОГ-2 рофекоксибу. Впродовж короткого періоду часу ці препарати досягли високого рівня продажів в Америці [16].

До класу НПЗЗ відносяться більше 20 оригінальних ЛП, розділених на групи згідно з їх хімічною структурою: похідні саліцилової, індолової, гетероарилоцтової, пропіонової, енолікової кислот, похідні піразолону та ін.

Таблиця 1.1

Класифікація НПЗЗ за вираженою протизапальною активністю і хімічною структурою

НПЗЗ з вираженою протизапальною активністю	
Кислоти	
Саліцилати	Ацетилсаліцилова кислота (аспірин), Дифлунізал, Лізиномоацетилсаліцилат
Піразолідини	Фенілбутазон
Похідні індолоцтової кислоти	Індометацин, Суліндак, Етодолак
Похідні фенілоцтової кислоти	Ібупрофен
Оксидами	Піроксикам, Теноксикам, Лорноксикам, мелоксикам
Похідні пропіонової кислоти	Ібупрофен, Напроксен, Флурбипрофен, Кетопрофен, Тіапрофенова кислота
Некислотні похідні	
Алканони	Набуметон
Похідні сульфонамідів	Німесулід, Целекоксиб, Рофекоксиб
НПЗЗ із слабкою протизапальною активністю	
Похідні антранілової кислоти	Мефенамова кислота, Етофенамат
Піразолони	Метамізол, Амінофеназон, Пропіфеназон
Похідні параамінофенолу	Фенацетин, Парацетамол
Похідні гетероарилоцтової кислоти	Кеторолак

Зважаючи на певні відмінності в хімічній структурі і наявні особливості, для НПЗЗ характерні загальні фармакологічні особливості зменшення розвитку набряку, гіперемії і болю, пов'язаних із запаленням, зменшення прояву лихоманки і побічні реакції, пов'язані з ураженням слизової оболонки ШКТ, порушенням

ниркового кровотоку, пригніблення агрегації тромбоцитів та ін. ефектами [6].

При призначенні НПЗЗ-терапії особливу увагу звертають на вибір ефективного препарату, вибір оптимальної дози і способу введення; визначення тривалості курсу лікування; прогноз безпеки; оцінку ефективності; оцінку переносимості. Нині основна увага приділяється створенню і використанню не стільки ефективніших, скільки безпечних НПЗЗ. Одним з яскравих представників групи НПЗЗ є ібупрофен, часто використовуваний ЛП для лікування запальних захворювань суглобів (ревматоїдного артрити, остеоартрити, ревматизму), полегшення і зняття посттравматичного і післяопераційного больового синдрому, при травмах сухожиль і м'язів, суглобів при розтягуваннях, вивихах, забиттях. Проте регулярне його застосування пов'язане з деякими побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту і серцево-судинної системи.

1.2. Поняття біодоступності і чинники, на неї що впливають

Результативність лікування залежить від наступних особливостей: БД, розподілу, швидкості проходження через фізіологічні бар'єри, концентрації в рідинах і тканинах організму, метаболізму, швидкості виведення [7, 10].

Підвищення БД - значущий етап в процесі розробки і вдосконаленні технології ЛФ.

Термін БД був введений і визнаний XVII асамблеєю Всесвітньої організації охорони здоров'я в 1974 р. і визначається кількістю що всмокталося в кров ЛР від загального змісту його у відповідній ЛФ, швидкістю його появи в кровоносному руслі, періодом знаходження його певної концентрації в організмі. БД безпосередньо залежить від шляху введення, зокрема при внутрішньовенному введенні вона досягає 100%, при інших шляхах введення її повноцінність і швидкість всмоктування менші.

Ефективність ЛП залежить від комплексу чинників : хімічної природи, фізичного стану, концентрації ЛР і ДР, виду ЛФ, способу введення ЛП, фармацевтичної технології, устаткування, вживаного в технологічному процесі [26].

На міру всмоктування ЛП чинить вплив швидкість розчинення ЛР у біоло-

гічних рідинах, яка характеризує фармакологічну активність ЛР і використовується для неекспериментального прогнозування БД [33].

1.2.1. Взаємозв'язок розчинності і біодоступності

Розчинність є одним з важливих параметрів для досягнення бажаної концентрації ЛР в системному кровотоку для досягнення необхідного фармакологічного ефекту. Не дивлячись на те, що пероральний шлях введення є зручнішим і найбільш використовуваним, він може бути неефективним з ряду причин. Результатом обмеженого всмоктування може стати низька біоеквівалентність при цьому способі прийому. Всмоктування з ШКТ може бути обмежено з наступних причин: із-за поганої розчинності у воді і мембранній проникності молекул ЛР [9, 10].

Нині, за кордоном, прийнята система біофармацевтичної класифікації ліків (БСК) для прогнозування БД при пероральному прийомі. БСК є науковою системою класифікації ЛР, заснованої на їх розчинності і кишкової проникності. БСК враховує три основні чинники: розчинність, проникність кишкови́ка і швидкість розчинення, усі з яких засновані на швидкості і мірі пероральної абсорбції і вивільнення ЛР з твердих пероральних ЛФ.

Вважається, що ЛР володіє високій БД, якщо більше 90% його концентрації проникає в кровотік при пероральному введенні. У таблиці 1.2 приводяться ЛР за показниками «проникність ШКТ - розчинність».

Таблиця 1.2

Біофармацевтична класифікаційна система для встановлення IVIVIS

Клас ЛР	Розчинність	Проникність	Стадія, що контролює швидкість всмоктування
1.	Висока	Висока	Спустошення вмісту шлунку
2.	Низька	Висока	Розчинення
3.	Висока	Низька	Проникність
4.	Низька	Низька	Випадкова

Перший клас характеризується високою проникністю і високою розчинністю. Ці сполуки добре всмоктуються, при цьому швидкість абсорбції вища, ніж виведення. Прикладами цих проявів є: кетопрофен, напроксен, карбамазепін, пропранолол, метопролол, дітиазем, верапаміл.

Другий клас характеризується низькою розчинністю і високою проникністю. До нього відносяться більше 30% що випускаються і ЛП, що розробляються, в числі яких ЛП групи НПЗЗ (ібупрофен, мефенамова кислота) і блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін, фелодипін, нікардипін, нісолдипін).

Більшість антибіотиків бета-лактамного типу, а також ацекловір, каптоприл, еналаприл, неоміцин, включені в третю групу БКС. Не дивлячись на те, що препарати досить швидко розчиняються, низька швидкість абсорбції обмежує проникнення в кровотік.

Для четвертого класу характерні низька проникність, низька розчинність. До цього класу відноситься близько 10% що випускаються і ЛР, що розробляються (фуросемід, тобраміцин, цифуроксим, антигельмінтні препарати - альбендазол, карбендазим, рослинні флавоноїди - рутин, кверцетин).

З цього виходить, що підвищення розчинності і швидкості розчинення ЛР сприяє вивільненню його з ЛФ, проходженню через біологічні мембрани і всмоктуванню. У зв'язку з цим для ЛР II і IV класів в технологічному аспекті є необхідним підвищення їх розчинності [26, 29].

1.3. Поняття твердої дисперсії, їх класифікація і методи отримання

Різні методи, такі як солеутворення, комплексоутворення з циклодекстринами, солюбілізація ЛР в розчиннику, зменшення розміру часток, використовуються для поліпшення властивостей розчинення погано розчинних у воді ЛР, але для кожного з їх існують свої обмеження.

З метою підвищення БД малорозчинних у воді ЛР і подолання труднощів інших методів підвищення розчинності, уперше в 1961 році японські фармацевти Sekiguchi (Секігучі) і Obi (Обі) запропонували метод введення ЛР в ТД, або тверді дисперсні системи.

Термін ТД відноситься до групи твердих систем, що складаються з щонайменше двох різних компонентів : гідрофільної матриці (полімеру) і гідрофобного ЛР. Матриця може бути або кристалічною, або аморфною. ЛР може диспергувати на молекулярному рівні у вигляді аморфних або кристалічних часток. Таким чином, можна виділити шість типів ТД по молекулярному розташуванню молекул в ТД (таблиця 1.3)

Таблиця 1.3

Класифікація твердих дисперсій

Тип ТД	Структура матриксу полімеру*	Структура ЛР**	Примітка (пояснення)	Кіл-ть фаз свободи
I. Евтектичні	К	К	Перший тип вивчених ТД	2
II. Аморфне осадження в кристалічному матриксі полімеру	К	А	Що рідко зустрічаються	2
III. Тверді розчини				
Безперервні тверді розчини	К	М	ЛР і полімер змішуються в усіх співвідношеннях	1
Переривчасті тверді розчини	К	М	ЛР і полімер частково змішуються, ЛР є таким, що молекулярно диспергує	2
Заміщаючі тверді розчини	К	М	Діаметр молекул розчиненої речовини відрізняється менш ніж на 15% від діаметру пір полімеру (розчинника)	1 чи 2
Проміжні тверді розчини	К	М	Діаметр молекул розчиненої речовини відрізняється менш ніж на 75% від діаметру пір полімеру (розчинника). Зазвичай мають обмежену розчинність, переривчасті.	2
IV. Склеяна суспензія	А	К	Розмір часток ЛР (дисперсної фази) залежить від швидкості охолодження або випару ТД. Після кристалізації ЛР в аморфному матриксі полімеру	2
V. Склеяна суспензія	А	А	Розмір часток ЛР (дисперсної фази) залежить від швидкості охолодження або випару ТД. Багато ТД відносяться до цього типу	2
VI. Склеяний розчин	А	М	Потрібно змішування або утворення комплексу ЛР і полімеру при швидкому охолодженні або випару під час отримання.	1

*- А-структура матриксу полімеру в аморфному стані

К- структура матриксу полімеру в кристалічному стані

**- А-диспергована ЛР у вигляді часток аморфних скупчень в матриксі полімеру

К- диспергована ЛР у вигляді часток кристалічних скупчень в матриксі полімеру

М- молекулярно диспергована ЛР в матриксі полімеру

Основні переваги ТД полягають в наступному:

- ТД містять частки з меншим розміром: молекулярні дисперсії, як ТД, є інертним полімером, в якому ЛР молекулярно дисперговані, як в середовищі для розчинення. В результаті утворюється велика площа поверхні, що призводить до збільшення швидкості розчинення і подальшого поліпшення БД погано розчинних у воді ЛР.

- ТД містять частки з поліпшеною змочуваністю, оскільки підвищення розчинності пов'язане з поліпшенням його змочуваності.

- ТД містять частки з вищою мірою пористості. Збільшення пористості також залежить від властивостей полімеру. Пористіші за природою частки сприяють вищій швидкості розчинення.

- ЛР в ТД можуть переходити з кристалічного стану в аморфний: погано розчинні у воді кристалічні ЛР в аморфному стані, як правило, мають вищу міру розчинності.

