

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА
ДИЗАЙНУ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Костюк Віктор Григорович

УДК 615.212:615.012:615.453.2

ДИСЕРТАЦІЯ

РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИСОКОРОЗЧИННОЇ ФОРМИ НІМЕСУЛІДУ

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Галузь знань 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


В.Г. Костюк

Науковий керівник Бессарабов Володимир Іванович, доктор технічних наук,
професор

АНОТАЦІЯ

Костюк В.Г. Розроблення технології високорозчинної форми німесулід. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, 2025.

Значущою проблемою сьогодення є поширення великої кількості захворювань і патологічних станів, пов'язаних із гострим та хронічним запаленням і болем. Відомо, що основна терапевтична стратегія лікування запальних процесів передбачає використання нестероїдних протизапальних лікарських засобів.

Серед широкого різноманіття цієї групи препаратів одними із часто застосовуваних на практиці з метою купірування зубного болю, запалення, лихоманки, при терапії хронічного больового синдрому та захворювань опорно-рухового апарату є лікарські засоби на основі німесулід. Він є єдиним представником нестероїдних протизапальних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), що відноситься до класу арилсульфонамідів та вважається селективним інгібітором ферменту циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

За біофармацевтичною системою класифікації (БСК) німесулід, як і більшість нестероїдних протизапальних АФІ, належить до II класу, тобто він характеризується високою проникністю, але низькою розчинністю (~0,01 г/л). Саме через низьку розчинність у воді сповільнюється розчинення даного АФІ у складі твердих пероральних лікарських форм і, відповідно, його біодоступність також знижується. Це, у свою чергу, призводить до необхідності використання високих доз німесулід, що збільшує ризик виникнення побічних реакцій. Тому підвищення розчинності німесулід становить важливе завдання в процесі розробки високоефективних протизапальних композицій.

Встановлено, що протягом останніх десятиліть серед багатьох стратегій підвищення розчинності важкорозчинних АФІ один із найцікавіших і найефективніших підходів представляє технологія утворення твердих

дисперсних систем (ТДС). Тверда дисперсна система визначається як дво- або полікомпонентна система, у якій важкорозчинний АФІ диспергований у інертному полімерному носії або матриці із комбінації полімерів у твердому стані. Популярність ТДС очевидна, адже протягом останніх років кількість досліджень і патентів щодо розробки інноваційних методів отримання ТДС, а також різноманіття їхнього композиційного складу підвищилася значною мірою. Вибір належного методу виготовлення ТДС є важливим етапом у розробці високорозчинних і ефективних лікарських форм, що охоплює всі етапи – від лабораторних досліджень до масштабного промислового виробництва.

Встановлено, що кількість досліджень щодо створення високорозчинних та стабільних аморфних твердих дисперсних систем німесуліді досі залишається обмеженою, що підкреслює актуальність наукових розвідок у цьому напрямку.

Об'єкт дослідження – процеси формування властивостей твердих дисперсних систем німесуліді у виробництві високорозчинних форм протизапальних лікарських засобів.

Предмет дослідження – технології використання твердих дисперсних систем німесуліді у виробництві високорозчинних протизапальних лікарських засобів.

Метою дисертаційної роботи є розробка технології високорозчинної форми німесуліді у вигляді твердої дисперсної системи на основі фармацевтично прийнятних полімерних носіїв та допоміжних речовин з керованими фізико-хімічними властивостями, які забезпечують підвищення біодоступності активного фармацевтичного інгредієнта.

Отримані в дослідженні наукові результати у сукупності дозволили розв'язати важливе науково-прикладне завдання розробки технології високорозчинних форм німесуліді у вигляді твердих дисперсних систем, яка відповідає принципам «зеленої хімії» та може бути використана на сучасних фармацевтичних виробництвах з метою розширення технологічної бази створення ефективних протизапальних лікарських засобів з покращеною біодоступністю.

Досліджено вплив полімерного носія полівінілпіролідону (ПВП) різної молекулярної маси на фазову розчинність німесулід у воді та розраховано термодинамічні параметри систем. Встановлено, що негативні значення зміни вільної енергії Гіббса вказують на сприятливі умови сольобілізації німесулід у присутності полімеру. Отримані від'ємні значення ентальпії підтверджують, що процес утворення комплексів екзотермічний. Додатні значення ентропії свідчать, що утворення комплексу між німесулідом та полімером, ймовірно, відбувається при руйнуванні водної сольватної оболонки молекул.

Розроблено спектрофотометричну методику кількісного визначення вмісту німесулід у полімерних твердих дисперсних системах, яка базується на якісній реакції німесулід з 0,1 М розчином гідроксиду натрію, у результаті чого утворюється сполука жовтого кольору, абсорбційний максимум якої спостерігається при довжині хвилі 400 нм. Досліджено валідаційні характеристики запропонованої методики, зокрема специфічність, лінійність, прецизійність та робастність. Підтверджено, що довжина хвилі 400 нм є специфічною для аналізу. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність ($R^2=0,999$), специфічність, прецизійність та робастність досліджуваної системи запропонована методика валідна.

Вперше розроблено лабораторну технологію високорозчинних твердих дисперсних систем німесулід на основі полівінілпіролідону з сахарозою та манітолом, отриманих методом відцентрового формування волокон, відповідно до принципів «зеленої хімії». Встановлено, що у складі відцентрово сформованих ТДС, розчинність німесулід у воді вища більше ніж у 3-5 разів порівняно з розчинністю німесулід як індивідуальної речовини.

Розроблено тверді дисперсні системи німесулід методом розпилювального сушіння із використанням комбінацій фармацевтично прийнятних полімерних носіїв ПВП різної молекулярної маси, гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) та гідроксипропілцелюлози (ГПЦ), поверхнево-активної речовини (ПАР) твіну-80 та екологічно безпечного розчинника. Встановлено, що розчинність німесулід у воді у складі ТДС на

основі композицій ПВП К-12 та твіну-80 є більшою у 10,54 раза, ніж чистого АФІ, тоді як у складі ТДС із ГПМЦ та твіном-80 цей показник є вищим у 28,12 раза.

Розроблено тверді дисперсні системи німесуліді методом випаровування розчинника на основі полімерів та ПАР із використанням безпечного розчинника. Встановлено, що розчинність німесуліді у воді у складі ТДС на основі ГПМЦ та твіну-80 покращується у 10,14 раза, у той час як при використанні тільки ГПМЦ у складі системи розчинність АФІ зростає у 15,21 раза.

Досліджено кінетику розчинення німесуліді у складі ТДС, отриманих із використанням методів відцентрового формування волокон, розпилювального сушіння та випаровування розчинника, а також оригінального лікарського засобу «Аулін» гранули для приготування оральної суспензії 100 мг/2г, у модельних буферних середовищах з рН 6,8, 7,5 та 7,8 з використанням тесту «Розчинення». Доведено, що розроблені ТДС характеризуються кращим показником ступеня розчинення АФІ у всіх досліджуваних буферних системах у порівнянні із оригінальним референтним препаратом.

Доведено, що у складі відцентрово сформованих ТДС ступінь кристалічності німесуліді знижується, а взаємодія АФІ з ПВП та допоміжними речовинами (манітол та сахароза) відбувається за рахунок водневих зв'язків, які стабілізують аморфний стан німесуліді у системах, що підтверджено методами FTIR-спектроскопії, диференціальної скануючої калориметрії та рентгеноструктурного аналізу.

Вперше встановлено, що діаметр відцентрово сформованих ТДС німесуліді у формі волокон на основі ПВП різної молекулярної маси і манітолу знаходиться в межах від 2 до 10 мкм, залежно від використовуваного типу ПВП, а діаметр волокнистих ТДС німесуліді на основі ПВП та сахарози дорівнює 16-20 мкм. Найменший діаметр волокон ($2,0 \pm 0,5$ мкм) серед досліджуваних зразків має ТДС на основі ПВП К-17, манітолу та німесуліді у відсотковому співвідношенні 85:10:5 відповідно.

Встановлено, що чотири досліджувані зразки відцентрово сформованих твердих дисперсних систем німесулідів на основі ПВП різної молекулярної маси та манітолу/сахарози мають оптимальні фармако-технологічні характеристики, що свідчить про можливість розробки лікарських засобів на їхній основі у формі порошку без потреби у додаванні до складу допоміжних речовин.

Вперше встановлено, що тверді дисперсні системи німесулідів, отримані методом відцентрового формування волокон, мають інгібуючу дію щодо ферменту ЦОГ-2, яка є подібною до активності німесулідів з невеликими відхиленнями значень IC_{50} . Для відцентрово сформованої ТДС на основі німесулідів, ПВП К-17 і манітолу у відсотковому співвідношенні 5:85:10 відповідно, значення IC_{50} складає $25,2 \pm 3,5$ мкМ, що є трохи нижчим показником порівняно з німесулідом ($26,5 \pm 1,4$ мкМ), тоді як для ТДС на основі німесулідів, ПВП К-17 і сахарози (5%:75%:20%) значення IC_{50} дорівнює $29,9 \pm 2,2$ мкМ. Отримані результати свідчать про збереження фармакологічної активності німесулідів в складі ТДС і підтверджують стабільність АФІ в цих системах.

Запропоновано технологію лікарського засобу Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г на основі високорозчинної відцентрово сформованої ТДС німесулідів, що містить у складі ПВП К-17 та манітол, і яка може бути реалізована на сучасних фармацевтичних виробництвах, що, у свою чергу, сприяє розширенню вітчизняного ринку ефективних протизапальних лікарських засобів з підвищеною біодоступністю.

Встановлено, що розроблений лікарський засіб Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г на основі відцентрово сформованої ТДС німесулідів, є стабільним в умовах прискорених випробувань при відносній вологості 75% та температурі 40 °С та протягом 6 місяців, а прогнозований термін його придатності становить 2 роки.

Розроблено технологічну схему отримання лікарського засобу на основі відцентрово сформованої ТДС німесулідів Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г. Підібрано основне технологічне обладнання з урахуванням вимог фармацевтичної промисловості. Встановлено контрольні показники якості

лікарського засобу на основі високорозчинної відцентрово сформованої твердої дисперсної системи німесулід. Проведено аналіз ризиків для якості лікарського засобу при промисловому виробництві і побудовано причинно-наслідкову діаграму Ішикави для визначення критичних точок процесу виробництва готової продукції.

Практична значимість роботи полягає у розробці технології високорозчинних твердих дисперсних систем німесулід, яка може бути реалізована на сучасних фармацевтичних виробництвах з метою розширення технологічної бази створення ефективних протизапальних лікарських засобів на основі німесулід з покращеною біодоступністю. Запропоновані в роботі методи та отримані прикладні результати впроваджено у діяльність підприємств та наукових організацій України (підтверджено відповідними актами): АТ «Фармак» (м. Київ) та Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (м. Київ). Розроблена технологія твердих дисперсних систем німесулід, отриманих із використанням методу відцентрового формування волокон та результати досліджень отриманих полімерних композицій впроваджено в освітньо-науковий процес підготовки фахівців за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація за освітньо-професійною програмою «Промислова фармація» на кафедрі промислової фармації КНУТД; використовуються при підготовці кваліфікаційних робіт магістрів.

Ключові слова: німесулід, тверда дисперсна система, протизапальні властивості, активний фармацевтичний інгредієнт, контрольоване вивільнення, лікарський засіб, відцентрове формування, полівінілпіролідон, технологія, полімерні матеріали, ІЧ-спектроскопія, стабільність, валідація, фармакологічні дослідження, термічні властивості.

ABSTRACT

Kostiuk V. G. Development of technology for a highly soluble form of nimesulide. – Qualification scientific paper, manuscript.

Doctor of Philosophy dissertation, speciality 226 Pharmacy, Industrial Pharmacy. – Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, 2025.

A significant problem today is the spread of many diseases and pathological conditions associated with acute and chronic inflammation and pain. It is known that the main therapeutic strategy for the treatment of inflammatory processes involves the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Among the wide variety of this group of drugs, one of the most commonly used in practice for the relief of toothache, inflammation, fever, in the treatment of chronic pain syndrome and musculoskeletal diseases is nimesulide-based drugs. It is the only representative of non-steroidal anti-inflammatory active pharmaceutical ingredients (APIs) belonging to the aryl sulfonamide class and is considered a selective inhibitor of the cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme.

According to the biopharmaceutical classification system (BCS), nimesulide, like most non-steroidal anti-inflammatory drugs, belongs to class II, i.e. it is characterized by high permeability but low solubility (~0.01 g/l). It is the low water solubility that slows down the release of this API from solid oral dosage forms and, accordingly, its bioavailability also decreases. This, in turn, leads to the need to use high doses of nimesulide, which increases the risk of adverse reactions. Therefore, increasing the solubility of nimesulide is an important task in the development of highly effective anti-inflammatory formulations.

It has been established that over the past decades, among many strategies to increase the solubility of hardly soluble APIs, one of the most interesting and effective approaches is the technology of forming solid dispersed systems (SDSs). A solid dispersed system is defined as a two- or multi-component system in which a hardly soluble API is dispersed in a suitable inert polymer carrier or a matrix of a combination of polymers in a solid state. The popularity of SDS is evident, as the number of studies and patents on the development of innovative methods for the production of SDS, as well as the variety of their

compositional composition, has increased significantly in recent years. The choice of an appropriate method of manufacturing of SDS is an important step in the development of highly soluble and effective dosage forms, covering all stages – from laboratory research to large-scale industrial production.

It was found that the number of studies on the creation of highly soluble and stable amorphous solid dispersed systems of nimesulide is still limited, which emphasizes the relevance of scientific research in this area.

The object of the research is the processes of forming the properties of solid dispersed systems of nimesulide in the production of highly soluble forms of anti-inflammatory drugs.

The subject of the research is the technology of using solid dispersed systems of nimesulide in the production of highly soluble anti-inflammatory drugs.

The aim of the dissertation is to develop a technology for a highly soluble form of nimesulide in the form of a solid dispersed system based on pharmaceutically acceptable polymer carriers and excipients with controlled physicochemical properties that increase the bioavailability of the active pharmaceutical ingredient.

The scientific results obtained in the study together made it possible to solve an important scientific and applied task: the development of a technology for highly soluble forms of nimesulide in the form of solid dispersed systems that complies with the principles of “green chemistry” and can be used in modern pharmaceutical production to expand the technological base for the creation of effective anti-inflammatory drugs with improved bioavailability.

The effect of polymeric carrier polyvinylpyrrolidone (PVP) of different molecular weights on the phase solubility of nimesulide in water was investigated and the thermodynamic parameters of the systems were calculated. It was found that negative values of the change in the Gibbs free energy indicate favorable conditions for the solubilization of nimesulide in the presence of the polymer. The negative enthalpy values obtained confirm that the process of complex formation is exothermic. Positive entropy values indicate that the formation of a complex between nimesulide and polymer occurs when the aqueous solvent shell of the molecules is destroyed.

A spectrophotometric method for the quantitative determination of nimesulide content in polymeric solid dispersed systems has been developed, based on the qualitative reaction of nimesulide with a 0.1 M sodium hydroxide solution, resulting in the formation of a yellow compound with an absorption maximum observed at a wavelength of 400 nm. The validation characteristics of the proposed method, in particular, specificity, linearity, precision, and robustness, were investigated. It was confirmed that the wavelength of 400 nm is specific for the analysis. It is proved that the proposed methodology is valid in terms of such validation characteristics as linearity ($R^2 = 0.999$), specificity, precision, and robustness of the studied system.

For the first time, a laboratory technology of highly soluble solid dispersed systems of nimesulide based on polyvinylpyrrolidone with sucrose and mannitol, obtained by the method of centrifugal fiber formation, was developed in accordance with the principles of “green chemistry”. It was found that the solubility of nimesulide in water in the composition of centrifugally formed SDS is more than 3-5 times higher than the solubility of nimesulide as an individual substance.

Solid dispersed systems of nimesulide were developed by spray drying using combinations of pharmaceutically acceptable polymeric carriers PVP of different molecular weights, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and hydroxypropyl cellulose (HPC), surfactant tween-80 and environmentally friendly solvent. It was found that the solubility of nimesulide in water in the composition of SDS based on PVP K-12 and tween-80 compositions is 10.54 times higher than that of the pure API, while in the composition of SDS with HPMC and tween-80 this figure is 28.12 times higher.

The SDS of nimesulide was developed by the method of solvent evaporation based on polymers and surfactants using a safe solvent. It was found that the solubility of nimesulide in water in the composition of SDS based on HPMC and tween-80 increases by 10.14 times, while when using only HPMC in the system, the solubility of the API improves by 15.21 times.

The kinetics of dissolution of nimesulide from the SDSs obtained by centrifugal fiber formation, spray drying and solvent evaporation, as well as the original drug

“Aulin” granules for the preparation of oral suspension 100 mg/2g, in model buffer media with pH 6.8, 7.5 and 7.8 using the “Dissolution” test was studied. It was proved that all the developed SDSs are characterized by a better degree of API dissolution in all the studied buffer systems compared to the original reference drug.

It was proved that the degree of crystallinity of nimesulide decreases in centrifugally formed SDSs, and the interaction of APIs with PVP and excipients (mannitol and sucrose) occurs due to hydrogen bonds that stabilize the amorphous state of nimesulide in the systems, which was confirmed by FTIR spectroscopy, differential scanning calorimetry and X-ray diffraction analysis.

For the first time, it has been established that the diameter of centrifugally formed nimesulide SDSs in the form of fibers based on PVP of different molecular weights and mannitol is in the range from 2 to 10 μm , depending on the type of PVP used, and the diameter of fibrous nimesulide SDSs based on PVP and sucrose is 16-20 μm . The smallest fiber diameter ($2.0\pm 0.5 \mu\text{m}$) is observed for SDS based on PVP K-17, mannitol and nimesulide in a percentage ratio of 85:10:5, respectively.

It was established that the four samples of centrifugally formed solid dispersed systems of nimesulide based on PVP of different molecular weights and mannitol/sucrose have optimal pharmacological and technological characteristics, which indicates the possibility of developing medicines based on them in powder form without the need to add excipients to the composition.

For the first time, it was found that solid dispersed systems of nimesulide obtained by the method of centrifugal fiber formation have an inhibitory activity against the COX-2 enzyme, which is similar to the activity of nimesulide with slight deviations in IC_{50} values. For centrifugally formed SDS based on nimesulide, PVP K-17 and mannitol in a percentage ratio of 5:85:10, respectively, the IC_{50} value is $25.2\pm 3.5 \mu\text{M}$, which is slightly lower than that of nimesulide ($26.5\pm 1.4 \mu\text{M}$), while for SDS based on nimesulide, PVP K-17 and sucrose (5%:75%:20%) the IC_{50} value is $29.9\pm 2.2 \mu\text{M}$. The results obtained indicate the preservation of the pharmacological efficacy of nimesulide in SDS and confirm the stability of APIs in these systems.

