

**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 ТВЕРДИХ
ДИСПЕРСІЙ НІФЕДИПІНУ ТА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКИХ
ФОРМ НА ЇХ ОСНОВІ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм20 (5,5з) - 01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньо-професійної програми Технологія фармацевтичних
препаратів

Діана КАНІНЕЦЬ

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 - 2026 рік

АНОТАЦІЯ

В результаті проведених аналізів на етапі скринінгу активних субстанцій в якості об'єкту для подальшого дослідження і включення у вигляді ТД до складу гелів вибраний ніфедипін. Вивчений вплив ТД на процес розчинення ніфедипіну. Визначений вклад таких чинників, як: природа полімеру-носія ТДС, технологія отримання системи ФС-носій, співвідношення ФС:полімер в поліпшення розчинності і підвищення швидкості розчинення ФС.

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 46 сторінок, містить 12 таблиць, 10 рисунків, 31 джерел літератури.

Ключові слова : біодоступність, тверді дисперсії, полімери, м'які лікарські форми, гелі, технологія

ANNOTATION

As a result of the analyses conducted at the stage of screening of active substances, nifedipine was selected as an object for further research and inclusion in the form of TD in the composition of gels. The effect of TD on the dissolution process of nifedipine was studied. The influence of TD on the dissolution process of nifedipine was studied. The contribution of such factors as: the nature of the TDS carrier polymer, the technology of obtaining the PS-carrier system, the PS:polymer ratio to improving the solubility and increasing the PS dissolution rate was determined.

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 46 pages contains 12 tables, 10 рисунків, 31 sources of literature.

Keywords: bioavailability, solid dispersions, polymers, soft dosage forms, gels, technology

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| Вступ | 5 |
| 1.1 Роль біофармації як науки в сучасній фармації | 9 |
| 1.2 Взаємозв'язок біологічної доступності і розчинності малорозчинних активних фармацевтичних субстанцій | 11 |
| 1.3 Тверді дисперсії як метод поліпшення розчинності субстанцій | 12 |
| 1.4 Характеристика блокаторів кальцієвих каналів | 16 |
| 1.5 Характеристика м'яких лікарських форм | 20 |
| Висновки до розділу 1 | 24 |
| 2 Об'єкти та методи дослідження | 25 |
| 2.1 Об'єкти дослідження | 25 |
| 2.2 Методи дослідження | 28 |
| 3.1 Дослідження вивільнення ніфедипіну із твердих дисперсій | 34 |
| 3.2 Вплив природи полімеру на розчинність та швидкість розчинення ніфедипіну з твердих дисперсій | 34 |
| 3.3 Вплив співвідношення фармацевтична субстанція:полімер на властивості вивільнення ніфедипіну з твердих дисперсій | 36 |
| 3.4 Обґрунтування вибору концентрації ніфедипіну | 38 |
| 3.5 Технологія отримання гелів ніфедипіну, оцінка зовнішнього вигляду | 38 |
| 3.6 Вивчення розчинності і швидкості розчинення ніфедипіну із зразків гелів | 39 |
| 3.7 Вивчення структурно-механічних властивостей і агрегативної стійкості гелів ніфедипіну | 40 |
| 3.8 Вивчення показників якості розроблених гелів | 43 |
| Висновки до розділу 3 | 44 |
| Висновки | 46 |
| Список використаних джерел | 47 |
| Додатки | 50 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АК – антагоністи кальцію

БД - біодоступність

ВМС – високомолекулярні сполуки

ДР - допоміжна речовина

ДФУ - Державна фармакопея України;

ЛЗ - лікарські засоби

ЛП - лікарські препарати

ЛР - лікарська речовина

ЛФ - лікарська форма

МФЛ – м'які лікарські засоби

НД – нормативна документація

ПАР – поверхнево-активні речовини

ПВП - полівінілпіролідон

ПВП – полівінілпіролідон

ПЕГ - поліетиленгліколь

ТД - тверда дисперсія

ТЕА - триетаноламін

ФС – фармацевтична субстанція

ВСТУП

Актуальність теми. У світовій фармацевтичній практиці на стадіях розробки і виробництва високоефективного лікарського препарату (ЛП) необхідно враховувати фармакокінетичні процеси, що відбуваються при надходженні препарату в організм: абсорбцію, біодоступність (БД), розподіл активної речовини у біологічних рідинах, метаболізм, екскрецію.

У процесі розробки і вдосконалення технології виготовлення лікарських форм (ЛФ), важливим є грамотний підхід до оцінки БД. Фізико - хімічні параметри фармацевтичної субстанції (ФС) - розчинність і швидкість розчинення характеризують фармакологічну активність речовини і мають пряму залежність по відношенню до БД.

З метою підвищення розчинності і швидкості розчинення малорозчинних у воді субстанцій нині актуальним і перспективним є метод введення їх в тверді дисперсії (ТД).

ТД є системами бі - чи полікомпонентного складу фази ФС, що високо диспергує, в матриці носія або тверді розчини з частковим формуванням структурних комплексів змінного складу з матеріалом носія.

Найбільш поширеними допоміжними речовинами (ДР) при виготовленні ТД є полімери різної хімічної природи. Використання ТД у сфері фармації і медицини актуально для: оптимізації вивільнення ФС з ЛФ, поліпшення фармакологічної активності і БД за рахунок збільшення розчинності і швидкості вивільнення ФС, а також для підвищення стабільності препарату в процесі зберігання.

Одними з найбільш затребуваних ЛФ на сучасному фармацевтичному ринку являються м'які ЛФ (МЛФ). Завдяки меншому прояву небажаних ефектів, досить зручному застосуванню вони широко використовуються в дерматології, проктології, гінекології, судинній терапії і т.д.

У кінці ХХ століття були синтезовані ефективні вазоділататори і антигіпертензивні засоби - похідні 1,4 - дигідропіридину, які входять до групи ФС, іонів кальцію, що відносяться до антагоністів. Вони регулюють наступні фізіологічні

процеси : розширюють коронарні і артеріальні судини, зменшують потребу міокарду в кисні, чинять гіпотензивну дію. Типовий представник 1,4 - дигідропіридину - ніфедипін широко застосовується в терапії різних захворювань завдяки судинорозширювальній, антигіпертензивній дії. Вибір ніфедипіну як ФС для подальшого створення МЛФ для терапії аноректальних захворювань, заснований на даних фармакологічних досліджень, опублікованих в науковій літературі і наукових запатентованих. Істотний чинник, що обмежує застосування ніфедипіну - його у край низька розчинність у воді. Низька розчинність може значною мірою знижувати терапевтичний ефект ФС з МЛФ.

Аналіз літератури і патентів не виявив інформації про застосування ТД ніфедипіну в технології МЛФ. З урахуванням вищевикладеного розробка технології МЛФ із застосуванням ТД ніфедипіну представляється актуальною проблемою фармацевтичної галузі, рішення якої збагатить сучасний фармацевтичний ринок ефективними ЛП з підвищеною БД.

Мета роботи З урахуванням діючої нормативної документації (НД), сучасної технології ЛФ і чинників, що впливають на терапевтичну активність ЛП, теоретичний обґрунтувати і експериментально розробити склад і технологію виготовлення МЛФ ніфедипіну, що містять його ТД.

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

- Провести скринінг ФС для подальшого включення у вигляді ТД в МЛФ за наступними критеріями: відсутність МЛФ даної ФС і мала розчинність у воді.

- Провести вибір оптимальних носіїв для приготування ТД ніфедипіну.

- Науково обґрунтувати і експериментально розробити оптимальну у біофармацевтичному відношенні технологію отримання ТД ніфедипіну, використуваних далі для створення його МЛФ.

- Виявити можливі механізми зміни розчинності і швидкості вивільнення ніфедипіну з отриманих ТД.

- Розробити склад і технологію отримання МЛФ ніфедипіну із застосуванням його ТД.

Рішення завдань здійснювалося з урахуванням даних літератури при проведенні експериментальних досліджень.

Об'єкт дослідження Ніфедипін - синтетичний препарат, що є похідним дигідропіридину та належить до групи блокаторів кальцієвих каналів, допоміжні речовини для приготування твердих дисперсій та м'яких лікарських форм

Предмет дослідження Технологія перекладу лікарської речовини в тверді дисперсії для підвищення їх розчинності і біодоступності.

Методи дослідження. Дослідження проводили з використанням комплексу сучасних фармакопейних фізико - хімічних методів дослідження та сертифікованого обладнання.

Практичне значення отриманих результатів (за наявності) - На підставі проведених досліджень розроблена оптимальна технологія ТД ніфедипіну з ПЕГ-400. Доведена і обгрунтована можливість застосування ТД ніфедипіну з ПВП і ПЕГ для отримання інноваційних МЛФ ніфедипіну, з рекомендованою клініцистами терапевтичною концентрацією ніфедипіну 0,2% для зовнішнього застосування. Розроблена технологічна схема отримання МЛФ ніфедипіну.

Елементи наукових досліджень (за наявності) - З використанням сучасних фізико - хімічних методів дослідження для подальшого включення в МЛФ отримані і вивчені ТД ніфедипіну з ПВП і ПЕГ методом розчинення компонентів ТД в спирті 95% з його наступним видаленням. Розроблена і обгрунтована технологія отримання МЛФ із застосуванням ТД ніфедипіну в якості еквіваленту ФС з поліпшеними біофармацевтичними характеристиками. Розроблена технологія отримання МЛФ з введенням розчину компонентів ТД в мазеву основу у вигляді розчину або емульсії.

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності) Основні положення та результати дослідження представлені на науково-практичних конференціях такого рівня :

- Тези доповіді на V Міжнародної науково-практичної конференції Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології (м Харків, 23 жовтня 2025 р.)

- публікація тез доповіді на VI Всеукраїнській науково-практичній конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», яка відбулася 10-11 грудня 2025 р., м Харків

- виступ на секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів і рамках VI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», яка відбулася 10-11 грудня 2025 р, м Харків

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 46 сторінках основного тексту і містить 12 таблиць і 10 рисунків.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Роль біофармації як науки в сучасній фармації

У світовій фармацевтичній практиці, як правило, при розробці і виробництві ефективного ЛП, необхідно враховувати різні біологічні і фармацевтичні чинники [18, 19]. На етапах дослідження і виготовлення нових ЛП в умовах сучасної фармації особливу увагу приділяють так званому біофармацевтичному скринінгу, пов'язаному з вивченням впливу фізико-хімічних властивостей ДР, природи і концентрації ФС, а також виду ЛФ і особливостей технологічного процесу на БД активної речовини.

Поступальний розвиток фармації, медицини, хімії і інших дисциплін, а також накопичення результатів емпіричних досліджень і теоретичних аспектів сприяло глибшому розумінню про необхідність дослідження залежності терапевтичного ефекту ЛП на живий організм від різних чинників. У ХІХ столітті актуальною проблематикою у сфері розробки і виробництва ЛП стала біологічна оцінка ЛП.

У ХХ столітті стався стрімкий ріст в зоні пошуку і синтезу оригінальних біологічно-активних речовин і створення відтворених лікарських засобів - дженериків, а також отримання нових ЛФ. Дослідження безпеки і ефективності ліків, а також властивостей усіх складових ЛФ, їх взаємного впливу і комплексної терапевтичної дії ЛП були недостатньо повними, що привело до таких сумнозвісних подій як «Талідомідова трагедія» почала 1960-х, в результаті якої у ряді країн світу народилося за різними підрахунками від 8000 до 12000 дітей з природженою потворністю, обумовленою тим, що матері під час вагітності приймали седативний снодійний препарат талідомід, що має тератогенність. Також відомі випадки, що описують нерівність терапевтичної дії одних і тих же препаратів, що відповідають вимогам НД, але виготовлених різними виробниками, що приводило у тому числі і до летального результату. Безумовно, причина подібних явищ

ховалася у відсутності детальних, фундаментальних досліджень в області біоеквівалентності, фармакокінетики, фармакодинаміки, взаємозв'язку ФС і ДР2 в ЛП, з урахуванням фармацевтичних і біологічних, а також технологічних чинників в процесі розробки ЛП.

У зв'язку з такими труднощами як відсутність належної практики на всіх стадіях виготовлення ЛП і в області доклінічних і клінічних досліджень, внаслідок чого зростав ризик отримання готових однотипних ЛП з різною активністю ФС, а також з потребою систематизувати накопичені результати дослідницьких праць і знань в цій області, виникла необхідність у виділенні окремої структурної дисципліни «біофармації». Основними завданнями біофармації є теоретичне і експериментальне вивчення впливу фізичних і фізико-хімічних властивостей ФС і ДР в ЛП, що розробляються, вироблюваних в різних ЛФ, але в однакових молярних дозах, на їх терапевтичну дію на живий організм з урахуванням його фізіологічного статусу.

Біофармація як самостійна наука виникла в 1960-х роках. Засновниками біофармацевтичного наукового напрямку по праву являються американські учені Дж. Вагнер (J. Wagner) і Дж. Леви (G. Levy). У епоху СРСР глибокий і усебічний розгляд теоретичних і практичних аспектів розвитку і удосконалення біофармації міститься в працях таких відомих учених як Тенцова А.І., Сенов П. Л., Ажгихін І.С., Тихонов О.І., Хаджай Я.І., Козлова Л.М., Черних В. П. У дослідженнях перерахованих авторів відбито наукове обґрунтування результатів грамотного підходу до скринінгу, пов'язаного з синтезом нових ФС і дослідженню їх фармакологічної дії на організм, а також вагомих досягнень в області вивчення кореляції між взаємодією ФС і ДР, впливу модифікації ФС на ефективність і безпеку препарату, особливостей технологічних схем виготовлення ЛФ.

Особливий вплив на умови створення високоефективного, безпечного в клінічному і фармакологічному відношенні препарату чинять наступні так звані «фармацевтичні чинники»:

- природа і фізичний стан ФС (форма кристала, дисперсність речовини, поліморфізм, поверхневі властивості, агрегатний стан, фізико-хімічні властивості,

міра чистоти);

- концентрація ФС;
- хімічна модифікація ФС;
- властивості ДР (природа, вплив на характер вивільнення і ефект ФС);
- вибір раціональної ЛФ, шляхи введення в неї ФС;
- оптимальний технологічний процес створення ЛП;
- стійкість до чинників зовнішнього середовища (температура, вологість, світло);

- якість упаковки, умови зберігання і термін придатності ЛП.