- ЛР в його аморфному стані показує вище вивільнення, оскільки не потрібно енергію для руйнування кристалічної решітки в процесі розчинення.

Основні недоліки ТД пов'язані з їх нестабільністю. З часом в процесі старіння можуть відбуватися наступні процеси: поглинання вологи, розподіл фаз, ріст кристалів або перехід від метастабільної кристалічної форми в стабільну форму, що призводить до погіршення розчинності ЛР. Обмеження у разі виробництва в промисловому масштабі можливі із-за досить трудомістких і дорогих методів пробопідготовки, труднощів в розробці нових ЛФ, пов'язаних з особливостями фізико-хімічних властивостей як полімерів, так і самого ЛР [8, 10].

Методи отримання твердих дисперсій

Існує декілька методів отримання систем ЛР-полімер. Підходи до них визначаються заданою метою, збільшенням швидкості розчинення, оптимізацією вивільнення ЛР з ЛФ, поліпшенням розчинності малорозчинних ЛР і, як наслідок, поліпшенням їх БД, підвищенням стабільності і поліпшенням органолептичних властивостей ЛП і так далі.

Метод видалення розчинника (метод випарювання)

Японські учені Татибана і Накамура були дослідниками, які в першу чергу використовували метод видалення розчинника для отримання ТД. Бета-каротин і полімер ПВП вони розчиняли в загальному розчиннику (хлороформ) і випаровували розчинник з утворенням ТД. Метод видалення розчинника включає два етапи: приготування розчину, що містить полімер і ЛР, і видалення розчинника під вакуумом, що призводить до утворення ТД. Природа використовуваного розчинника, швидкість і температура випару розчинника є вирішальними чинниками, які можуть вплинути на ТД, що сформувалася. Однією з основних переваг цього методу є те, що термічне розкладання речовин може бути відвернене, оскільки потрібна досить низька температура для випару органічного розчинника. Недоліки цього методу полягають в деякій трудності у виборі загального розчинника для ЛР і полімеру. Видалення розчинника з бінарної системи може бути досить тривалим процесом [3, 4, 7]. Були проведені дослідження по вивченню ТД карбамазепіна, ібупрофена, глібенкламіду, німесуліді за допомогою методу видалення розчинника. Ці дані дозволяють припустити, що цей метод може бути з успіхом використаний для поліпшення розчинності і стабільності погано розчинних у воді ЛР.

Метод спільного плавлення з допоміжними речовинами

Метод плавлення зазвичай застосовується тоді, коли початкові речовини є кристалічними. Метод спільного плавлення уперше був запропонований Секигухі і Обі в 1961 році. Він був наступним процесом: ЛР було розплавлене в матриці полімеру, а після охолодження сухої маси її змішували і просіювали з отриманням порошку. Отримували ТД сульфатіазолу з використанням різних поліме-

рів з утворенням розплаву суміші різних полімерів і ЛР. Охолодження розплаву ЛР:полімер відбувається на крижаній бані при безперервному перемішуванні до утворення сухої маси. У 2010 році були проведені дослідження по отриманню ТД ацеклофенаку з різними гідрофільними полімерами (сечовиною, манітолом, ПВП) в різних співвідношеннях - 1:0, 5, 1:1 і 1:2 по масі, за допомогою методу спільного плавлення з метою поліпшення міри і швидкості розчинення ацеклофенаку. Особлива перевага цих полімерів для отримання ТД полягає в їх хорошій розчинності в різних органічних розчинниках. Температура плавлення бінарної системи залежить від її складу, тобто масової долі ЛР в системі ЛР:полімер. При правильному поєднанні ЛР і полімеру температура плавлення подвійної системи може бути значно нижче, ніж температури плавлення двох компонентів окремо. У таких умовах цей метод плавлення може бути використаний для отримання ТД, навіть якщо чисте ЛР може розпадатися поблизу температури його плавлення. Основні переваги цього методу полягають в простоті і економічності. Крім того, плавлення під вакуумом або шаром інертного такого газу, як азот, може бути використане для запобігання окисленню ЛР або полімеру. Часто використовуваний метод плавлення має серйозні обмеження. Основним недоліком є те, що він застосовується тільки тоді, коли ЛР і полімер сумісні і коли вони добре змішуються при температурі нагріву. Якщо ЛР і полімер є несумісними, в нагрітій суміші можна спостерігати утворення суспензії, що призводить до утворення неоднорідної ТД. Ця проблема може бути відвернена за допомогою ПАР. Багато ЛР, ЛП і полімери мають властивість втрати хімічної структури в процесі плавлення при високих температурах.

Метод гарячої екструзії розплаву

Метод гарячої екструзії розплаву, по суті, схожий на метод плавлення за винятком того, що інтенсивне перемішування компонентів здійснюється за допомогою екструдера. Як і метод плавлення, метод екструзії розплаву не використовується у разі чутливих до нагрівання матеріалів.

1.4. Використання полімерів в твердих дисперсіях для поліпшення розчинності і швидкості розчинення різних лікарських препаратів

Одними з найчастіше використовуваних полімерів для отримання ТД є ПЕГ. ПЕГи, або поліетиленоксида, отримані в результаті полімеризації окислу етилену або продуктами поліконденсації етилгліколю із загальною формулою: $\text{H}(\text{OCH}_2\text{-CH}_2)_n\text{-OH}$ [3, 14]. ПЕГи з середньою молекулярною масою до 400 є рідинами при кімнатній температурі, з молекулярною масою 600 - рідина при температурах в діапазоні 17-22°C, при нижчих температурах набуває в'язкої пастоподібної форми, тоді як ПЕГ з середньою молекулярною масою від 800 до 2000 - пластинчасту форму з низькою температурою плавлення. ПЕГи з молекулярною масою вище 3000 є твердими речовинами у вигляді пластиків або порошкоподібної маси. Твердість ПЕГів збільшується з ростом молекулярної маси, проте діапазон плавлення досягає максимального значення близько 60°C. Найбільш важливою властивістю усіх ПЕГів є їх розчинність у воді, що робить їх широко використовуваними в різних технологіях. Рідкі ПЕГи з молекулярною масою близько 600 змішуються з водою у будь-яких співвідношеннях, при цьому навіть тверді ПЕГи мають хорошу розчинність у воді. Розчинність і в'язкість розчинів не залежить від присутності електролітів, оскільки ПЕГи є неіоногенними речовинами, досить розчинними в жорсткій воді або в інших водних розчинах різних солей. Деякі речовини вступають в реакцію з ПЕГами з утворенням осадів, наприклад, фенол, крезол, резорцин, саліцилова кислота, танін, йодид калію, тетраїодовісмутіві кислоти або хлорид ртуті. Іншою дуже важливою властивістю є його розчинювальна здатність для погано розчинних у воді речовин. Ця дія може сприяти освіті свого роду комплексу між ПЕГами і активною речовиною. ПЕГи мають токсикологічну безпеку відносно гострої і хронічної пероральної токсичності, ембріотоксичної і шкірної токсичності. Тому вони використовуються впродовж багатьох років в косметиці, продуктах харчування і фармацевтичній промисловості і зареєстровані в усіх відповідних фармакопях.

Тверді ПЕГи не розчинні в рідких ПЕГах. Змішуючи тверді ПЕГи з рідкими ПЕГами можна отримати білі пастоподібні мазі з хорошими властивостями

розчинення. Тверді ПЕГи використовуються в основах для супозиторіїв. Активні речовини можуть розчинятися в ПЕГах і сприяти підвищенню БД. При виготовленні супозиторіїв з використанням ПЕГ вони сприяють легкому відділенню від прес-форми, підвищенню стабільності. Бажану міцність можна регулювати шляхом вибору молекулярної маси і відповідного співвідношення різних по масі ПЕГів. Наприклад, поєднання 25% -го ПЕГ-1000 і 75% -го ПЕГ-1500 дає дуже м'які маси, 25% -го ПЕГ-4000 З і 75% -го ПЕГ-6000 S дасть твердіші [4, 16, 31].

Виробництво таблеток вимагає використання численних наповнювачів з різними функціями, деякі з яких можуть бути носіями, солюбілізаторами і речовинами, що покращують абсорбцію для активних речовин, як правило, оброблених у вигляді розплаву (гранулювання з розплаву), звичайно, лише в тих випадках, коли активні речовини витримують нагрів приблизно до 70°C. Вони можуть також виступати змащувальними матеріалами і зв'язуючими в процесі виробництва таблеток. Відносно низька температура плавлення сприяє техніці спікання або стискування. В той же час, ПЕГ має ефект пластифікації, який полегшує формування маси таблетки в процесі пресування, але може протидіяти нанесенню покриття [20, 25].

ПВП є полімерними похідним піролідону різних молекулярних мас, які широко використовуються для отримання ТД. На вигляд ПВП є білим або злегка жовтуватим порошком із слабким специфічним запахом : гігроскопічний, легко розчинний у воді, етанолі, хлороформі і багатьох органічних розчинниках; практично не розчинний в ефірі, аліфатичних і циклічних вуглеводнях. Для водного розчину ПВП характерна слабокисла реакція ($\text{pH} \approx 5$), відносна в'язкість, при випарі розчинника утворюється плівка.

ПВП під торговою маркою «Колідон» знаходить широке застосування в технології твердих лікарських форм в якості зв'язуючої речовини (у таких марках, як Колідон 25, Коллідон 30, Коллідон 90 F), що підвищує розчинність і стабілізацію (Колідон 12 PF, Колідон 17 PF), у вигляді сополімера з вінілацетатом (Кополівідон) входить до складу плівкових покриттів для таблеток і капсул. Фізична суміш полімерів Колідона SR, полівінілацетату і повідону використовується-

ся в таблеткаї і гранулах в якості засобу, контролюючого вивільнення діючої речовини. В якості універсального допоміжного засобу «Лудипрес», що складається з суміші моногідрата лактози і двох полімерів Колідону 30 і Колідону CL, може використовуватися і як наповнювач, і як зв'язуючий засіб, а також з метою поліпшення сипучості технологічного матеріалу і розпадання таблеток [1, 2, 8, 12].

Різні ЛП, у тому числі і ЛР групи НПЗЗ, вимагають модифікації різних біофармацевтичних властивостей по підвищенню розчинності (ацеклофенак, ацетамінофен, ібупрофен), швидкості розчинення (парацетамол).

Парацетамол відноситься до 3-го класу по біофармацевтичній класифікації ЛР, для якого характерна висока розчинність, низька проникність.

Ібупрофен - до 2-го класу з низькою розчинністю і високою проникністю, його БД обмежена швидкістю розчинення. Обидві ЛР використовуються в терапевтичній практиці як болезаспокійливі.