The technology of the drug product Nimesulide Disperses®, powder for oral dosage 100 mg/2 g, based on highly soluble centrifugally formed nimesulide SDS containing K-17 and mannitol, which can be implemented in modern pharmaceutical production facilities, which, in turn, contributes to the expansion of the domestic market of effective anti-inflammatory drugs with increased bioavailability.

It was established that the developed drug Nimesulide Disperses®, powder for oral dosage 100 mg/2 g, based on centrifugally formed nimesulide SDS, is stable under accelerated tests at 75% relative humidity and 40 °C for 6 months, and its predicted shelf life is 2 years.

A technological scheme for the production of a medicinal product of Nimesulide Disperses®, powder for oral dosage 100 mg/2 g, which is based on centrifugally formed SDS. The main technological equipment was selected taking into account the requirements of the pharmaceutical industry. The quality control parameters of the drug product based on a highly soluble centrifugally formed solid dispersed system of nimesulide were established. The risks for the quality of the drug in industrial production were analyzed and an Ishikawa cause-and-effect diagram was constructed to determine the critical points of the finished product manufacturing process.

The practical significance of the work lies in the development of the technology of highly soluble solid dispersed systems of nimesulide, which can be implemented in modern pharmaceutical production facilities in order to expand the technological base for the creation of effective anti-inflammatory drugs based on nimesulide with improved bioavailability. The methods proposed in this work and the applied results obtained have been implemented in the activities of enterprises and scientific organizations of Ukraine (confirmed by relevant acts): Farmak JSC (Kyiv) and L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv).

The developed technology of solid dispersed systems of nimesulide obtained using the method of centrifugal fiber formation and the results of studies of the obtained polymer compositions are implemented in the educational and scientific process of training specialists in the speciality 226 Pharmacy, Industrial Pharmacy under the

educational and professional program “Industrial Pharmacy” at the Department of Industrial Pharmacy of KNUTD; they are used in the preparation of master's theses.

Key words: *nimesulide, solid dispersed system, anti-inflammatory properties, active pharmaceutical ingredient, controlled release, drug product, centrifugal formation, polyvinylpyrrolidone, technology, polymeric materials, infrared spectroscopy, stability, validation, pharmacological studies, thermal properties.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Публікації у фахових виданнях України та Європи

Особистий внесок здобувача: [1, 2, 4, 5, 7] – планування та проведення експериментальних досліджень, [1-2, 7] – аналіз експериментальних результатів, [4, 5, 6] – узагальнення отриманих результатів та підготовка статті до публікації.

1. Bessarabov, V., **Kostiuk, V.**, Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Smishko, R., Kuzmina, G., Gureyeva, S., & Goy, A. (2025). "Green" technology of centrifugal fiber formation of solid dispersed systems of nimesulide: Evaluation of solubility increases and physicochemical characteristics. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 43, 101913. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2025.101913> (наукометрична база даних Scopus).

2. Bessarabov, V., **Kostiuk, V.**, Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Derkach, T., Kuzmina, G., Goy, A., Vakhitova, L. (2025). Polymer solid dispersion system of nimesulide: in vitro dissolution assessment, thermodynamic and physicochemical characteristics. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1(53), <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322985> (наукометрична база даних Scopus).

3. Bessarabov, V., Lisovyi, V., Lyzhniuk, V., **Kostiuk, V.**, Smishko, R., Yaremenko, V., Goy, A., Derkach, T., Kuzmina, G., Gureyeva, S. (2025). Development and characterisation of polymeric solid dispersed systems of hesperidin, obtained by centrifugal fibre formation. *Heliyon*, 11(4), e42702. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702> (наукометрична база даних Scopus).

4. **Костюк, В. Г.**, & Бессарабов, В. І. (2024). Валідація спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту німесулід у твердих дисперсних системах, одержаних методом відцентрового формування волокон. *Фармацевтичний журнал*, (4), 39-51. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.24.04> (Фахове видання категорії Б)

5. **Костюк, В. Г.**, & Бессарабов, В. І. (2024). Розробка та характеристика полімерних твердих дисперсних систем німесулід, отриманих

методом розпилювального сушіння. *Фармацевтичний часопис*, (4), 39–48.

<https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.4.15055> (Фахове видання категорії Б)

6. Лісовий, В. М., Лижнюк, В. В., **Костюк, В. Г.**, Пащенко, І. О., Смішко, Р. О., Гой, А. М., Повshedна, І. О., Іщенко, О. В., Яременко, В. В., Бессарабов, В. І. (2023). Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами. *Технології та інжиніринг*, 3(14), 26-35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3> (Фахове видання категорії Б)

7. Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Гой, А. М., **Костюк, В. Г.** (2024). Спектрофотометрична методика визначення кількісного вмісту гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон. *Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences*, 335(3), 135-141. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-335-3-19> (Фахове видання категорії Б)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

Особистий внесок здобувача: [1-5, 8-11, 13, 14, 16] – інформаційний пошук, [6, 7, 12, 15] – планування та проведення експериментальних досліджень, [17-19] – узагальнення отриманих результатів та підготовка тез доповіді до публікації.

1. Харченко А.Ю., Лісовий В.М., Таран Д.С., Здерко Н.П., Ковалевська О.І., **Костюк В.Г.**, Бессарабов В.І. Формування волокон полімерної твердої дисперсної системи гесперидину. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції (1 лютого 2022 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 2022. С. 225.

2. Лижнюк В.В., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., **Костюк В.Г.**, Повshedна І.О. Кінетичне дослідження антиоксидантних властивостей гесперидину по відношенню до окиснення дофаміну. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : Матеріали II міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції. Харків : НФаУ, 2022. С. 153.

3. Харченко А.Ю., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Ковалевська О.І., Повshedна І.О., **Костюк В.Г.** Вплив температури на розчинення у воді діосміну у складі твердої дисперсної системи. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : Матеріали II міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції. Харків : НФаУ, 2022. С. 232-233.

4. Pashchenko I., Lisovyi V., **Kostyuk V.**, Matvieieva N., Bessarabov V. Artemisia tilesii ledeb extract inhibits 15-lipoxygenase enzyme. *Open Readings 2022* : 65th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2022. P. 303.

5. Bessarabov V., Matvieieva N., Kuzmina G., Lisovyi V., Pashchenko I., **Kostyuk V.**, Zderko N. Anti-inflammatory properties of Artemisia tilesii ledeb extract. 22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics. *IAGG World Congress*. 2022. P. 106.

6. Лижнюк В., Лісовий В., Бессарабов В., Кузьміна Г., Гой А., Повshedна І., **Костюк В.**, Савченко К. Результати підвищення розчинності німесулід у складі твердої дисперсної системи. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали IX наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 62-63.

7. Лижнюк В.В., Лісовий В.М., Гой А.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., **Костюк В.Г.** Підвищення розчинності німесулід у складі твердих дисперсних систем. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2022.- С. 157-158.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23287>

8. Лижнюк В.В., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., **Костюк В.Г.**, Харитоненко Г.І., Таран Д.С. Інгібування гесперидином окиснення дофаміну в модельній системі in vitro. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* : матеріали XXXVII наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (16 червня 2022 р., м. Київ). Київ: Інтерсервіс, 2022. С. 163-165.

9. Харченко А.Ю., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Савченко К.І., Повshedна І.О., **Костюк В.Г.** Полімерний композиційний матеріал діосміну: температурна залежність розчинення у воді. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* : матеріали XXXVII наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (16 червня 2022 р., м. Київ). Київ: Інтерсервіс, 2022. С. 223-225.

10. Bessarabov V., Lisovyi V., Lyzhniuk V., **Kostyuk V.**, Kuzmina G., Goy A., Hureieva S., Ishchenko O., Yaremenko V. Technologies for the obtaining highly soluble polymer composite materials with active pharmaceutical ingredients. *Advanced polymer materials and technologies: recent trends and current priorities*: multi-authored monograph / edited by V. Levytskyi, V. Plavan, V. Skorokhoda, V. Khomenko. – Lviv: Lviv Polytechnic National University, 2022. P. 251-252.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23289>

11. Lyzhniuk V., Lisovyi V., Bessarabov V., Kuzmina G., **Kostyuk V.**, Savchenko K., Kharchenko A. The potential of solid dispersion systems for increasing the solubility of an anti-inflammatory active pharmaceutical ingredient. *Advanced polymer materials and technologies: recent trends and current priorities*: multi-authored monograph / edited by V. Levytskyi, V. Plavan, V. Skorokhoda, V. Khomenko. – Lviv: Lviv Polytechnic National University, 2022. P. 260-262.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23290>

12. Lyzhniuk V., Lisovyi V., Bessarabov V., Kuzmina G., **Kostiuk V.**, Goy A. Study of the kinetics of the release of nimesulide from a polymer solid dispersion system. *Open Readings 2023* : 66th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2023. P. 398.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23606>

13. Ковалевська О.І., Харченко А.Ю., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., **Костюк В.Г.**, Гой А.М. Відцентрове формування полімерних волокон з біофлавоноїдом у складі. *Львівські хімічні читання - 2023* : збірник наукових праць за матеріалами XIX Наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка, м. Львів, 29-31 травня 2023 року. – Львів:

Видавництво від А до Я, 2023. – С. 228.

<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/2369>

14. Купрійчук І.В., Харитоненко Г.І., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Таран Д.С., Лісовий В.М., Лижнюк В.В., **Костюк В.Г.** (2023). Тверда дисперсна система гесперидину інгібує процес перекисного окиснення білків. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets*. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 132-134.

15. Лижнюк В. В., **Костюк В. Г.**, Лісовий В. М., Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Гой А. М. Розробка складу полімерного композиційного матеріалу німесулід, отриманого методом відцентрового формування волокон. (2024). *Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024): збірник тез доповідей VII Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених, 19–21 березня 2024 року, м. Вінниця / Донецький національний університет імені Василя Стуса; редколегія: О. М. Шендрик (відп. ред.) [та ін.]*. Вінниця. С. 169. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26202>

16. Бегдай А.О., Смішко Р.О., **Костюк В.Г.**, Лижнюк В.В., Гой А.М., Лісовий В.М., Бессарабов В.І. Інгібуючі властивості левоцетиризину по відношенню до гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою сироватки крові людини. Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2024. С. 154-155. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26316>

17. Lyzhniuk V., **Kostiuk V.**, Lisovyi V., Goy A., Kuzmina G., Bessarabov V. Optimization of the composition of a solid dispersed system of nimesulide obtained by centrifugal fiber formation. *Open Readings 2024 : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius : Vilnius University, 2024. P. 206. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26884>

18. **Костюк, В.**, Лижнюк, В., Лісовий, В., Гой, А., Бессарабов, В. (2024). Отримання твердих дисперсних систем німесулід методом розпилювального сушіння. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції (25 вересня 2024 р., м. Харків)*. Харків: НФаУ, 89.

19. Лижнюк В. В., **Костюк В. Г.**, Сив'юк О. О., Лісовий В. М., Гой А. М., Бессарабов В. І. (2024). Покращення розчинності німесулід у складі твердих дисперсних систем, отриманих методом розпилювального сушіння. *«Сучасні досягнення фармацевтичної технології»* : Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції, (27 листопада 2024 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 87.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	25
ВСТУП.....	26
1 ПІДВИЩЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНГРЕДІЄНТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ СУЧАСНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ.....	35
1.1 Тенденції використання нестероїдних протизапальних засобів та основні проблеми у розробці рецептур.....	35
1.2 Сучасний стан та перспектива застосування німесулід у фармакотерапії запальних захворювань.....	43
1.2.1 Відкриття та розробка німесулід у.....	43
1.2.2 Фізико-хімічні властивості німесулід у.....	44
1.2.3 Фармакологічні властивості німесулід у.....	45
1.2.4 Проблема низької розчинності німесулід у.....	46
1.3 Фармацевтичні технології, що були застосовані для підвищення розчинності німесулід у.....	47
1.3.1 Метод додавання співрозчинників.....	48
1.3.2 Метод комплексоутворення.....	51
1.3.3 Метод введення в наноемульсію.....	55
1.4 Утворення твердих дисперсних систем – сучасний підхід до підвищення біодоступності німесулід у.....	57
1.4.1 Метод випаровування розчинника.....	60
1.4.2 Метод розпилювального сушіння.....	62
1.4.3 Метод екструзії гарячого розплаву.....	64
1.4.4 Метод відцентрового формування волокон.....	67
1.4.5 Метод надкритичних рідин.....	70
Висновки до розділу 1.....	73

2 ОБ'ЄКТ, ПРЕДМЕТ ДОСЛІДЖЕННЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ І МЕТОДІВ, ЗАСТОСОВАНИХ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ.....	76
2.1 Матеріали та обладнання, використані при проведенні експериментальних досліджень	76
2.2 Прогнозування параметрів взаємодії німесуліді з полімерними носіями.	78
2.3 Дослідження впливу фармацевтично прийнятного полімерного носія на фазову розчинність німесуліді.....	78
2.4 Дослідження термодинамічних характеристик системи німесуліді з полімерним носієм	80
2.5 Отримання твердих дисперсних систем німесуліді методом випаровування розчинника.....	81
2.6 Отримання твердих дисперсних систем німесуліді методом розпилювального сушіння	81
2.7 Отримання твердих дисперсних систем німесуліді методом відцентрового формування волокон.....	82
2.8 Валідація спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту німесуліді у складі твердих дисперсних систем	83
2.9 Розрахунок виходу розроблених ТДС та коефіцієнту підвищення розчинності АФІ у воді в складі отриманих композиційних матеріалів	84
2.10 Дослідження розчинення німесуліді у складі ТДС <i>in vitro</i> з використанням тесту «Розчинення».....	85
2.11 Скануюча електронна мікроскопія (SEM).....	86
2.12 Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR)	86
2.13 Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК).....	87
2.14 Порошкова рентгенівська дифракція (PXRD)	87
2.15 Дослідження фармако-технологічних показників твердих дисперсних систем німесуліді.....	88
2.16 Дослідження та порівняння протизапальних властивостей німесуліді і твердих дисперсних систем на основі інгібування ЦОГ-2	89

2.17 Прискорені випробування стабільності твердих дисперсних систем німесулідіу	91
2.18 Статистичний аналіз даних	91
Висновки до розділу 2	92
3 РОЗРОБКА ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛІМЕРНИХ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ НІМЕСУЛІДУ	94
3.1 Прогнозування параметрів взаємодії німесулідіу з полімерними носіями. 94	
3.2 Розробка та валідація методики визначення кількісного вмісту німесулідіу у складі твердих дисперсних систем.....	98
3.3 Вплив полівінілпіролідону різних молекулярних мас на фазову розчинність німесулідіу у воді	108
3.4 Термодинамічні характеристики системи німесулідіу з полімерним носієм.....	113
3.5 Оцінка коефіцієнта підвищення розчинності німесулідіу та виходу твердих дисперсних систем, отриманих методом випаровування розчинника	116
3.6 Оцінка коефіцієнта підвищення розчинності німесулідіу та виходу твердих дисперсних систем, отриманих методом розпилювального сушіння	119
3.7 Оцінка коефіцієнта підвищення розчинності німесулідіу та виходу твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон.....	121
3.8 Результати проведення тесту «Розчинення» <i>in vitro</i> для твердих дисперсних систем, отриманих методом випаровування розчинника	125
3.9 Результати проведення тесту «Розчинення» <i>in vitro</i> для твердих дисперсних систем, отриманих методом розпилювального сушіння	129
3.10 Результати проведення тесту «Розчинення» <i>in vitro</i> для твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон.....	133
3.11 Розробка лабораторної технологічної схеми отримання твердих дисперсних систем німесулідіу методом відцентрового формування волокон.....	136

3.12	Характеристика відцентрово сформованих твердих дисперсних систем німесуліді методом скануючої електронної мікроскопії	140
3.13	Результати досліджень ТДС німесуліді методом інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є	142
3.14	Результати досліджень ТДС німесуліді методом диференціальної скануючої калориметрії.....	150
3.15	Результати досліджень ТДС німесуліді з використанням рентгеноструктурного аналізу	152
3.16	Фармако-технологічні показники твердих дисперсних систем німесуліді	157
3.17	Дослідження та порівняння протизапальних властивостей німесуліді і твердих дисперсних систем на його основі.....	158
	Висновки до розділу 3	161
4	РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ВІДЦЕНТРОВО СФОРМОВАНОЇ ТВЕРДОЇ ДИСПЕРСНОЇ СИСТЕМИ НІМЕСУЛІДУ.....	164
4.1	Опис та фармацевтична розробка лікарського засобу	164
4.2	Результати досліджень стабільності та терміну придатності лікарського засобу на основі твердої дисперсної системи німесуліді.....	167
4.3	Розробка технологічної схеми виробництва лікарського засобу на основі ТДС німесуліді	171
4.4	Підбір основного технологічного обладнання.....	176
4.5	Оцінка ризиків для якості модельного лікарського засобу на основі ТДС німесуліді під час виробництва на фармацевтичних підприємствах	182
	Висновки до розділу 4	185
	ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	186
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	189
	ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	221
	ДОДАТОК Б Висновок комісії з питань етики та біоетики наукових досліджень.....	226

ДОДАТОК В Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність АТ «Фармак»	227
ДОДАТОК Г Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України	228
ДОДАТОК Д Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації КНУТД	229

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

GMP	Належна виробнича практика
АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт
АФК	Активні форми кисню
БСК	Біофармацевтична система класифікації
ВКЯ	Відділ контролю якості
ГЕБ	Гематоенцефалічний бар'єр
ДМА	Диметилацетамід
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформахід
ДФУ	Державна Фармакопея України
ЕГР	Екструзія гарячого розплаву
ЛЗ	Лікарський засіб
ЛФ	Лікарська форма
НПЛЗ	Нестероїдні протизапальні лікарські засоби
НТД	Нормативно-технічна документація
ПАР	Поверхнево-активна речовина
ПВП	Полівінілпіролідон
ПВХ	Полівінілхлорид
ПГ	Простагландини
ПЕГ	Поліетиленгліколь
ПЕО	Поліетиленоксид
ПЕТФ	Поліетилентерефталат
ТДС	Тверді дисперсні системи
ФДЕ	Фосфодіестераза
цАМФ	Циклічний аденозинмонофосфат
ЦД	Циклодекстрин
ЦОГ	Циклооксигеназа
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Сьогодні існує велика потреба у протизапальних лікарських засобах, яка пояснюється значним поширенням захворювань, пов'язаних із розвитком гострого чи хронічного запалення та болю. Як відомо, основна терапевтична стратегія лікування запальних процесів передбачає використання нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЛЗ).