При розробці ЛП, обгрунтовувавши показання до застосування, слід також враховувати «біологічні чинники»:

- індивідуальні особливості людського організму (пів, вікова категорія, маса тіла, значення біоритмів);
- генетичні чинники;
- стан організму залежно від патології при якій застосовується ця ЛФ;
- стан систем всмоктування з урахуванням виду ЛФ і місця її введення;
- розподіл, біотрансформація і екскреція ФС.

Таким чином, при розробці і виготовленні високоефективного препарату, з урахуванням зниження ризику розвитку побічних ефектів, необхідно брати до уваги комплекс фармацевтичних і біологічних чинників, враховувати фізико-хімічні властивості ФС і ДР, а також підбирати оптимальну ЛФ, що забезпечує високе вивільнення ФС.

1.2. Взаємозв'язок біологічної доступності і розчинності малорозчинних активних фармацевтичних субстанцій.

Відомо, що в загальному випадку між розчинністю, а також швидкістю розчинення ФС і його БД є кореляція, що абсолютно впливає на величину вивільнення ФС з ЛФ, а також на всмоктування, біотрансформацію і екскрецію речовини. У дослідників, до теперішнього часу, склалася загальна думка, що БД значною мірою залежить від розміру часток ФС. Встановлено, що зростанню роз-

чинності і швидкості розчинення сприяє зменшенню розміру часток ФС, що збільшує площу поверхні взаємодії і значно підвищує міру проникності ФС через біологічні мембрани.

Для отримання ЛП з високою фармацевтичною і біологічною доступністю застосовується сукупність методів : технологічні; хімічні; фізико-хімічні; фізичні.

Основні технологічні прийоми мають на увазі використання різних поверхнево-активних речовин (ПАР), полімерних матеріалів, а також твердих носіїв і включають наступні підходи:

- емульгування (отримання нано- і мікроемульсій);
- отримання ЛФ з модифікованим вивільненням за допомогою матрицеутворюючих полімерів;
- отримання твердих ліпідних наночасток;
- використання дезінтегрантів.

Хімічний метод полягає в модифікації структури ФС внаслідок отримання сольових форм і ефірів активної субстанції за рахунок дії кислот, лугів, а також буферних розчинів.

Фізико-хімічні методи діляться на наступні категорії:

- солюбілізація за рахунок введення в систему ПАР;
- іонізація структури за рахунок зміни рН;
- кристалічна інженерія;
- введення в рецептуру ліпідних речовин;
- включення в систему співрозчинників.

До фізичних методів відноситься мікронізація речовини за допомогою механічного подрібнення, а також отримання ТД.

1.3. Тверді дисперсії як метод поліпшення розчинності субстанцій

Аналіз літературних даних виявив, що найбільш актуальним і перспективним методом оптимізації вивільнення ФС є метод отримання ТД. Основоположниками технології створення ТД є японські фармацевти Секигучи і Обі (1961 р.).

Цей метод викликає непідробний інтерес оскільки дозволяє отримувати «пересичений» розчин у біологічних середовищах, що зберігає стабільність впродовж періоду часу, достатнього для абсорбції ФС.

Метод отримання ТД дозволяє:

1. Оптимізувати вивільнення ФС з ЛФ, що сприяє: підвищенню БД і посиленню початку терапевтичної дії ліків за рахунок збільшення розчинності і швидкості розчинення ФС (оскільки не потрібно енергію для руйнування кристалічної решітки речовини в процесі розчинення); створенню пролонгованих препаратів з уповільненим вивільненням субстанції; створенню препаратів з модифікованим вивільненням.

2. Позитивно впливати на показники фармакокінетики і фармакодинаміки ФС.

3. Усувати небажані реакції на організм - токсичність і подразлива дія, а також зменшувати вірогідність виникнення побічних ефектів за рахунок зниження доз ФС при збереженні інтенсивності лікувальної дії.

4. Забезпечувати можливість коригування органолептичних властивостей (смаку, запаху, кольору).

5. Підвищувати стабільність ЛП при зберіганні, а також посилювати стійкість ліків до впливу чинників зовнішнього середовища (температури, вологості, світла, окисників).

6. Удосконалювати фармацевтичну технологію за рахунок:

- модифікації фізико-хімічних характеристик ФС (зміна агрегатного стану за рахунок фазового переходу);

- можливості поєднувати хімічно несумісні речовини в одній ЛФ;

- можливості створення нової ЛФ для даної ФС.

7. Використовувати широкий асортимент полімерів як носії ТД;

Існує декілька варіантів отримання ТД, серед яких : метод спільного диспергування ФС і носія, флокуляція з пересичених розчинів носія і ФС, ліофілізація, сушка під вакуумом, традиційна сушка, метод використання агентів для стабілізації аморфності, процес агломерації розплаву, використання ПАР, електрос-

пінінг (електроформування), спрямований хімічний синтез, розчинення речовини в розчині полімеру, технологія Super Critical Fluid (Scf).

Найбільш оптимальними для поліпшення взаємодії молекул ФС і носія визнані метод плавлення, заснований на спільному плавленні ФС і носія при температурі, що не викликає їх деструкції, і метод спільного розчинення ФС і носія в середовищі розчинника, підбраного залежно від фізико-хімічних властивостей сполук, з наступним видаленням останнього [3].

Метод ТД має на увазі застосування носіїв різної природи для оптимізації властивостей малорозчинних з'єднань. В якості так званих матрице утворювачів найчастіше використовуються різні полімери:

- сополімери і полімери N -вінілпіролідону (полівінілпіролідон);
- ефіри целюлози (метилцелюлоза, оксигетилцелюлоза, ацетилцелюлоза);
- полімери і сополімери вінілацетату (полівінілацетали, полівінілацетати, полівініловий спирт);
- похідні оксигетилену (поліетиленгліколі);
- полімери і сополімери акрилової і метакрилової кислот (метилметакрилат, етилцианоакрилат, карбопол, ареспол);
- похідні акриламідів (поліакриламід);
- кремнійорганічні полімери (поліорганосилоксани);
- неорганічні полімери (аеросили, бентоніт);
- полімери і сополімери молочної кислоти (лактоза).

При виборі носія в процесі створення ТД необхідно враховувати фізико-хімічні властивості полімеру, а також вимоги, що пред'являються до них :

- хороша розчинність у воді і сольових розчинах;
- здатність до створення комплексу ФС-полімер завдяки наявності відповідних функціональних груп;
- поліпшення розчинності і швидкості розчинення ФС з ЛП;
- відсутність токсичної дії на організм в запропонованих дозах;
- оптимізація вивільнення ФС з ЛФ [2, 25].

Аналіз літературних даних показав, що одними з найчастіше використову-

ваних полімерів для поліпшення біофармацевтичних властивостей ФС при створенні ТД, в якості носіїв являються ПВП і ПЕГ з різними молекулярними масами [2, 5].

ПВП уперше був отриманий в 1939 р. Фікенчером і Херле методом полімеризації у воді у присутності аміаку і пероксиду водню. За своїми властивостями це з'єднання є білим або безбарвний, прозорий, термопластичний, аморфний, гігроскопічний полімер з молекулярною масою $4 \cdot 10^3 - 10^5$ і щільністю 1190 кг/м^3 . Температура плавлення складає $140 - 160 \text{ }^\circ\text{C}$.

У сучасному фармацевтичному виробництві ПВП знайшов широке застосування завдяки високій гідрофільності, відсутності токсичності і високої схильності до комплексоутворення з молекулами самої різної будови. У сучасних ЛП ця речовина використовується в якості розпушувача, загусника, солюбілізатора, гелеутворювача, стабілізатора, пролонгатора, а також для поліпшення БД.

ПЕГ отримують аніонною, катіонною або іонно-координаційною полімеризацією. Випускають марки ПЕГ різній мірі полімеризації з молекулярною масою від $2 \cdot 10^2$ до 10^7 . ПЕГ з молекулярною масою до 1000 по агрегатному стану є в'язкими, безбарвними рідинами, повністю розчинними у воді при 20°C з щільністю 1125 кг/м^3 . ПЕГ вищої молекулярної маси є воскоподібними речовинами з щільністю 1200 кг/м^3 . ПЕГ за нормальних умов досить легко розчиняються в таких органічних розчинниках як бензол, хлороформ, метиловий спирт, діоксан, етиленхлорид.

Комплексоутворення ПЕГ можна направлено регулювати зміною рН середовища, температури і молекулярної маси. Завдяки відсутності токсичної дії на організм, ПЕГ включають до складу різних ЛП в якості загусника, стабілізатора, гелеутворювача, солюбілізатора, консерванта, емульгатора.

Використовуючи ПЕГ і ПВП для створення комплексу ФС:носій в ТД з метою поліпшення розчинності і швидкості розчинення ФС, можна отримати ЛФ з високою терапевтичною активністю субстанції і підвищеної БД.

1.4. Характеристика блокаторів кальцієвих каналів

Відомо, що в регуляції таких біоенергетичних процесах як перетворення АТФ в ЦАМФ, фосфорилування білків істотну роль відіграють іони кальцію, таким чином забезпечуючи фізіологічні функції клітин. Іони кальцію сприяють звуженню посудин і підвищенню судинного опору, а також впливають на скоротність міокарду і агрегацію тромбоцитів, тонус бронхів і секрецію гормонів гіпофіза. Проте, варто звернути увагу на те, що в підвищених концентраціях (в т.ч. при ішемії, гіпоксії і інших патологічних станах) вони можуть значно посилювати процеси клітинного метаболізму і викликати деструктивні зміни в тканинах.

Трансмембранне перенесення іонів кальцію реалізовується через спеціальні мембранні білки складної будови, що складаються з декількох субодиниць, - кальцієві канали, розташовані в синоатриальних, атріовентрикулярних шляхах, гладком'язових клітинах посудин, волокнах Пуркиньє, скелетних м'язах, міофібрилах міокарду та ін.

Нині відомі декілька типів кальцієвих каналів (L, T, N, P, Q, R), що мають різні властивості (провідність, тривалість відкриття) і що мають відмінну по відношенню один до одного тканинну локалізацію. Як тільки потенціал мембрани знижується до критичного значення, через потенціалзалежні «повільні кальцієві канали» L -типа відбувається дифузія іонів кальцію з міжклітинного простору в клітини серця і посудин, що сприяє вирівнюванню концентрації іонів кальцію.

Антагоністи кальцію (АК) по своїй визначальній функції є інгібіторами потенціалзалежних кальцієвих каналів, що забезпечує обмежуючий вступ іонів кальцію у внутрішньоклітинний простір. Завдяки цьому механізму дії, препарати даної клініко-фармакологічної групи здатні знижувати периферичний судинний опір і робити судинорозширювальний, антигіпертензивний ефект, при цьому не викликаючи затримку іонів натрію і води в організмі, таким чином, не впливаючи на клубочкову фільтрацію і нирковий кровотік [14, 24].

АК за своєю природою є органічними сполуками і представлені гетерогенною групою ФС, що мають однаковий механізм дії, але властивостей, що розріз-

няються по ряду : фармакодинаміці, абсорбції, тканинній селективності, мірі екскреції та ін.

Інгібітори повільних кальцієвих каналів по хімічній структурі діляться на:

- фенілалкіламіни (верапоміл, галлопаміл, фендилін);
- 1,4-дигідропіридини (ніфедипін, нікардипін, амлодипін, фелодипін, лацидипін, нітрэндипін, форидон, німодипін);
- бензотіазепіни (ділтіазем);
- дифенілпіперазини (циннаризин, флунаризин).

1.4.1. Характеристика ніфедипіну як фармацевтичної субстанції для розробки лікарських форм

На сучасному фармацевтичному ринку похідні 1,4-дигідропіридину займають широкий сегмент. Ніфедипін (диметил[2,6-диметил-4 -(2-нітрофеніл) -1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат]) є типовим представником похідного 1,4-дигідропіридину, займає провідне місце серед найширше вживаних гіпотензивних препаратів.

Цей препарат був синтезований в дослідницьких лабораторіях фірми «Байєр» (Німеччина) в червні 1966 р. В 1974 р. Після клінічних випробувань ніфедипін був зареєстрований в Німеччині в якості ФС для лікування ішемічної хвороби серця і вийшов на міжнародний, в тому числі на вітчизняний фармацевтичний ринок. У 1977 р. після відкриття здатності ніфедипіну блокувати проходження іонів кальцію через мембранні канали, він отримав широке застосування в якості антигіпертензивного і антиангінального засобу [9].

Нині ніфедипін входить в перелік життєво необхідних і найважливіших ЛП для медичного застосування, в перелік ЛП для медичного застосування, у тому числі ЛП для медичного застосування, медичних організацій, що призначаються за рішенням лікарських комісій.

1.4.2. Фармакологічні властивості і механізм дії ніфедипіну

Як похідне 1,4-дигідропіридину, в терапії ніфедипін зарекомендував себе як високо ефективний препарат, що має хорошу переносимість. Являючись АК,

ніфедипін інгібірує діяльність потенціалзалежних повільних кальцієвих каналів, тим самим обмежує вступ іонів кальцію в клітину. Ніфедипін селективно інгібірує іонний приплив кальцію через клітинну мембрану гладких м'язів посудин і сердечного м'яза без зміни концентрації кальцію в сироватці крові.

Ніфедипін безпосередньо чинить судинорозширювальну, гіпотензивну, антиангінальну, негативну йототропну дію, зменшує потребу міокарду в кисні, має слабку антиаритмічну активність. Механізм, за допомогою якого ніфедипін знижує артеріальний тиск є периферичною артеріальною вазодилатацією і, як наслідок, зниженням периферичного судинного опору. Підвищений периферичний опір посудин є головною причиною гіпертонії, яка виникає на тлі збільшення напруги в гладких м'язах посудин із-за надлишку концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Ніфедипін безпосередньо зв'язується з рецепторами кальцієвих каналів і призводить до інгібування припливу кальцію через ці канали. Завдяки периферичній вазодилаторній дії ніфедипін покращує функцію серця, збільшує сердечний викид, при цьому спостерігається зниження тиску в легеневій артерії.