Додавання співрозчинників також є одним з методів підвищення розчинності. Згідно із загальним правилом, вища концентрація співрозчинників більше підвищує розчинність погано розчинних ЛР. Із-за токсичності і значної вартості концентрація співрозчинників підтримується в досить низькій концентрації, складає не менше 50% за об'ємом від складу рідкої суміші ЛР. У цій роботі ПЕГ використовується для підвищення розчинності ібупрофена і парацетамола. ПЕГ може бути використана в якості солюбілізуючого агента в отриманні рідких ЛР і розчинення, що підвищує швидкість. Одна з моделей, що вивчаються в цій статті, - модель Джойбан-Акрі - є однією з універсальних, забезпечує точний математичний опис того, як розчинність розчиненої речовини залежить від температури і складу розчинника.

У цих роботах представлені дані розчинності парацетамолу і ібупрофену у бінарних сумішах ПЕГ-етанол, ПЕГ-вода або потрібних сумішах (ПЕГ-етанол-вода) при 25°C. В представлених даних відбита база даних розчинності ЛР в сумішах вода-співрозчинник, яка може бути використана в дослідженнях по солюбілізації ЛР і отриманні желатинових капсул. Були знайдені константи моделі

для бінарних і потрійних сумішей розчинників. Ці константи можуть бути використані для прогнозування розчинності ЛР в різних композиціях розчинників і при різних температурах із застосуванням даних розчинності в самих розчинниках. Модель забезпечує точні прогнози у присутності співрозчинників у водному розчині або комбінації двох співрозчинників.

У іншій статті по ТД ібупрофену метою дослідження було отримання характеристик ТД НПЗЗ ібупрофену з такими носіями, як гідроксипропілметилцелюлозою і гідроксипропілцелюлозою, цукровою пудрою, декстрозою, манітолом і лактозою з метою поліпшення властивостей його розчинення. ТД були отримані методом спільного плавлення. Оцінка властивостей дисперсій проводилася на основі дослідження розчинення. Найкраще вивільнення ібупрофену було відмічене з ТД з використанням в якості носіїв цукрової пудри в співвідношенні 1:4 – 97,23%, з декстрозою в такому ж співвідношенні – 96,78%. Як видно з отриманих даних, найбільш висока концентрація полімеру давала найбільш швидке вивільнення препарату.

За результатами ряду досліджень, присвячених вивченню НПЗЗ, можна зробити висновок, що для підвищення біофармацевтичних характеристик ЛП, ЛР групи НПЗЗ, що містять, можуть з успіхом застосовуватися ТД.

Висновки до розділу 1

За вивченими даними патентів і літератури не було виявлено інформації про отримання і вивчення ЛФ (капсул і таблеток) з ТД ібупрофен:полімер з метою підвищення його БД.

Таким чином, нам видається досить перспективним підвищення розчинності ібупрофену у воді методом ТД з метою подальшої розробки на їх основі таблеток і капсул, що містять в якості ДР ефективну ЛР, - ібупрофен, призначене для вживання з метою лікування запальних захворювань.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

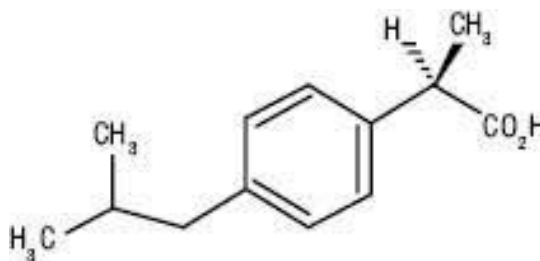
2.1.1. Діюча речовина.

На підставі проведених досліджень, скринінгу літератури і експериментальних даних з ряду ЛР групи НПЗЗ в якості об'єкту для вивчення був відібраний ібупрофен (тут і далі по тексту мається на увазі кислотна форма речовини).

Вибраний об'єкт відповідає вимогам, перерахованим в завданнях дослідження :

- наявність для цього ЛР твердих ЛФ,
- мала розчинність у воді,
- являється похідним пропіонової кислоти.

ІБУПРОФЕН – (Ibuprofenum), (2RS)-2-[4-(2-Метилпропіл)феніл] кислота пропіону. Лікарський засіб, не стероїдний протизапальний препарат з групи похідних пропіонової кислоти.



Синтетичного походження білий або не зовсім білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, добре розчинний в органічних розчинниках (етанолі, ацетоні, ефірі, метанолі; хлористому метилені), розчинний у розбавлених розчинах гідроксидів лужних металів і карбонатів. Є рацемічною сумішшю R — і S- енантіомерів. Тпл =75–78 °С; рКа 4,4; 5,2. УФ-спектр: λ_{max} =265 нм (=18,5); ІЧ-спектр, см⁻¹: 1721, 1232, 779, 1185, 870 см⁻¹ (в KBr). Зберігають у щільно закупореному контейнері, в захищеному від світла місці.

2.1.2. Полімери - носії твердих дисперсій

В якості полімерів-носіїв для виготовлення ТД використовували ПЕГ, MERCK (Німеччина), ПВП, SIGMA - ALDRICH (США).

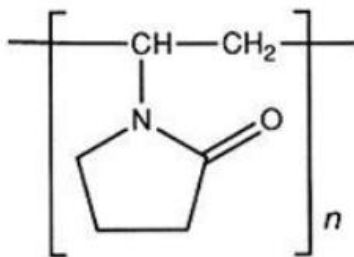
1) Поліетиленгліколі-1500, - 3000 (ВР 2004, Ph. Eur. 2011).

Polyethyleneglycol (PEG), MERCK (Німеччина).

$\text{HOCH}_2 - (\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_n - \text{CH}_2\text{OH}$, де $n \approx 33-68$ (залежно від молекулярної маси полімеру).

ПЕГи з молекулярною масою 1500-3000 є твердими речовинами без смаку і запаху, вільно розчинні у воді, у багатьох органічних розчинниках, у тому числі аліфатичному кетоні і спиртах, хлороформі, простих гліколевих ефірах; не розчинні в діетиловому і петролійному ефірі. Не стійкі до дії високих температур, температура плавлення складає $65-72^\circ\text{C}$.

2) Полівінілпіролідон-10000 г/міль (Ph. Eur. 2011).



Polyvinylpyrrolidone - 10000 (PVP), SIGMA - ALDRICH (США).

Порошок білого, або білого із злегка жовтуватим відтінком кольору, з слабким специфічним запахом. Гігроскопічний. Легко розчинимо у воді, спирті 96%, метанолі, хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

2.1.3. Допоміжні речовини

Для надання ЛФ необхідних технологічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей використовуються ДР. Допоміжні речовини повинні відповідати ряду вимог : бути фармакологічно індиферентними, необхідної хімічної чистоти, ефективними, стабільними відносно фізичних показників [1, 2, 8, 13, 29].

При отриманні і дослідженні ТД, розробці аналізу і складу таблеток і кап-

сул ібупрофену були використовували наступні ДР і розчинники, що дозволені до медичного застосування і відповідають вимозі відповідних нормативних документів (таблиця. 2.1).

Таблиця 2.1

Допоміжні речовини і реактиви, використовувані в роботі

Найменування	НД
Лактоза	USP - NF 2013, BP 2015, JP 16th
Крохмаль	USP - NF 2013, Ph. Eur. 8th
Мікрокристалічна целюлоза-101	USP - NF 2013, Ph. Eur. 8th
Колідон 90F	Ph. Eur. 8th, USP 2013, JP 16th
Повідон XL	USP 2013
Поліетиленгліколь 1500	ТУ 2481-008-71150986-2006, Ph. Eur. 8th
Магнію стеарат	ТУ 2634-003-48602470-99, Ph. Eur. 8th
Аеросилів 300	Ph. Eur. 8th, JP 16th
Натрію фосфат	ГОСТ 9337-74 ОФС 42-0070-07
Спирт етиловий 95%	ФСП 42-8352-06, ГОСТ Р 51723-2001, ОФС 42-0070-07, Ph. Eur. 2011
Хлористоводнева кислота х.ч.	ОФС 42-0070-07, ГОСТ 3118-77, BP 2004, Ph. Eur. 2011
Вода очищена	BP 2004, Ph. Eur. 2005

2.2 Методи досліджень

2.2.1. Технологія твердих дисперсій

У роботі проведений скринінг ТД ібупрофену з різними полімерами носіями: ПЕГ і ПВП. Вибір технології виготовлення ТД заснований на фізико-хімічних властивостях ЛР і полімерів. Ібупрофен і ПЕГ - термостабільні, ПВП - термолабільний, тому для приготування ТД з цими речовинами використовували як метод видалення розчинника, так і метод спільного плавлення на водяній бані при температурі 100°C. З урахуванням вищевикладеного, зразки ТД з ПЕГ

готували методами видалення розчинника і спільного плавлення, а ТД з ПВП - методом видалення розчинника. В якості загального розчинника при приготуванні ТД використовувався спирт етиловий. Метод «видалення розчинника» полягає в тому, що розраховані кількості ЛР і ПВП або ПЕГ розчиняли в етанолі, потім розчинник випаровували під вакуумом на водяній лазні. Метод «спільного плавлення» полягає в тому, що розраховані кількості ЛР і ПЕГ сплавляли в термостаті при температурі $100 \pm 2^\circ\text{C}$. Далі сплаву дозволяли застигнути при кімнатній температурі. Фізичні суміші (ФС) ібупрофену і ПЕГ готувалися спільним подрібненням компонентів в аптечній ступці впродовж однієї хвилини.

2.2.2. Вивчення і порівняння розчинності і кінетики процесу розчинення лікарських речовин у вигляді субстанції і у складі твердих дисперсій.

Вивчення кінетики розчинення ібупрофену і його ТД проводили за допомогою магнітної мішалки MSH basic (ІКА, Німеччина). На вигляд ТД ібупрофену з ПВП є схильним до злипання білим аморфним порошком; ТД з ПЕГ - в'язку, липку масу. Навішування зразків (таблиця. 3.1) розчиняли в 150 мл води очищеної при перемішуванні (швидкість оборотів мішалки 200 оборотів за хв.). Маси навішувань вибрані з метою отримання насиченого розчину ЛР при розчиненні цього зразка, з урахуванням його розчинності у присутності полімеру. Температура досвіду - $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Для дослідження повноти розчинення відбирали по 5 мл розчину через інтервали часу в 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 хв і проводили заповнення середовища водою очищеною необхідного об'єму в 150 мл. Відібрані проби фільтрували через шприцеві насадки Minisart 0,45 мкм. Концентрації проб перед виміром при необхідності розводили водою очищеною, вимірювали оптичну щільність розчину ЛР при відповідній довжині хвилі [28, 29, 30].

2.2.3. Мікрокристалоскопічний аналіз

У роботі використовували цифровий мікроскоп STL - BL 900 («QIDDYCOME»). Ібупрофен досліджували у вигляді початкової субстанції і пі-

сля перекристалізації з етанольного розчину в цілях оптимального порівняння з картиною ТД, також отриманою після видалення розчинника. Порошок немікроскопованої субстанції ібупрофену наносили на предметне скло у вазеліновому маслі і мікроскопували. У разі перекристалізованого ібупрофену на предметне скло наносили краплю етанольного розчину ЛР і мікроскопували після видалення розчинника. Аналогічно були вивчені носії ТД - на предметне скло наносили краплю етанольного розчину відповідного полімеру. У разі ТД ібупрофену з ПЕГ і ПВП (метод видалення розчинника) на предметне скло наносили краплю розчину ЛР і полімеру (у відповідних пропорціях) в загальному розчиннику (етиловому спирті) і мікроскопували після видалення розчинника. Досліджені мікрокристалічні зразки представлені на рис 2.1.