Серед широкого різноманіття НПЛЗ одними із часто застосовуваних на практиці з метою купірування зубного болю, запалення, лихоманки, при терапії хронічного больового синдрому є лікарські засоби на основі німесулідів. Даний активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) відрізняється від інших АФІ цієї групи своєю оригінальною структурою і вважається першим селективним інгібітором ферменту циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

За біофармацевтичною системою класифікації (БСК) німесулід відносять до II класу, тобто він має високу проникність у біологічні мембрани, проте низьку розчинність (~0,01 г/л). Саме через низьку розчинність у воді сповільнюється вивільнення даного АФІ з твердих пероральних лікарських форм (ЛФ) і, відповідно, його біодоступність також знижується. Це створює передумови для застосування в медичній практиці високих доз німесулідів у складі препаратів та виникнення небажаних побічних ефектів. Зважаючи на це дуже важливими є дослідження, що спрямовані на підвищення розчинності німесулідів. Адже підвищення розчинності у воді сприятиме покращенню біодоступності АФІ, а також можливості зниження дози разом із збереженням високого фармакологічного ефекту.

В останні роки однією із найефективніших технологій, за допомогою яких можна легко вирішити проблеми, що пов'язані з низькою біодоступністю та низькою розчинністю АФІ, вважається утворення твердих дисперсних систем (ТДС). Нині тверді дисперсні системи виготовляються за різними методиками з використанням широкого спектру фармацевтично прийнятних полімерів, що,

відповідно, дає можливість значно покращити розчинність важкорозчинних АФІ та збільшити швидкість вивільнення із пероральних твердих лікарських форм.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Робота виконана у відповідності до: наукового напрямку КНУТД № 21/24 «Фундаментальні технології активного довголіття»; перспективного плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» Київського національного університету технологій та дизайну у 2021-2025 роках (№ державної реєстрації 0122U000139); науково-дослідної роботи (НДР) «Розробка технології засобів надання первинної медичної допомоги військовослужбовцям та цивільному населенню з мінно-вибуховими травмами та опіками» (№ державної реєстрації НДР 0125U000412), що виконується за рахунок коштів державного бюджету; госпрозрахункової НДР «Розробка полімерних твердих дисперсних систем протизапального АФІ з використанням метода відцентрового формування волокон» (№ 380-50/23 (1272) від 06.11.2023 р.); госпрозрахункової НДР «Кінетичні дослідження вивільнення протизапального АФІ з полімерного композиційного матеріалу» (№ 380-13/23 (1206) від 17.02.2023 р.); госпрозрахункової НДР «Аналіз сучасних фармацевтичних технологій підвищення біодоступності активного фармацевтичного інгредієнту протизапальної дії» (№ 136894 (1351) від 02.12.2024 р.); ініціативної НДР «Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР O121U114647 (2021-2025 рр.)); ініціативної НДР «Розробка інноваційних лікарських засобів на базі плейотропних ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР O121U114646 (2021-2025 рр.)).

Мета та завдання дослідження.

Метою дисертаційної роботи є розробка технології високорозчинної форми німесулід у вигляді твердої дисперсної системи на основі фармацевтично прийнятних полімерних носіїв та допоміжних речовин з керованими фізико-хімічними властивостями, які забезпечують підвищення біодоступності активного фармацевтичного інгредієнта протизапальної дії.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

- встановлення впливу фармацевтично прийнятних полімерних носіїв на фазову розчинність німесулід у воді та визначення термодинамічних характеристик взаємодії АФІ-полімер;
- розробка зразків твердих дисперсних систем німесулід із використанням методів відцентрового формування волокон, розпилювального сушіння та випаровування розчинника;
- розробка та валідація методики кількісного визначення вмісту німесулід у сформованих ТДС;
- дослідження та порівняння кінетичних профілів розчинення німесулід у складі ТДС, отриманих різними методами, у модельних буферних середовищах;
- вивчення морфологічних та фізико-хімічних характеристик розроблених ТДС німесулід;
- дослідження та порівняння протизапальних властивостей німесулід та твердих дисперсних систем на його основі;
- дослідження та порівняння фармако-технологічних показників твердих дисперсних систем німесулід;
- розробка дослідно-промислової технології виробництва лікарського засобу на основі ТДС німесулід;
- дослідження стабільності лікарського засобу на основі ТДС німесулід та встановлення терміну його придатності;
- аналіз ризиків для якості лікарського засобу на основі ТДС німесулід при виготовленні на сучасних фармацевтичних виробництвах.

Об'єкт дослідження – процеси формування властивостей твердих дисперсних систем німесулід у виробництві високорозчинних форм протизапальних лікарських засобів.

Предмет дослідження – технології використання твердих дисперсних систем німесулід у виробництві високорозчинних протизапальних лікарських засобів.

Методи дослідження. Отримання твердих дисперсних систем німесулід у здійснено із використанням методів відцентрового формування волокон, розпилювального сушіння та випаровування розчинника. Дослідження фазової розчинності німесулід у із фармацевтично прийнятними полімерними носіями виконано за методом Хігучі та Коннора, а розрахунок термодинамічних показників здійснено на основі результатів, отриманих з використанням методу UV-спектроскопії. Дослідження кінетики розчинення німесулід у складі ТДС, отриманих різними методами, у модельних буферних середовищах виконано з використанням тесту «Розчинення» за допомогою методу UV-спектроскопії. Визначення морфологічних характеристик отриманих ТДС виконано із використанням методу скануючої електронної мікроскопії (SEM), а дослідження фізико-хімічних характеристик розроблених твердих дисперсних систем німесулід – за допомогою методів інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням (FTIR), диференційної скануючої калориметрії (DSC) та порошкового рентгеноструктурного аналізу (PXRD). Протизапальні властивості німесулід та зразків твердих дисперсних систем оцінювали за допомогою визначення інгібування циклооксигенази-2 з використанням UV-спектроскопії.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено, теоретично обґрунтовано та реалізовано процеси отримання твердих дисперсних систем німесулід із використанням методів розпилювального сушіння та випаровування розчинника, а також інноваційного методу відцентрового формування волокон, що забезпечують покращення розчинності у воді протизапального активного фармацевтичного інгредієнта, відповідають принципам «зеленої хімії» та можуть бути реалізовані на сучасних фармацевтичних підприємствах.

При цьому вперше:

- визначено вплив полімерного носія полівінілпіролідону (ПВП) різної молекулярної маси на фазову розчинність німесулід у воді та обчислено термодинамічні характеристики систем АФІ-полімер. Встановлено, що процес утворення комплексів німесулід з ПВП К-25 є термодинамічно сприятливим і

екзотермічним та, ймовірно, відбувається внаслідок руйнування водної сольватної оболонки молекул;

- розроблено та валідовано спектрофотометричну методику кількісного визначення німесулід у складі полімерних твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон;

- розроблено лабораторну технологію твердих дисперсних систем німесулід на основі ПВП з сахарозою та манітолом з використанням методу відцентрового формування волокон. Встановлено, що у складі відцентрово сформованих полімерних ТДС розчинність німесулід у воді вища більше ніж у 3-5 разів порівняно з розчинністю німесулід як індивідуальної речовини;

- розроблено тверді дисперсні системи німесулід методом розпилювального сушіння на основі ПВП різної молекулярної маси, гідроксипропілцелюлози (ГПЦ) та гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), а також їхніх комбінацій із поверхнево-активною речовиною (ПАР) твін-80. Встановлено, що розчинність німесулід у воді у складі ТДС на основі ПВП К-12 та твіну-80 є вищою у 10,54 разів, а натомість у складі ТДС із ГПМЦ та твіном-80 – у 28,12 разів;

- розроблено ТДС німесулід за допомогою методу випаровування розчинника на основі полімерних носіїв, а також суміші полімер та ПАР із використанням безпечного розчинника. Встановлено, що розчинність німесулід у воді у складі ТДС на основі ГПМЦ та твіну-80 зростає у 10,14 разів, у той час як при використанні тільки ГПМЦ у складі системи розчинність АФІ покращується у 15,21 разів;

- встановлено, що у складі відцентрово сформованих ТДС ступінь кристалічності німесулід знижується, а взаємодія АФІ з ПВП та допоміжними речовинами (манітол та сахароза), відбувається за рахунок водневих зв'язків, які стабілізують аморфний стан німесулід у складі систем, що підтверджено методами FTIR, DSC та PXRD;

- встановлено, що діаметр відцентрово сформованих ТДС німесулід у формі волокон на основі ПВП різної молекулярної маси і манітолу знаходиться

в межах від 2,0 до 10 мкм, залежно від використовуваного типу ПВП, а діаметр волокнистих ТДС німесулідю на основі ПВП та сахарози дорівнює 16-20 мкм. Найменший діаметр волокон $2,0 \pm 0,5$ мкм серед досліджуваних зразків має ТДС на основі ПВП К-17, манітолу та німесулідю у відсотковому співвідношенні 85:10:5 відповідно;

- встановлено, що тверді дисперсні системи німесулідю, отримані методом відцентрового формування волокон, мають інгібуючу дію щодо ферменту ЦОГ-2, яка є подібною до активності німесулідю з невеликими відхиленнями значень IC_{50} . Для відцентрово сформованої ТДС на основі німесулідю, ПВП К-17 і манітолу у відсотковому співвідношенні 5:85:10 відповідно, значення IC_{50} складає $25,2 \pm 3,5$ мкМ, що є трохи нижчим показником порівняно з німесулідом ($26,5 \pm 1,4$ мкМ), тоді як для ТДС на основі німесулідю, ПВП К-17 і сахарози (5%:75%:20%) значення IC_{50} дорівнює $29,9 \pm 2,2$ мкМ. Отримані результати свідчать про збереження фармакологічної активності німесулідю в складі ТДС і підтверджують стабільність АФІ в цих системах;

- запропоновано дослідно-промислову технологію лікарського засобу на основі високорозчинної ТДС німесулідю, отриманої методом відцентрового формування волокон, яка може бути реалізована на сучасних фармацевтичних виробництвах, що, у свою чергу, сприяє розширенню вітчизняного ринку ефективних протизапальних лікарських засобів з підвищеною біодоступністю.

Крім того, досліджено фармако-технологічні характеристики чотирьох зразків твердих дисперсних систем німесулідю, отриманих методом відцентрового формування волокон. Проведено комплексні випробування стабільності лікарського засобу на основі ТДС німесулідю в умовах прискорених випробувань протягом 6 місяців. Встановлено, що розроблений засіб являється стабільним у досліджених умовах, а прогнозований термін його придатності становить 2 роки.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблена технологія високорозчинних твердих дисперсних систем німесулідю може бути реалізована на сучасних фармацевтичних виробництвах з метою розширення технологічної

бази створення ефективних протизапальних лікарських засобів з покращеною біодоступністю та виведення на ринок нових препаратів на основі німесуліду.

Запропоновані в роботі методи та отримані прикладні результати впроваджено у діяльність підприємств та наукових організацій України (підтверджено відповідними актами): АТ «Фармак» (м. Київ) та Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (м. Київ).

Розроблена технологія твердих дисперсних систем німесуліду за допомогою відцентрового формування волокон та результати досліджень отриманих полімерних систем впроваджено в освітньо-науковий процес підготовки фахівців за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація за освітньо-професійною програмою «Промислова фармація» на кафедрі промислової фармації КНУТД, використовуються при підготовці кваліфікаційних робіт магістрів.

Особистий внесок здобувача полягає у постановці проблеми та обґрунтуванні мети, здійсненні пошуку та аналізі науково-літературних джерел за темою дисертації, розробленні дизайну експериментальної частини, виконанні досліджень та інтерпретації отриманих даних, розробці складу та технології твердих дисперсних систем німесуліду, отриманих методами відцентрового формування волокон, розпилювального сушіння та випаровування розчинника, проведенні організаційних заходів з впровадження наукових результатів у науково-дослідницький та освітній процес підготовки здобувачів вищої освіти.

Положення і результати, що виносяться на захист дисертаційної роботи, отримані здобувачем особисто. Здобувач розробив дизайн експериментальної частини та виконував дослідження у навчально-науковій лабораторії молекулярної фармакології, хемогеноміки та біогеронтології КНУТД під керівництвом доктора технічних наук, професора Бессарабова В. І., а також на підприємстві АТ «Фармак». Він особисто здійснив аналіз, теоретичне обґрунтування та інтерпретацію одержаних результатів. Внесок здобувача в обґрунтування положень, що виносяться на захист, є вирішальним.

Постановку наукових завдань та обговорення результатів, формулювання основних положень та висновків дисертаційної роботи проведено разом з науковим керівником.

Особистий внесок здобувача у працях, які опубліковані у співавторстві, наведено у розділі «Список публікацій здобувача». Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, з якими проведені експериментальні дослідження, та які зазначені у спільних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференціях: 65th international conference for students of Physics and Natural sciences «Open Readings 2022» (Vilnius, 2022); 22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics «IAGG World Congress» (Buenos Aires, 2022); IV International Conference «Advanced Polymer Materials and Technologies» (Kyiv, 2022); IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2022); X науково-практичній конференції з міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2022); II Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (Харків, 2022); II Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 2022); XXXVII науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії «Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали» (Київ, 2022); II міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2022); 66th international conference for students of Physics and Natural sciences «Open Readings 2023» (Vilnius, 2023); VI міжнародній науково-практичній конференції «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття» (Київ, Львів, 2023); XIX Науковій конференції, присвяченій 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка «Львівські хімічні читання» (Львів, 2023); 67th international

conference for students of Physics and Natural sciences «Open Readings 2024» (Vilnius, 2024); IV міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2024); Міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (Харків, 2024); VII Міжнародні (XVII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 2024), XII науково-практичній конференції з міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак» «Наука, інновації та якість в сучасному фармацевтичному виробництві» (Київ, 2024).

Публікації. Результати дослідження опубліковано в 26 наукових працях, з яких: 4 статті у наукових фахових виданнях України, 3 – у виданнях, що входять до науково-метричної бази Scopus; тези 19 доповідей на наукових конференціях, з них 15 – доповіді на міжнародних конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел (242 найменування на 32 сторінках), 5 додатків (на 9 сторінках), містить 23 таблиці та 48 рисунків. Основний текст роботи викладено на 164 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 229 сторінок.

1 ПІДВИЩЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНГРЕДІЄНТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ СУЧАСНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

1.1 Тенденції використання нестероїдних протизапальних засобів та основні проблеми у розробці рецептур

Людський організм протягом життя постійно піддається впливу різноманітних шкідливих подразників, таких як патогени, пошкоджені клітини, токсичні сполуки, опромінення тощо. Тому, як захисний механізм, наша біологічна система розробила адаптивну відповідь, яка називається запаленням [1]. Відповідно до канонів загальної патології, запалення є типовим комплексним (місцевим і системним) процесом, який лежить в основі патогенезу захворювань з різноманітною локалізацією запального «вогнища» та симптоматикою і спрямований на усунення шкідливих подразників та ініціювання процесу загоєння пошкодженої ділянки і відновлення організму [1-3]. Залежно від тривалості запалення може бути гострим і хронічним. Гостре запалення вважається захистом вродженої імунної відповіді, спричиненої інфекцією або травмою [2]. У більшості випадків гостре запалення короткотривале і, як правило, завершується відразу після усунення ураження та відновлення пошкодженої тканини. Однак, якщо запальний процес прогресує, то розвивається хронічне запалення, тривалість якого від кількох тижнів до кількох років [2, 3]. Це, в свою чергу, призводить до розвитку багатьох інших захворювань, таких як астма, ревматоїдний артрит, рак, атеросклероз, діабет 2 типу, ожиріння, нейродегенеративні розлади тощо [3].

Відомо, що основна терапевтична стратегія лікування запальних процесів передбачає використання нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЛЗ) [4]. З моменту виділення саліцилату з кори верби приблизно в 1830-х роках, а потім відкриття аспірину Феліксом Хоффманом з компанії «Bayer Industrial» (Німеччина) у 1897 році, нестероїдні протизапальні засоби отримали

статус «бестселеру» у фармацевтичній промисловості. Впродовж десятиліть вони залишаються одними із найбільш широко застосовуваних безрецептурних лікарських засобів і включені до Типового переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [4]. Показання до застосування НПЛЗ передбачають лікування болю в м'язах, дисменореї, ревматизму, лихоманки, подагри, мігрені тощо [4-8].

Механізм дії нестероїдних протизапальних засобів вперше був описаний в 1971 році, коли доктор Вейн і його колеги продемонстрували, що НПЛЗ пригнічують біосинтез простагландинів (ПГ), перешкоджаючи зв'язуванню субстратної арахідонової кислоти (АК) з активним центром ферменту циклооксигенази (ЦОГ) [7-9], яка існує у двох ізоформах – ЦОГ-1 і ЦОГ-2 [10].

Коли клітина піддається впливу певного негативного чинника ферменти, що називаються секреторними цитоплазматичними фосфоліпазами A_2 , активуються для перетворення пов'язаного з мембраною арахідонату у вільну арахідонову кислоту. Вивільнення АК індукує шляхи ЦОГ, у яких ці молекули насичуються киснем з утворенням простагландину G_2 [8-11]. Одразу після цього ця молекула перетворюється пероксидазою до простагландину H_2 (PGH_2), який є субстратом для клітинно-специфічних ферментів для генерації біоактивних видів простагландинів: PGD_2 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, простацикліну (PGI_2) і тромбоксану A_2 (TxA_2), як показано на рис. 1.1 [8].