Як антиангінальний засіб використовується при лікуванні стабільної стенокардії напруги, стенокардії напруги і спокою у хворих ішемічною хворобою серця і з артеріальними гіпертензіями, при вазоспастичній стенокардії, а також для купірування нападів стенокардії. У разі інфаркту міокарду ніфедипін оберігає міокард від ушкодження при ішемії, зменшує зону некрозу тканини.

Також є ряд робіт, дані яких свідчать про те, що ніфедипін уповільнює розвиток атеросклерозу коронарних і системних артерій. Ніфедипін покращує кровопостачання серця і головного мозку, пригніблює агрегацію тромбоцитів, знижує тонус міометрія. ФС також вживається при застійній сердечній недостатності, зменшуючи застій в легенях. Відомо про ефективність ніфедипіну для надання невідкладної само- і взаємодопомога при гіпертонічному кризі [22].

На сьогодні існує ряд наукових робіт, що свідчать про можливість використання ніфедипіну в психіатричній практиці. Проводилися різні дослідження відносно протирецидивної дії ФС при біполярному афективному психозі. Препарат може бути рекомендований при переважанні в картині хвороби афективних роз-

ладів і шизофренічних психозів [10].

Зважаючи на механізм дії ніфедипіну, його можна успішно використовувати при різних інших захворюваннях, що вимагають судинорозширювальної дії, наприклад, в проктології.

Серед колопроктологічних захворювань анальні тріщини і геморої мають високу поширеність серед дорослого населення, що складає в середньому 130-145 випадків захворювання на 1000 дорослого населення. Ключову роль в патогенезі хронічної анальної тріщини грає спазмування (підтримка тону) внутрішнього анального сфінктера, що забезпечує транспорт іонів кальцію через повільні кальцієві канали L -типа.

Відомо, що ніфедипін, являючись АК, запобігає транспорту іонів кальцію всередину клітин і тим самим зменшує тонус анального сфінктера. Зниження спастичності анального сфінктера є основним способом зниження больових відчуттів у пацієнтів з гемороєм і анальною тріщиною. Фармакологічна активність ФС також обумовлює зменшення інтенсивності запальної реакції, робить модулюючий ефект на мікроциркуляцію. Одним з чинників розвитку дефектів слизової оболонки анального каналу є її ішемія, викликана спазмом внутрішнього анального сфінктера. Ніфедипін, усуваючи його гіпертонус, покращує постачання кров'ю ішемізованої слизової оболонки і відновлює її функціональний стан.

Таким чином, дія ФС впливає на основні патогенетичні механізми, що лежать в основі геморою, а також симптоми, пов'язані з розвитком анальної тріщини. Рекомендована терапевтична концентрація ніфедипіну при лікуванні аноректальних захворювань складає 0,2%.

1.4.3. Огляд лікарських форм ніфедипіну

На фармацевтичному ринку ЛП ніфедипіну широко використовуються в різних ЛФ: таблетки, капсули і драже з різним дозуванням, а також їх пролонговані ЛФ; розчини для вживання і ін'єкції. Асортимент ЛП ніфедипіну включає 30 найменувань в 7 ЛФ [20].

Є ряд робіт, присвячених розробці препаратів ніфедипіну пролонгованої дії

із застосуванням полімерів і твердих розчинів слабоосновних сполук.

Відомі лініменти і емульсії ніфедипіну, що виготовляються в Ізраїлі, ефективні при хронічному геморої і тріщинах заднього проходу. Ці препарати виробник визначає, як гомеопатичні засоби. До складу ЛФ входить ніфедипін, лідокаїн, ізосорбіту динітрат, біокомплекс мікроелементів Мертвого моря. Додатково можуть бути включені екстракти трав Алое і насіння Кінського каштана, а також масло Лаванди.

Відомий ряд досліджень і патентів, присвячених розробкам МЛФ, що включають у свою рецептуру ніфедипін, дія яких спрямована на усунення аноректальних захворювань.

Відома екстемпоральна мазь, що виготовляється в рецептурно-виробничому відділі аптечних установ, містить 0,2 г ніфедипіну і 99,8 г вазеліну в якості основи. В основному, цей препарат роблять з готових таблеток ніфедипіну, заздалегідь розрахувавши правильне дозування і кількість таблеток. Термін придатності мазі складає 10 днів.

На основі поведеного аналізу можна зробити висновок про те, що зареєстровані МЛФ ніфедипіну промислового виробництва відсутні на сучасному фармацевтичному ринку, що свідчить про актуальність розробки МЛФ даній ФС в якості ЛП, вживаних в терапії колопроктологічних захворювань.

1.5. Характеристика м'яких лікарських форм

На сучасному фармацевтичному ринку одними з найбільш затребуваних ЛФ являються м'які лікарські форми, що є групою препаратів в'язко-пластичної консистенції. Передусім це пов'язано з високою потребою цих форм препаратів серед населення. МЛФ дозволяють здійснювати систематичний прийом різних по фармакологічній дії ЛП, а також знижувати ризик розвитку небажаних ефектів в результаті пресистемного метаболізму. Зовнішня терапія є центральною ланкою в системному лікуванні патологій стосовно дерматології, гінекології, проктології і інших галузей медицини. Так, використання МЛФ у фармакотерапії симптомів геморою і анальної тріщини дозволяє зосередити дію ЛП, завдяки чо-

му зменшується вірогідність виникнення небажаних реакцій на організм.

Перспективними представниками МЛФ є мазі і гелі, що є складно-структурованими, гетерогенними дисперсними системами, з пластично-пружно-в'язким дисперсійним середовищем, що мають характерні властивості реологій. При кімнатній температурі внаслідок високої в'язкості зберігають форму і втрачають її при підвищенні температури, перетворюючись на густі рідини. Саме завдяки наявності в'язкої структури, такі фізико-хімічні процеси як окислення і гідроліз протікають досить повільно. Також, у в'язкопружному середовищі відсутні процеси седиментації і агрегації часток, що забезпечує рівномірний розподіл диспергованих ФС [29,30].

Мазі - це МЛФ для місцевого або резорбтивного застосування, призначена для рівномірного нанесення на шкірний покрив, раневу поверхню і слизові оболонки [6, 7, 8, 9, 10, 29]. Мазь складається з однофазної основи, в якій тверді речовини і рідини рівномірно розчинені або дисперговані.

За типом основи мазі розділяють на ліпофільні, дифільні (водоемульсійні або гідрофобна абсорбція) і гідрофільні мазі.

Ліпофільні (гідрофобні) мазі у своєму складі в якості основи містять речовини вуглеводневого характеру (парафін, вазелін, петролат, вазелінове масло). Також в рецептуру цього типу мазей можливе введення інших ліпофільних речовин жирової (масло какао, оливкове, мигдальне, соняшникове масла, гідрожир) і силіконової природи (диметиконол, рідкий силікон, есилон-4). Мазі на гідрофобній основі можуть адсорбувати невеликі кількості води і водних розчинів

Дифільні (водоемульсійні або гідрофобні абсорбційні) мазі при втиранні в шкіру можуть адсорбувати ексудат. При виготовленні такого типу мазей, можлива адсорбція великої кількості води, після гомогенізації - утворення емульсії за типом масло/вода і вода/масло. Для утворення емульсії за типом «масло у воді» використовують ліпофільно-гідрофільні основи, для утворення емульсії за типом «вода в маслі» використовують гідрофільно-ліпофільні основи. У разі мазі абсорбції в якості основи використовуються сплави з вазеліном і ланоліном без водним, а також безводні сплави гідрофільних або ліпофільних основ з емульгатора-

ми.

Гідрофільні мазі є гіперосмолярними, у своєму складі мають основу, що змішується з водою. До складу подібних мазей може бути введена значна кількість води. В якості ДР для утворення основ цього типу мазей використовуються білки (желатин, колаген), неорганічні речовини (аеросили), полісахариди (етилцелюлоза, метилцелюлоза), синтетичні ВМС (карбопол, ПВП, полівініловий спирт, ПЕГ різних молекулярних мас), олігоефіри (ефіри багатоатомних спиртів).

Гелі - це МЛФ для місцевого або резорбтивного застосування, що є моно-, бі- чи поліфазні дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем, втрати плинності і збільшення в'язкості, що утворюються в результаті, за рахунок утворення зв'язків між макромолекулами або колоїдними частками полімерних речовин, що утворює сітку гелю, осередки якої заповнені розчинником. Наявність гелеутворювача обумовлює властивості реологій гелів, в'язку консистенцію, а також здатність зберігати форму, пружність і пластичність впродовж часу.

За типом дисперсних систем гелі класифікують на гідрогелі (гідрофільні гелі) і олеогелі (гідрофобні гелі).

Гідрогелі зазвичай готуються на воді або суміші вода/гідрофільний розчинник (ПЕГ, гліцерин) із застосуванням порівняно невеликої кількості гелеутворювача (ареспол, карбопол)[4, 8, 16].

Олеогелі, як правило, складаються з розчинника гідрофобної природи (рослинна або вазелінова олія) і ліпофільного гелеутворювача (цинкове або алюмінієве мило, поліетилен, діоксид кремнію)[27].

Саме грамотний підхід до вибору основи при виготовленні МЛФ впливає на фізико-хімічні властивості препарату, стабільність компонентів, що дозволяє уникнути синерезису, агрегацію часток дисперсної фази, седиментацію і фазові зміни в ЛФ. Також, правильне поєднання ДР дозволяє оптимізувати технологічний процес виготовлення ЛФ, отримання готового продукту.

Враховуючи різні біологічні і фармацевтичні чинники, до мазей і гелів пред'являються різні вимоги.

Мазі і гелі повинні:

- забезпечувати фармакологічний ефект, спрямований на усунення захворювання;
- мати м'яку за відчуттями консистенцію;
- мати найкращу дисперсність і однорідність розподілу в основі ФС, що забезпечує оптимальний терапевтичний ефект;
- бути стабільними в процесі зберігання і стійкими до дії чинників довкілля (мікробна контамінація, вологість, світло та ін.);
- мати можливість поєднувати в складі несумісні по агрегатному стану речовини, а також компонентів, що хімічно не поєднуються; - мати концентрацію ФС, що відповідає такій у виписаному рецепті;
- не викликати побічні ефекти, а також токсичну і сенсibiliзуючу дію на живий організм;
- забезпечувати відсутність взаємодії активних компонентів і пакувального матеріалу;
- мати гідний товарний вигляд і бути зручними в процесі експлуатації.

Переваги гелів і мазей :

- Можливість введення до складу різних ФС по агрегатному стану (оскільки у в'язкому середовищі фізико-хімічні процеси гідролізу, окислення протікають повільно);
- Можливість поєднання взаємореагуючих компонентів;
- Можливість введення ФС в дрібнодисперсному стані без додаткової стадії виготовлення;
- Досягнення високої концентрації ФС в шкірі і тканинах, біологічних рідинах організму;
- Можливість коригування органолептичних властивостей (смаку, запаху, кольору);
- Гідрогель має водну основу, завдяки чому рівень рН наближений до кислотності здорової шкіри;
- Відносна простота і безпека застосування в порівнянні з іншими ЛФ (ін'є-

кційними, пероральними і т. д.);

- Швидкість виготовлення;
- Висока економічність і технологічність;
- Зручність транспортування, зберігання і відпустки;
- Менший прояв небажаних ефектів в порівнянні з іншими ЛФ
- Висока комфортність нанесення на поверхню шкіри і слизові оболонки.
- Зручність застосування.

Висновки до розділу 1

1. На сучасному фармацевтичному ринку ЛП ніфедипіну представлені в різних ЛФ і застосовуються в основному в якості антиангінальних і гіпотензивних засобів. Враховуючи фармакологічну дію ніфедипіну як блокатора кальцієвих каналів, вважається актуальною розробка і створення МЛФ даної ФС з метою наступного використання в терапії аноректальних захворювань.

2. Мазі і гелі мають ряд переваг, завдяки чому є можливим розробити високотехнологічні схеми виробництва МЛФ ніфедипіну.

3. Для вирішення проблем, пов'язаних з важкою розчинністю ФС перспективним є отримання ТД, як особливих хімічних систем, застосування яких спрямоване на поліпшення розчинності малорозчинних ФС і оптимізацію вивільнення ФС з ЛФ, усунення побічних ефектів ЛП на організм за рахунок зниження дози ФС.

4. Оскільки ніфедипін відноситься до малорозчинних у воді сполук, для ефективного використання цього ФС, а також для оптимізації його біофармацевтичних властивостей, представляється можливим розробити раціональний склад і технологію МЛФ (гелів), що містять ТД ніфедипіну.

РОЗДІЛ 2

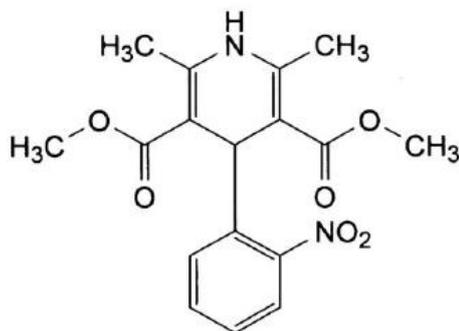
ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

На підставі аналізу літературних даних, публікацій і патентів для експериментального дослідження в якості ФС вибрано малорозчинний у воді ніфедипін.

1). Ніфедипін (ДФУ 1 вид. доп 1)

Брутто-формула: C₁₇H₁₈N₂O₆



Хімічна назва ніфедипіну : диметил[2,6-диметил-4 -(2-нітрофеніл) -1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат].

Молярна маса: 346,33 г/моль.

Фірма-виробник: «Unique Chemicals», Індія.

Опис: жовтий кристалічний порошок без запаху.

