



УДК 615.453

## ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ НІМЕСУЛІДУ МЕТОДОМ ГАРЯЧОЇ ЕКСТРУЗІЇ

Студ. Кисорець А.В, гр. МгХФ-18

Науковий керівник: доц. О.П. Баула

Київський національний університет технологій та дизайну

**Мета і завдання:** Розробка технології виробництва лікарського засобу на основі німесулідом методом гарячої екструзії (МГЕ) у формі капсул для підвищення його біодоступності.

**Об'єкт та предмет дослідження:** Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) німесулід, допоміжні речовини на основі поліфункціональних полімерів, тверді дозовані лікарські форми, технологічний процес МГЕ.

**Результати дослідження:** При проведенні інформаційного пошуку та аналізу біофармацевтичних факторів, які впливають на біодоступність твердих лікарських засобів, були визначені фізико-хімічні характеристики АФІ, параметри допоміжних речовин, технологія виробництва.

Першим етапом досліджень біофармацевтичних факторів стало встановлення фізико-хімічних характеристик АФІ, які впливають на біодоступність препарату. На основі літературних [3] даних було встановлено, що німесулід має наступні фізико-хімічні характеристики, а саме:

- ліпофільність  $\log P = 2,6$ ;
- показник константи кислотності  $pK_a = 8,49$ ;
- температура плавлення  $T_{пл.} = 143-144,5^\circ C$ ;
- температура розкладання  $T_r = 250^\circ C$ ;
- фармакопейна розчинність 2,3 мг/мл;
- густина 761, 476 г/см<sup>3</sup>.

Німесулід відноситься до другого класу по БСК і має низьку розчинність і високий ступінь проникнення.

В якості основного матеріалу-носія був обраний коповідон (PVP\_VA64).

Коповідон (PVP\_VA64) –це вініловий ефір оцтової кислоти, полімер 1-етенілпіролідін-2-он і етеніл ацетат у масовому співвідношенні 3:2. Отримують його шляхом вільної радикальної полімеризації вініл-піролідону та вінілацетату у співвідношенні 6:4. Це відносно плинний аморфний порошок білого кольору з кремуватим відтінком. Коповідон має наступні фізико-хімічні характеристики [4]:

- в'язкість  $\geq 10$  мПа·с (25 °C);
- густина (bulk) — 0,24–0,28 г/см<sup>3</sup>;
- густина (після утрушування) — 0,35–0,45 г/см<sup>3</sup>;
- температура плавлення  $T_{пл.}$  — 140 °C.

На основі проведених інформаційно – пошукових робіт, був запропонований склад лікарського засобу на основі німесулідом у формі капсул:

- діюча речовина: німесулід 100 мг
- допоміжна речовина: коповідон (PVP\_VA64) 900 мг

Для виготовлення готового лікарського засобу на основі німесулідом у формі капсул, був обраний МГЕ. МГЕ - це новий технологічний підхід для виробництва лікарських засобів у твердих дозованих формах орального застосування системної дії, який застосовується для забезпечення біодоступності препаратів, що містять АФІ з низькою розчинністю. Екструзія являє собою процес перетворення сировини в продукт рівномірної форми і щільності шляхом примусового його пропускання через штамп в контрольованих умовах [1]. Екструзія може працювати як безперервний процес, який здатний до

**Сучасні матеріали і технології виробництва виробів  
широкого вжитку та спеціального призначення**

*Промислова фармація*



послідовного потоку продукту при відносно високих швидкостях пропускання. Екструдер складається з двох окремих частин: транспортуючої системи, яка транспортує матеріал і надає ступінь розподільного і дисперсійного змішування, і систему матриці, яка формує матеріал у необхідну форму [2]. МГЕ являє собою технологію виробництва, яка здатна змінювати фізико-хімічні характеристики АФІ, за рахунок поєднання в екструдері погано розчинної кристалічної форми АФІ та аморфної форми полімеру, в результаті чого ми отримуємо тверду дисперсію АФІ в полімері.

Як результат, німесулід виявляв швидке розчинення *in vitro* з твердої дисперсії з використанням PVP-VA64 в якості носія. Кумулятивна швидкість вивільнення становила 81% за 10 хв, набагато швидше, ніж його фізична суміш (лише 37% за 1 год)[5].

Проведений аналіз технології з застосуванням МГЕ дозволив сформувати підходи до розробки технологічного процесу, який має включати стадії загрузки АФІ та допоміжної речовини, розплавлення, змішування та формування. У процесі екструзії суміш полімеру та АФІ у формі порошку переноситься гвинтом екструдера через циліндр обладнання, зовнішня оболонка якого розігрівається, створюючи умови для плавлення полімеру-основи. МГЕ має забезпечити безперервне перекачування потоку розплавленої маси через формувальну матрицю на кінці екструдера, яка швидко застигає на виході з обладнання.

Після проведеного аналізу було розроблено параметри МГЕ виробництва лікарського засобу на основі німесуліду у формі капсул:

- температура екструзії - 145°C
- тиск – 13 МПа
- швидкість обертів гвинта – 600-700 об/хв
- пропускна здатність – 3 – 3,5 кг/год

Для виробництва готового лікарського засобу на основі німесуліду у формі капсул з метою забезпечення його біодоступності:

- був обраний МГЕ;
- розроблено склад лікарського засобу;
- визначені параметри технологічного процесу МГЕ.

**Висновок:** Для забезпечення біодоступності препаратів на основі німесуліду доцільним використанням МГЕ. Оскільки використання МГЕ дозволяє значно покращити розчинність німесуліду і відповідно його біодоступність при оральному застосуванні, процес не вводить інші домішки та сприяє відсутності залишку розчинника.

**Ключові слова:** метод гарячої екструзії (МГЕ), німесулід, розчинність АФІ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Rauwendaal Ch. Екструзія полімерів, видавці Hanser, М. Nchen (1986) 20-25
2. Tadmor Z та Klein I. Інженерні принципи пластирувального екструзії, Van Noostr and Reinhold, NewYork (1970) 152-158
3. Компендиум 2015 — Лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко. — К., 2015; От субстанции к лекарству / Под ред. В.П. Черных. — Х., 2005; European Pharmacopoeia 5; The Merk index an Encyclopedia of chemicals, drugs biological. — 13 Ed., 2001. — № 1.
4. Moroni A.A. Novel copovidone binder for dry granulation and direct-compression tableting // Pharm. Tech. — 2001. — № 25; Kolter K, Frick D. Structure and drybinding activity of different polymers, including Kollidon VA 64 // Drug. Dev. Ind. Pharm. — 2000. — № 26.
5. Пат. CN102657617В Китай: ZhaoYoumanetal. Preparation of "2011 China Pharmaceutical Conference and the 11th China Pharmacist Week Collection". 2011, pp. 1-12.