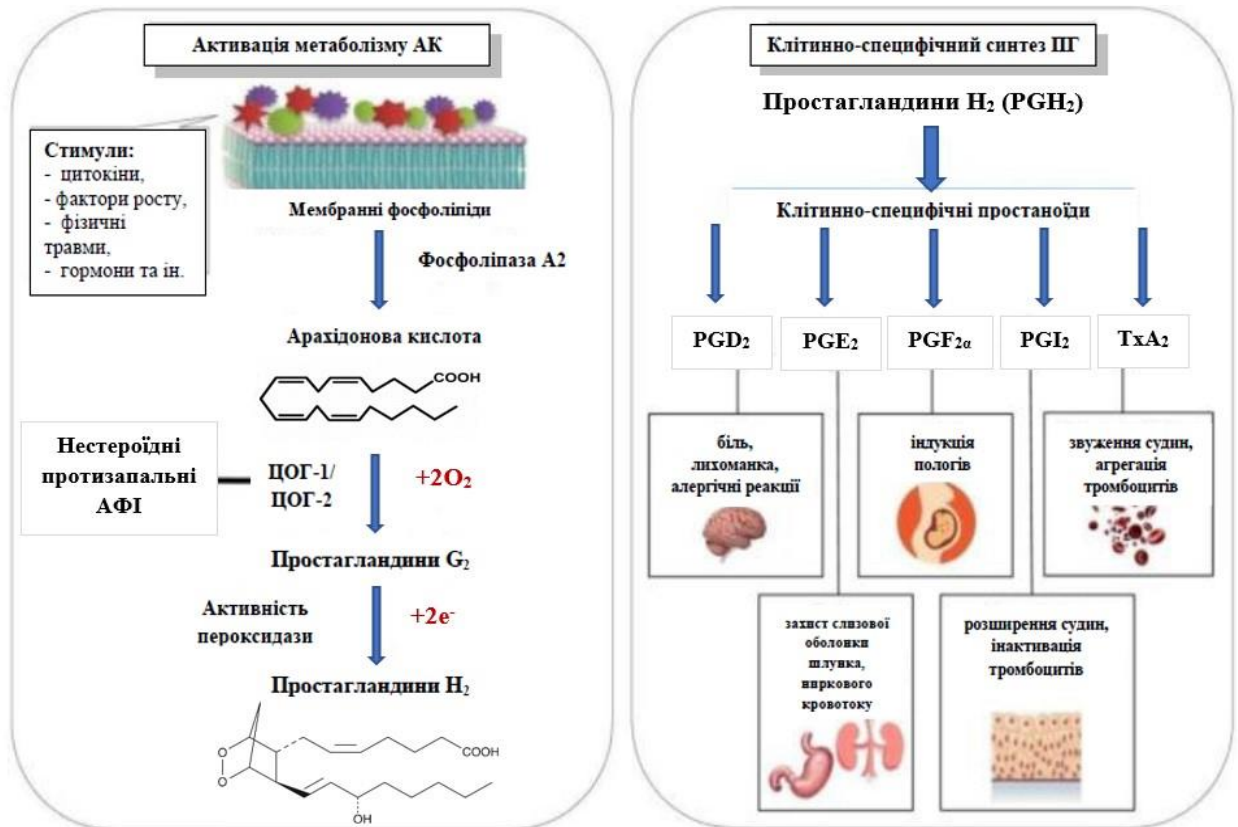


Рисунок 1.1 – Каталітичний синтез різних видів простагландинів із арахідонової кислоти за участю ізоформ ЦОГ-1/ЦОГ-2 [8]

Роль протаноїдів є тканинно-специфічною і, отже, визначає патофізіологічні результати залежно від місця дії. Простагландини PGD₂, PGE₂ та PGI₂ виявляють виражену вазодилатуючу дію в серцево-судинній системі, тоді як тромбоксан A₂ (TxA₂), навпаки, спричиняє вазоконстрикцію. Крім того, TxA₂ активно залучений до процесу агрегації тромбоцитів, тоді як PGI₂ (простациклін) чинить протилежну дію, проявляючи антиагрегаційні та антитромботичні властивості. У дихальних шляхах PGF_{2α} і TxA₂ діють як бронхоконстриктори, тоді як PGE₂ і PGI₂ є бронходилататорами. PGI₂, PGF_{2α} і PGE₂ забезпечують захист слизової оболонки шлунка. Крім того, PGI₂ і PGE₂ впливають на нирковий кровотік і діурез у порушених нирках [12, 13].

Нестероїдні протизапальні АФІ відрізняються за своєю здатністю пригнічувати ЦОГ-1 і ЦОГ-2, що не тільки впливає на їхню клінічну ефективність, але й пояснює різну здатність генерувати побічні ефекти та індукувати реакції гіперчутливості [12-14]. Більшість нестероїдних

протизапальних АФІ є неселективними та інгібують як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2. Однак, серед нестероїдних протизапальних засобів є препарати на основі АФІ, які є селективними інгібіторами ЦОГ-2 (наприклад, німесулід та целекоксиб), тобто націлені виключно на блокування ЦОГ-2 [10, 11]. Вибірковість дії відносно активності ферментів ЦОГ має вирішальний вплив на профіль безпеки нестероїдних протизапальних засобів. Через одночасне пригнічення ЦОГ-1 і ЦОГ-2 неселективні нестероїдні протизапальні АФІ хоча й забезпечують протизапальну і знеболюючу дію, але й викликають серйозні побічні ефекти, такі як пошкодження шлунково-кишкового тракту і порушення функції тромбоцитів [12]. Тоді як селективні нестероїдні протизапальні АФІ інгібують лише ЦОГ-2, і не впливають на захисну дію простагландинів, які каталізуються ЦОГ-1, чим значно знижують ризик шлунково-кишкових побічних ефектів [12-14]. Перші нестероїдні протизапальні АФІ, що є селективними інгібіторами ЦОГ-2, показали меншу кількість шлунково-кишкових побічних ефектів порівняно з традиційними, через що мали величезний комерційний успіх [13]. Однак, у клінічних випробуваннях, в яких перевіряли гіпотезу про те, що селективні інгібітори ЦОГ-2 запобігають рецидиву передракових поліпів товстої кишки, було виявлено їхні несприятливі серцево-судинні ефекти [14].

Нестероїдні протизапальні АФІ також дуже часто класифікують за хімічною структурою та тривалістю дії [15].

Довгий час нестероїдні протизапальні АФІ за хімічною структурою поділяли лише на дві групи: кислотного та некислотного походження. Однак, у зв'язку зі стрімкою розробкою великої кількості нових сполук протизапальної дії кількість класів значно зросла і нині їх класифікують за хімічною структурою як:

- похідні саліцилової кислоти;
- похідні арилової та гетероарилоцтової кислоти;
- похідні індол/інденоцтової кислоти;
- антранілати;
- оксиками (енольні кислоти) [8, 16].

Дані групи та їх типові представники наведено на рисунку 1.2.

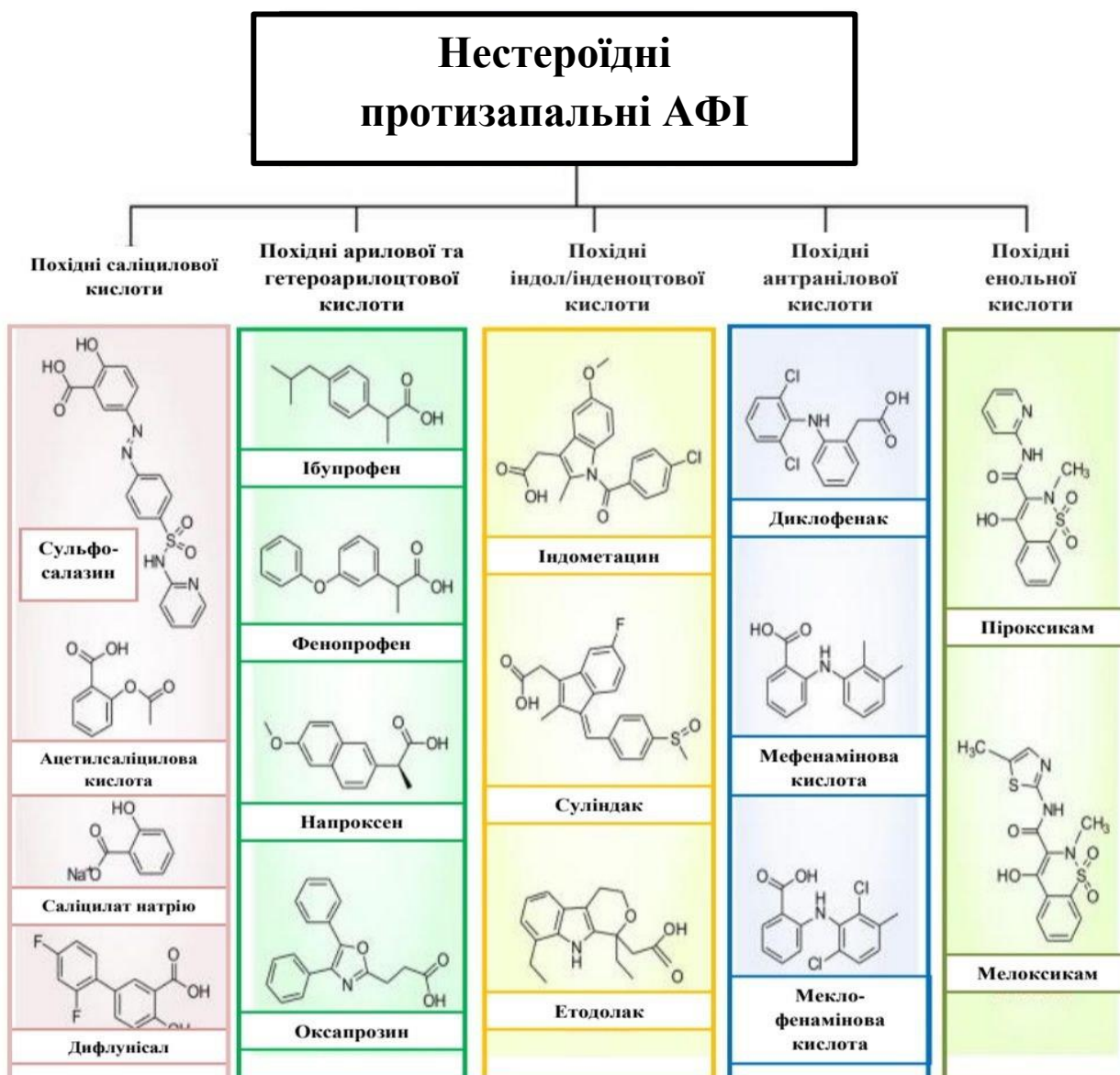


Рисунок 1.2 – Класифікація нестероїдних протизапальних АФІ за хімічною будовою [4, 8, 16]

Нестероїдні протизапальні АФІ також можна розділити на короткодіючі (період напіввиведення з плазми менше 6 годин): аспірин, диклофенак та ібупрофен, і пролонговані (період напіввиведення більше 10 годин): напроксен, целекоксиб. АФІ з коротким періодом напіввиведення, виявляють швидкий початок дії, тому підходять для усунення гострого болю. У той час як АФІ, такі як напроксен, має довший період напіввиведення та ефективний для лікування хронічних захворювань [16-18].

Хоча було продемонстровано, що інгібування двох ізоформ ЦОГ є основним механізмом протизапальної ефективності нестероїдних протизапальних АФІ, доклінічні та клінічні дані переконливо підтверджують наявність додаткових протизапальних властивостей, які зумовлені ЦОГ-незалежними механізмами. Дослідження повідомляють про наступні специфічні механізми нестероїдних протизапальних АФІ:

- Інгібування адгезії лейкоцитів і нейтрофілів (антиадгезивні властивості) через перешкоджання функції L-селектину та активації інтегрину β_2 [19].
- Інгібування матриксних металопротеїназ (ММР), зокрема ММР2 і ММР9 [20].
- Інгібування циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) специфічної фосфодіестерази IV (ФДЕ), багатообіцяючої терапевтичної мішені для лікування хронічних легеневих розладів, а також дегенеративних і важких неврологічних захворювань. Інгібування цього ферменту певними нестероїдними протизапальними АФІ може призвести до підвищення внутрішньоклітинної концентрації цАМФ, що, у свою чергу, регулює запальні та імунні реакції, такі як пригнічення вивільнення гістаміну з тучних клітин і базофілів, а також лейкотрієнів і цитокінів лейкоцитами [21].
- Активація глюкокортикоїдних рецепторів, підвищення внутрішньоклітинного фосфорилування та зв'язування рецептора з генами-мішенями. Ця дія характерна для німесулідів, але не інших НПЗЗ [19-21].
- Модуляція ядерних рецепторів, таких як PPAR- γ і PPAR- δ , які діють як агоністи або антагоністи [20].

Здатність цих сполук модулювати різні медіатори, які відіграють важливу роль у запальних і дегенеративних процесах, надали їм потенційні переваги, а дослідникам нові ідеї, що полягають у перепрофілюванні даних ліків. Таким чином НПЗЗ, які зазвичай використовувалися лише як протизапальні та знеболювальні засоби при ревматичних захворюваннях, лихоманці, остеоартриті

та дисменореї, знайшли застосування у нових терапевтичних цілях. Наприклад, використання аспірину як кардіопротекторного засобу для лікування атеросклерозу можна вважати найбільш класичним прикладом застосування протизапального препарату при серцево-судинних захворюваннях [22].

Відомі докази зниження ризику розвитку раку при тривалому використанні НПЛЗ. Дослідження переконливо довели ефективність НПЛЗ у прямій та комбінованій хіміотерапії та навіть неoad'ювантній хіміотерапії завдяки їхній численній протипухлинній дії, яка включає блокування клітинної проліферації різних типів ракових клітин, запобігання ангіогенезу пухлини та метастазування, зменшення хіміорезистентності та радіорезистентності і, звичайно, індукцію апоптозу [23-25].

Також було виявлено, що дані АФІ мають інгібуючі, а також бактерицидні властивості проти широкого спектру патогенів, як грампозитивних, так і грамнегативних, включаючи *Enterococcus faecalis* і *Helicobacter pylori* відповідно [26].

Окрім вище згаданих прикладів, нестероїдні протизапальні АФІ також були перепрофільовані для лікування інших захворювань, зокрема сюди належить індукована дифлунісалом остеопротекція проти стафілококового остеомієліту [27], осередкований мефенамовою кислотою захист від шистосомози [28], та піроксикам-індуковане інгібування дипептидилпептидази-4 як альтернативна стратегія регуляції метаболізму глюкози при цукровому діабеті [29].

Однак багатопрофільне застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів має певне обмеження, яке становить велику перешкоду для досягнення необхідної біологічної ефективності. Ця проблема насамперед пов'язана із низькою розчинністю активних фармацевтичних інгредієнтів протизапальної дії. Більшість АФІ протизапальної дії відносяться в системі біофармацевтичної класифікації (БСК) до класу II, для яких абсорбція обмежена розчинністю (термодинамічний бар'єр) або швидкістю розчинення (кінетичний бар'єр) [21, 23, 30].

Розчинність є фундаментальним параметром, оскільки від неї залежить досягнення бажаної концентрації в системному кровотоці та отримання оптимальної терапевтичної відповіді [31].

Низька розчинність спричиняє багато проблем у виробництві та використанні нестероїдних протизапальних лікарських засобів [32]. По-перше, вона проявляється ще під час фармацевтичної розробки і безпосередньо стосується збільшення вартості та часу розробки. Також низька розчинність у воді та фізіологічних середовищах призводить до прийому більшої кількості препарату, ніж необхідна терапевтична доза, що, у свою чергу, провокує виникнення побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи [30].

Саме тому, нині важливим завданням є покращення швидкості розчинення АФІ протизапальної дії. Швидка розчинність дає можливість знизити вживання надмірних доз та зменшити ризики побічних ефектів, гарантувати швидкий потенційний ефект та дотримуватися принципів ощадливого виробництва в цілому.

Для вирішення проблеми низької розчинності АФІ було розроблено та регулярно використовується широкий спектр підходів до підвищення розчинності, які умовно можна розділити на фізичні, хімічні, фізико-хімічні та технологічні. До найбільш широко застосовуваних методик належить використання поверхнево-активних речовин, композицій на основі ліпідів, циклодекстринів, співрозчинників, твердих дисперсних систем та інші методи [32]. Правильний вибір методу для підвищення розчинності важкорозчинних АФІ є ключовим фактором для досягнення багатьох цілей, таких як висока пероральна біодоступність, зменшення частоти дозування та краще дотримання пацієнтом режиму.

1.2 Сучасний стан та перспектива застосування німесулід у фармакотерапії запальних захворювань

1.2.1 Відкриття та розробка німесулід

Розробка німесулід стала результатом досліджень доктора Джорджа Мура та групи колег із 3M Biochemical Research Laboratory, яка тоді була об'єднана з Riker Laboratories. Спочатку дослідники мали на меті знайти молекулу для досягнення поглинання оксирадикалів на основі концепції, що вільні радикали є критичними факторами хронічних запальних захворювань [33]. Для цього вони провели детальний аналіз структури, активності та визначили фармакологічні властивості сульфонамідів [33].

Після початкових безуспішних спостережень за фторалкан-сульфонанілідами доктор Мур та його колеги змінили свою стратегію, включивши 4-нітрогрупу в структуру сульфонанілідів для досягнення поглинання оксирадикалів, що призвело до синтезу 4-нітро-2-феноксиметансульфонанілідів. Таким чином, з'явилася нова сполука, хімічна назва якої, 4-нітро-2-феноксиметан-сульфонанілід, в подальшому послужила основою для родової назви АФІ – німесулід [21].

У 1980 році Helsinn Healthcare SA (Швейцарія) ліцензувала молекулу, набувши всесвітніх прав, і продовжила широко інвестувати у дослідження цього АФІ. Це дало підставу для розширеної реєстрації та комерціалізації лікарського засобу та, крім того, дозволило виявити багатofакторну основу дії німесулід. Першою країною, у якій лікарські засоби на основі німесулід надійшли на ринок, була Італія у 1985 році [21].

Після відкриття двох ізоформ ЦОГ у 90-х роках, німесулід, який вже був представлений як протизапальний АФІ, був визнаний селективним інгібітором ЦОГ-2 [34]. Тоді лікарські засоби на основі цього АФІ стали найбільш використовуваними препаратами у багатьох країнах. Згідно з Державним реєстром лікарських засобів України, станом на квітень 2024 року зареєстровано

38 торговельних найменувань лікарських засобів на основі німесулід, що мають медичне застосування в Україні [35].

1.2.2 Фізико-хімічні властивості німесулід

Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям німесулід є важливою молекулою з біофармацевтичної точки зору.

Німесулід є похідним сульфонаніліду та має оригінальну структуру, яка складається з 2 ароматичних кілець і метилсульфонілової групи. Його структурну формулу наведено на рисунку 1.3.

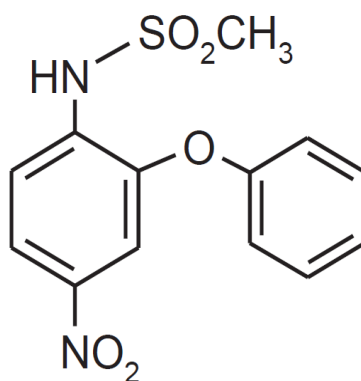


Рисунок 1.3 – Структурна формула німесулід [37]

Хімічна структура німесулід містить не карбоксильну групу, а сульфонанілідну частину як кислотну групу, що і відрізняє німесулід від інших нестероїдних протизапальних АФІ [36].

За зовнішнім виглядом він являє собою жовтуватого кольору кристалічний порошок з температурою плавлення 147–148 °С і молекулярною масою 308,3 г/моль [36-38].

Ліпофільність німесулід ($\log P$), визначена його коефіцієнтом розподілу у *n*-октанолі/воді, становить 1,788 [37, 38]. Він добре розчинний в ацетоні, хлороформі і етилацетаті, малорозчинний в етанолі і практично нерозчинний у воді (~0,01 г/л) [38, 39].

Низьку розчинність у воді та полярних розчинниках можна пояснити вище наведеною хімічною структурою німесуліді. Наявність у структурі сульфоанлідного фрагменту дає сполучі слабокислий характер (константа кислотності $pK_a \approx 6,5$) [40, 41].

1.2.3 Фармакологічні властивості німесуліді

Німесулід є потужним і селективним інгібітором циклооксигенази-2, дуже ефективним у пригніченні різних форм болю та запальних станів, зокрема для гострого болю, симптоматичного лікування остеоартриту та первинної дисменореї [21, 38].