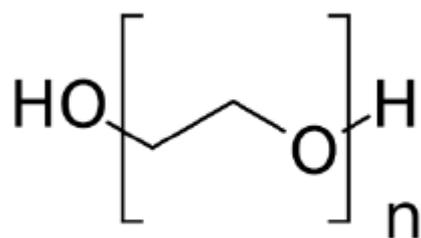
Розчинність: практично нерозчинний у воді, легко розчинимо в ацетоні, помірно розчинимо в спирті 95 %.

Температура плавлення : 171-175°C.

Ніфедипін має підвищену чутливість до дії денного і ультрафіолетового світла, схильний до фоторозкладання. Зберігають ніфедипін в щільно укуповреній упаковці, в захищеному від світла місці.

2) Поліетиленгліколі-400, - 1500 Polyethylene glycol(Ph. Eur. 2011)

Брутто-формула: HOCH₂ -(CH₂ - O - CH₂)_n - CH₂OH, де n≈33-68 (залежно від молекулярної маси полімеру).



Фірма-виробник: «Merck», Німеччина.

Опис: ПЕГ з молекулярною масою 1500 є твердими речовинами, ПЕГ - 400 - рідини, без смаку і запаху.

Розчинність: легко розчинні у воді, аліфатичному кетоні, спиртах, хлороформі і інших органічних сполуках, абсолютно нерозчинні в діетиловому і петролейному ефірах.

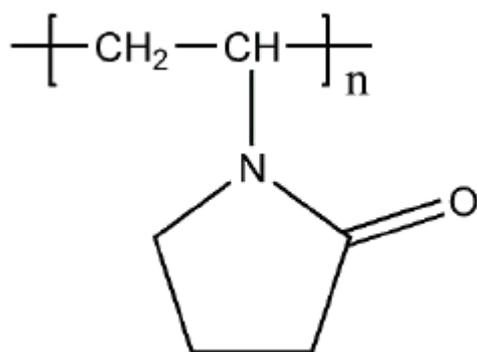
Температура плавлення : 65-72°C.

ПЕГ досить нестійкі до впливу високих температур.

ПЕГ необхідно зберігати в добре укуповеній тарі в сухому місці.

3) Полівінілпіролідон-10000 г/моль(Ph. Eur. 2011).

Брутто-формула: (C₆H₉NO) n, де n≈33-68 (залежно від молекулярної маси полімеру).



Фірма-виробник: «Sigma-Aldrich», США.

Опис: гігроскопічний порошок білого з жовтуватим відтінком кольору.

Розчинність: легко розчинний у воді, спирті етиловому 96%, метанолі і хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

Температура плавлення : 150-180°C.

ПВП необхідно зберігати в добре укуповеній тарі в сухому місці.

З точки зору біофармації одним з чинників, що чинять вплив на терапевтичну ефективність МЛФ, є тип використовуваної основи. Вибір ДР відповідає вимогам, що пред'являються таким для забезпечення :

- створення гелів м'якої консистенції;
- оптимального терапевтичного ефекту, спрямованого на усунення захворювання;
- зниження ризику розвитку побічних ефектів;
- однорідного розподілу ФС в основі;
- створення раціональної технологічної схеми виробництва МЛФ;
- стабільності фізико-хімічних властивостей МЛФ в процесі зберігання.

Перелік допоміжних речовин, використаних при розробці і отриманні і м'яких лікарських форм ніфедипіну із застосуванням методу твердих дисперсій

1. Карбопол ЕТД 2020 (ЕР).

Аморфний порошок білого кольору без запаху. Похідне рідкозшитих акрилових полімерів. Розчиняється в гідрофільних розчинниках, повільно набрякає у водному або водно-полімерному середовищі. Має загущуючу здатність, завдяки чому у фармації знайшов широке застосування в якості гелеутворювача при отриманні МЛФ. Гелі на основі карбополу при розподілі по шкірі утворюють тонкі плівки, забезпечують пролонговану дію препарату і рівномірне вивільнення ФС.

2. Триетаноламін(ТУ 2423-00578722668-2010).

Є в'язкою, безбарвною рідиною без запаху. За хімічними властивостями є слабкою основою, в усіх співвідношеннях змішується з водою. У виробництві МЛФ використовується в якості нейтралізуючого агента, вживаного в цілях стабілізації рН системи.

3. Спирт етиловий 95% (ДФУ).

Прозора рідина із специфічним запахом, що має леткі і горючі властивості. Має високу розчинювальну здатність, внаслідок чого широко використовується у фармацевтичній галузі в якості розчинника гідрофільної природи.

4. Вода очищена (ДФУ вип. 1. доп 1).

Прозора, безбарвна рідина без запаху і смаку, рН варіюється в діапазоні 5,0-7,0. У виробництві МЛФ служить середовищем для набрякань гідрофільних гелеутворювачів.

2.2 Методи досліджень

2.2.1. Технологія виготовлення і методи дослідження твердих дисперсій фармацевтичних субстанцій, що вивчаються

2.2.1.1. Технологія виготовлення твердих дисперсій

У рамках дослідницької роботи проведений скринінг ТД ніфедипіну з полімерами: ПВП-10000, ПЕГ-400 і ПЕГ-1500. Зразки ТД готували методом «видалення розчинника». Заздалегідь розраховані кількості ФС і полімеру-носія спільно розчиняли в спирті етиловому 95%, далі розчинник відганяли під вакуумом (лабораторний вакуумний насос KNF, фірма KNF Neuberger, Німеччина) на водяній бані (SUB Aqua Pro фірма Biosan, Латвія) при температурі $40\pm 2^\circ\text{C}$. ТД ніфедипіну з ПВП зовні є склоподібною масою білого з жовтуватим відтінком кольору; ТД ніфедипіну з ПЕГ - важко-подрібнювані, в'язкі, липкі маси. Фізичні суміші ніфедипіну з полімерами готували в аптечній ступці спільним подрібненням вказаних компонентів впродовж 1 хв.

2.2.1.2. Вивчення розчинності і швидкості розчинення фармацевтичних субстанцій у вигляді порошку і у складі твердих дисперсій

Основна трудність експерименту полягала в нездійсненності тесту «Розчинення для твердих дозованих лікарських форм» згідно з методикою ДФУ. Спеціалізована методика вивчення розчинності і швидкості розчинення ФС і ТД включає застосування магнітної мішалки. Для вивчення розчинності навішування зразків беруть з таким розрахунком, щоб утворювався насичений розчин ФС. Температура експерименту складає $37\pm 1^\circ\text{C}$. Зразки, що вивчаються, розчиняють в 150 мл води очищеної при постійному перемішуванні (швидкість магнітної мішалки 200 об/хв). Для дослідження розчинення ФС через інтервали часу 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 хв відбирають по 5 мл розчину. Після відбору проби проводять компенсацію середовища водою очищеною до 150 мл Для фільтрації проб

використовують шприцеві насадки Minisart з розміром пір 0,45 мкм (матеріал, що фільтрує, - нейлон).

2.2.1.3. Мікрокристалоскопічний аналіз

Мікрокристалоскопію проводили за допомогою цифрового мікроскопа Zeiss, Axioscope програмне забезпечення для Windows при десятиразовому збільшенні. ФС досліджували у вигляді чистої субстанції і після перекристалізації із спиртового розчину в цілях достовірного порівняння з картиною ТД. Для цього початкову ФС змішували з вазеліновим маслом, потім зразок наносили на заздалегідь очищене предметне скло для наступного мікроскопування. Окремо вивчали зразок перекристалізованої субстанції. ФС змішували з невеликою кількістю спирту етилового 95%, потім краплю отриманого розчину поміщали на предметне скло і після видалення розчинника мікроскопували. Подібним способом мікроскопували зразки полімерів-носіїв : готували етанольний розчин відповідного полімеру, зразок наносили на предметне скло і вивчали будову сполук під мікроскопом. Зразки ТД також поміщали на предметне скло і мікроскопували при десятиразовому збільшенні. Мікрофотозйомку робили завдяки наявності USB - інтерфейсу, що дозволяло підключати мікроскоп до комп'ютера. Результати дослідження представлені в главі 3.

2.2.1.4. Вивчення оптичних властивостей розчинів сполук, що вивчаються, і твердих дисперсій

Як досліджуваний зразок використовували ТД, отриману методом видалення розчинника при співвідношенні ніфедипін:ПЕГ-400 1:3 по масі. Отриманий комплекс розчиняли в 150 мл води очищеної і перемішували до утворення прозорого розчину. За допомогою шприцевих насадок Minisart с розміром пор 0,45 мкм (фільтрувальний матеріал - нейлон) досліджуваний розчин піддавали фільтруванню. При вивченні оптичних властивостей отриманого розчину ТД, явище розсіяння світла спостерігали за допомогою бічного освітлення кварцевої кювети з досліджуваним розчином тонким пучком променів, що сходяться, з джерела світла в затемненому приміщенні.

2.2.2. Методи дослідження м'яких лікарських форм

При розробці складу і технології гелів для терапії аноректальних захворювань в якості активного компонента вибраний блокатор повільних кальцієвих каналів - ніфедипін. Цей вибір аргументований даними літературних і патентних джерел, а також консультативною рекомендацією фахівців в області лікування геморою і анальних тріщин.

Дослідження по створенню і вдосконаленню ректальних гелів здійснюються відповідно до алгоритму для усіх МЛФ: проводяться біофармацевтичні дослідження по вибору оптимальної основи, здійснюється оцінка якості отриманої ЛФ за різними показниками відповідно до вимог НД [7 -10].

Критерії вибору основ МЛФ :

- можливість створення раціональної схеми виготовлення МЛФ;
- зовнішній вигляд МЛФ, що задовольняє вимогам, що пред'являються;
- оптимальна біофармацевтична доступності ФС;
- структурно-механічні властивості і агрегативна стійкість модельних сумішей.

Методи оцінки якості м'яких лікарських форм ніфедипіну

Оцінка якості отриманих гелів включала наступні методи дослідження :

- візуальний метод, що дозволяє оцінити зовнішній вигляд і органолептичні властивості МЛФ, мікроскопічні дослідження зразків МЛФ;
- метод визначення достовірності, якісні реакції на ніфедипін;
- оцінка герметичності упаковки, маркіровки;
- вивчення стабільності МЛФ;

Також, при отриманні експериментальних даних для обробки результатів використовувалися статистичні методи.

2.2.2.1. Дослідження властивостей реологій і агрегативної стійкості м'яких лікарських форм

Структурно-механічні властивості МЛФ впливають на:

- вибір оптимальної основи;
- розробку раціональної технологічної схеми виробництва МЛФ;

- вивільнення і міра всмоктування ФС з МЛФ;
- стабільність в процесі зберігання;
- споживчі властивості (зовнішній вигляд, здатність легко видавлюватися з туб, зручність нанесення на шкірний покрив, намазуваність, адгезія).

Основні характеристики реологій, які мають неньютонівські рідини, зокрема гелі, можуть бути визначені за допомогою ротаційної віскозиметрії. До таких характеристик відносяться:

- структурна в'язкість, залежна від градієнта швидкості течії;
- межа плинності (міцність);
- швидкість зрушення;
- напруга зрушення;
- міра тиксотропії як параметра, що характеризує здатність системи зменшувати в'язкість при механічній дії і збільшувати в'язкість при знятті дії за принципом : «розрідження-згущування».

Визначення характеристик реологій МЛФ проводять також з метою інтерпретації роботи, яку пацієнт здійснює для нанесення і розподілу препарату на шкірній поверхні. Так напруга зрушення в'язкопластичного матеріалу в ротаційному віскозиметрі, що характеризує опірність ЛФ деформаціям при певній швидкості асоціюється із зусиллями, прикладеними споживачем для рівномірного нанесення МЛФ.

Таким чином дослідження властивостей реологій МЛФ дозволяють моделювати технологічні параметри, екструзію і зручність застосування МЛФ.

Структурно-механічні параметри вивчали відповідно до вимог ДФУ «В'язкість» на коаксіальному ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» (Німеччина). В ході експерименту використовувалася вимірювальна система: «циліндр в циліндрі» ms din 33 і ms din 11 (об'єм осередку 17 і 32 мл відповідно), призначених для виміру зразків різної в'язкості. Температура дослідження складала 20°C - що відповідає умовам зберігання. Для прогнозування поведінки гелів в процесі застосування, структурно-механічні характеристики вивчали при температурі 37°C при малих швидкостях зрушення. За результатами експерименту отримані реог-

рами залежності напруги зрушення від градієнта швидкості зрушення для зразків гелів ніфедипіну, тобто так звані «петлі гістерезису», які представлені у вигляді ліній руйнування і відновлення. Руйнування структури гелю, описане висхідній кривій відбувається із-за механічної дії на систему, внаслідок чого знижується структурна в'язкість. Крива відновлення характеризує певний рівноважний стан, в якому знаходиться система після руйнування. По площі петлі можна судити про механічну стійкість структурованих систем.

2.2.2.1.2. Дослідження агрегативної стійкості

Дослідження агрегативної стійкості здійснювали шляхом центрифугування досліджуваних зразків гелів. Для цього досліджуваний зразок у кількості 5 мл відміряли в центрифужні пробірки Greiner Bio - one місткістю 15 мл і поміщали в центрифугу Biosan LMC - 3000 (Німеччина). Зразки центрифугували впродовж 5 хв при швидкості 3000 об/хв. При вивченні композицій, досліджувалася здатність до виділення рідкої фази (води і інших компонентів), що характеризується коефіцієнтом кінетичної стабільності, який обчислюють за формулою :

$$K_k = H_1/H_2,$$

де K_k - коефіцієнт кінетичної стабільності;

H_1 - висота шару фази, що виділилася;

H_2 - висота шару гелю.

2.2.2.2. Дослідження вивільнення ніфедипіну з гелів

У оцінці біофармацевтичних характеристик особливе місце займає аналіз вивільнення ФС з основи МЛФ. Зокрема, при вивченні апікаційних ЛФ застосовують метод, заснований на діалізі. Цей аналіз дозволяє провести порівняльне вивчення і вибір ДР при створенні основ, а також оцінити ефективність ЛФ.