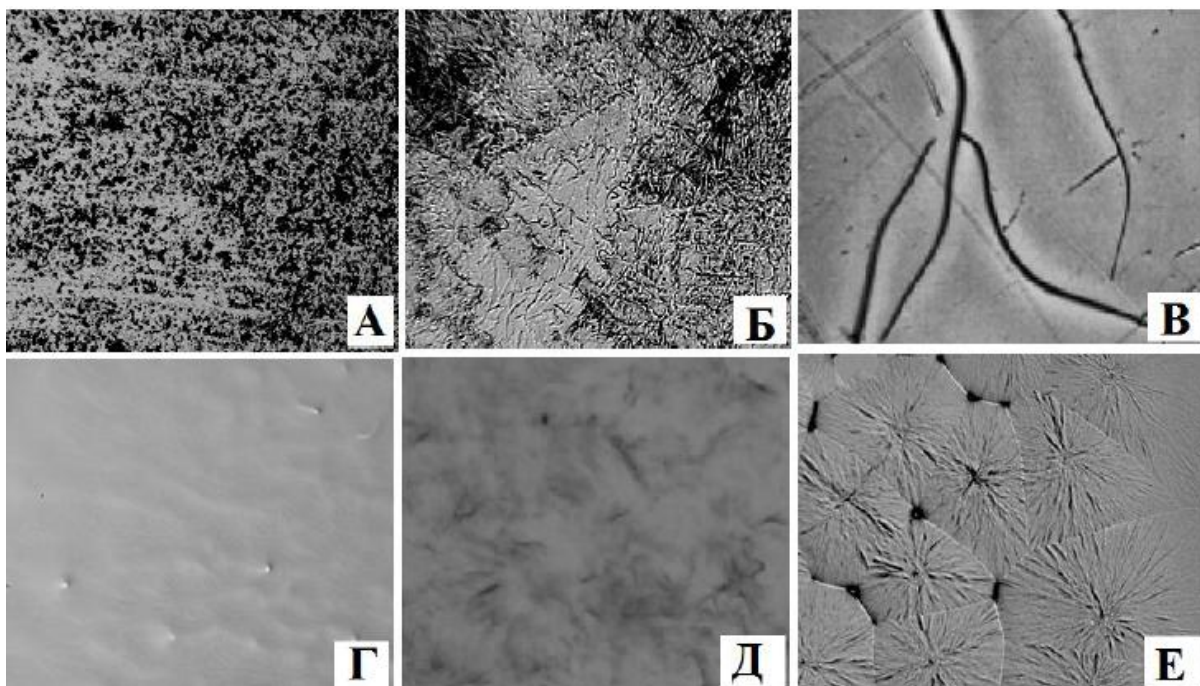


Рисунок 2.1. Результати мікрокристалоскопії :

А - субстанція Ібупрофену,

Б - рекристалізована субстанція Ібупрофену,

В - ПВП,

Г- ТД (Ібупрофен: ПВП) 1:2 (по масі), випарювання 100°C,

Д - ПЕГ-1500;

Е - ТД (Ібупрофен: ПЕГ-1500), 1:2 (по масі) випарювання 100°C.

РОЗДІЛ 3.

3.1. Вивчення впливу твердих дисперсій на характер вивільнення і розчинність ібупрофену

По отриманих результатах було встановлено (дані представлені в таблиці 3,1 і на рис. 3.1-3.6), що ТД в усіх випадках підвищують швидкість розчинення і розчинність ібупрофену порівняно з ЛР-субстанцією. Для різних ТД підвищення розрізняється за силою і характером і залежить від наступних чинників:

- 1) природи полімеру-носія ТД;
- 2) технології отримання системи ЛР-носіїв;
- 3) співвідношення ЛР:полімер.

Підвищення розчинності визначалося відношенням концентрації насиченого розчину при розчиненні ТД, до концентрації насиченого розчину, отриманого при розчиненні субстанції ЛР на момент часу 60 хвилин, а підвищення швидкості розчинення визначалося, як відношення зміни концентрації розчину при розчиненні ТД до зміни концентрації розчину, отриманого при розчиненні субстанції ЛР через однакові інтервали часу від початку розчинення. Було встановлено, що АФІ- ібупрофен у воді розчиняється повільно. Найбільша концентрація в розчині спостерігається в перші 10-15 хвилин і складає $5,700-6,200 \times 10^{-3}$ г/мл. На момент часу 15-20 хвилин спостерігається перенасичення розчину, на момент 20 хвилин концентрація в розчині субстанції досягає максимального значення $6,230 \times 10^{-3}$ г/мл і далі упродовж експерименту не змінюється.

Таблиця 3.1

Зміна концентрації розчинів ібупрофену та його твердих дисперсій за часом

Зразок	Маса зразка ЛР: полімер* (г)	Концентрація ЛР в розчині зразка: $C_{сер} \pm \Delta C (x10 \text{ г/мл})$ від початку розчинення (n=6)								Відносна похибка (%)
		5 хв	10 хв	15 хв	20 хв	30 хв	40 хв	50 хв	60 хв	
Ібупрофен субстанція	1,000	4,53±0,41	5,57±0,43	6,32±0,40	6,35±0,420	6,39±0,405	6,39±0,240	6,39±0,220	6,39±0,140	5,75
ТД ібупрофен: ПВП (1:2), етанол водяна баня 100°C	2,000: 4,000	11,80±0,896	11,75±0,857	11,70±0,833	11,64±0,702	11,29±0,441	10,75±0,344	10,48±0,281	9,830±0,158	5,00
ТД ібупрофен: ПВП (1:1), етанол водяна баня 100°C	2,000: 2,000	8,280±0,792	11,80±0,860	12,05±0,745	12,34±0,656	12,22±0,537	10,30±0,343	1,08±0,271	9,99±0,189	4,98
ТД ібупрофен: ПВП (1:1), етанол водяна баня 100°C	4,000: 4,000	10,971±0,967	12,80±0,496	13,80±0,896	13,40±0,721	14,136±0,622	15,780±0,555	15,80±0,422	15,87±0,289	5,15
ТД ібупрофен: ПЕГ-1500 (1:1), етанол водяна баня 100°C	3,052: 3,010	4,90±0,401	5,535±0,381	8,223±0,380	11,022±0,605	11,360±0,480	12,055±0,41	14,53±0,341	14,83±0,174	4,54
ТД ібупрофен: ПЕГ-1500 (1:5), етанол водяна баня 100°C	3,000: 15,000	4,28±0,377	5,921±0,410	7,277±0,467	8,235±0,445	8,258±0,366	7,980±0,250	8,000±0,210	8,120±0,105	4,87
ТД ібупрофен: ПЕГ-1500 (1:2), етанол водяна баня 100°C	3,000: 6,000	7,400±0,677	12,00±0,863	14,328±0,937	15,235±0,877	16,362±0,683	17,352±0,583	18,100±0,489	18,320±0,292	4,65
ТД ібупрофен: ПЕГ-1500 (1:2), етанол, водяна баня 100°C	6,000: 12,000	15,700±0,989	28,858±2,150	33,628±2,150	33,605±2,778	32,563±1,375	31,800±1,050	30,600±0,756	30,648±0,428	4,85
ТД ібупрофен: ПЕГ-1500 (1:2), етанол, водяна баня 100°C	9,000: 18,000	48,128±4,212	48,178±3,702	48,560±3,120	48,802±2,650	48,548±2,152	48,975±2,501	49,022±1,222	49,280±0,689	5,01
ТД ібупрофен: ПЕГ-1500 (1:2), етанол, водяна баня 100°C	3,000: 6,000	14,187±1,989	16,370±1,224	17,219±1,111	17,563±0,854	17,852±0,705	18,074±0,502	18,441±0,321	18,342±0,201	5,00
ТД ібупрофен: ПЕГ-1500 (1:2), етанол, водяна баня 100°C	6,000: 12,000	7,729±0,560	10,502±0,557	10,726±0,760	10,167±0,259	9,412±0,542	8,462±0,258	8,564±0,213	7,400±0,150	4,93
Суміш ібупрофен: ПЕГ-1500 (1:2)	9,000: 18,000	45,230±3,980	39,210±2,680	39,895±2,602	32,850±1,771	20,781±0,989	19,673±0,755	18,500±0,465	17,375±0,228	5,02

*-, маса наважки вибрана з урахуванням одержання насиченого розчину ЛР в воді

*- маса наважки вибрана з урахуванням одержання насиченого розчину ЛР в воді

3.2. Вплив природи полімеру на особливості вивільнення і розчинності ібупрофену з твердих дисперсій

За результатами експерименту, представленим в таблиці 3.1 і рис. 3.1-3.6, можна розглядати вплив природи полімеру, використовуваного для приготування ТД, на розчинність і швидкість розчинення ібупрофену. У роботі використовувалися наступні полімери: ПВП, ПЕГ-1500, ПЕГ-3000.

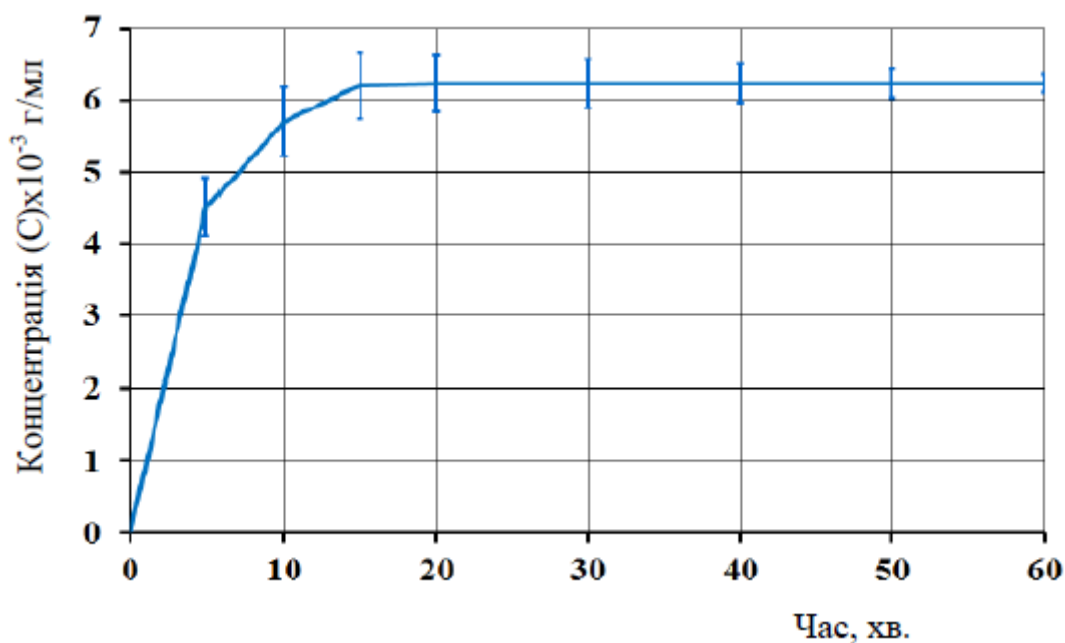


Рисунок 3.1 Зміна концентрації ібупрофену у воді

Отримання ТД з ПЕГ-1500 підвищує розчинність ібупрофену в середньому в 3 рази, а розчинність ібупрофену з ТД з ПВП зростає в порівнянні з початковою субстанцією в 2 рази. На рис. 3.2 видно, що розчинність ЛР з ПВП 1:2 через 60 хвилин збільшилася приблизно в 2 рази, а з ПЕГ-1500 - в 3 рази в порівнянні з початковою субстанцією. Із-за досить швидкого вивільнення ібупрофену з полімерної матриці ПВП в перші 10-15 хвилин від початку розчинення концентрація розчину ТД досягає найвищого значення - $11,607 \times 10^{-3}$ г/мл (у субстанції - $6,230 \times 10^{-3}$ г/мл). Надалі пониження концентрації і знаходження її значення на "плато" пов'язані з кристалізацією ЛР, зовні спостережуваною як помутніння розчину і випадання мікрокристалічного осаду.