Ефективність німесуліді обумовлена широким спектром дії завдяки поєднанню впливу на імунні та неімунні клітини, резидентні клітини та позаклітинний матрикс із біохімічним механізмом, який виходить за рамки інгібування ЦОГ-2 [33].

Даний АФІ має низку багатофакторних ефектів *in vitro*, *ex vivo* або *in vivo*, і, які теж є дуже важливими для гальмування запальних процесів [36]. Так, було досліджено, що німесулід пригнічує:

- вивільнення гістаміну з тучних клітин і базофілів [42];
- гідроксильні радикали, супероксидні радикали ($O_2^{\cdot-}$) та продукцію хлорної кислоти активованими лейкоцитами поліморфно-ядерних нейтрофілів [42, 43];
- фосфодіестеразу IV з подальшим підвищенням внутрішньоклітинного рівня циклічного-3',5'-аденозинмонофосфату, який, у свою чергу, може негативно регулювати вивільнення або вироблення гістаміну, а також лейкотрієнів, вивільнення лейкоцитів прозапальних цитокінів і ферментів [44];
- вироблення фактора активації тромбоцитів та інших клітин [45];

- рівень металопротеїназ, які можуть спричиняти руйнування протеогліканів, колагенів та інших компонентів сполучнотканинного матриксу в суглобах [46];
- процес апоптозу в хондроцитах та інших клітинах сполучної тканини при остеоартриті [47];
- активність синтезу оксиду азоту (NOS) і подальше утворення оксиду азоту (NO) і пероксинітриту (ONOO⁻) із сполученням NO з гідроксильними (OH[•]) радикалами. Ці активні форми кисню (АФК) є важливими медіаторами клітинних деструктивних і запальних процесів при запаленні [48].

Здатність німесуліді впливати на таку кількість медіаторів, які беруть участь у запальних процесах, забезпечує йому досить унікальну роль багатодіючого засобу при різних патологічних станах. Це також створює великий потенціал використання німесуліді у нових цілях. Зокрема, було запропоновано використання німесуліді у лікуванні нейрозапальних розладів [49], прогресуючих форм раку [50], хвороби Шагаса [51], а також перепрофілювання його у потенційний протидіабетичний засіб [52].

Однак, попри всі переваги використання німесуліді завжди слід зважати на токсикологічний профіль засобу, який пов'язаний з високим ризиком ураження печінки [53].

1.2.4 Проблема низької розчинності німесуліді

За біофармацевтичною класифікацією німесулід, як і більшість нестероїдних протизапальних АФІ, відноситься до II класу, що характеризується високою проникністю та низькою розчинністю [37, 54]. Через високу проникність крізь біологічні мембрани ступінь абсорбції німесуліді міг би досягати 100%, але якби цьому не заважала низька розчинність у воді та шлунково-кишковому тракті.

Від значення розчинності значною мірою залежать фармакокінетика, фармакодинаміка АФІ та деякі інші параметри, такі як розподіл та зв'язування з

білками [55]. Низька розчинність та змочуваність АФІ насамперед призводить до змінної біодоступності, що спричиняє труднощі у реалізації лікарських засобів для перорального або парентерального введення [56]. Низька розчинність також значною мірою ставить під загрозу очікуваний вплив на організм, що призводить до низької терапевтичної ефективності та може становити ризик для здоров'я пацієнта [57], адже створює передумови для використання в медичній практиці надмірних доз німесулідів і виникнення небажаних побічних ефектів.

Вчені уже намагалися вирішити проблему розчинності німесулідів за допомогою різних фармацевтичних стратегій. Проте й нині постає потреба у розробці нових методів підвищення розчинності німесулідів, здатних не лише покращити його біодоступність, але знизити дозу за збереження високого фармакологічного ефекту, а також подолати недоліки, присутні у фармацевтичних формах, які вже є у продажу.

1.3 Фармацевтичні технології, що були застосовані для підвищення розчинності німесулідів

Згідно літературних джерел, сьогодні ряд фармацевтичних технологій було застосовано для підвищення розчинності та подальшого покращення біодоступності великої кількості важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів. До основних прийомів підвищення розчинності, як уже згадувалося, належать фізичні, хімічні методи та деякі технологічні прийоми [57].

Хімічні методи передбачають молекулярну модифікацію структури АФІ, що призводить до утворення нових хімічних солей або адитивного кон'югату з різними фармакокінетичними та фармакодинамічними профілями (коригування рН, гідротрофія, кокристалізація, комплексоутворення, використання співрозчинників). Фізичні методи ґрунтуються на принципі зменшення розміру та збільшення площі контактної поверхні, що призводить до підвищення розчинності (мікронізація, наносуспензії, тверді дисперсні системи (ТДС)). Різні

технологічні підходи, які використовуються для підвищення розчинності, полягають у виробництві рідких систем на основі поверхнево-активних речовин та використанні нових допоміжних речовин [56, 57]. Вибір методу покращення розчинності залежить від властивостей активного фармацевтичного інгредієнту, місця всмоктування та бажаних характеристик лікарської форми.

Серед великого різноманіття технологій підвищення розчинності досить значна кількість підходів була застосована саме для покращення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів протизапальної дії, зокрема німесулід. Найбільш відомі методи поліпшення розчинності, застосовані для німесулід, включають метод використання співрозчинників, утворення комплексів та наноемульсійних систем, а також утворення твердих дисперсних систем.

1.3.1 Метод додавання співрозчинників

Відомо, що додавання співрозчинників або змішування розчинників – одна з відомих технологій для покращення розчинності, оскільки вона надзвичайно проста, ефективна та легко прогнозована.

Метод додавання співрозчинників базується на зменшенні міжфазного натягу між водним розчином і гідрофобною розчиненою речовиною. Співрозчинники мають акцепторні або донорні групи водню з невеликою вуглеводневою областю. Гідрофобна вуглеводнева область зазвичай перешкоджає мережі водневих зв'язків води, що, у свою чергу, зменшує міжмолекулярне притягання води, тоді як гідрофільні водневі зв'язки забезпечують розчинність у воді. Порушуючи самоасоціацію води, співрозчинники зменшують здатність води витіснити неполярні, гідрофобні сполуки, таким чином збільшуючи розчинність [58].

Найбільш часто використовуваними співрозчинниками є пропіленгліколь, етанол, гліцерин, поліетиленгліколь (ПЕГ), диметилсульфоксид (ДМСО), диметилацетамід (ДМА) та поверхнево-активні речовини (ПАР) [59].

Вибір ефективного біосумісного співрозчинника є надзвичайно важливим питанням у фармації, адже правильно обраний співрозчинник або їх система може значно збільшити розчинність АФІ. Проте здебільшого композиції співрозчинників розробляються експериментально, що є повільним і дорогим процесом [60]. Однак, окрім експериментальних визначень розчинності розчиненої речовини у сумішах співрозчинників, ще існує багато математичних моделей, що описують розчинність в композиціях співрозчинників. Деякі з них є теоретичними, а інші – напівтеоретичними, або емпіричними. Теоретичні моделі надають деякі докази для кращого розуміння поведінки розчинності АФІ у змішаних розчинниках, тоді як емпіричні підходи є дуже корисними моделями для кореляції експериментальних розчинностей із незалежними змінними, такими як об'ємна частка співрозчинника [61].

Технологія підвищення розчинення шляхом додавання співрозчинників була застосована дослідниками для різних важкорозчинних АФІ [59-63]. Безумовно, також були зроблені спроби підвищити розчинність нестероїдних протизапальних АФІ за допомогою методу використання співрозчинників.

Seedher N. і Bhatia S. досліджували підвищення розчинності чотирьох інгібіторів ЦОГ-2: целекоксибу, рофекоксибу, мелоксикаму та німесуліді, використовуючи низку співрозчинників і їх сумішей. Вода, спирти, гліколі, гліцерин і поліетиленгліколь 400 (ПЕГ-400) використовувалися як співрозчинники, а суміші вода-етанол, гліцерин-етанол і поліетиленгліколь-етанол використовувалися як змішані системи розчинників. Профіль рН-розчинності АФІ отримували в діапазоні рН від 7,0 до 10,9 з використанням 0,05 М буферних розчинів гліцин-гідроксиду натрію. Виявлено, що нижчі спирти, вищі гліколі та ПЕГ-400 є хорошими співрозчинниками для цих АФІ. Розчинність у воді целекоксибу, рофекоксибу та німесуліді можна значно підвищити, використовуючи етанол як другий розчинник. Серед систем із змішаними розчинниками система ПЕГ-400-етанол мала найвищий потенціал розчинення. У випадку німесуліді розчинність значно зростала також зі збільшенням значення рН. Основними факторами, що беруть участь у

покращенні розчинності даних АФІ є фізико-хімічні властивості розчинників, такі як полярність, міжмолекулярні взаємодії та здатність розчинника утворювати водневий зв'язок з молекулами нестероїдних протизапальних АФІ [38].

Пізніше техніку співрозчинників для підвищення розчинності німесулід у використали дослідники Ismail S., El-Mahdy M., Al-Kubati. Вони показали вплив таких співрозчинників, як диметилформаїд (ДМФА), N,N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, ізопропанол, пропанол, етанол, гліцерин, ПЕГ-200, ПЕГ-300, ПЕГ-400 і ПЕГ-600 у концентраціях від 2 до 10% на розчинність німесулід у воді. Результати досліджень свідчать про покращення розчинності німесулід при збільшенні концентрації співрозчинників [64]. При використанні 10%-вих ДМА, ДМФА, ДМСО розчинність підвищувалася приблизно у 9,7; 8,1 та 5,4 рази відповідно. Натомість у спиртових співрозчинниках розчинність німесулід зростала за рахунок збільшення концентрації спиртів. Ізопропанол, як найменш полярний співрозчинник, сприяв підвищенню розчинності у 3,6 рази, тоді як використання етанолу, найбільш полярного співрозчинника серед досліджених зразків, сприяло збільшенню розчинності АФІ у 3,3 рази. Відповідно до порівняльних результатів наукових досліджень щодо впливу поліетиленгліколей на розчинність німесулід у воді його можна ранжувати в наступному порядку спадання: ПЕГ 600 > ПЕГ 400 > ПЕГ 300 > ПЕГ 200. Доведено, що збільшення довжини ланцюга ПЕГ сприяє більш ефективному виникненню взаємодії між німесулідом і досліджуваними поліетиленгліколями [64].

Крім того, цими дослідниками була також вивчена розчинність німесулід у присутності різних неіонних поверхнево-активних речовин різних концентрацій (твін-20, твін-40, твін-80). Помітне збільшення розчинності АФІ отримано з усіма досліджуваними ПАВ. Збільшення розчинності німесулід з досліджуваними зразками можна розташувати в наступному порядку спадання: твін-80 > твін-40 > твін-20. Доведено, що сольобілізуючі ефекти цих міцелоутворюючих агентів посилюються зі збільшенням довжини гідрофобного

ланцюга поверхнево-активної речовини. Це пов'язано зі збільшенням об'єму вуглеводню всередині міцели. Крім того, збільшення довжини алкільного ланцюга збільшує розмір міцели поверхнево-активної речовини, яка вміщує більшу кількість неполярної розчиненої речовини і, отже, збільшує її ефект розчинення [64].

Проте, незважаючи на простоту даного процесу і відсутності використання дорогих фармацевтичних технологій для здійснення процесу, варто враховувати непереносимість і токсичність введених розчинників, які чинять негативний вплив на серцево-судинну систему, а також лізис клітин і місцеве подразнення тканин [60].

1.3.2 Метод комплексоутворення

Ще одним досить часто використовуваним і перспективним підходом до підвищення розчинності важкорозчинних сполук є метод комплексоутворення. Комплекси утворюються шляхом включення неполярної молекули або неполярної області однієї молекули (відомої як гість) у порожнину іншої молекули або групи молекул (так званого господаря). Стехіометрія комплексів, як повідомляється в літературі, зазвичай становить 1:1, але також спостерігаються комплекси 1:2 (тобто дві молекули господаря на одну молекулу гостя) [57, 65, 66].

Найбільш часто розповсюдженими молекулами-господарями є циклодекстрини (ЦД), які використовуються як фармацевтичні ексципієнти більше 100 років, але їх застосування значно розширилося за останні 30 років в результаті вдосконалення процесів отримання, а також зменшення загальних витрат на виробництво [67].

Циклодекстрини являють собою сімейство макромолекул, що складаються з α -1,4-зв'язаних D-глюкопіранозидних субодиниць, отриманих шляхом ферментативної деградації крохмалю. Їх структура нагадує усічений конус з дещо ліпофільною центральною порожниною і зовнішньою гідрофільною

поверхнею. Найпоширенішими природними циклодекстринами є α -ЦД, β -ЦД і γ -ЦД, що складаються з 6, 7 і 8 одиниць D-глюкози, і саме вони найчастіше використовуються у фармацевтичних цілях [68]. Однак фармацевтичний інтерес представляють також хімічно модифіковані циклодекстрини, які можуть бути отримані введенням різних функціональних груп у 2, 3 і 6-гідроксильних групах залишків глюкози. До них відносяться, наприклад, гідроксипропіловий, метильований і сульфобутиловий ефір β -циклодекстрину і (2-гідрокси)пропіл- γ -циклодекстрин [67-70].

На даний час уже існують різні комерційні склади, що складаються з комплексів з циклодекстринами. Крім того, монографії на ЦД включені в різні фармакопеї та ЦД прийняті як фармацевтичні ексципієнти різними регуляторними органами [69].

Особливий інтерес до комплексів з циклодекстринами у галузі фармацевтики пояснюється їхньою здатністю модулювати декілька властивостей, що впливають на ефективність і терапевтичні профілі АФІ. Циклодекстрини можна ефективно використовувати для підвищення розчинності у воді важкорозчинних АФІ, підвищення проникності речовин через біологічні мембрани, а також з метою покращення біодоступності та стабільності АФІ. За рахунок їхнього використання також можна зменшити побічні реакції на ліки, такі як подразнення шлунково-кишкового тракту або очей та інші побічні ефекти; перетворити рідини та масла в сипучі порошки та стабілізувати запахи АФІ або засобу; покращити смакові якості і запобігти несумісності домішок [70].

Переваги методу комплексоутворення з циклодекстринами доводять, що ця технологія є дуже корисною для покращення розчинності (і, отже, біодоступності) АФІ II класу біофармацевтичної системи класифікації, до яких, як уже було згадано раніше, відносяться багато АФІ протизапальної дії, зокрема й німесулід.

Дослідженням можливостей німесуліду утворювати комплекси із циклодекстринами займалися різні вчені. Так, Nalluri В. та ін. [71] вивчали фізико-хімічні характеристики бінарних систем німесулід-циклодекстрини як у

розчині, так і в твердому стані та перспектив їх застосування для покращення розчинності німесулідру. Ефективність комплексоутворення перевіряли за допомогою аналізу фазової розчинності, мас-спектрометрії та ядерно-магнітного резонансу (^1H -ЯМР), спектроскопічних досліджень, а також у твердому стані за допомогою диференціальної скануючої калориметрії, порошкової рентгенівської дифрактометрії, скануючої електронної мікроскопії, а також вивчали розчинення утворених комплексів *in vitro*. Дослідники довели, що утворення комплексів німесулідру відбувається з усіма циклодекстринами. При цьому зі збільшенням концентрації циклодекстринів розчинність німесулідру зростає лінійно. Ефективність солюбілізації різних циклодекстринів знаходиться в наступному порядку: β -ЦД > α -ЦД > γ -ЦД. Таким чином, було встановлено, що розмір порожнини β -ЦД є найбільш оптимальним для захоплення молекули німесулідру і, відповідно, забезпечує найбільший ефект збільшення розчинності німесулідру [71].

Також уже згадані вище дослідники Ismail S., El-Mahdy M., Al-Kubati показали, що тверді комплекси німесулідру з β -ЦД та гідроксипропіл- β -ЦД, які були приготовані у молярному співвідношенні 1:1, продемонстрували підвищення розчинності у 3 рази і 3,4 рази відповідно через 15 хвилин порівняно з чистим АФІ. Встановлено, що збільшення розчинності німесулідру у комплексі з циклодекстринами відбувалося внаслідок покращення змочуваності та/або зниження його кристалічності [64].

Не лише збільшення розчинності, але й, відповідно, підвищення протизапальної активності німесулідру було досягнуто шляхом утворення комплексу з метил- β -циклодекстрином. Проте, на жаль, метил- β -циклодекстрин має дуже обмежене застосування у фармації через його високу вартість і не завжди бажану здатність витягувати холестерин з клітинних мембран [72]. Тому зрозуміло, що для підвищення розчинності німесулідру більш доцільно застосовувати β -ЦД та гідроксипропіл- β -ЦД.

Однак, дослідження останніх років показали, що комплексоутворення не лише з циклодекстринами є ефективним методом підвищення розчинності АФІ.

Повідомляється, що утворення фосфоліпідних комплексів також є перспективним підходом до покращення розчинності та мінімізації токсичності АФІ для шлунково-кишкового тракту [73].

Фосфоліпідні комплекси або фармакосоми – це амфіфільні комплекси лікарських речовин, зв'язаних ковалентно, електростатично або водневими зв'язками з ліпідами. Залежно від хімічної структури ліпідного комплексу з активним фармацевтичним інгредієнтом, вони, як правило, отримуються у вигляді колоїдів, що існують у вигляді надтонких везикулярних, міцелярних або гексагональних агрегатів. Фармакосоми прості у виготовленні, зберіганні (висока стабільність) і ефективні (висока біодоступність) системи доставки АФІ, які до того ж ще й можуть зменшити навантаження на шлунок та кишечник, адже при використанні в лікарській формі або системі доставки фосфоліпідні покривають поверхню слизу як гідрофобний захисний шар і, отже, захищають тканини шлунково-кишкового тракту [73].

Саме з огляду на ці переваги стало перспективним приготування ліпідних комплексів із АФІ протизапальної дії, адже це може не тільки покращити їх розчинність у воді та підвищити біодоступність, але й зменшити місцеву шлунково-кишкову токсичність цих сполук.

Повідомляється про успішне утворення фармакосом із такими нестероїдними протизапальними АФІ, як ацеклофенак [74], диклофенак [75] та німесулід [76]. Приготований комплекс із німесуліду та фосфатидилхоліну мав високе навантаження (92% мас./мас. вмісту німесуліду), що вказує на застосування комплексу для ефективною доставки терапевтичної дози. До того ж даний комплекс характеризувався кращим профілем розчинення, ніж чистий німесулід. При дослідженні кінетичних профілів було встановлено, що німесулід мав ступінь розчинення лише 47,65% в кінці 24 год, у той час як комплекс німесулід-фосфатидилхолін показав 92,76% вивільнення АФІ. При цьому дослідники встановили, що за покращення розчинення АФІ у складі комплексу відповідають аморфна форма розробленої системи (яка була підтверджена за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії) і зміни, спричинені

комплексоутворенням (доведено з використанням методів інфрачервоної спектроскопії та диференціальної скануючої калориметрії) [72].