У цій роботі для вивчення швидкості і повноти вивільнення ФС з розроблених МЛФ застосовували рівноважний діаліз через напівпроникну мембрану. В ході експерименту на мембрану з нелакованого целофану завтовшки 40 мкм наносили рівномірним шаром навішування модельної суміші (2,0 г), при цьому мембрану нерухомо фіксували на кінці порожнистої діалізної трубки. Площа діалізної поверхні складала $5,90 \pm 0,19$ см². Трубку з мембраною опускали на 4-5 мм

у воду очищену об'ємом 30 мл, використовувану в якості діалізного середовища. Температура інкубації $36 \pm 0,5$ °C. Впродовж шести годин кожену годину робили забір проб діалізату в об'ємі 5 мл, а діалізат заповнювали водою очищеною до первинного об'єму - 30 мл. Експеримент проводили в 3-кратному ($n=3$) повторенні на трьох навішуваннях модельної суміші однакового зразка. Зважаючи на відсутність МЛФ ніфедипіну на фармацевтичному ринку, в якості мазі-порівняння використовували мазь ніфедипіну на гідрофобній основі, виготовлену по стандартній для малорозчинних ФС технології - розтиранням розрахованої кількості ніфедипіну з вазеліном. Готують цю мазь за наступною технологією: 0,2 г ніфедипіну змішують в ступці з вазеліном у кількості 99,8 г до отримання однорідної суміші. Ця мазь є суспензійною.

2.2.2.3. Оцінка зовнішнього вигляду і органолептичних властивостей м'яких лікарських форм

Згідно ДФУ візуально визначається зовнішній вигляд гелів. Дані МЛФ мають бути однорідними, м'якими по консистенції системами без ознак фізичної нестабільності (седиментації, синерезису і агрегації часток), а також не повинні мати згірклого запаху. Також, для найбільш змістовного опису зовнішнього вигляду зразків МЛФ проводили мікроскопічне дослідження.

Дослідження проводилося за допомогою цифрового мікроскопа Zeiss, Axioscope, програмне забезпечення для Windows при десятиразовому збільшенні. Для цього зразки гелів наносили на предметне скло тонким шаром і накривали покривним склом. Мікрофотозйомку робили завдяки наявності USB -інтерфейсу, що дозволяло підключати мікроскоп до комп'ютера. Результати дослідження представлені в розділі 3.

РОЗДІЛ 3.

3.1. Дослідження вивільнення ніфедипіну із твердих дисперсій

Виявлено, що введення ніфедипіну в ТД завжди підвищує розчинність і швидкість розчинення ФС у воді в порівнянні з порошком субстанції. Збільшення розчинності визначалося як відношення концентрації насиченого розчину досліджуваної ТД до концентрації насиченого розчину ФС через 60 хв ($1,299 \times 10^{-2}$ г/л) від початку розчинення (рис. 3.1). Збільшення швидкості розчинення ФС встановлювалося, як відношення зміни концентрації розчину, отриманого при розчиненні досліджуваної ТД, до зміни концентрації розчину порошку субстанції через однакові часові діапазони щодо початку розчинення.

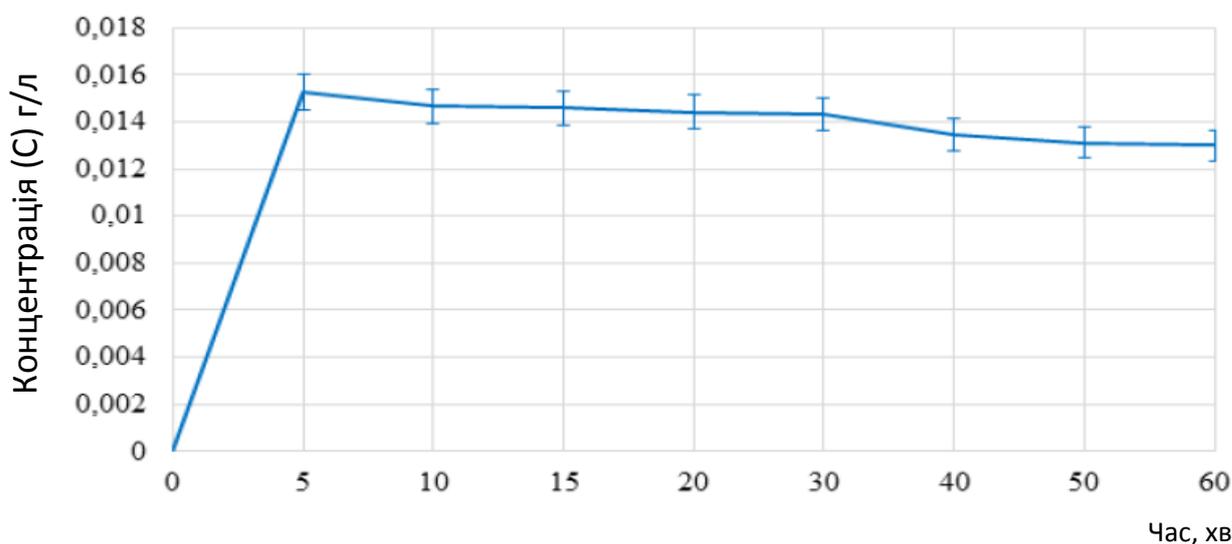


Рисунок 3.1. Зміна концентрації ніфедипіну у воді

Результати дослідження свідчать про повільне розчинення ніфедипіну у воді. Найбільша концентрація ФС у розчині спостерігається у перші 5 хв після розчинення субстанції ніфедипіну, що становить $1,526 \times 10^{-2}$ г/л.

3.2. Вплив природи полімеру на розчинність та швидкість розчинення ніфедипіну з твердих дисперсій

Встановлено, що використання ТД дозволяє значно підвищити розчинність та швидкість розчинення ніфедипіну у воді. Підвищення розчинності визначало-

ся як відношення концентрації насиченого розчину ТД із полімером до концентрації насиченого розчину ніфедипіну через 60 хв від початку розчинення. Результати експерименту показують, що ТД ніфедипіну з ПВП (1:1) максимально підвищує розчинність ФС в 12,90 разів – до $16,700 \times 10^{-2}$ г/л. Розчинність ніфедипіну з ТД із ПЕГ-400 (1:3) зросла в 14,70 рази – до $18,994 \times 10^{-2}$ г/л. З ТД з ПЕГ-1500 (1:3) розчинність збільшилася у 14,10 разів – до $18,173 \times 10^{-2}$ г/л (рис. 3.2).

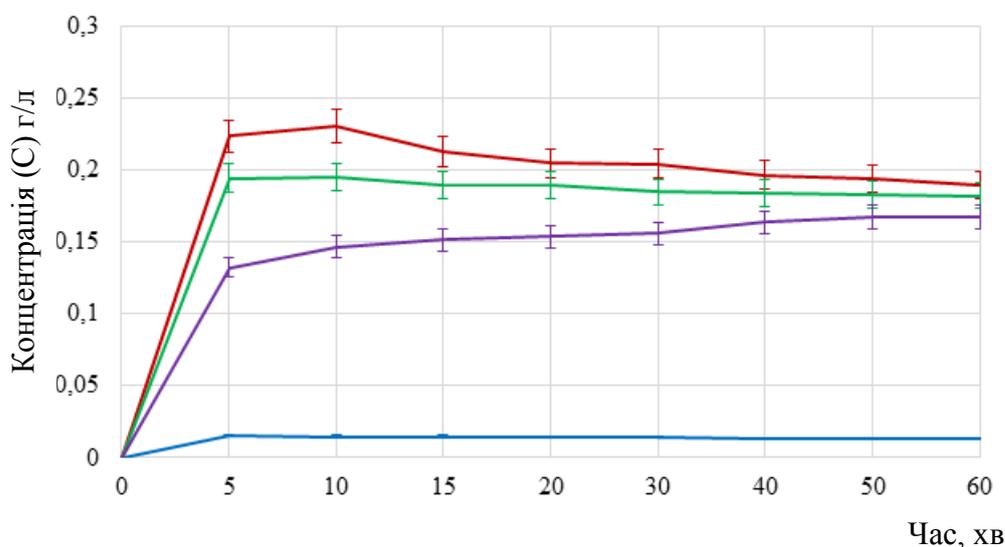


Рисунок 3.2 Вплив ПВП і ПЕГ на розчинність ніфедипіну

— Ніфедипін субстанція — ТД (ніфедипін:ПЕГ-400) 1:3
 — ТД (ніфедипін:ПВП) 1:1 — ТД (ніфедипін:ПЕГ-1500) 1:3

3.3. Вплив співвідношення фармацевтична субстанція:полімер на властивості вивільнення ніфедипіну з твердих дисперсій

Вплив співвідношення фармацевтична субстанція: полімер на властивості вивільнення ніфедипіну з твердих дисперсій

Для вивчення впливу співвідношення ніфедипін:полімер на розчинність отримані та вивчені ТД ніфедипіну з ПВП-10000 у співвідношеннях 1:1, 1:2 та 1:4 за масою, з ПЕГ-400 та ПЕГ-1500 у співвідношеннях 1:3, 1:1, 1:1 (рис. 3.3-3.5). Встановлено, що підвищення вмісту полімеру ТД не призводить до аналогічного підвищення розчинності ФС з ТД. Так підвищення вмісту ПВП у ТД з ФС з раціонального співвідношення 1:1 (при якому вивільнення збільшується у 12,9 разів) до 2:1, 4:1, збільшує розчинність ніфедипіну до 60 хв меншою мірою – 11,00 та

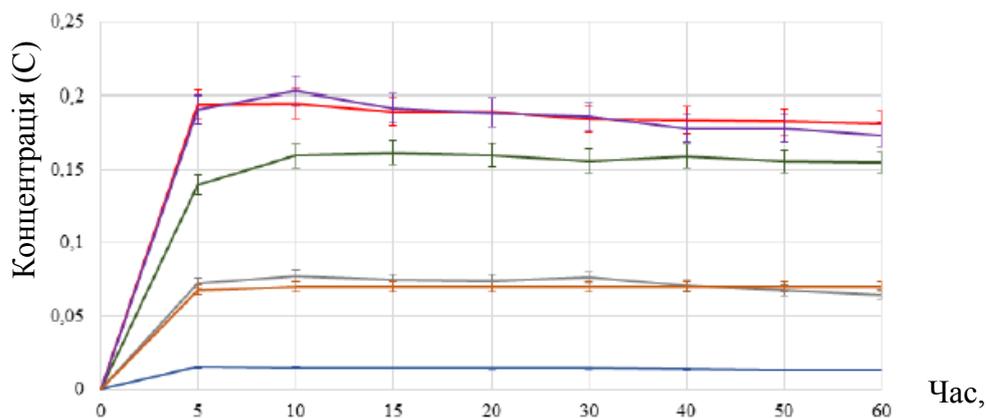


Рисунок 3.5 Вплив ПЕГ-1500 на розчинність ніфедипіну з ТД

— Ніфедипін субстанція — ТД (ніфедипін:ПЕГ-1500) 1:3
 — ТД (ніфедипін:ПЕГ-1500) 1:5 — ТД (ніфедипін:ПЕГ-1500) 1:7
 — ТД (ніфедипін:ПЕГ-1500) 1:10 — ТД (ніфедипін:ПЕГ-1500) 1:1

Досліджений вплив технології виготовлення ТД на розчинність і швидкість розчинення ФС. Для цього в керамічній аптечній ступці спільним подрібненням ФС і ПВП впродовж 1 міни отримували суміш ніфедипіну з ПВП (1:1 по масі). Доведено, що розчинення ФС з суміші з ПВП не дозволяє добитися такого явного, стабільного підвищення розчинності, як у випадку з ТД (рис. 3.6). Концентрація ФС в розчині ТД з ПВП (1:1 по масі) до 15 хв складає $15,134 \times 10^{-2}$ г/л і далі плавно підвищується до $16,700 \times 10^{-2}$ г/л. Значного підвищення розчинності ніфедипіну з суміші з ПВП не спостерігається ($2,400 \times 10^{-2}$ г/л до 60 хв) - в 1,80 рази більше, ніж у субстанції.

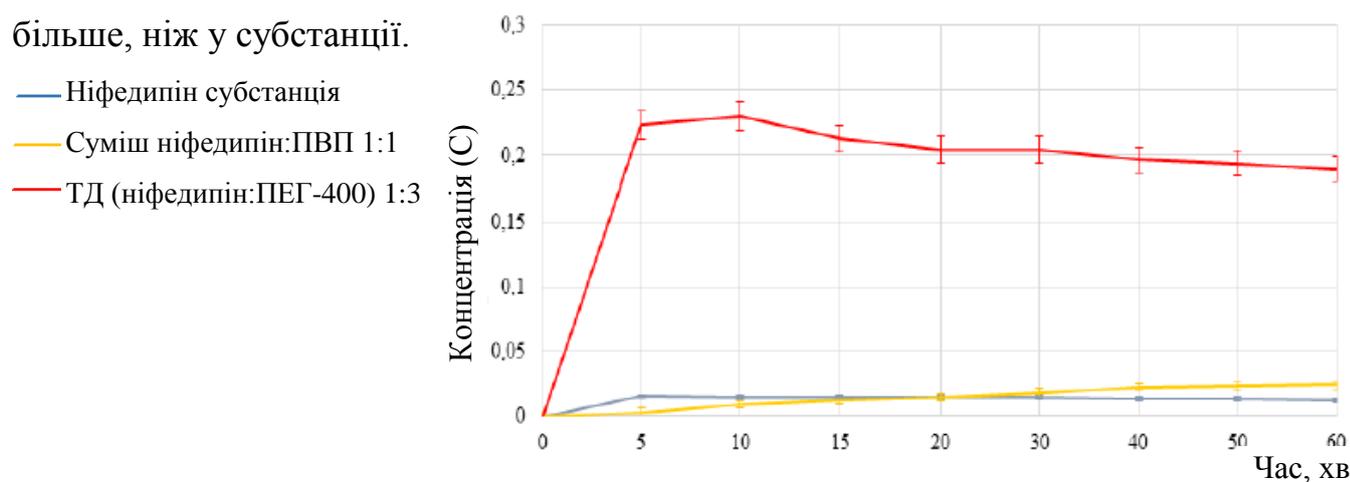


Рисунок 3.6 Вивільнення ніфедипіну з суміші з ПВП

3.4. Обґрунтування вибору концентрації ніфедипіну

Проведений нами аналіз літературних даних, включаючи патенти, показав ефективність застосування ніфедипіну в терапії колопроктологічних захворювань. Відсутність раціональної МЛФ ніфедипіну промислового виробництва на фармацевтичному ринку відкриває перспективи розробки складів і технологій виготовлення гелів ніфедипіну як ефективних ЛП в терапії анальних тріщин і геморою з урахуванням виконання вимог НД, що пред'являються.