Значніше підвищує розчинність ібупрофену отримання твердих дисперсій з

ПЕГ-1500. Для ТД з ПЕГ в співвідношенні 1:2 характерне досить швидке підвищення концентрації і досягнення значення $18,230 \times 10^{-3}$ г/мл на момент 60 хвилин (у субстанції - $6,230 \times 10^{-3}$ г/мл). Для ТД ібупрофен:ПЕГ-3000 ($7,400 \times 10^{-3}$ г/мл) майже не спостерігається підвищення розчинності в порівнянні з ТД ібупрофен:ПЕГ-1500 ($18,230 \times 10^{-3}$ г/мл). Це пов'язано з тим, що вплив ПЕГ в ТД зводиться до прояву двох ефектів, солюбілізуючого і що висолює. У разі підвищення молекулярної маси ПЕГ до 3000 починають переважати процеси висолювання, а не солюбілізації (рис. 3.2).

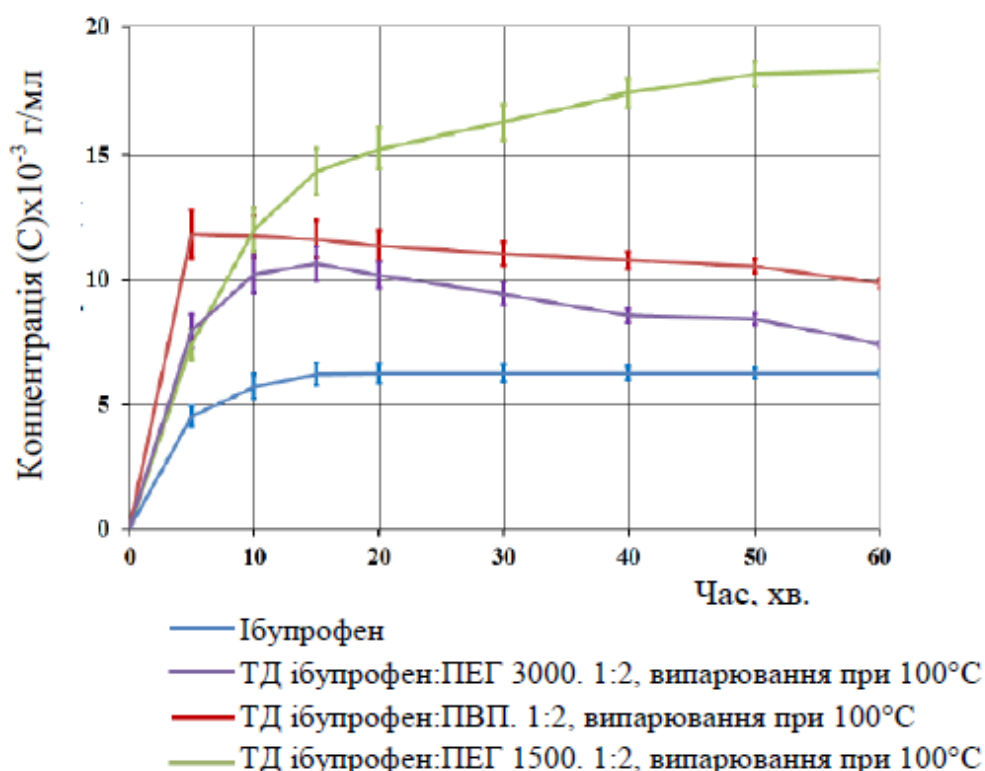


Рисунок 3.2 Вплив ПЕГ та ПВП на розчинність ібупрофену з ТД

3.3. Вплив технології отримання ТД на розчинність ібупрофену

Вивчався також вплив технології отримання ТД на розчинність і швидкість розчинення ібупрофену. ТД з ПЕГ-1500 були отримані методом випарювання, плавлення на водяній бані при температурі $(100 \pm 2)^\circ\text{C}$ і плавлення в сушарній шафі при температурі $(120 \pm 2)^\circ\text{C}$.

Впродовж експерименту у ТД, отриманих різними вищезгаданими методами, спостерігається плавне підвищення концентрації. До моменту часу найбіль-

шого підвищення розчинності (60 хвилин) концентрація в розчині ТД, отримана методом випарювання, складає $49,280 \times 10^{-3}$ г/мл, що в середньому перевищує в 3-4 рази концентрацію в методах плавлення при температурі 100°C - $13,243 \times 10^{-3}$ г/мл, при температурі 120°C - $17,808 \times 10^{-3}$ г/мл (рис. 3.3). Виходячи з отриманих результатів, метод видалення розчинника (метод випарювання) був відібраний для подальшого виготовлення ТД в якості оптимального. При цьому метод плавлення можна використовувати при t до 120°C ; зверху цієї температури ТД забарвлюється в жовтий колір, що може свідчити про втрату ефективності ЛР. Можна відмітити, що відмінність в температурних режимах в методах плавлення особливого впливу на розчинність і швидкість розчинення не робить.

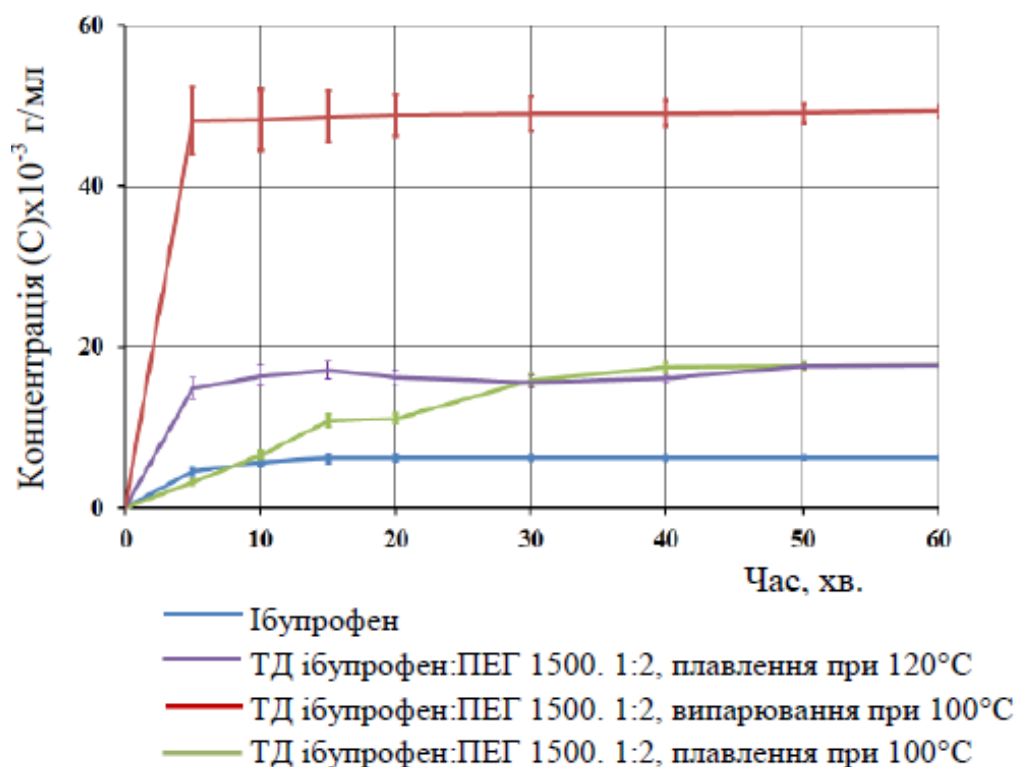


Рисунок 3.3 Вплив технології виготовлення ТД з ПЕГ на розчинність ібупрофену

3.4. Вивчення впливу співвідношення лікарська речовина:полімер на характер вивільнення і розчинності ібупрофену з твердих дисперсій

Для вивчення впливу співвідношення ібупрофен:полімер на розчинність були отримані і вивчені ТД ібупрофену з ПВП в співвідношеннях 1:1, 1:2 і в різ-

них співвідношеннях по масі, з ПЕГ-1500 в співвідношеннях 1:1, 1:2, 1:5 і в різних співвідношеннях по масі.

Використання ПВП-10000 для приготування твердих дисперсій підвищує розчинність ібупрофену в середньому в 2 рази. Відповідно до вищесказаного, концентрація в розчині твердих дисперсій ібупрофен:ПВП 1:1 до 60 хвилин дорівнює $15,877 \times 10^{-3}$ г/мл, а в розчині субстанції - $6,230 \times 10^{-3}$ г/мл. В роботі було досліджено вплив співвідношень ЛР:ПВП на розчинність ібупрофену. З отриманих результатів виходить, що підвищення вмісту ПВП в ТД неактуально, оскільки у разі розчинення ТД ібупрофен:ПВП в співвідношенні по масі 1,8:1, 8 концентрація на момент 60 хвилин складає $9,980 \times 10^{-3}$ г/мл, а у разі ТД ібупрофен:ПВП 1,8:3, 6 - $9,830 \times 10^{-3}$ г/мл. З цього видно, що отримані значення статистично мало відрізняються (таблиця 3.1).

Значніше підвищує розчинність ібупрофену отримання твердих дисперсій з ПЕГ-1500. Виходячи з отриманих цих таблиці 3.1 розчинність ібупрофену з ТД з ПЕГ-1500 зростає в 1,3-7,9 разу залежно від полімеру і його співвідношення в системі ЛР:полімер.