Отож, варто відзначити, що комплексоутворення як з фосфоліпідами, так із циклодекстринами є добре дослідженими та ефективними підходами для покращення розчинності важкорозчинних АФІ, зокрема і німесуліду.

1.3.3 Метод введення в наноемульсію

Застосування нанотехнологій у галузі медицини та фармації зазнало значної еволюції протягом останніх кількох десятиліть [77]. Метод утворення наноемульсійних систем з АФІ набув великого значення і став одним із передових способів доставки та покращення біодоступності гідрофобних АФІ.

Наноемульсія – це нанорозмірна термодинамічно стабільна ізотропна система, в якій дві незмішувані рідини (вода та олія), утворюють одну фазу, стабілізовану поверхнево-активними речовинами [78]. На відміну від звичайної колоїдної системи, наноемульсія має набагато менший діаметр крапель, близько 20-200 нм. Невеликий розмір крапель забезпечує велику площу колоїдної поверхні, що сприяє покращеній розчинності та швидкості розчинення, що в кінцевому підсумку призводить до збільшення проникності слизової оболонки кишечника. Крім того, наноемульсії обходять проблеми флокуляції та коалесценції при тривалому зберіганні, оскільки краплі нанометрового розміру більш кінетично стабільні порівняно зі звичайними емульсійними системами [79].

Наноемульсію можна приготувати як високоенергетичними, так і низькоенергетичними методами. До високоенергетичних методів належать гомогенізація під високим тиском, мікрофлюїдика та ультразвукова обробка, тоді як методи низької енергії включають метод емульгування фазової інверсії та метод самонаноемульгування. Зрозуміло, що найчастіше перевага віддається методам з низьким споживанням енергії, тому що вони не вимагають жодних складних інструментів для утворення системи. Однак високоенергетичні методи

є більш сприятливими для утворення наноемульсії, оскільки вони вимагають меншої кількості поверхнево-активної речовини, ніж низькоенергетичні методи [80].

Важливість проектування та розробки емульсійних систем наноносіїв, спрямованих на контроль та підвищення необхідних рівнів біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів, важко переоцінити. Згідно літературних джерел, за допомогою наноемульсій вдалося збільшити розчинність великої кількості активних фармацевтичних інгредієнтів [81], зокрема і нестероїдних протизапальних, таких як ібупрофен [82] та німесулід [83].

Al-Edresi S. S. і Razzaq I. F. домоглися підвищення розчинності німесуліду за рахунок введення його в наноемульсію, яку успішно одержали низькоенергетичним методом, а саме методом титрування. Компонентами, які були обрані для приготування наноемульсії стали кунжутна олія як масляна фаза, твін 20 – у якості поверхнево-активної речовини, поліетиленгліколь 300 як допоміжна речовина, оскільки саме у розчинах цих речовин німесулід показав досить хорошу розчинність [83]. Метод введення німесуліду у наноемульсію був реалізований наступним чином: спочатку готували суміш твіну та поліетиленгліколю 300 у співвідношенні 2:1, а потім чистий порошок німесуліду, у кількості 50 мг, розчиняли в олії, додавали суміш твін20 : ПЕГ300 і ретельно перемішували. Згодом до суміші додавали деіонізовану воду та титрували по краплях до отримання прозорої наноемульсії [83]. Наноемульсія, наповнена німесулідом, була стабільною з діапазоном розмірів крапель 83-105 нм, індексом полідисперсності (ІПД) 0,081 і значенням дзета-потенціалу – 29,48 мВ із сферичним і рівномірним розподілом. Дослідження *in vitro* розчинності німесуліду у складі вище описаної композиції показало близько 99% вивільнення АФІ з наноемульсійної рецептури [83].

Однак, окрім того, що за допомогою наноемульсії можна досягнути ефективного розчинення АФІ з відповідною швидкістю, до важливих переваг даної технології можна віднести пролонгований ефект, контрольоване

поглинання, низькі побічні ефекти та можливість захисту АФІ від ферментативних та окислювальних процесів [84].

Але, незважаючи на очевидні переваги застосування наноемульсій для підвищення біодоступності важкорозчинних АФІ, вони все ж стикаються з деякими серйозними проблемами, а саме:

- ефект Оствальда, який пов'язаний з високою швидкістю викривлення маленьких крапельок;
- використання великої концентрації поверхнево-активних речовин та додаткових поверхнево-активних речовин, необхідних для стабілізації наноемульсій;
- вплив на стабільність наноемульсій таких параметрів середовища, як температура та рН;
- досить значні суми фінансування для роботи обладнання, необхідного для виробництва наноемульсійних систем [78, 85].

Очікується, що в майбутньому будуть проводитися дослідження наноемульсій, які значно скоротять список недоліків даної технології.

1.4 Утворення твердих дисперсних систем – сучасний підхід до підвищення біодоступності німесулід

На основі аналіз наукової літератури встановлено, що серед великого різноманіття технологій підвищення розчинності ліпофільних АФІ, утворення твердих дисперсних систем є найбільш поширеною та успішною стратегією підвищення розчинності та біодоступності низки важкорозчинних у воді активних фармацевтичних інгредієнтів [86-88].

Тверді дисперсні системи – це бі - або багатокомпонентні системи, які являють собою дисперсії одного або кількох активних інгредієнтів у гідрофільній інертній матриці або носії у твердому стані [87, 89]. Оскільки тверда дисперсія в основному є двокомпонентною системою «активний фармацевтичний інгредієнт – полімер», то взаємодія між цими компонентами є

визначальним фактором у стабільності та ефективності ТДС. Найбільш часто використовувані гідрофільні носії для отримання ТДС включають полівінілпіролідон (ПВП) різної молекулярної маси, поліетиленгліколі, поліетиленоксиди (ПЕО), полівініловий спирт (ПВС). Поверхнево-активні речовини також знаходять місце у складі ТДС [87-90].

Оскільки носії, що використовуються для утворення ТДС визначають кінцеві властивості композиції, то ТДС відповідно класифікують на їх основі на перше, друге, третє та четверте покоління [89, 90].

Тверді дисперсні системи першого покоління готуються з використанням кристалічних носіїв. Сечовина та цукри були першими кристалічними носіями, які використовувалися для приготування ТДС. Недолік такого типу систем полягає в тому, що вони термодинамічно нестабільні, і не вивільняють АФІ з високою швидкістю [90].

Тверді дисперсні системи другого покоління готуються з використанням аморфних носіїв, при цьому АФІ молекулярно диспергований у полімерному носії. Наявність аморфного носія в ТДС сприяє підвищенню змочуваності та дисперсності АФІ. Це також допомагає зменшити преципітацію АФІ, коли ТДС розчиняється у водній фазі [89, 91].

Тверді дисперсні системи третього покоління містять поверхнево-активну речовину у якості носія або суміш аморфних полімерів і поверхнево-активних речовин як комбінацію носіїв. Таким чином досягається найвищий ступінь біодоступності для АФІ, які мають низьку розчинність. Поверхнево-активні речовини, які використовуються в ТДС третього покоління, це переважно полісорбати різної молекулярної маси тощо [90-92].

Тверді дисперсні системи четвертого покоління можна назвати ТДС з контрольованим вивільненням АФІ. Зазвичай у цьому типі ТДС використовуються два різні носії: водорозчинні носії покращують розчинність у воді і розчинення у буферних середовищах, тоді як нерозчинний у воді носій або носії, що набухають (наприклад, поліетиленоксид, етилцелюлоза та

карбоксивініловий полімер) використовуються для пролонгованого вивільнення контрольованим способом у середовищі розчинення [90, 91].

Композиційна різноманітність ТДС викликала зростаючий інтерес протягом останнього десятиліття як в академічних колах, так і в промисловості. Тверді дисперсні системи різного складу мають свої особливості, однак вони мають спільний механізм, який лежить в основі покращення швидкості розчинення низькорозчинних АФІ. У складі ТДС розчинність ліпофільних АФІ підвищується за рахунок наступних факторів:

- зменшений розмір частинок: коли ТДС потрапляє у водне середовище, полімер розчиняється, а АФІ вивільняються у формі дрібних частинок колоїдів. Збільшена площа поверхні призводить до високої швидкості розчинення АФІ;

- аморфний стан: доведено, що кристалічні АФІ у складі ТДС, присутні в аморфній формі, мають вищу розчинність. Адже енергія, необхідна для руйнування кристалічної решітки в аморфній формі під час розчинення, незначна;

- висока пористість частинок: виявлено, що частинки в ТДС мають високу пористість, що прискорює вивільнення АФІ;

- покращена змочуваність частинок: полімер, що має поверхневу активність підвищує змочуваність АФІ, що призводить до покращеного профілю розчинення [87, 92, 93].

Сьогодні відомо про широкий спектр методів формування твердих дисперсних систем, кожен з яких має свої переваги та обмеження. До того ж, з огляду на те, що методи утворення ТДС постійно розширюються, то доцільно розглянути найбільш цікаві і перспективні, а саме, метод розпилювального сушіння, випаровування розчинника, екструзії гарячого розплаву, інноваційні методи відцентрового формування волокон та надкритичних рідин [87, 94].

1.4.1 Метод випаровування розчинника

Приготування твердих дисперсних систем методом випаровування розчинника є найбільш легким і поширеним методом утворення ТДС. Його основний принцип полягає в тому, що важкорозчинний АФІ і носій змішують та розчиняють в спільному розчиннику, який потім випарюють. Після цього отриману ТДС подрібнюють і просівають [95].

У даному процесі важливо, щоб і активний фармацевтичний інгредієнт, і носій розчинялися у обраному розчиннику. Зазвичай, для приготування ТДС методом випаровування розчинника застосовується широкий спектр різних носіїв: поліетиленгліколі, полівінілпіролідон, полісахариди, полікислоти тощо [95]. Таке різноманіття полімерів дає можливість обирати необхідний носій із бажаними характеристиками. Важливо відзначити і те, що у процесі є можливість використовувати носії з високою температурою плавлення.

Першими, хто розчинив активний фармацевтичний інгредієнт і полімерний носій у спільному розчиннику, а потім випаровував його у вакуумі, щоб отримати твердий розчин були Tachibana T. та Nakamura A. [96]. Таким методом вони отримали твердий розчин високоліпофільного β -каротину в добре розчинному у воді носії – ПВП.

Тоді ж було встановлено, що при розробці ТДС з використанням процесу випаровування розчинника вкрай важливим моментом є вибір розчинників, оскільки швидкість його видалення має вирішальне значення для якості отриманих дисперсних систем [97]. Типовими розчинниками, що використовуються у даному методі є вода, спирти (метанол, етанол або ізопропанол) або інші органічні розчинники, такі як дихлорметан, ацетон, етилацетат [98]. При виборі розчинника важливо детально вивчити його властивості, зокрема показники питомої теплоємності, теплоти пароутворення, в'язкість і токсичність, щоб отримані ТДС мали високий вихід, а сушіння було короткотривалим.

Зазвичай, для видалення розчинника використовується досить низька температура та просте обладнання. Це надає значні переваги даній технології, адже це означає, що її можна легко впровадити у виробництво з мінімальними грошовими затратами. А також цю техніку можна використовувати для термонестабільних компонентів, оскільки АФІ і носій змішуються розчинником, і не вимагають використання високих температур, як у методах плавлення [98]. Усі ці переваги доводять популярність і перспективу застосування методу випаровування розчинника для підвищення розчинності слабозчинних АФІ.

Багато дослідників, особливо на початку розвитку цієї технології, присвятили свої роботи дослідженням утворення твердих дисперсних систем методом випаровування розчинника. Не залишилася без уваги вчених і можливість утворення за даною технологією ТДС протизапальних АФІ. Відомо про успішно утворені ТДС наступних протизапальних активних фармацевтичних інгредієнтів: мелоксикаму [99], кетопрофену [100], піроксикаму [101] та ібупрофену [102].

Інтерес до утворення ТДС німесулідом методом випаровування розчинника також безумовно був виправданий. Так, Ranendra S., Sajeev C. та ін. [103] встановили, що тверді дисперсії німесулідом з DL-аланіном (1:2) і L-аланіном (1:2), при використанні у якості розчинника 80%-метанолу, сприяли покращенню розчинності АФІ у 5,00 та 8,63 рази відповідно. Більш високі показники були отримані, коли у якості носія застосовували поліетиленгліколи. Розчинність німесулідом у ТДС на основі ПЕГ 4000 (1:1,5) і ПЕГ 6000 (1:1,5) підвищувалась у 5,81 рази і 10,07 рази відповідно. Однак, коли ці полімери використовували в комбінації, то розчинність зростала меншою мірою [103].

Усі вище зазначені результати досліджень методу утворення ТДС шляхом випаровування розчинника свідчать про те, що даний метод можна надалі досить легко і успішно використовувати, здебільшого у лабораторних умовах, для підвищення розчинності німесулідом з новими перспективними фармацевтично прийнятними полімерними матеріалами.

1.4.2 Метод розпилювального сушіння

Згідно аналізу науково-літературних джерел, метод розпилювального сушіння є найпопулярнішим виробничим процесом отримання ТДС, який ґрунтується на процесі випаровування розчинника [104-106].

Основний принцип методу розпилювального сушіння полягає в розпиленні в установці розчину або суспензії через форсунку у вигляді дрібних крапель у потік гарячого повітря або інертного газу. Швидке випаровування розчинника з крапель призводить до утворення сухих порошкоподібних частинок мікро- або наномасштабу. Ці частинки потім збираються у спеціальному збірнику установки за допомогою циклону, який відокремлює їх від газу [106-108]. Тобто, за допомогою даного методу можна отримувати сухі порошки з рідких розчинів або суспензій за один етап.

Метод розпилювального сушіння є технологічно оптимізованим та характеризується високою продуктивністю, безперервністю процесу, а також можливістю легкого масштабування, що визначає його перспективність і привабливість для застосування у фармацевтичній промисловості. Ця технологія є також економічно вигіднішою і легшою в управлінні, ніж багато інших технологій інженерії частинок твердих дисперсних систем із покращеною розчинністю гідрофобних АФІ [107-109]. Проте для виготовлення ТДС за допомогою розпилювального сушіння часто використовуються органічні розчинники, такі як метанол, етанол, хлороформ, ацетон, дихлоретан, які є токсичними, тому необхідні додаткові процеси для їх ефективного видалення з отриманих порошкоподібних ТДС, що є одним з аспектів, що обмежують універсальність цього методу для фармацевтичного виробництва.

Нині на фармацевтичному ринку є досить значна кількість лікарських засобів на основі високорозчинних полімерних твердих дисперсних систем, отриманих методом розпилювального сушіння. Відповідно до аналізу науково-літературних джерел та патентів найбільш відомими прикладами ЛЗ на основі полімерних ТДС, які виготовлені з використанням методу розпилювального

сушіння та схвалені Управлінням з контролю за продуктами та лікарськими засобами (FDA) є Zortress[®] (на основі ТДС з еверолімусом та ГПМЦ), Kalydeco[®] (на основі ТДС з івокафтором та гідроксипропілметилцелюлози ацетат сукцинатом (HPMCAS)), Symdeko[®] (на основі ТДС з тезакафтором/івокафтором на основі HPMCAS) та Tukysa[™] (ТДС на основі тукатінібу на основі полівінілпіролідонвінілацетату (PVP VA-64)) [110].

Згідно з даними науково-літературних джерел, технологія утворення твердих дисперсних систем методом розпилювального сушіння була застосована для підвищення розчинності низки нестероїдних протизапальних активних фармацевтичних інгредієнтів, зокрема ібупрофену [111], мелоксикаму [112], целекоксибу [113] та кетопрофену [114]. Результати досліджень різних дослідницьких груп науковців підтверджують, що використання поліетиленгліколю 6000 у ролі носія у складі ТДС, отриманих методом розпилювального сушіння, сприяло покращенню розчинності мелоксикаму – у 2,8 раза, а ібупрофену – у 2,1 раза. Крім того, літературні джерела вказують на ефективність цієї технології також для покращення біодоступності німесуліді [115]. Повідомляється, що висушений розпилювальним сушінням порошок німесуліді з нікотинамідом у молярному співвідношенні 1:2 відповідно характеризувався покращеною розчинністю у органічному розчиннику (у 14 разів) та збільшенням показника розчинення німесуліді у 2 рази у дистильованій воді [115].

Таким чином, отримання ТДС методом розпилювального сушіння є перспективним напрямком у фармацевтичній технології для покращення розчинності та ефективності нестероїдних протизапальних АФІ, що може сприяти зниженню побічних ефектів та підвищенню терапевтичної безпеки препаратів на їхній основі.

1.4.3 Метод екструзії гарячого розплаву

За останні три десятиліття технологія екструзії гарячого розплаву (ЕГР) стала важливою стратегією у фармацевтичній промисловості, про що свідчить кількість публікацій щодо її застосування у даній галузі, зокрема для розробки трансдермальних систем доставки АФІ [104], виготовлення імплантатів [105], гранул, таблеток, ліпідних наночастинок [106-108], тощо. Однак, навіть зважаючи на велику кількість досліджень різних застосувань ЕГР у фармацевтиці, все ж найбільш поширеним є використання даної технології для отримання твердих дисперсних систем важкорозчинних АФІ з метою покращення їхньої розчинності та проникності [116-120].

Екструзія гарячого розплаву – безперервний процес, під час якого використовуваний матеріал (у процесі розробки ТДС це вихідна фізична суміш АФІ та одного або декількох полімерних носіїв) нагрівається до температури, за якої він переходить у в'язкотекучий стан, а потім у екструдері перемішується між шнеками та проштовхується крізь екструзійну головку, формуючи однорідну масу або структуру з заданими фізико-хімічними властивостями [121]. Отримані проміжні продукти можна далі переробляти у тверді лікарські форми, такі як порошки, таблетки та капсули.

Зазвичай у процесі формування ТДС методом екструзії гарячого розплаву використовують двошнековий екструдер (рис. 1.4), який є більш прийнятним для формування більшості складів ТДС, ніж одношнековий [122].