Вибір концентрації ніфедипіну (0,2%) у складі аплікаційних ЛФ для терапії анальних тріщин і геморою заснований на даних фармакологічних досліджень, опублікованих в науковій літературі і наукових запатентованих розробках. Також, ця концентрація рекомендована в якості терапевтично-ефективної за даними клініцистів, що дозволяє мінімізувати свідчення до оперативного лікування в амбулаторних умовах.

Відома лікарська композиція для лікування анальних тріщин, що включає основу у вигляді тизоль гелю, лідокаїн, в якості ФС, що знижує спазми гладкої м'язової мускулатури - ніфедипін або нітрогліцерин. Відомий спосіб отримання мазі ніфедипіну на основі вазеліну. Готують цю мазь в рецептурно-виробничому відділі аптечної установи за наступною технологією: 0,2 г ніфедипіну змішують в ступці з вазеліном у кількості 99,8 г до отримання однорідної суміші. Таким чином виготовлена мазь суспензійної, концентрація ніфедипіну в якій складає 0,2%.

3.5. Технологія отримання гелів ніфедипіну, оцінка зовнішнього вигляду

Гель ніфедипіну отримували на водорозчинній основі. При виготовленні зразків гелів ніфедипіну в різних співвідношеннях компонентів основи, заздалегідь впродовж 1 години у воді очищеній замочували гелеутворювач - рідкозшитий полімер акрилової кислоти - карбопол 2020 (Carbopol® 2020 NF Polymer, Індія) до набрякання. Потім до набряклого структуроутворювача додавали нейтралізуючий агент - водний розчин ТЕА («BASF», Німеччина) для утворення струк-

тури гелю. Саме нейтралізація систем амінами, такими як ТЕА, надає можливість одержувати гель з практично постійними параметрами реологій в широкому діапазоні значень рН. У окремій ступці точне навішування ніфедипіну розчиняли в ПЕГ-400, при цьому отримували ТД (ніфедипін:ПЕГ-400) при $40\pm 2^\circ\text{C}$. У прозорий гель вводили ТД - розчин ніфедипіну в ПЕГ-400, перемішували до утворення гомогенного гелю ніфедипіну.

Таким чином, для подальшого вивчення виготовлені гелі, склади яких представлені в таблиці. 3.1.

Таблиця 3.1

Склади розроблених гелів (на 100 г)

| Інгредієнт | | Склад 1 | Склад 2 | Склад 3 | Склад 4 | Склад 5 |
|-------------|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Ніфедипін | | 0,200 | 0,200 | 0,200 | 0,200 | 0,200 |
| ПЕГ-400 | | 64,700 | 60,900 | 52,600 | 43,900 | 35,100 |
| Розчин ТЕА | Вода очищена | 8,000 | 8,000 | 8,000 | 8,000 | 8,000 |
| | ТЕА | 0,400 | 0,400 | 0,400 | 0,400 | 0,400 |
| Основа гелю | Вода очищена | 26,200 | 30,000 | 38,300 | 47,000 | 55,800 |
| | Карбопол | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |

Отримані гелі є в'язкими, гомогенними системами ясно-жовтого кольору, без запаху, що мають структурно-пластичні властивості. Легко наносяться на шкіру, швидко вбираються, не залишаючи слідів. Легко змиваються водою, не залишають плям на поверхнях.

3.6. Вивчення розчинності і швидкості розчинення ніфедипіну із зразків гелів

Для вивчення кінетики вивільнення ніфедипіну з розроблених гелів використовували метод рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану. В якості мазі-порівняння використовували мазь ніфедипіну на гідрофобній основі.

Зразки гелів, виготовлені на гідрофільній основі із застосуванням методу ТД також мають найбільшу міру вивільнення відносно мазі порівняння. Найкращими в цьому відношенні являються гелі складів 1 і 2, з яких вивільнення ніфедипіну порівняно з маззю на гідрофобній основі збільшилося в 3,54 і 3,72 разу відповідно. З гелів складів 3, 4 і 5 вивільнення ніфедипіну збільшилося в 2,80; 1,70 і 2,00 разу, відповідно (рис. 3.7).

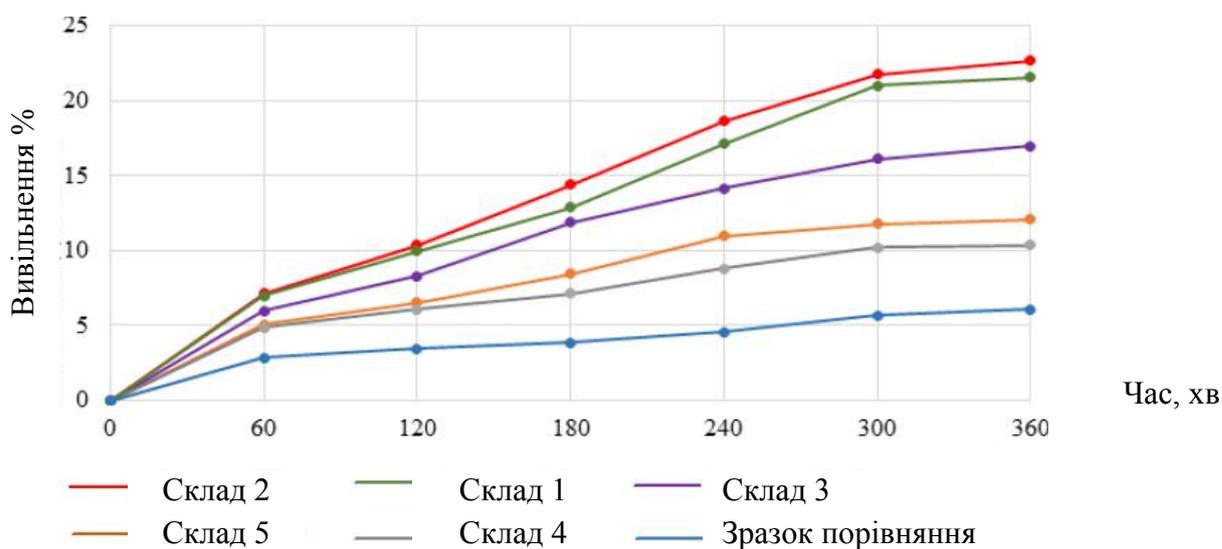


Рисунок 3.7. Вивільнення ніфедипіну зі зразків гелів

3.7. Вивчення структурно-механічних властивостей і агрегативної стійкості гелів ніфедипіну

В ході дослідження вивчалися характеристики реологій отриманих зразків гелів. За результатами експерименту отримані реограми залежності напруги зрушення від градієнта швидкості зрушення для зразків гелів ніфедипіну, так звані «петлі гістерезису», які представлені у вигляді ліній руйнування і відновлення (рис. 3.8). Руйнування структури гелю, описане висхідній кривій відбувається із-за механічної дії на систему, внаслідок чого знижується в'язкість. Крива відновлення характеризує рівноважний стан, в якому знаходиться система після руйнування.

По площі петлі можна судити про механічну стійкість структурованих систем. Найбільші площі петлю гістерезису спостерігаються у зразків 4 і 5, що містять максимальну кількість води очищеної і мінімальна кількість полімеру. Вузь-

ка петля гістерезису для складів 1, 2, 3 свідчить про їх низьку плинність, що надалі дозволить уникнути втрат в процесі аплікації. Також, наявність висхідних і низхідних кривих вказує на те, що гелі, що вивчаються, мають тиксотропні властивості.

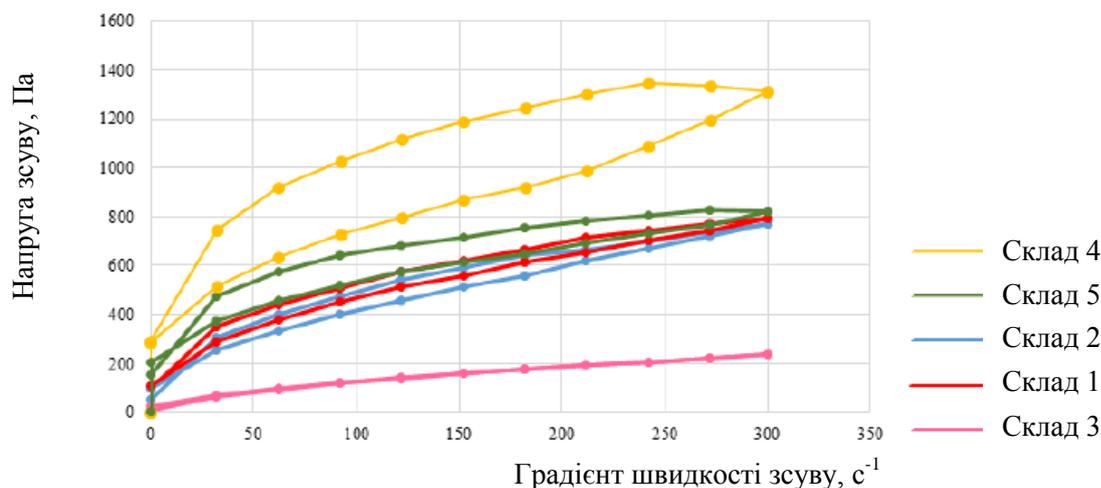


Рисунок 3.8 Залежність напруги зсуву від швидкості зсуву гелів

Наявність тиксотропних властивостей у досліджуваних мазей характеризує задовільну намазуваність в процесі аплікації і здатність до витіснення з туб.

Відомо, що в'язкість багатокомпонентних систем багато в чому визначається співвідношенням молекулярних мас речовин, що входять до складу, а саме зі збільшенням молекулярної маси, швидкість зрушення, при якій відбувається «розрідження» структури, зміщується у бік високих значень.

При вивченні в'язкості досліджуваних зразків отримана реограма залежності в'язкості від градієнта швидкості зрушення, у вигляді кривих, відбивають повне руйнування системи з ростом швидкості зрушення (система стає більше текучою) і повне відновлення динамічної в'язкості після зняття напруги. На реограмі видно, що зі збільшенням швидкості зрушення, зменшувалася в'язкість зразків гелів, системи, що вивчаються, ставали більше текучими. Потім, при зменшенні швидкості зрушення, в'язкість для усіх зразків зростала. Таким чином, криві мають нелінійний характер, що визначає зразки гелів як в'язко-пластичні дисперсні системи з псевдопластичним типом течії, вираженою межею плиннос-

ті. Ці гелі можна віднести до неньютонівських рідин, що мають тиксотропні властивості, що забезпечує рівномірний розподіл гелю на поверхню шкіри і слизових оболонок.

Визначення агрегативної стійкості отриманих зразків проводилося згідно з методикою, описаною в главі 2.2.. Отримані результати експерименту представлені в таблиці. 3.2 і на рис. 3.9.

Таблиця 3.2

Коефіцієнти кінетичної стійкості зразків гелю ніфедипіну

| Номер зразка | Тривалість зберігання (сут) | | | |
|--------------|-----------------------------|-----|-----|-----|
| | 1 | 7 | 30 | 180 |
| | Кк | Кк | Кк | Кк |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0,1 |
| 2 | 0 | 0 | 0,2 | 0,2 |
| 3 | 0 | 0 | 0,2 | 0,3 |
| 4 | 0 | 0,1 | 0,2 | 0,4 |
| 5 | 0 | 0,1 | 0,3 | 0,3 |

Кк - коефіцієнт кінетичної стійкості

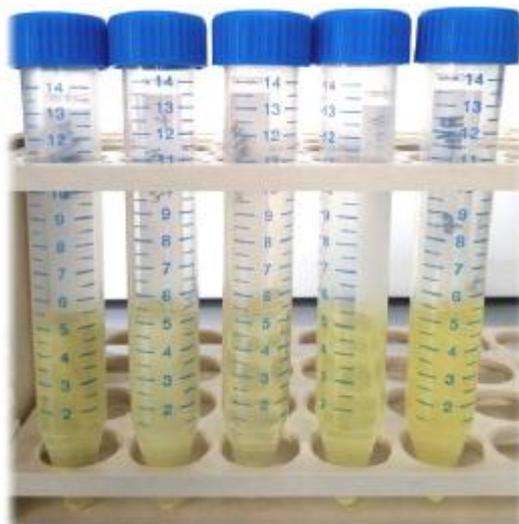


Рисунок 3.9 Пробірки Greiner Bio - one із зразками гелів

При вивченні композицій досліджувалася здатність до виділення рідкої фази (води і інших компонентів). За результатами експерименту доведено, що зразки гелів, що вивчаються, мають стабільність в процесі зберігання, а також стійкість до розшарування і синерезису.

На підставі результатів аналізу вивільнення ФС із зразків гелів досліджен-

ня властивостей реологій і агрегативної стійкості, вибрані найкращі зразки для подальшого дослідження, склади яких представлені в таблиці. 3.3.