У роботі було вивчено вплив співвідношень ібупрофен:ПЕГ-1500 на підвищення розчинності ЛР, були досліджені ТД із співвідношеннями ібупрофен:ПЕГ-1500 1:1, 1:2, 1:5, отримані в однакових умовах методом видалення розчинника. З отриманих даних виходить, що підвищення вмісту ПЕГ-1500 в 2 рази не призводить до значного підвищення концентрації на момент часу 60 хвилин.

Для співвідношення 1:1 концентрація дорівнює $14,800 \times 10^{-3}$ г/мл, а для співвідношення 1:2 - $18,235 \times 10^{-3}$ г/мл. Таким чином збільшення маси полімеру в 2 рази призводить до збільшення розчинності в 1,2 разу. Подальше підвищення вмісту ПЕГ-1500 збільшує розчинність ЛР всього в 1,3 разу, концентрація ЛР з дисперсії ібупрофен:ПЕГ-1500 в співвідношенні 1:5 до кінця експерименту складає $8,120 \times 10^{-3}$ г/мл (рис.3.4).

Експериментальним шляхом було встановлено, що отримані ТД з ПЕГ-1500 значно збільшують не лише розчинність, але і швидкість розчинення. Швидкість розчинення з ТД з ПЕГ-1500 збільшилася в середньому в 6 разів. При

цьому максимальне підвищення швидкості розчинення спостерігалось у разі ТД з ПЕГ-1500 в співвідношенні 1:2 (9,000:18, 000 по масі) і складало 11 разів.

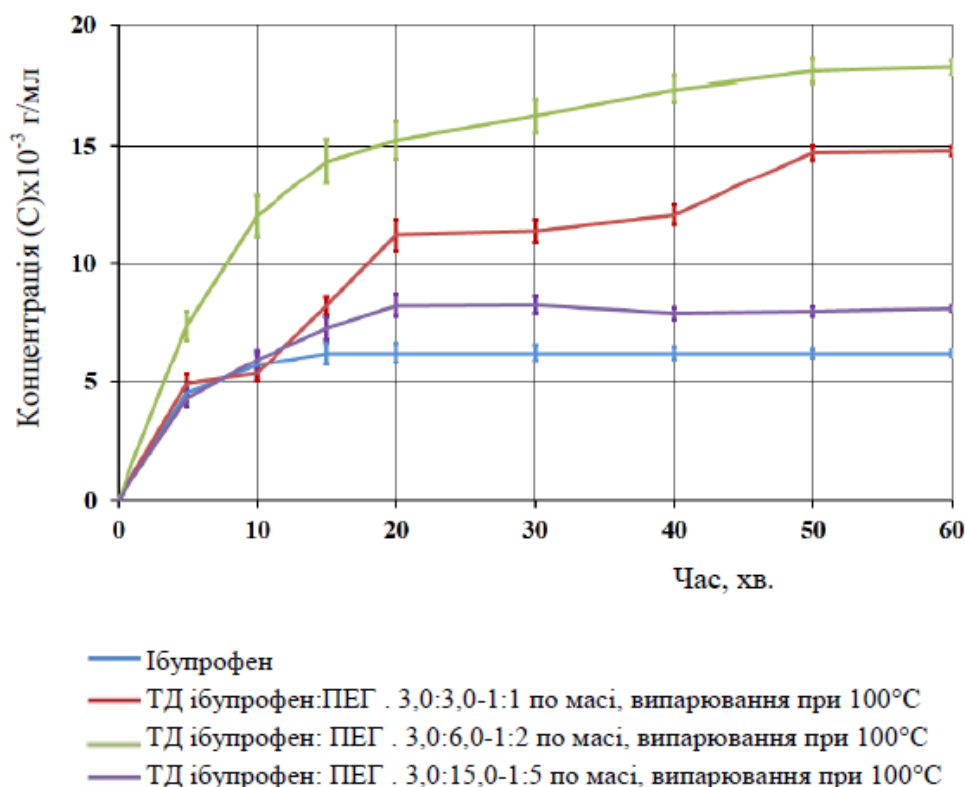


Рисунок 3.4 Вплив вмісту ПЕГ в ТД на розчинність ібупрофену

Концентрація в розчині цієї ТД складала на момент 15 хвилин $48,640 \times 10^{-3}$ г/мл, тоді як в розчині субстанції - $6,200 \times 10^{-3}$ г/мл. Також були вивчені ТД в масовому співвідношенні 3,0:6, 0 і 6,0:12, 0. Для них не було відмічено схожого підвищення швидкості розчинення впродовж 15-20 хвилин, як для ТД в співвідношенні 9,0:18, 0 по масі, а складала по концентрації для ТД ібупрофен:ПЕГ-1500 в співвідношенні 6,0:12, 0 по масі $33,600 \times 10^{-3}$ г/мл, а для ТД ібупрофен:ПЕГ-1500 в співвідношенні 3,0:6, 0 по масі - $12,000 \times 10^{-3}$ г/мл (рис. 3.5).

З рис. 3.5 видно, що в отриманих дисперсіях ібупрофен:ПЕГ-1500 в співвідношенні 1:2 і в різних співвідношеннях по масі на розчинність субстанції впливає не лише співвідношення ЛР:полімер, але ще і загальна маса ібупрофену в дисперсіях. Отримані дані показали, що чим більше було узятو ібупрофену, тим інтенсивніше відбувалося насичення розчину, при цьому просто підвищення навішування ПЕГ-1500 не призводило до аналогічного підвищення швидкості

розчинення і розчинності ібупрофену.

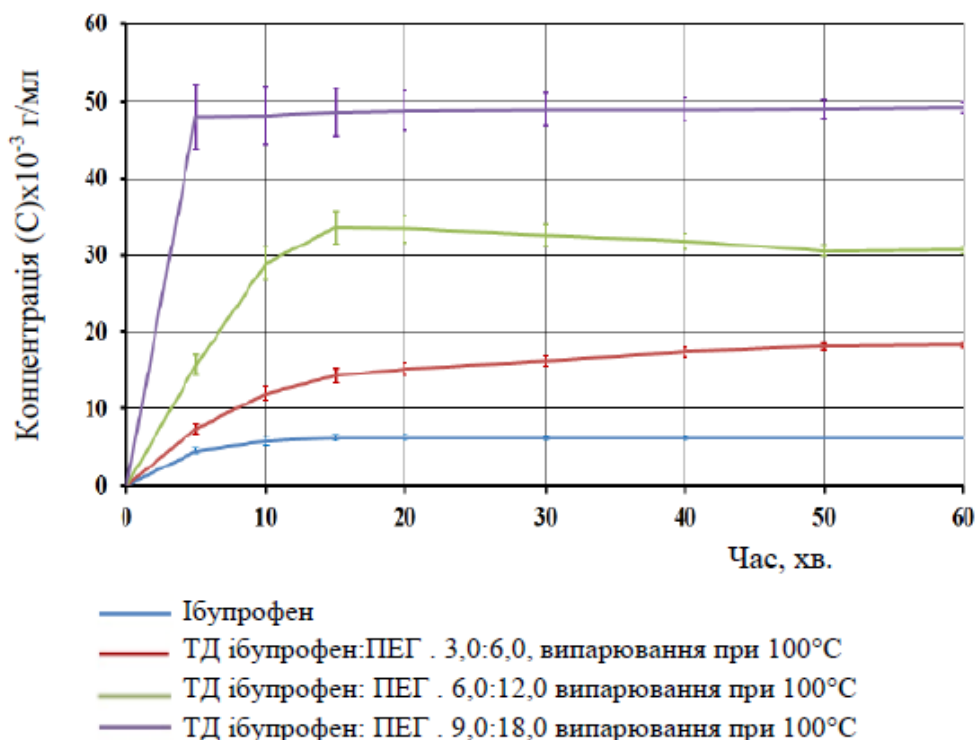


Рисунок 3.5 Зміна концентрацій розчинів ібупрофену та його ТД з ПЕГ у співвідношенні 1:2 (по масі)

3.5. Вивчення вивільнення ібупрофену з суміші з ПЕГ-1500

У цій роботі було також вироблено порівняння розчинності ібупрофену з ТД і з суміші з ПЕГ.

Як видно з рис. 3.6 в перші 5 хвилин від початку експерименту концентрація розчину даної АФІ досягає $45,232 \pm 3,935 \times 10^{-3}$ г/мл, що в 11 разів більше, ніж в розчині субстанції ЛР на відповідний момент часу. Різниця в концентраціях на момент часу 5 хвилин при розчиненні суміші з ПЕГ ($45,232 \pm 3,935 \times 10^{-3}$ г/мл) і ТД ібупрофен:ПЕГ, отримана методом видалення розчинника ($48,128 \pm 4,187 \times 10^{-3}$ г/мл), статистично є недостовірною. Оскільки в початковий момент розчинення концентрація залежить від ряду важко контрольованих чинників, зокрема, від розподілу зразка, що вивчається, в об'ємі колби (ТД - в'язка липка маса, що нерівномірно вистилає поверхню колби), а суміш є порошком неоднорідній дисперсності, схильний до злипання із-за в'язкої консистенції ПЕГ. Зважаючи на це за

перші 5 хвилин спостерігається найбільше середньоквадратичне відхилення від середнього значення концентрації - 9%; для ТД - $48,128 \pm 4,332 \times 10^{-3}$ г/мл, а для суміші з ПЕГ - $45,232 \pm 4,429 \times 10^{-3}$ г/мл. Статистична обробка результатів свідчить про зниження погрішності для пізніших інтервалів часу до 1% на момент 60 хвилин, тобто середня погрішність значень концентрацій експерименту не більше 6,0%.