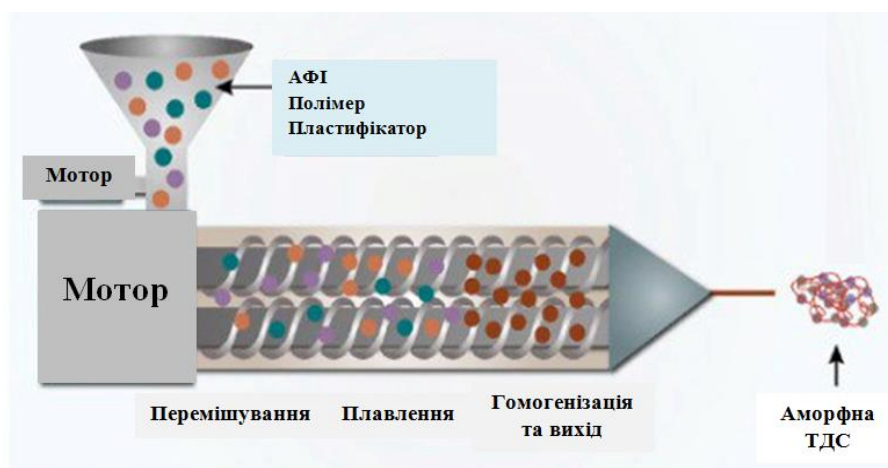


Рисунок 1.4 – Схематичний процес виготовлення ТДС із використанням методу екструзії гарячого розплаву за допомогою двошнекового екструдера [122]

Зсув, що забезпечується двома обертовими шнеками забезпечує однорідне перемішування. Обертання шнеків усередині корпусу екструдера може бути або паралельним (у тому ж напрямку), або протилежним, причому обидва напрями еквівалентні з точки зору обробки. Висока ефективність змішування двошнекового екструдера забезпечує кращу повторюваність і відповідає належній виробничій практиці для виробництва фармацевтичних продуктів [122-124]. До того ж, двошнековий екструдер пропонує набагато більшу гнучкість в управлінні процесом та оптимізації при роботі з ширшим спектром фармацевтичних речовин [125].

Носії, які використовуються в термоплавких екструдованих формах, можна розподілити на дві категорії, які включають полімерні та неpolімерні носії. Найбільш поширеними полімерами, які використовуються у процесі ЕГР є полівінілпіролідон різної молекулярної маси, коповідон, різні ПЕГ, складні ефіри целюлози. Вибір відповідного полімеру для процесу ЕГР в основному залежить від змішуваності АФІ-полімер, стабільності полімеру та функції кінцевої лікарської форми [126].

Додатково для формування ТДС методом екструзії гарячого розплаву до складу вихідних систем вводять пластифікатори, щоб зробити полімерні носії

більш гнучкими та знизити температуру процесу ЕГР [127]. Ці низькомолекулярні сполуки знижують температуру склування і в'язкість розплаву полімеру шляхом збільшення вільного об'єму між полімерними ланцюгами. Крім того, пластифікатори змінюють властивості екструдату під час обробки та визначають властивості кінцевої форми. Традиційними пластифікаторами є триацетин, ефіри цитрату, D-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат, поверхнево-активні речовини [125-130].

Згідно з аналізом літературних джерел, велика кількість дослідників звертаються до методу гарячої екструзії для розробки високорозчинних ТДС із різними АФІ [129, 131]. Нині відомо про успішне застосування технології гарячої екструзії для підвищення розчинності таких нестероїдних протизапальних АФІ, як етодолак [132], ібупрофен [133] та мелоксикам [134] та багатьох інших. Дослідження показують, що зразки ТДС з мелоксикамом приготовані методом гарячої екструзії продемонстрували приблизно 20,7-кратне збільшення розчинення порівняно з чистим АФІ. Також було встановлено, що цей підхід для підвищення розчинності є набагато ефективнішим, аніж фізичні суміші [134].

Метод екструзії гарячого розплаву був також використаний для підвищення розчинності німесулід. Zhao Y. M. та його колеги [135] приготували ТДС німесулід з використанням полі(вінілпіролідон-ко-вінілацетату) (PVP VA64). Згідно із результатами диференціальної скануючої калориметрії та інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням було підтверджено, що німесулід був аморфно диспергований у носії. А в дослідженні розчинення *in vitro* кумулятивний рівень вивільнення німесулід з утвореної ТДС становив 81% за 10 хвилин, що набагато швидше, ніж чистий АФІ, який мав показник розчинення 37% за 1 годину [135].

На сучасному фармацевтичному ринку представлено декілька лікарських засобів, розроблених на основі ТДС, отриманих із використанням технології екструзії гарячого розплаву. Зокрема, одним із перших препаратів на основі ТДС, отриманої методом ЕГР, став засіб «Isoptin®» (Abbott, 1987 р.), у якому верапаміл

включено до полімерної матриці ГПМЦ. У 2007 році на ринку з'явився препарат «Kaletra[®]» (Abbott), що містить ТДС ритонавіру/лопінавіру основі PVP VA-64, яка отримана екструзією гарячого розплаву. Аналогічна полімерна матриця була використана також у препаратах «Belsomra[®]» (Merck, 2014 р.) і «Braftovi[®]» (Array, 2018 р.) із вмістом АФІ суворексанту та енкарафенібу відповідно, отримані із використанням методу екструзії гарячого розплаву [126].

1.4.4 Метод відцентрового формування волокон

Ще один ефективний альтернативний підхід для отримання твердих дисперсних систем із покращеними показниками розчинення АФІ представляє собою метод відцентрового формування волокон.

Даний метод був запатентований Джеймсом Хупером у 1924 році для виробництва штучного шовкового волокна з віскози [137] і більше півстоліття широко використовувався для виробництва скляних волокон. Однак в останні роки було вирішено використати потенціал методу відцентрового формування волокон у фармацевтичній промисловості як нового перспективного засобу для утворення твердих дисперсних систем.

Відцентрове формування волокон являє собою одноетапний процес типу «зверху вниз», під час якого порошкоподібний або попередньо розплавлений в'язкий матеріал вводиться в обертову головку установки з отворами певного діаметру. Головка установки може працювати при температурі навколишнього середовища або бути попередньо нагрітою. Внаслідок високої швидкості обертання головки генерується відцентрова сила, яка витісняє розплавлену масу через її отвори. Механічне розтягування матеріалу завдяки повітряному тертю, супроводжуване швидким охолодженням, сприяє утворенню екструдованих волокон, що мають розміри в межах нано- та мікрмасштабу [138-141].

Багато досліджень підтвердили, що цей метод дозволяє швидко отримувати волокна різного розміру з широкого спектра матеріалів при низьких витратах, завдяки використанню простого обладнання та відсутності

необхідності у високій напрузі [138, 140, 142]. Крім того, важливо зазначити, що під час процесу відцентрового формування волокна матеріали піддаються високим температурам на дуже короткий період, що знижує ймовірність їх деградації [139]. Серед важливих переваг цієї технології слід також виділити безпеку для виробничого персоналу та екологічність, адже вона базується на процесі плавлення та не потребує використання органічних розчинників у процесі.

Маючи на меті дослідити доцільність ефективність застосування технології відцентрового формування волокон для виробництва ТДС у формі волокон із покращеними показниками розчинення Marano S. та її група використали пристрій лабораторного масштабу, що передбачає контроль температури та калібрування комерційної машини для виробництва «цукрової вати» [143]. На даній модифікованій машині вони виготовили ТДС у формі волокон на основі фізичних сумішей сахарози та важкорозчинних у воді активних фармацевтичних інгредієнтів II класу за БСК, оланзапіну та піроксикаму, у співвідношенні сахароза:АФІ – 90:10. Отримані мікрОВОлокнисті аморфні ТДС були однорідні за морфологією, що підтверджує те, що обидва АФІ були успішно включені в носій. Результати досліджень розчинення ТДС показали, що сахароза мала значний вплив на покращення показника розчинності обох АФІ [143]. Дещо пізніше ця дослідницька група розробила мікрОВОлокна ТДС з ітраконазолом, які після отримання витримувалися за умов високої вологості (75 %) протягом 30 днів [144]. Це сприяло рекристалізації сахарози та руйнуванню волокнистої структури ТДС на дрібні порошкоподібні частинки, із яких з використанням прямого пресування було виготовлено таблетки. Дослідники доведено, що отримання таблеток з перекристалізованих волокон ТДС ітраконазолу, отриманих методом відцентрового формування волокон, є ефективним підходом для створення пероральних твердих лікарських засобів із покращеною біодоступністю [139, 144].

Nasir S. та група його колег застосували метод відцентрового формування для підвищення розчинності окскарбазепіну, використовуючи для цього як

вихідну сировину суміші АФІ з сахарозою та полімерними носіями. Відцентрово сформована ТДС на основі окскарбазепіну, сахарози та ПВП К-30 у відсотковому співвідношенні 20:60:20 відповідно характеризувалася високими показниками розчинення АФІ *in vitro*: близько 90% протягом 2 хвилини, що значно перевищує результат чистого окскарбазепіну. Дослідники відзначають, що крім покращення розчинності АФІ, компоненти системи, такі як ПВП, забезпечують стабільність волокнистої структури, а сахароза сприяє маскуванню смаку окскарбазепіну [145]. Швидка біодоступність і смакові переваги отриманої композиції забезпечать їй гарантований успіх на фармацевтичному ринку серед усіх категорій населення, особливо серед «найменших» пацієнтів. Зовсім нещодавно ця ж група дослідників вдруге на практиці довела ефективність процесу відцентрового формування волокон для швидкого виробництва високорозчинних ТДС [146]. За допомогою технології відцентрового формування вчені сформували мікрОВОлокна з сахарози, ібупрофену та ПВП К-30. Час розчинення ібупрофену у складі волокнистих ТДС зменшився у 7 разів. За результатами протизапальних досліджень *in vivo* на кроликах мікрОВОлокна з ібупрофеном показали кращу ефективність у зниженні запальної реакції, ніж чистий АФІ [146].

Технологія відцентрового формування волокон виявилася також надзвичайно ефективною для отримання твердих дисперсних систем флавоноїда гесперидину, який має широкий спектр поліфармакологічних властивостей [147-151]. У складі отриманих волокнистих ТДС розчинність гесперидину покращується у 150-170 разів порівняно з індивідуальною сполукою [140, 152, 153]. Крім того було доведено, що полімерна відцентрово сформована ТДС гесперидину на основі ПВП К-17 та манітолу є стабільною в умовах прискорених випробувань при відносній вологості 75% та температурі 40 °С протягом 6 місяців [154], а також вона має кращі антиоксидантні властивості, ніж чистий гесперидин [151, 155].

Наразі кількість досліджень твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон, все ще є обмеженою через новизну

цієї технології в фармацевтичній науці. Однак результати практичного використання методу підтверджують, що цей інноваційний підхід має значний потенціал для подальшого розвитку в галузі твердих дисперсних систем.

1.4.5 Метод надкритичних рідин

Ще одним перспективним підходом до створення твердих дисперсних систем є використання технології надкритичних рідин. Дана технологія представляє собою екологічно чистий процес, який утворює менше відходів під час роботи та виробляє якісний продукт за мінімальних витрат шляхом використання надкритичних рідин з регульованими властивостями.

Надкритичні рідини – це рідини, температура і тиск яких вищі за критичні точки, що дозволяє їм набувати властивостей як рідини, так і газу. Тобто їх густина подібна до рідини, що забезпечує хорошу сольватаційну здатність, тоді як в'язкість і коефіцієнт дифузії подібні до густини пари, що забезпечують ефективний масообмін [156]. Існує безліч речовин, що можуть використовуватися як надкритичні рідини, такі як H_2O , N_2 , Xe , SF_6 , N_2O , C_2H_4 , CHF_3 , етилен, пропілен, пропан, аміак, тощо [157]. Однак з багатьох причин найчастіше використовуваним протягом багатьох років залишається – діоксид вуглецю (CO_2). Це інертний, неполярний, незаймистий і недорогий газ, який визнано безпечним FDA [158]. Основною перевагою надкритичного CO_2 (Sc-CO_2) є його низька критична точка при $T = 31^\circ\text{C}$ і $P = 73,82$ бар, що вказує на низькі експлуатаційні витрати та зручність при роботі з термолабільними фармацевтичними сполуками [159]. Також Sc-CO_2 підлягає повторній переробці та практично не залишає слідів у кінцевому продукті, оскільки його можна легко відокремити на кінцевій стадії процесу шляхом зниження тиску до газоподібного стану [160].

У твердих дисперсних системах надкритичні рідини можуть виступати в ролі розчинника або антирозчинника. Залежно від певного їхнього застосування метод надкритичних рідин можна реалізувати за допомогою декількох процесів,

таких як швидке розширення із надкритичного розчину (RESS) [161], надкритичний антирозчинник (SAS) [162] та дисперсія, посилена за допомогою розчинів надкритичних рідин (SEDS) [163].

Процес RESS здійснюється наступним чином: активний фармацевтичний інгредієнт і носій розчиняють у надкритичній рідині (найчастіше CO₂), потім розпилюють через розпилювальну форсунку у розширювальній ємності, у якій підтримується низький тиск, у результаті чого утворюється тверда дисперсна система. Перевагою цього методу є те, що він дозволяє мінімізувати використання органічних розчинників для приготування ТДС [163].

У процесі SAS важкорозчинний АФІ спочатку розчиняють в органічному розчиннику, а потім цей розчин вводять у надкритичну рідину, яка діє як антирозчинник, і розчинник екстрагується надкритичною рідиною. Таким чином розчин АФІ стає перенасиченим і, як наслідок, він осаджується у вигляді дрібних кристалів [164].

Процес SEDS був розроблений Йорком і Ханною з Бредфордського університету в 1996 році для підвищення ефективності традиційного процесу SAS. Процес SEDS зазвичай працює за меншого часу сушіння з підвищеною швидкістю масообміну, яка значно відрізняється від звичайного процесу SAS у досягненні кристалів мініатюрного розміру. Також у цьому процесі під час спільного осадження частинок АФІ та полімерного композиту вимагається, щоб компоненти були нерозчинними у надкритичних рідинах, і мали взаємну сумісність, а також відмінні термодинамічні властивості [165].

Усі вище описані процеси успішно використовуються у виробництві твердих дисперсних систем для досягнення підвищення розчинності досить значної кількості малорозчинних АФІ. Використання надкритичного діоксиду вуглецю як середовища для приготування ТДС артемізиніну підвищило швидкість розчинення АФІ *in vitro* та всмоктування в кишечнику [166].

Щоб покращити розчинення ірбесартану, група дослідників на чолі із Adeli E. виготовили ТДС методом SAS з використанням поллоксамера 407 як носія. Оптимальним було співвідношення АФІ та носія 1:1. У результаті

розчинність зразка ірбесартан-ПАР була в 13 разів вищою, ніж у чистого АФІ [167]. Процес антирозчинника також був використаний для приготування ТДС телмісартану з використанням полівінілпіролідону та ГПМЦ як носіїв [167].

Також, зовсім нещодавно технологія надкритичних рідин була застосована як виробничий підхід для приготування твердих дисперсних систем з ібупрофеном та полімерними носіями на основі системи Kollidon. Результати розчинності ТДС у 22,3 та 15,9 раза перевищують значення розчинності чистого ібупрофену та фізичної суміші лікарської речовини з полімером відповідно [168].

У розробці твердих дисперсних систем технологія надкритичних рідин є потенційним методом для підвищення розчинності та біодоступності великої кількості важкорозчинних АФІ. Однак одним з обмежень цього методу є те, що деякі активні фармацевтичні інгредієнти не можуть розчинятися в CO_2 .

Згідно із інформацією у науково-літературних джерелах дана технологія також була успішною для приготування твердих дисперсних систем німесулідру. Дослідницька група на чолі із Guijin Liu [169] виготовила ТДС німесулідру за допомогою процесу надкритичного антирозчинника, у ході якого суміш дихлорметану та метанолу використано як рідкий розчинник, а суміші гідроксипропілметилцелюлози та полівінілпіролідону були обрані як полімерні носії. Утворені ТДС німесулідру мали вигляд сферичних мікрочастинок, вихід яких становив $93,6 \pm 1,14\%$ і відтворюваність була дуже високою. Було доведено, що між АФІ і використовуваними полімерами утворюються міжмолекулярні взаємодії за рахунок водневих зв'язків, а залишковий вміст розчинника був набагато нижчим за межу, встановлену Міжнародною конференцією з гармонізації (ICH). Більше того, у складі отриманих ТДС розчинення німесулідру було у більшим ніж у 5 разів порівняно із комерційним препаратом у формі гранул «Аулін» у буферному середовищі $\text{pH}=6,8$ [169].

У розробці твердих дисперсних систем технологія надкритичних рідин є потенційним методом для підвищення розчинності та біодоступності великої кількості важкорозчинних АФІ. Однак одним з обмежень цього методу є те, що деякі активні фармацевтичні інгредієнти не можуть розчинятися в CO_2 .

Висновки до розділу 1

Сьогодні одними із найбільш широко застосовуваних нестероїдних протизапальних засобів є лікарські засоби на основі німесулідів. Даний АФІ здатен впливати на велику кількість медіаторів, які беруть участь у запальних процесах. Він добре проникає через біологічні мембрани, однак має низьку розчинність у воді, у зв'язку з чим повільно вивільняється із твердих пероральних лікарських форм, і, відповідно, швидкість його всмоктування з шлунково-кишкового тракту в кров також сповільнена. Саме тому актуальним питанням є підвищення розчинності даного АФІ з одночасним збереженням високої проникності в ліпофільні біологічні мембрани.

Відомо, що досягнути підвищення розчинності та біодоступності важкорозчинних АФІ можна з використанням різних фізичних, хімічних, фізико-хімічних методів, а також деяких технологічних прийомів. Серед них для покращення розчинності німесулідів були реалізовані методи додавання співрозчинників, комплексоутворення та утворення наноемульсій. Однак, існують практичні обмеження цих методів і бажане підвищення біодоступності не завжди може бути досягнуто.

Встановлено, що один із найефективніших підходів для підвищення розчинності низки важкорозчинних АФІ представляє технологія твердих дисперсних систем. До перспективних методів, що використовуються для утворення твердих дисперсних систем та забезпечення належного рівня біодоступності малорозчинних АФІ, належать добре відомі і прогнозовані методи випаровування розчинника та екструзія гарячого розплаву, а також інноваційні технології відцентрового формування волокон, використання надкритичних рідин та розпилювального сушіння.

Згідно проведеного аналізу науково-літературних джерел, встановлено, що успішно було виготовлено ТДС німесулідів із використанням методів екструзії гарячого розплаву, випаровування розчинника та розпилювального сушіння. Але хоча вже отримано певні результати у розробці ТДС німесулідів, все ж кількість

досліджень, присвячених створенню стабільних аморфних систем цього АФІ, залишається недостатньою, що підкреслює важливість подальших наукових розробок у цьому напрямку. Враховуючи ефективність та інноваційність методів розпилювального сушіння, використання надкритичних рідин і відцентрового формування волокон вони представляють значний потенціал для досліджень з метою розробки нових лікарських форм на основі німесулідів з покращеними характеристиками біодоступності АФІ.

Здійснений огляд науково-літературних та патентних джерел дає змогу визначити мету дослідження та завдання, які потрібно вирішити для її досягнення.