Таблиця 3.3

Склади розроблених гелів (на 100 г) з найкращим вивільненням і структурно-механічними характеристиками

| Інгредієнт | | Склад 1 | Склад 2 |
|----------------|--------------|---------|---------|
| Ніфедипін | | 0,200 | 0,200 |
| ПЕГ-400 | | 64,700 | 60,900 |
| Розчин | Вода очищена | 8,000 | 8,000 |
| ТЕА | ТЕА | 0,400 | 0,400 |
| Основа гелю | Вода очищена | 26,200 | 30,000 |
| | Карбопол | 0,500 | 0,500 |

3.8. Вивчення показників якості розроблених гелів

Відповідно до вимог НД, оцінка якості МЛФ ніфедипіну проводилася за наступними показниками: опис, достовірність, розмір часток, кількісне визначення змісту ФС, значення рН водного витягання, стабільність в процесі зберігання. Гідрофільними гелями по своєму зовнішньому вигляду є гомогенні, прозорі, жовті маси без видимих включень, без запаху (рис 3.10).

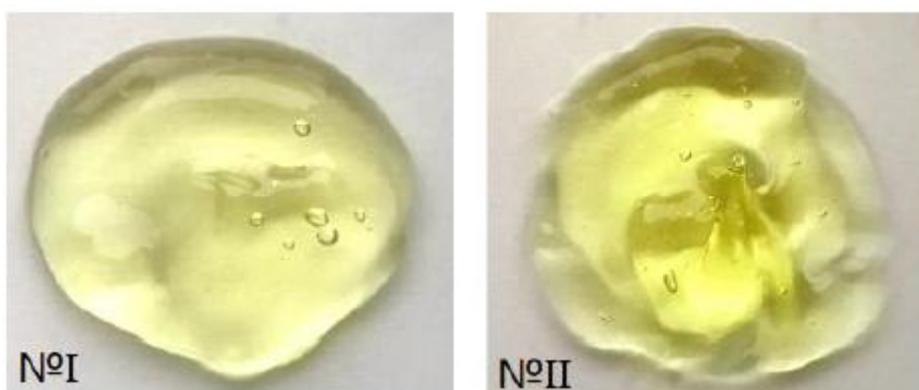


Рисунок 3.10 Зовнішній вигляд гелів

Мікроскопічне дослідження складів гелів дозволяє підтвердити абсолютну гомогенність і однорідність системи. На вигляд мікропрепарати гелів є прозори-

ми, без вираженої внутрішньої структури. Абсолютно відсутні видимі частки ніфедипіну, що дозволяє ще раз підтвердити наявність ФС в системі в високодиспергованому стані.

Висновки до розділу 3

1. В результаті проведених аналізів на етапі скринінгу активних субстанцій в якості об'єкту для подальшого дослідження і включення у вигляді ТД до складу гелів вибраний ніфедипін.

2. Вивчений вплив ТД на процес розчинення ніфедипіну. Визначений вклад таких чинників, як: природа полімеру-носія ТДС, технологія отримання системи ФС-носії, співвідношення ФС:полімер в поліпшення розчинності і підвищення швидкості розчинення ФС.

3. Проведений комплекс фізико-хімічних методів аналізу дозволяє точніше пояснити феномен підвищення розчинності і швидкості розчинення ФС з ТД і інтерпретувати квінтесенцію фізико-хімічних взаємодій компонентів ТД. Відомо, що перехід речовини в розчин у вигляді колоїдної структури, стабілізованої молекулами полімеру впливає на характер вивільнення ФС.

4. На підставі проведених досліджень можна зробити наступні висновки:

- Створення ТД на основі полімеру-носія дозволяє понизити або повністю усунути кристалічність ФС, переводячи його в аморфний стан;
- Досліджувані ТД є твердими розчинами ФС в полімерному носії, що є фізичною взаємодією, що не впливає на хімічну структуру ніфедипіну;
- Властивості ніфедипіну, як ФС субстанції не змінюються при створенні ТД, модифікуються лише розчинність і швидкість розчинення ФС.

5. Спираючись на теоретичний аналіз літературних даних і результати патентного пошуку, обґрунтована діюча концентрація ніфедипіну у складі аплікаційних форм - 0,2%;

6. Розроблені склади в на основі гелеутворювача карбопола.

7. Здійснений скринінг найбільш оптимальних основ МЛФ з точки зору характеристик реологій, кінетики і профілю вивільнення ФС.

8. Встановлена стабільність досліджуваних зразків гелів, обґрунтовані терміни придатності гулів ніфедипіну.

ВИСНОВКИ:

1. Запропоновані оптимальні полімери-носії для отримання ТД ніфедипіну - ПВП-10000, ПЕГ-400, ПЕГ-1500, що забезпечують найбільше підвищення розчинності і швидкості розчинення ніфедипіну у воді.
2. Обґрунтовані і експериментально розроблені оптимальні у біофармацевтичному відношенні технології ТД ніфедипіну, використовуваних далі в розробці м'яких лікарських форм. Визначене оптимальне для підвищення розчинності і швидкості розчинення ніфедипіну співвідношення компонентів ТД (ніфедипін:полімер) - 1:1-3. Визнано перспективним отримання ТД методом «видалення розчинника».
3. Виявлені можливі механізми зміни розчинності і швидкості вивільнення ніфедипіну з ТД. Комплексом фізико-хімічних методів аналізу доведені: втрата кристалічної структури фармацевтичної субстанції в ТД, підвищення аморфності і отримання твердих розчинів ніфедипіну в полімерній матриці і вивільнення фармацевтичної субстанції у вигляді колоїдного розчину при розчиненні ТД.
4. Розроблені склади і технології отримання м'яких лікарських форм ніфедипіну із застосуванням його ТД.
5. Проведена оцінка якості розроблених м'яких лікарських форм за показниками специфікації досліджена їх стабільність в процесі зберігання і визначені терміни придатності

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Rifampicin / C. Becker et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009. Vol. 98, № 7. P. 2252–2267.
2. British Pharmacopoeia / British Pharmacopoeia Commission. London : TSO, 2019. 6648 p.
3. Connelly D. Breakdown of the OTC medicines market in Britain. *The Pharmaceutical Journal*. 2018. URL: <https://surli.cc/rkiskb> (Date of access: 25.11.2025).
4. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines Health Care. 9th ed. Strasbourg, 2017. 5761 p.
5. Біофармація : підруч. для студентів фармацевт. ЗВО / О. І. Тихонов та ін. 2-ге вид. перероб. та допов. Харків : НФаУ, 2019. 224 с.
6. Годун В. С., Ніколайчук Н. О. Вибір матрицеутворюючих речовин для таблеток з модифікованим вивільненням. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : зб. наук. матеріалів IV Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 25 листоп. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 332–333.
7. 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.
8. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків : РІРЕГ, 2001. 532 с.
9. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків : ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 620 с.
10. Державна Фармакопея України. Доповнення 4 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.
11. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua>

(дата звернення: 20.03.2025).

12. 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.
13. Долженко А. О. Методологічні аспекти розробки технології твердих швидкорозчинних лікарських форм. *Youth pharmacy science* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7-8 груд. 2022 р. Харків, 2022. С. 101–103.
14. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів ВНЗ / О. А. Рубан та ін. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
15. 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.
16. Єзерська О. І. Обґрунтування складу, технології та дослідження таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / ЛНМУ. Львів, 2014. 23 с.
17. Канінець Д. М., Ніколайчук Н. О. Дослідження вивільнення фармацевтичних субстанцій з твердих дисперсій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : зб. наук. матеріалів V Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 23 жовт. 2025 р. Харків : НФаУ, 2025. С. 243–244.
18. Ковалевська І. В. Визначення фізико-хімічних характеристик кверцетину. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 1(14). С. 9–11.
19. Ковалевська І. В., Рубан О. А. Перспектива використання полімерів, як допоміжних речовин у виробництві твердих лікарських форм. *ScienceRise. Pharmaceutical Science*. 2015. № 11(4). Р. 4–8.
20. Компендіум. Лікарські препарати України : офіційний сайт. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 30.01.2024).
21. Кузьмін Д. О., Ніколайчук Н. О. Дослідження використання диспергованого ібупрофену для підвищення біодоступності. *Освіта, наука та практика в*

контексті розвитку фармацевтичної галузі : зб. наук. матеріалів міжрегіональної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, м. Яремче, 30-31 трав. 2025 р. Івано-Франківськ : ІФНМУ, 2025. С. 115–117.

22. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності : Настанова 427.2:2018. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2018. 77 с.

23. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 / розроб.: М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2013. С. 6–163.

24. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.

25. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2016. 335 с.

26. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів ВНЗ / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.

27. 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.

28. Сучасний стан створення виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомл. 4. Сучасні аспекти створення та виробництва шипучих таблеток / І. І. Басакіна та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 4(16). С. 82–86.

29. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.

30. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

31. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради В. П. Черних. 3-тє вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.

ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ ТА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY OF MEDICINES AND COSMETICS
DEPARTMENT OF DRUG TECHNOLOGY



Матеріали
V міжнародної науково-практичної конференції
Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE
FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

23 жовтня 2025 р.
October 23, 2025
Харків, Україна
Kharkiv, Ukraine

УДК:615.014.2:615.2

Редакційна колегія: проф. Вишнеvsька Л. І., проф. Рубан О. А., проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В., доц. Солдатов Д.П.

Відповідальні секретарі : проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В.

Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів V Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 23 жовтня 2025 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2025.- 310 с. (Серія «Наука»)

Збірник містить матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології».

Розглянуті теоретичні аспекти та перспективи розробки лікарських препаратів, висвітлені напрямки наукової роботи спеціалістів фармацевтичної галузі, що стосуються питань сучасної технології створення лікарських препаратів, контролю їх якості, організаційно-економічних аспектів діяльності фармацевтичних підприємств, маркетингових досліджень сучасного фармацевтичного ринку, фармакологічних досліджень біологічно активних речовин.

Для широкого кола наукових, науково-педагогічних і практичних працівників, що займаються питаннями розробки та впровадження сучасних лікарських препаратів.

Матеріали подаються мовою оригіналу.

За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.

УДК:615.014.2:615.2

НФаУ, 2025

«Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (23 жовтня 2025 р., м. Харків)

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИВІЛЬНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ СУБСТАНЦІЙ З ТВЕРДИХ ДИСПЕРСІЙ

Канінець Д.М., Ніколайчук Н.О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Тверді дисперсії (ТД) є однією з найефективніших стратегій у фармацевтичній технології, спрямованою на подолання низької біодоступності, спричиненої поганою розчинністю значної частини нових фармацевтичних субстанцій та вже відомих лікарських засобів. Низька розчинність у воді часто призводить до обмеженої швидкості розчинення та, як наслідок, до незадовільної абсорбції та терапевтичної неефективності.

Концепція твердих дисперсій, що передбачає диспергування лікарської речовини в інертній полімерній матриці на молекулярному або субмікронному рівні, дозволяє перевести гідрофобну субстанцію в аморфний стан або стан надтонкого диспергування. Це значно збільшує ефективну площу поверхні та підвищує енергетичний рівень, що критично важливо для прискорення швидкості розчинення.

Саме кінетика вивільнення (розчинення) фармацевтичної субстанції з твердої дисперсії є визначальним параметром її подальшої біологічної ефективності. Це дослідження зосереджено на вивченні та порівнянні профілів вивільнення модельних фармацевтичних субстанцій, включених у різні полімерні матриці, з метою встановлення оптимальних технологічних підходів для створення ТД із заданими характеристиками розчинення та підвищеною біодоступністю.

Мета дослідження. Метою дослідження стало переведення активної субстанції в тверду дисперсію та вивчення впливу різних факторів на процес вивільнення активних фармацевтичних субстанцій (АФІ) з твердих дисперсій.

Методи дослідження. В якості методів дослідження використовувалися комплекс фармакопейних фізико-хімічних методів аналізу.

Основні результати. В ході експериментальних досліджень отримали дані, що підтверджують, що швидкість розчинення і розчинність АФІ в ТД підвищується порівняно з порошком субстанції або в суміші з полімером. Саме природа полімеру при створенні ТД і масове співвідношення АФІ:полімер, а також технологія отримання системи АФІ:полімер є ключовими чинниками в поліпшенні характеру вивільнення АФІ з ТД.

На підставі аналізу літературних даних, публікацій і патентів для експериментального дослідження в якості АФІ вибрано малорозчинний у воді ніфедипін. Виявлено, що введення ніфедипіну в ТД в усіх випадках підвищує розчинність і швидкість розчинення АФІ у воді порівняно з порошком субстанції. Збільшення розчинності визначалося як відношення концентрації насиченого розчину досліджуваної ТД до концентрації насиченого розчину АФІ через 60 хв від початку розчинення. Збільшення швидкості розчинення АФІ встановлювалося, як відношення зміни концентрації розчину, отриманого при розчиненні досліджуваної ТД, до зміни концентрації розчину порошку субстанції через однакові тимчасові діапазони відносно початку розчинення.

Результати дослідження свідчать про повільне розчинення ніфедипіну у

«Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (23 жовтня 2025 р., м. Харків)

воді. Найбільша концентрація АФІ в розчині спостерігається в перші 5 хв після розчинення субстанції ніфедипіну, що складає $1,625 \times 10^{-2}$ г/л.

При вивченні впливу природи полімеру на розчинність і швидкість розчинення ніфедипіну з твердих дисперсій встановлено, що використання ТД дозволяє значно підвищити розчинність і швидкість розчинення ніфедипіну у воді. Підвищення розчинності визначалося як відношення концентрації насиченого розчину ТД з полімером до концентрації насиченого розчину ніфедипіну через 60 хвилин від початку розчинення. Результати експерименту показують, що ТД ніфедипіну з ПВП (1:1 по масі) максимально підвищує розчинність АФІ в 13 разів - до $17,800 \times 10^{-2}$ г/л. Розчинність ніфедипіну з твердої дисперсії з ПЕГ-400 (1:3) зросла в 15 разів - до $19,984 \times 10^{-2}$ г/л. З ТД з ПЕГ-1500 (1:3) розчинність збільшилася в 14 разів - до $17,973 \times 10^{-2}$ г/л.