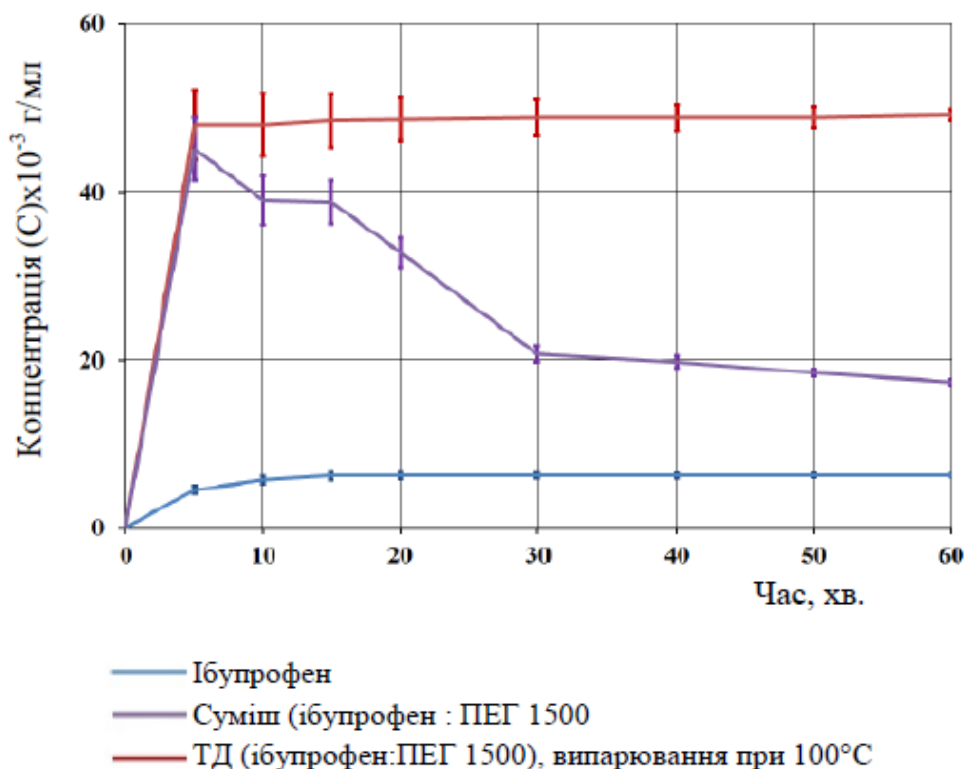


Рисунок 3.6 Зміна концентрацій розчинів ібупрофену та його ТД з ПЕГ

Різницю в середніх значеннях ТД і суміші з ПЕГ ($48,128 \pm 4,187 \times 10^{-3}$ г/мл і $45,232 \pm 4,429 \times 10^{-3}$ г/мл, відповідно) можна пояснити тим, що у момент часу 5 хвилин порошок суміші контактує з водою інтенсивніше, ніж гомогенний шар ТД. Відносно високе значення концентрацій в обох випадках можна пояснити для суміші солюбілізуючою дією ПЕГ, а для ТД - вивільненням ЛР з матриці полімеру в колоїдно-дисперсному вигляді. Проте у разі ТД концентрація ЛР далі стабілізується, імовірно, за рахунок колоїдного захисту полімером і далі плавно підвищується до $49,280 \pm 0,640 \times 10^{-3}$ г/мл (60 хвилин), а у разі суміші, навпаки,

знижується до $17,371 \pm 0,434 \times 10^{-3}$ г/мл (60 хвилин) за рахунок рекристалізації (рис. 3.6).

У зв'язку з цим ПЕГ у вигляді суміші з ЛР не дозволяє добитися так вираженого, стабільного ефекту, як у випадку з ТД. Відповідно до цього підвищення розчинності з ТД на 60 хвилині більше, ніж у субстанції в 8 разів, а з суміші - в 3 рази.

ТД значною мірою підвищують швидкість розчинення і розчинність ЛР, за рахунок того, що ЛР в умовах ТД може втрачати кристалічну структуру ще до контакту з розчинником, і при розчиненні ТД полімерна матриця вивільняє ЛР в молекулярно-дисперсному вигляді. ТД дозволяють отримувати розчини з необхідною концентрацією ЛР, минувши тривалу фазу його дисоціації. На відміну від ТД суміш ЛР з полімерами не призводить до аналогічного підвищення розчинності і швидкості розчинення ЛР.

3.6 Розробка складу і технології виготовлення грануляту, що містить тверду дисперсію ібупрофену

Для створення нової ЛФ необхідно розробити технологію і підібрати оптимальне поєднання ДР з цією ТД з використанням доцільного способу їх отримання. З цією метою були вивчені фізико-хімічні властивості ібупрофену і ПЕГ (розділ 2), вибраного в результаті попередніх досліджень в якості полімеру в ТД і ДР (таблиця 2.1) для отримання твердих ЛФ.

3.6.1. Вибір кількостей ЛВ, полімеру, допоміжних речовин і обґрунтування їх застосування в отриманому грануляті

У отриманому грануляті ЛР ібупрофен використовувався у кількості 0,2 г з розрахунку на ТД і на одну ЛФ. Це дозування існує в ЛП різних виробників : Ібупрофен ПАТ, НВЦ Борщагівський ХФЗ, Ібупрофен «Лекхім» (група фарм. компаній) Nurofen Reckitt Benckiser Healthcare International Limited, Імет Berlin-Chemie AG, Ібупрофен-Дарниця ПрАТ Дарниця, ФФ, Ібупрофен АТ Вітаміни, ІБУПРОФЕН, Софарма (Болгарія), що містять в якості ЛР сольову форму ібупрофену. Було вибрано найменше дозування, тому що підвищення розчинності

припускає її зниження за рахунок збільшення БД.

Вибір в якості полімеру ПЕГ-1500 в співвідношенні 1:2 в ТД ібупрофен:ПЭГ був проведений і підтверджений на етапі вивчення розчинності ібупрофену з ТД. Використання співвідношення 1:1 в ТД ібупрофен:ПЭГ робило менший вплив на збільшення розчинності, а співвідношення 1:5 сприяло збільшенню об'ємів і в'язкості гранулюючої рідини. Подальше отримання грануляту ускладнюється таким, що грудкує, адгезією часток грануляту на стінках устаткування. В результаті отриманий гранулят має низьку плинність, погану пресуємість, низьку силу виштовхування з матриці пресу. Використання в якості полімеру ПЕГ з іншими молекулярними масами, оскільки ПЕГ з нижчою молекулярною вагою близько 800 є рідиною, а результати з ПЕГ вагою 3000 показували нижчу розчинність в порівнянні з ПЕГ-1500 (табл. 3.1).

Підбір ДР здійснювався на підставі надання грануляту і ЛФ (таблеткам і капсулам) необхідних технологічних характеристик з урахуванням способу отримання грануляту.

Для створення грануляту методом гранулювання в псевдозрізженому шарі використовувалися наступні допоміжні речовини: крохмаль, лактоза, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), коллідон 90F, поліпласдон XL, магнію стеарат, аеросил.

В якості наповнювачів в отриманні грануляту використовувалися лактоза (Lactopure), МКЦ 101 (Microcel MC 101), дезинтегрантів - поліпласдон XL, крохмаль, зв'язуючі розчинів - колідон 90F (BASF), 2% розчин ТД (ібупрофен:ПЭГ-1500), антифрикційних речовин - магнію стеарат, аеросил марки 300.

Лактоза (Lactopure), має хорошу сипучість, хорошу змішуваність з ЛР і ДР, має високу стабільність при зберіганні. У прописах часто використовується поєднання лактози і крохмалю Starch 1500 в співвідношенні 7:3. Крохмаль - 1500 марки Colorcon (Англія) може застосовуватися в якості наповнювача, зв'язуючої речовини і дезинтегранта. При поєднанні з такими наповнювачами, як МКЦ, лактоза, гідрофосфат кальцію, таблетки мають низьку стиранисть, хороше розпадання і швидким вивільненням ЛР. Використання МКЦ 101 у кількості 50% від

загальної маси при вологій грануляції покращує сипучість і пресуємість ЛР і ДР. Кількість поліпласдону XL, що виконує роль дезинтегранта, в отриманому грануляті складало 4% від загальної маси грануляту. Цей компонент безпосередньо чинить вплив на розпадання ЛФ завдяки високій пористості, що забезпечує швидке проникнення води в ЛФ з наступним розривом зв'язків, що супроводжуються розпаданням ЛФ.

Колідон 90F марки BASF виконує роль зклеюючого і зв'язуючого агента, як і гранулюючий спиртовий розчин ТД (ібупрофен:ПЕГ-1500). Перевагами використання колідонів є їх легка розчинність у воді і спирті, а також здатність покращувати розчинення і БД ЛР за рахунок утворення водорозчинних комплексів.

За допомогою гранулюючого спиртового розчину ТД (ібупрофен:ПЕГ-1500) порошкоподібний матеріал з ДР перетворюється на гранули, що збільшує зчеплення між частками і забезпечує міцність гранул і таблеток. Використання антифрикційних речовин магнію стеарату і аеросилу сприяють хорошій плинності гранул і перешкоджають прилипанню часток грануляту між собою і до пуансонів машини таблетки. Магнію стеарат полегшує виштовхування таблеток з матриці, чинячи антиадгезійну і протисклеюючу дію. Аеросил марки 300 у кількості 5% від загальної маси виконує роль ковзаючої речовини, а також протидіє негативній дії вологи, що чинить вплив на показник залишкової вологості і наступного зберігання грануляту і ЛФ.

Усе підібрані ДР забезпечують найбільш оптимальне поєднання для отримання грануляту з необхідними технологічними характеристиками.

3.6.2. Вибір способу гранулювання

Спочатку були зроблені спроби таблетування безпосередньо ТД ібупрофен:ПЕГ. Метод прямого пресування цієї ТД для отримання ЛФ є неприйнятним, оскільки ТД ібупрофен:ПЕГ є липкою клейкою масою, яку неможливо перевести в порошкоподібне стану для змішування з іншими ДР. Для отримання грануляту був вибраний метод вологого гранулювання в псевдозрідженому шарі. Переваги грануляції в псевдозрідженому шарі полягає в тому, що утворення і ріст гранул відбувається за рахунок двох фізичних процесів : грудкуванню при змочуванні і

злипання з наступною агломерацією; процеси змішування компонентів, зволоження суміші розчином зклеюючої речовини, грануляція, сушка грануляту, опудрювання протікають в одному апараті. Якість гранул і їх фракційний склад залежать від багатьох чинників. Основними з них є швидкість зрідженого газу, склад і швидкість подачі гранулюючої рідини, температура в шарі.

Одним з критеріїв вибору цього способу отримання грануляту було поліпшення зчеплення між частками шляхом додавання зклеюючого спиртового розчину ТД ібупрофен:ПЕГ до ДР з метою поліпшення плинності і пресуємості отриманого грануляту.

Гранулят, отриманий гранулюванням в псевдозрідженому шарі, відрізняється рядом переваг : гранули мають округлішу форму, мають кращу сипучість, збалансований однорідний фракційний склад, що чинить істотний вплив на процес пресування.

3.6.3. Отримання грануляту із застосуванням у складі гранулюючої рідини спиртового розчину

У складі гранулюючої рідини (ГР) для отримання грануляту використовується гомогенна рідка система, що є спиртовим розчином ТД ібупрофен:ПЕГ, що задовольняє основному напрямку цієї дослідницької роботи - отриманню ТД методом «видалення розчинника» і повному розчиненню компонентів ТД (ібупрофену і ПЕГ) в ГР. Це також сприяє розподілу ДР в ГР і отриманню грануляту з необхідними технологічними характеристиками.

Для цього методу потрібно витрати етилового спирту, що є відповідним для виробництв, оснащених установками для гранулювання і що мають на увазі регенерацію відпрацьованої пари органічних розчинників.