Для вивчення впливу співвідношення ніфедипін:полімер на розчинність отримані і вивчені ТД ніфедипіну з ПВП-10000 в співвідношеннях 1:1, 1:2 і 1:4 по масі, з ПЕГ-400 і ПЕГ-1500 в співвідношеннях 1:3, 1:5, 1:7, 1:10 і 1:15 по масі. Встановлено, що підвищення вмісту полімеру в ТД не призводить до аналогічного підвищення розчинності АФІ з ТД. Так підвищення вмісту ПВП в ТД з АФІ з раціонального співвідношення 1:1 (при якому вивільнення збільшується в 13 разів) до 2:1, 4:1, збільшує розчинність ніфедипіну до 60 хвилин у меншій мірі - в 11,00 і 3,90 рази, відповідно. Стосовно збільшення змісту ПЕГ-400 і ПЕГ-1500 в ТД з АФІ з оптимального співвідношення по масі 3:1 (при яких розчинність збільшується в 15 і 14,3 разів) до 5:1, 7:1, 10:1, 15:1 вивільнення ніфедипіну до 60 хвилин збільшується не так виражено - в 10,10 і 12,00; 11,20 і 13,40; 9,40 і 5,00; 5,10 і 5,40 разів, відповідно. Це явище характерне для ефекту висоловання.

Досліджений вплив технології виготовлення ТД на розчинність і швидкість розчинення АФІ. Для цього подрібнювали впродовж 5 хвилин суміш ніфедипіну з ПВП (1:1 по масі).

Доведено, що розчинення АФІ з суміші з ПВП не дозволяє добитися такого явного, стабільного підвищення розчинності, як у випадку з ТД. Концентрація АФІ в розчині ТД з ПВП (1:1 по масі) до 15 хв складає $15,213 \times 10^{-2}$ г/л і далі плавно підвищується до $16,570 \times 10^{-2}$ г/л. Значного підвищення розчинності ніфедипіну з суміші з ПВП не спостерігається ($2,50 \times 10^{-2}$ г/л до 60 хв) - в 1,82 разу більше, ніж у субстанції.

Висновки. Вивчений вплив твердих дисперсій на процес розчинення ніфедипіну. Визначений вплив таких чинників, як: природа полімеру-носія ТД, технологія отримання системи АФІ-носії, співвідношення АФІ:полімер в поліпшенні розчинності і підвищення швидкості розчинення АФІ.

«Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (23 жовтня 2025 р., м. Харків)

| | |
|---|-----|
| РЯТУВАЛЬНИХ ПІДРОЗДІЛІВ Стібиш П. А., Сагайдак-Нікітюк Р. В. | 230 |
| ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЛОГІСТИЧНОЇ СИСТЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА Чумаченко Д. П., Сагайдак-Нікітюк Р. В. | 231 |
| АКТУАЛЬНІСТЬ ВИРОБНИЦТВА ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СУТЛОБІВ Жуковська І. А., Гриценко В. І. | 232 |
| ОСНОВНІ АСПЕКТИ ВІДНОВЛЕННЯ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕННЯ ВАЖКИХ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ Саарела Т. В., Семченко К. В. | 233 |
| АНАЛІЗ МІЖНАРОДНИХ РЕГУЛЯТОРНИХ МОДЕЛЕЙ ОБІГУ МЕДИЧНОГО КАНАБІСУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ГАРМОНІЗАЦІЇ В УКРАЇНІ Коваль В. М., Кривов'яз О. В., Гуцол В. В. | 235 |
| ОРГАНІЗАЦІЙНІ АСПЕКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ У ВИРОБНИЦТВІ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ Душко К. В., Безрукавий Є. А. | 237 |
| ВПРОВАДЖЕННЯ ПРИНЦИПІВ НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ У ВИРОБНИЦТВІ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ Кобзар В. О., Безрукавий Є. А. | 239 |
| РОЗРОБКА КОМБІНОВАНОГО АНАЛЬГЕТИКА У ВЕГАНСЬКИХ М'ЯКИХ КАПСУЛАХ Кравченко Я. І., Січкара А. А. | 241 |
| ВИВЧЕННЯ ДИНАМІКИ ТА СТРУКТУРИ ІНВАЛІДНОСТІ ВНАСЛІДОК ХВОРОБ ОКА У ДІТЕЙ Кривов'яз О. В., Томашевська Ю. О., Кривов'яз С. О. | 242 |
| ДОСЛІДЖЕННЯ ВИВІЛЬНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ СУБСТАНЦІЙ З ТВЕРДИХ ДИСПЕРСІЙ Канінець Д. М., Ніколайчук Н. О. | 243 |
| ДУАЛЬНА ОСВІТА У ФАРМАЦІЇ: ВИМОГА ЧАСУ І ОСОБЛИВОСТІ ВПРОВАДЖЕННЯ Тозюк О. Ю., Кривов'яз О. В., Томашевська Ю. О., Крамар Г. І. | 245 |
| РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗБОРУ АНТИМУТАГЕННОЇ ДІЇ Марченко М. В., Оганов Р. О. | 246 |
| РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З КВІТОК ЖОВТОЇ АКАЦІЇ (КАРАГАНІ ДРЕВОВИДНОЇ) Марченко М. В., Слободянюк В. М. | 247 |
| РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО СИРОПУ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ Марченко М. В., Лапко Д. Б. | 248 |
| РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЖІНОК Марченко М. В., Закарлюка А. В. | 249 |
| АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ ПРОТИДІАБЕТИЧНОГО ЗБОРУ Марченко М. В., Васишина С. О. | 250 |
| ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТРАКЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ЗА КОРДОНОМ Федоровська М. І. | 251 |
| ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕВАГ ТА РИЗИКІВ ВИКОРИСТАННЯ ШІ У ПРОМИСЛОВОМУ ВИРОБНИЦТВІ ЛІКІВ Алексєєв М., Солдатов Д. П. | 254 |
| ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ SWOP-ЕМУЛЬСІЇ ЯК ПЕРСПЕКТИВНОЇ ОСНОВИ ДЛЯ КОСМЕТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ | 309 |



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

Канінець Д.М.

**Науковий керівник:
Ніколайчук Н.О.**

брав(ла) участь у роботі VI Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Олександр КУХТЕНКО

10-11 грудня 2025 р.
м. Харків
Україна

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
VI ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

10-11 грудня 2025 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2025

УДК 615.1

Редакційна колегія: проф. Кухтенко О. С., проф. Рубан О.А.

Укладачі: Комісаренко М.А., Боднар Л. А., Сурікова І. О., Маслов О.Ю.

Youth Pharmacy Science: матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (10-11 грудня 2025 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2025. – 648 с.

Збірка містить матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Youth Pharmacy Science», які представлені за пріоритетними напрямками науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету. Розглянуто теоретичні та практичні аспекти синтезу біологічно активних сполук і створення на їх основі лікарських субстанцій; стандартизації ліків, фармацевтичного та хіміко-технологічного аналізу; вивчення рослинної сировини та створення фітопрепаратів; сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури; біотехнології у фармації; досягнень сучасної фармацевтичної мікробіології та імунології; доклінічних досліджень нових лікарських засобів; фармацевтичної опіки рецептурних та безрецептурних лікарських препаратів; доказової медицини; сучасної фармакотерапії, соціально-економічних досліджень у фармації, маркетингового менеджменту та фармакоекономіки на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів; управління якістю у галузі створення, виробництва й обігу лікарських засобів; інформаційних та освітніх технологій у фармації та медицині; суспільствознавства; філології.

УДК 615.1

© НФаУ, 2025

**ХАРАКТЕРИСТИКА НІФЕДИПІНУ ЯК ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СУБСТАНЦІЇ
ДЛЯ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ**

Канінець Д.М.

Науковий керівник: Ніколайчук Н.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

nika.nina09@gmail.com

Вступ. У світовій фармацевтичній практиці, як правило, при розробці і виробництві ефективного лікарського препарату, необхідно враховувати різні біологічні і фармацевтичні чинники. На етапах дослідження і виготовлення нових лікарських препаратів в умовах сучасної фармації особливу увагу приділяють так званому біофармацевтичному скринінгу, пов'язаному з вивченням впливу фізико-хімічних властивостей, природи і концентрації АФІ, а також виду лікарської форм і особливостей технологічного процесу на біодоступність активної речовини.

Мета дослідження. Вивчення властивостей субстанції ніфедипіну для підвищення його біодоступності.

Матеріали та методи. В якості методів дослідження використовувався комплекс фармакопейних фізико-хімічних методів аналізу.

Результати дослідження. У кінці ХХ століття були синтезовані ефективні вазоділататори і антигіпертензивні засоби – похідні 1,4-дигідропіридина, які входять до групи активних фармацевтичних інгредієнтів, іонів кальцію, що відносяться до антагоністів. Вони регулюють наступні фізіологічні процеси: розширюють коронарні і артеріальні судини, зменшують потребу міокарду в кисні, чинять гіпотензивну дію. Типовий представник 1,4-дигідропіридина – ніфедипін широко застосовується в терапії різних захворювань завдяки судинорозширювальній, антигіпертензивній дії. Вибір ніфедипіну як АФІ для подальшого створення МЛФ для терапії аноректальних захворювань, заснований на даних фармакологічних досліджень. Істотний чинник, що обмежує застосування ніфедипіну – його у крайній мірі низька розчинність у воді. Низька розчинність може значною мірою знижувати терапевтичний ефект АФІ з МЛФ.

На сучасному фармацевтичному ринку похідні 1,4-дигідропіридина займають широкий сегмент. Ніфедипін (диметил[2,6-диметил-4-(2-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат]) є типовим представником похідного 1,4-дигідропіридину, займає провідне місце серед найширше вживаних гіпотензивних препаратів.

Цей препарат був синтезований в дослідницьких лабораторіях фірми «Байер» (Німеччина) в червні 1966 р. В 1974 р. Після клінічних випробувань ніфедипін був зареєстрований в Німеччині в якості ФС для лікування ішемічної хвороби серця і вийшов на міжнародний, у тому числі вітчизняний, фармацевтичний ринок. У 1977 р. після відкриття здатності ніфедипіну блокувати проходження іонів кальцію через мембранні канали, він отримав широке застосування в якості антигіпертензивного і антиангінального засобу.

Нині ніфедипін входить в перелік життєво необхідних і найважливіших ЛП для медичного застосування. Як похідне 1,4-дигідропіридина, в терапії ніфедипін зарекомендував себе як високо ефективний препарат, що має хорошу переносимість. Являючись АК, ніфедипін інгібує діяльність потенціалзалежних повільних кальцієвих каналів, тим самим обмежує вступ іонів кальцію в клітину. Ніфедипін селективно інгібує іонний приплив кальцію через клітинну мембрану гладких м'язів посудин і серцевого м'яза без зміни концентрації кальцію в сироватці крові.

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

Висновки. Аналіз літератури і патентів не виявив інформації про застосування ТД ніфедипіну в технології МЛФ. З урахуванням вищевикладеного розробка технології МЛФ із застосуванням ТД ніфедипіну представляється актуальною проблемою фармацевтичної галузі, рішення якої збагатить сучасний фармацевтичний ринок ефективними ЛП з підвищеною БД.

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

| | |
|--|-----|
| Голубченко К.А.; Н. к.: Сліпченко Г.Д. | 100 |
| Дубина Б.В., Петренко М.К.; Н. к.: Сліпченко Г.Д. | 102 |
| Душко К.В.; Н. к.: Безрукавий Є.А. | 103 |
| Жуковська І.А.; Н. к.: Грищенко В.І. | 105 |
| Канінець Д.М.; Н. к.: Ніколайчук Н.О. | 106 |
| Кичатий А.О., Січкара А.А.; Н. к.: Манський О.А. | 107 |
| Кобзар В.О.; Н. к.: Безрукавий Є.А. | 108 |
| Ковалько М.В.; Н. к.: Петровська Л.С. | 110 |
| Кравець З.М.; Н. к.: Сініченко А.В. | 111 |
| Левкун М.М.; Н. к.: Сініченко А.В. | 112 |
| Майстрова Ю.В.; Н. к.: Бобриська Л.О. | 114 |
| Мороз Д.К.; Н. к.: Бобриська Л.О. | 116 |
| Онушак Г.В.; Н. к.: Ковалевська І.В. | 116 |
| Орловська О.М.; Н. к.: Рубан О.А. | 118 |
| Пonomарьов Є.С.; Н. к.: Безрукавий Є.А. | 120 |
| Прокопенко О.О.; Н. к.: Ніколайчук Н.О. | 122 |
| Рижук А.М.; Н. к.: Сліпченко Г.Д. | 123 |
| Саустян Я.С.; Н. к.: Карпова С.П. | 124 |
| Сергієнко Т.В.; Н. к.: Сліпченко Г.Д. | 126 |
| Середа Ю.Ю., Січкара А.А.; Н. к.: Манський О.А. | 128 |
| Северінова М.В.; Н. к.: Карпова С.П. | 129 |
| Соколова А.М.; Н. к.: Рубан О.А. | 131 |
| Торлова О.В.; Н. к.: Ковалевська І.В. | 131 |
| Федорченко Д.О.; Н. к.: Сліпченко Г.Д. | 133 |
| Філенко К.Б., Січкара А.А.; Н. к.: Криклива І.О. | 136 |
| Чічова А.В.; Н. к.: Безрукавий Є.А. | 137 |
| Чурсінова С.С., Криклива І.О.; Н. к.: Січкара А.А. | 138 |
| Шгоян М.Х.; Н. к.: Карпова С.П. | 140 |
| Ярошовець М.В.; Н. к.: Коваль А.О. | 141 |

**СЕКЦІЯ 5. БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF
EXTEMPORAL MEDICINES**

| | |
|--|-----|
| Арзуманов Е.С.; Н. к.: Вишнеvsька Л.І. | 144 |
| Бабич Т.А., Половко Н.П., Семченко К.В.; Н. к.: Олійник С.В. | 144 |
| Бауліна А.О.; Н. к.: Зуйкіна С.С. | 146 |
| Бойко В.Є.; Н. к.: Семченко К.В. | 147 |
| Васильченко В.С., Гуторка М.О.; Н. к.: Боднар Л.А. | 148 |