3.6.4. Технологія отримання грануляту

У продуктивний контейнер установки для грануляції BOSCH «Mycrolab» (рис. 3.7) завантажують суміш порошків, що складається з ДР : мікрокристалічної целюлози МКЦ-101 (Microcel MC 101), крохмалю-1500 (Starch 1500), лактози, Колідона 90F (BASF), Поліпласдону XL, заздалегідь подрібнену і таку, що послідовно просіює через сита з діаметром отворів 250 μ і 45 μ , з використанням

машини AS 200 control (Німеччина), що просіює. Фракції часток більше 250 μ і менше 45 μ гранулюванню не піддавалися. Одночасно готували ГР - насичений етанольний розчин компонентів ТД. У етанолі на киплячій водяній бані розчиняли ібупрофен і ПЕГ в співвідношенні 1:2 (по масі) і отримували розчин з концентрацією ЛР - 140 г/л. Потім проводили гранулювання порошків ДР отриманим спиртовим розчином, нагрітим на киплячій водяній бані, виходячи з розрахунку: $(0,5 \pm 0,1)$ мл гранулюючого розчину на 1 г гранульованого порошку. Технологічні параметри гранулювання : температура нагріву - $(30 \pm 1)^\circ\text{C}$, температура в шарі - $(32 \pm 1)^\circ\text{C}$, подача повітря - 35-40 м³/год, тиск розпилення - 1,0 бар, тиск мікроклімату - 0,5 бар, швидкість насоса - 14 об/хв.



Рисунок 3.7. Установка для грануляції BOSCH «Mycrolab» (Німеччина).

Отриманий гранулят піддавали опудруванню шляхом додавання антифрикційних речовин - порошку магнію стеарату у кількості 1% від рідкого грануляту і порошку аеросилу у кількості 5% від рідкого грануляту.

Важливе значення при виборі ДР і отриманні ЛП мають фізико-хімічні і технологічні властивості грануляту. Отриманий гранулят оцінювали за наступними показниками: зовнішній вигляд, кількісний і якісний вміст ібупрофену, визначення сипучості, гранулометричного (фракційного) складу, насипної маси, кута природного укосу, вологості. Ці показники можуть значною мірою впливати

на біофармацевтичні властивості.

Таблиця 3.2

Склад отриманого грануляту (100 г)

Інгредієнт	(%)
Ібупрофен	6,70
ПЕГ-1500	13,40
Крохмаль-1500	6,13
Лактоза	15,73
МКЦ-101	48,27
Поліплаздон XL	2,70
Колідон-90F	1,33
Аеросил-300	4,80
Магнію стеарат	1,00

На створення з розробленого грануляту ЛФ великий вплив мають його фізико-хімічні і технологічні властивості. Показники якості отриманих гранул представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Показників якості отриманого складу гранул

Показники	Розроблений склад
Зовнішній вигляд	Суміш гранул білого кольору з жовтуватим відтінком
Вміст ібупрофену в грануляті	0,250±0,0005
Насипна маса (г/см ³) до усадки	0,500±0,015
після усадки (г/см ³)	0,566±0,017
Плинність (г/с)	8,871±0,426
Кут природн. укосу (°)	27,00±0,81
Залишкова вологість (%)	4,21±0,21

Порівняльний аналіз вивільнення ібупрофену з промислових і розроблених таблеток і капсул

Для вивчення впливу методу ТД на біофармацевтичні властивості розробленої ЛФ був проведений тест «Розчинення», в якому порівнювалося вивільнення ібупрофену з розроблених ЛФ і промислових пігулок, представлених фармацевтичному ринку. У якості промислових пігулок використовували пігулки Ібупрофен -Дарниця ПрАТ Дарниця дозуванням 200 міліграм. Тест «Розчинення» як для промислових, так і для розроблених ЛФ, проводили згідно з методикою ДФУ, умови проведення якої вказані в розділі 2 «Матеріали і методи» Кількісний зміст ібупрофену, що вивільнився з розроблених ЛФ, визначали методом ВЕРХ з УФ-детектуванням відповідно до вимог ДФУ «Високоєфективна рідинна хроматографія»

Оскільки промислові і розроблені таблетки і капсули покриті кишковорозчинною оболонкою, проведення тесту «Розчинення» має на увазі наявність кислотної і лужної стадій розчинення. Концентрацію ібупрофену в розчині проби визначали спектрофотометрично згідно п. 2.2.3. по калібрувальному графіку. Заздалегідь проведений тест «Розчинення» для ядра розроблених таблеток показав задовільні результати - за 45 хвилин з ядра вивільняється не менше 99% ЛР. Вивільнення ібупрофену з промислових таблеток відбувається повільніше, ніж з розроблених, і на 45 хвилині лужної стадії концентрація ібупрофену в розчині досягає $19,220 \times 10^{-3}$ г/мл і до 60 хвилини зростає трохи, що відповідає 75% вивільненню АФІ з ЛФ згідно ДФУ. Вивільнення ібупрофену з таблеток за розробленою технологією перевищує вивільнення з промислових таблеток і капсул протягом всього часу експерименту, досягаючи до 45 хвилини концентрації $24,885 \times 10^{-3}$ г/мл (99,53%), що в 1,3 разу більше, ніж у промислових таблеток.

Висновки до розділу 3

Виходячи з усіх отриманих результатів по розчинності ібупрофену з ТД з ПВП і ПЕГ, встановлено, що оптимальною для отримання ТД є наступна технологія:

- використання в якості полімеру - носія - ПЕГ з молекулярною масою 1500;
- співвідношення ЛР:полімер - 1:2 по масі;
- використання при виготовленні ТД в якості загального розчинника спирту етилового;
- отримання ТД методом «Видалення розчинника» при температурі 100°C (водяна баня).

Проведені фізико-хімічні методи аналізу дозволяють точніше пояснити підвищення розчинності і швидкості розчинення ЛР з ТД і фізико-хімічні взаємодії компонентів ТД. На стадії приготування і розчинення ТД можуть спостерігатися: сольобілізуюча дія полімеру, зниження кристалічності ЛР (аморфізація), отримання твердих розчинів ЛР в матриці полімеру, утворення колоїдного розчину ЛР у воді.

ВИСНОВКИ:

1. Проведений скринінг ЛР для включення у вигляді ТД до складу твердих ЛФ - таблеток і капсул. З урахуванням особливості застосування даних ЛФ, в якості ЛР вибраний ібупрофен.

2. Запропонований оптимальний полімер-носій для отримання ТД ібупрофену - ПЕГ-1500 $\pm$ 200, що забезпечує найбільше підвищення розчинності і швидкості розчинення ібупрофену.

3. Науково обгрунтована і експериментально розроблена оптимальна у біофармацевтичному відношенні технологія ТД ібупрофену, використовуваних далі в розробці твердих ЛФ. Визначене оптимальне для підвищення розчинності і швидкості розчинення ібупрофену співвідношення компонентів ТД (ЛР:ПЕГ) - 1:2, для введення до складу таблеток і капсул - 1:2 (по масі). Визнано перспективним отримання ТД методом «видалення розчинника».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Arnal J. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Aciclovir. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 97(2). P. 5061-5073.
2. Becker C. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Rifampicin *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 98(7). P. 2268-2281.
3. Connelly D. Breakdown of the OTC medicines market in Britain. 2018. URL: <https://surli.cc/rkiskb>. (Date of access: 20.03.2025).
4. EMA recommends aligning doses of metamizole medicines and their use during pregnancy and breastfeeding / European Medicines Agency. 2018. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metamizole-containing-medicinal-products> (Date of access: 20.03.2025).
5. European Pharmacopoeia. 7-ed. Strasbourg, 2017. 3357 p.
6. Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain: An overview of systematic reviews / P. A. Moore et al. *J. Am. Dent. Assoc.* 2018. Vol. 149(4). P. 256-265.
7. Біофармація : підруч. для студентів фармацевт. ЗВО./ О. І. Тихонов та ін. 2-ге вид. перероб. та допов. Харків : НФаУ, 2019. 224 с.
8. Бобрицька Л. О. Науково-практичне обґрунтування технології твердих лікарських форм антимікробної та протівірусної дії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фармацевт. наук. Харків, 2014. 43 с.
9. Денис А. І. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстракту листя тополі китайської : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук. Львів, 2013. 20 с.
10. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків, 2015. Т. 1. 1128 с.
11. Державна фармакопея України : в 3 т. / 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.
12. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Харків : РІРЕГ, 2001. 532 с.
 13. Державна Фармакопея України. Допов. 2. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків : Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2008. - 620 с.
 14. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua>. (дата звернення: 20.03.2025).
 15. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів / Т. А. Грошовий та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101-110. DOI: 10.11603/2312-0967.2020.2.11204.
 16. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів ВНЗ. / О. А. Рубан та ін. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
 17. Єзерська О. І. Обґрунтування складу, технології та дослідження таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук. Львів, 2014. 23 с.
 18. Ковалевська І. В. Визначення фізико-хімічних характеристик кверцетину. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 1(14). С. 9-11.
 19. Дослідження вивільнення кверцетину з твердих дисперсій високомолекулярних речовин / І. В. Ковалевська та ін. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24(5). С. 318-322.
 20. Ковалевська І. В., Рубан О. А. Перспектива використання полімерів, як допоміжних речовин у виробництві твердих лікарських форм. *ScienceRise. Pharmaceutical Science*. № 11(4). 2015. С. 4-8.
 21. Скринінгове дослідження гіпоглікемічних властивостей твердої дисперсії тіоктової кислоти та визначення її гострої токсичності / І. В. Ковалевська та ін. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2018. Т. 13, № 4. С. 28–34.

22. Коваль В. М. Розробка складу, технології і стандартизація таблеток, що містять цинку аспарагінат, кислоту аскорбінову та екстракт ехінацеї : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. Львів, 2012. 22 с.
23. Кутова О. В., Ковалевська І. В. Дослідження змочування мікрокристалічної целюлози водними розчинами високомолекулярних сполук. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2012. Вип. 21, кн. 4. С. 310-313.
24. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності : Настанова 427.2:2018. Київ : МОЗ України, 2018. 77 с.
25. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.
26. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Київ : МОЗ України, 2016. 335 с.
27. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів ВНЗ / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.
28. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н 42-3.0:2011 / розроб. **М. Ляпунов та ін.** Київ : МОЗ Україна, 2011. 42 с.
29. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 / розроб. **М. Ляпунов, та ін.** Київ : МОЗ України. 2013. С. 6-163.
30. Сучасний стан створення виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 4. Сучасні аспекти створення та виробництва шипучих таблеток / І. І. Басакіна та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 4(16). С. 82-86.
31. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. 248 с.
32. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-е вид., перероб. і доп. Харків : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.
33. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч.

закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-е вид., перероб. і доп. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

34. Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради та авт. передм. В. П. Черних. 3-те вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.
35. Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології : матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 25 жовт. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. 361 с.

ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДИПЛОМ

III СТУПЕНЯ

нагороджується

КУЗЬМІН Дмитро

у секційному засіданні студентського наукового
товариства кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів

XXXI Міжнародна науково-практична конференція
молодих вчених та студентів

**«Актуальні питання створення нових
лікарських засобів»**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

23-25 квітня 2025 р.
м. Харків