Метою дисертаційної роботи є розробка технології високорозчинної форми німесулідів у вигляді твердої дисперсної системи на основі фармацевтично прийнятних полімерних носіїв та допоміжних речовин з керованими фізико-хімічними властивостями, які забезпечують підвищення біодоступності активного фармацевтичного інгредієнта протизапальної дії.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

- встановлення впливу фармацевтично прийнятних полімерних носіїв на фазову розчинність німесулідів у воді та визначення термодинамічних характеристик взаємодії АФІ-полімер;
- розробка зразків твердих дисперсних систем німесулідів із використанням методів відцентрового формування волокон, розпилювального сушіння та випаровування розчинника;
- розробка та валідація методики кількісного визначення вмісту німесулідів у сформованих ТДС;
- дослідження та порівняння кінетичних профілів розчинення німесулідів у складі ТДС, отриманих різними методами, у модельних буферних середовищах;
- вивчення морфологічних та фізико-хімічних характеристик розроблених ТДС німесулідів;

- дослідження та порівняння протизапальних властивостей німесулідю та твердих дисперсних систем на його основі;
- дослідження та порівняння фармако-технологічних показників твердих дисперсних систем німесулідю;
- розробка дослідно-промислової технології виробництва лікарського засобу на основі ТДС німесулідю;
- дослідження стабільності лікарського засобу на основі ТДС німесулідю та встановлення терміну його придатності;
- аналіз ризиків для якості лікарського засобу на основі ТДС німесулідю при виготовленні на сучасних фармацевтичних виробництвах.

Результати досліджень, на які є посилання в даному розділі, наведено в таких публікаціях: [87, 88, 108, 141, 147-150, 152, 153, 155].

2 ОБ'ЄКТ, ПРЕДМЕТ ДОСЛІДЖЕННЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ І МЕТОДІВ, ЗАСТОСОВАНИХ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

Об'єкт дослідження – процеси формування властивостей твердих дисперсних систем німесулід у виробництві високорозчинних форм протизапальних лікарських засобів.

Предмет дослідження – технології використання твердих дисперсних систем німесулід у виробництві високорозчинних протизапальних лікарських засобів.

2.1 Матеріали та обладнання, використані при проведенні експериментальних досліджень

При проведенні експериментальних досліджень використовували наступні реактиви: німесулід (Mangalam Drugs and Organics Ltd., Індія); полівінілпіролідон К-12 (JRS Pharma GmbH & Co.KG, Німеччина), полівінілпіролідон К-17 (JRS Pharma GmbH & Co.KG, Німеччина), полівінілпіролідон К-25 (JRS Pharma GmbH & Co.KG, Німеччина); сахароза (Merck, Німеччина); манітол М-100 (Merck, Німеччина); ПЕГ 6000 (Merck, Німеччина); ГПЦ (JRS Pharma GmbH & Co.KG, Німеччина); ГПМЦ (JRS Pharma GmbH & Co.KG, Німеччина); твін-80 (Merck, Німеччина); набір для скринінгового аналізу інгібіторів людської ЦОГ (кат. № 701230, Cayman Chemical, США); гранули для приготування оральної суспензії «Аулін», 100 мг/2г (Angelini Francesco, Італія); натрію гідроксид дрібногранульований (Merck, Німеччина); калій фосфорнокислий 1-заміщений (Merck, Німеччина); диметилсульфоксид (Merck, Німеччина), вода очищена.

У ході досліджень застосовували наступне обладнання та допоміжні матеріали: ваги аналітичні ВР 221S (Sartorius AG, Німеччина, сертифікат калібрування UA/35/241031/6060 від 30.10.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»);

установку для виготовлення цукрової вати (Китай); розпилювальну сушарку Mini Spray Dryer B-290 (Büchi Labortechnik AG, Швейцарія); шафу сушильну-термостатичну СТ100С (ТОВ «Ріва-Сталь», Україна, сертифікат калібрування UA/24/241120/4166 від 20.11.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»); багатофункціональний планшетний аналізатор Varioskan Flash (Thermo Scientific, США, сертифікат калібрування UA/37/241113/002004 від 13.11.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»); УФ-спектрофотометр OPTIZEN POP (Mecasys, Південна Корея); диференціальний скануючий калориметр DSC Q2000 (TA Instruments, США); FTIR-спектрометр Nicolet IS50 з алмазним кристалом ATR (Thermo Fisher Scientific, США); порошковий дифрактометр Siemens D500 X-ray Diffractometer (Siemens, Німеччина); скануючий електронний мікроскоп (SEM) четвертого покоління TESCAN Mira 3 LMU (Чехія); прилад для розчинення VK7000 з нагрівачем води VK750D (Vankel, США); вологомір RADWAG MA 50.R (RADWAG, Польська Республіка); кліматичну камеру HPP 750 (Memmert GmbH+Co.KG, Німеччина); рН-метр SevenCompact pH/Ion S220 (Mettler-Toledo AG, Швейцарія, сертифікат калібрування UA/36/241211/004348 від 11.12.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»); центрифугу Micromed CM-3 (Shanghai Youding International Trade CO., LTD, Китай); лабораторну мікроцентрифугу Micromed CM-8 (Shanghai Youding International Trade CO., LTD, Китай); лабораторну установку водопідготовки RO-4 (Werner, Німеччина); установку для отримання води високочистої Sartorius Stedimbiotech Arium H₂O pro DI-T (Sartorius, Велика Британія); кювети з кварцового скла з товщиною оптичного шару 1 см (Agilent, США); термостат для кювет DB-10С (Biosan, Латвія); одноканальні напівавтоматичні дозатори об'ємами 50, 200, 1000 мкл (Dragon-Lab, Китай); лабораторний посуд, пробірки типу Eppendorf об'ємом 2 мл; таймер.

2.2 Прогнозування параметрів взаємодії німесулідру з полімерними носіями

З метою раціональної розробки твердих дисперсних систем німесулідру здійснено прогнозування взаємодії протизапального АФІ з різними полімерними носіями за допомогою цифрової платформи ZoomLab[®] від компанії BASF [170]. Зокрема, з використанням модуля «Фазові діаграми твердої дисперсії» визначено фазову сумісність німесулідру з полімерними матрицями та оптимальні співвідношення компонентів, що забезпечать формування стабільної аморфної твердої дисперсної системи.

2.3 Дослідження впливу фармацевтично прийняттого полімерного носія на фазову розчинність німесулідру

З метою підбору та оптимізації складу полімерної композиційної системи німесулідру було вирішено на початковому етапі дослідити фазову розчинність АФІ у комплексі з фармацевтично прийнятним полімерним носієм та розрахувати значення термодинамічних характеристик сформованої системи. Базуючись на результатах цих досліджень буде обрано полімерну композиційну систему із найкращими показниками, з якою у подальшому здійснюватимуться дослідження кінетики вивільнення німесулідру із сформованої полімерної ТДС у різних модельних буферних системах та порівняння ступенів вивільнення АФІ із полімерної композиції та оригінального лікарського засобу на основі німесулідру.

Дослідження фазової розчинності німесулідру при відповідних концентраціях фармацевтично прийнятних полімерних носіїв проводилось за методом, описаним Хігучі та Коннорсом [171].

Надлишкову кількість німесулідру (0,5 мг) вносили у мікропробірки типу Eppendorf об'ємом 2 мл. До АФІ додавали розчини полівінілпіролідону різних типів (ПВП К-12, ПВП К-17 та ПВП К-25), концентрація яких зростала згідно

залежності Фібоначчі (1,33-12,00 мМ). Готували щонайменше три зразки кожного молярного співвідношення [172].

Потім ці розчини перемішували за допомогою термошейкера протягом 30 хв при температурі $37,0 \pm 0,5$ °С. Далі суміш центрифугували на центрифугу протягом 20 хв. зі швидкістю 6000 об/хв. для розділення твердої та водної фаз.

Після закінчення процесу центрифугування визначали кількісний вміст німесулід у надосадовій рідині спектрофотометричним методом при довжині хвилі $\lambda=400$ нм з додаванням 0,1 М NaOH за попередньо побудованим калібрувальним графіком залежності концентрації німесулід від оптичної густини розчину ($R^2=0,9999$) [173, 174].

Потім систему німесулід з полімером, що при дослідженні профілів фазової розчинності показала найкращий показник покращення розчинності німесулід піддавали впливу чотирьох різних температур: $25,0 \pm 0,5$ °С; $30,0 \pm 0,5$ °С; $37,0 \pm 0,5$ °С; $40,0 \pm 0,5$ °С [172, 175, 176]. При проведенні досліду значення температури не перевищували $40,0 \pm 0,5$ °С, так як метою було дослідити профіль розчинення німесулід у складі ТДС в середовищах наближених до фізіологічних умов.

Константи стабільності, K_S , розраховували з прямолінійної частини діаграми фазової розчинності відповідно до рівняння Хігучі-Коннора (рівняння 2.1) [175, 177]:

$$K_S = \frac{\text{Slope}}{S_0 (1 - \text{Slope})} \quad (2.1)$$

де slope – кутовий коефіцієнт нахилу, отриманий шляхом лінійної регресії на прямолінійній частині діаграми розчинності;

S_0 – розчинність АФІ за відсутності полімеру.

Константа дисоціації зворотно пропорційна константі утворення комплексу та може бути обчислена за рівнянням 2.2 [177]:

$$K_D = \frac{1}{K_S} \quad (2.2)$$

2.4 Дослідження термодинамічних характеристик системи німесуліду з полімерним носієм

На основі отриманих даних фазової розчинності ми розраховували також термодинамічні характеристики системи АФІ з полімером, зокрема такі, як показники вільної енергії Гіббса, зміну вільної енергії, зміну ентальпії та ентропії [172, 177, 178]. Ці показники необхідні, аби зрозуміти термодинамічні сили, які керують процесом утворення комплексів між АФІ та полімером та які мають вирішальне значення для прогнозування поведінки системи [179].

Зміну вільної енергії Гіббса розраховували за рівнянням 2.3:

$$\Delta G_{tr}^0 = -RT \log \frac{S}{S_0} \quad (2.3)$$

де R – газова стала;

T – абсолютна температура реакції;

S/S_0 – співвідношення між значеннями розчинності АФІ у присутності полімеру і значенням розчинності чистого АФІ [177].

Розрахунки вільної енергії Гіббса здійснювали за рівнянням 2.4:

$$\Delta G^0 = -2.303 RT \log K_S, \quad (2.4)$$

де K_S – константа стійкості комплексу [177].

Зміну ентальпії (ΔH^0) визначали із рівняння 2.5 [179]:

$$\text{Slope} = \frac{\Delta H^0}{2.303R}, \quad (2.5)$$

де slope – тангенс кута нахилу прямої, утвореної за допомогою значень $\log K_S$ та $1/T$ інтегрованої форми рівняння Вант-Гоффа (рівняння 2.6) [172, 180]:

$$\ln K_s = -\frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R} \quad (2.6)$$

Розрахунки зміни ентропії (ΔS^0) обчислювали за рівнянням 2.7 [177, 180]:

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 \quad (2.7)$$

2.5 Отримання твердих дисперсних систем німесуліді методом випаровування розчинника

В колбу ємністю 100 мл, поміщали послідовно фізичні суміші АФІ з полімером або АФІ, полімеру та поверхнево-активної речовини, після чого ці компоненти розчиняли у спільному розчиннику – воді. Процес розчинення компонентів суміші проводили при нагріванні на водяній бані ($37,0 \pm 0,5$ °C) та інтенсивному перемішуванні протягом 30 хв. Розділення водної та твердої фаз здійснювали центрифугуванням при 6000 об./хв. протягом 30 хв. Водну фазу декантували і поміщали в сушильну шафу. Процес сушки проводили при $50,0 \pm 0,5$ °C до постійної маси [172].

Отримані тверді дисперсні системи німесуліді подрібнювали, просіювали та використовували для проведення подальших досліджень.

2.6 Отримання твердих дисперсних систем німесуліді методом розпилювального сушіння

На аналітичних вагах AS 60/220 R2 (Radwag, Польща) відважували необхідну кількість німесуліді, полімерного носія та поверхнево-активної речовини, потім їх послідовно поміщали у колби. До цих фізичних сумішей додавали по 200,0 мл води, отриманої за допомогою лабораторної установки водопідготовки RO-4 (Werner, Німеччина), та ретельно перемішували. Після

гомогенізації отримані суспензії по черзі сушили на розпилювальній сушарці Mini Spray Dryer B-290 (Büchi Labortechnik AG, Швейцарія) [108].

Параметри процесу сушіння були наступними: температура на вході установки – 150 °С (для ПВП) та 120 °С (для ГПЦ і ГПМЦ); температура на виході – 82 °С (для ПВП) та 62 °С (для ГПЦ та ГПМЦ); швидкість подачі потоку повітря – 33 м³/год; швидкість подачі розчину – 8 мл/хв [108].

Отримані порошкоподібні тверді дисперсні системи німесулід у зберігали в ексикаторі над Р₂О₅ для проведення подальших досліджень.

2.7 Отримання твердих дисперсних систем німесулід методом відцентрового формування волокон

Для виготовлення волокнистих твердих дисперсних систем німесулід у використовували установку для виробництва цукрової вати «Cotton candy maker» (Китай). Вона складається з корпусу з нержавіючої сталі, колекторної чаші, обертової головки з отворами, панелі керування з датчиками для контролю температури та швидкості обертів головки [140, 181].

Згідно літературних даних полімерний носій полівінілпіролідон є придатним для формування волокнистих твердих дисперсних систем за допомогою методу відцентрового формування волокон [140, 181-184]. Також для отримання ТДС німесулід у, окрім полімерів, застосовували такі допоміжні речовини, як сахароза та манітол. Використання цих сполук дозволяє забезпечити кращі текстурні властивості волокнистих ТДС та може значною мірою впливати на розчинність АФІ.

У процесі експериментальних досліджень за допомогою методу відцентрового формування волокон були створені тверді дисперсні системи у відсоткових співвідношеннях ПВП, допоміжна речовина та німесулід 95:0:5, 90:5:5, 85:10:5, 75:20:5, 65:30:5 і 55:40:5 [181].

Спочатку готували фізичні суміші шляхом змішування усіх компонентів систем протягом 5 хвилин за допомогою ступки та товкачика. Потім суміші

(~10 г) переносили до головки фільтри установки для виготовлення цукрової вати, яка була нагріта до температури 170~200 °С та вмикали обертання головки при ~3500 об/хв. Збирали свіжі волокна ТДС у колекторній чаші та розраховували вихід волокнистих ТДС німесуліді і коефіцієнт підвищення розчинності АФІ у воді [140, 181].

2.8 Валідація спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту німесуліді у складі твердих дисперсних систем

Приготування розчину ТДС німесуліді: тверду дисперсну систему німесуліді, одержану методом відцентрового формування волокон, подрібнювали у ступці. 2,5 г отриманого порошку переносили у мірну колбу на 25,0 мл, додавали 10 мл води очищеної, розчиняли та доводили об'єм розчину до позначки тим самим розчинником. Одержаний розчин перемішували на термошейкері протягом 30 хвилин при температурі 25 °С та центрифугували зі швидкістю 6000 об/хв протягом 20 хв. Для подальшого аналізу використовували надосадову рідину [173].

Приготування 0,1 М розчину натрію гідроксиду: у мірну колбу на 20,0 мл вносили 0,08 г натрію гідроксиду дрібногранульованого, додавали 10 мл води очищеної, розчиняли та доводили об'єм розчину до позначки.

Приготування досліджуваного розчину: до 10,0 мл водного розчину ТДС німесуліді додавали 1,0 мл 0,1 М розчину NaOH (співвідношення 10:1) та перемішували. У результаті реакції німесуліді з натрію гідроксидом утворюється продукт інтенсивно жовтого кольору, абсорбційний максимум якого спостерігається за довжини хвилі 400 нм [173].

Валідаційні характеристики методики визначення кількісного вмісту німесуліді у твердих дисперсних системах. Для валідації запропонованої методики кількісного визначення німесуліді у відцентрово сформованих полімерних ТДС експериментально досліджували такі характеристики: специфічність, лінійність, прецизійність та робастність. Валідаційні

характеристики визначені відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) [185].

2.9 Розрахунок виходу розроблених ТДС та коефіцієнту підвищення розчинності АФІ у воді в складі отриманих композиційних матеріалів

Розрахунки відсоткового виходу волокнистих твердих дисперсних систем німесулід у здійснювали відповідно до формули 2.8:

$$\text{Вихід (\%)} = \frac{m_{(\text{ТДС})}}{m_{(\text{фізичної суміші})}} * 100\% \quad (2.8)$$

Для розрахунку коефіцієнта підвищення розчинності німесулід у складі твердих дисперсних систем спочатку у 5 мл води розчиняли 10 мг ТДС. Кількість німесулід, яка вивільнилася із твердих дисперсних систем у водне середовище вимірювали за допомогою УФ-детектування на спектрофотометрі OPTIZEN POP (Mecasys, Південна Корея) за попередньо побудованим калібрувальним графіком ($R^2 = 0,999$) та порівнювали із розчинністю чистого німесулід у воді, яка складає 0,01 г/л. Спектрофотометричний метод кількісного визначення вмісту німесулід у твердих дисперсних системах базується на якісній реакції німесулід з 0,1 М розчином гідроксиду натрію, у результаті чого утворюється сполука жовтого кольору, абсорбційний максимум якої спостерігається при довжині хвилі 400 нм [173, 181].

Коефіцієнт підвищення розчинності (F) німесулід у складі ТДС у воді розраховували за формулою 2.9 [181].

$$F = \frac{\text{Розчинність німесулід у ТДС у воді, г/л}}{\text{Розчинність німесулід у воді, г/л}} \quad (2.9)$$

Усі зразки ТДС німесулід зберігали у ексікаторі до проведення подальших досліджень.

2.10 Дослідження розчинення німесулід у складі ТДС *in vitro* з використанням тесту «Розчинення»

Дослідження кінетики вивільнення німесулід з складу ТДС здійснювали відповідно до методики з проведення тесту «Розчинення» для твердих дозованих форм за статтею 2.9.3 Європейської фармакопеї [186] із використанням приладу 2 (прилад з лопаттю). Дослідження виконували за допомогою обладнання Vankel Varian VK 7000 із зовнішнім нагрівачем води VK 750D (Vankel, США).

Відомо, що рН біологічних рідин у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), де відбувається всмоктування АФІ, змінюється від рН 1,2 у шлунковому соку до рН 7,5-7,8 у кінцевих відділах ШКТ. Оскільки німесулід є слабкою кислотою, то буферні середовища з низькими значеннями рН 1,2 та 4,5 не були придатними для вивчення профілів розчинення. До того, у науково-літературних джерелах повідомляється, що при вивченні профілів розчинення німесулід спостерігалися значні відмінності між кінетичними профілями в буферних середовищах з рН 7,50 і 7,75, однак подальше підвищення рН до 8,0 призводило до незначної зміни профілів розчинення АФІ [187]. Тому для дослідження кінетичних профілів розчинення використано фосфатні буферні розчини з рН 6,8; 7,5 і 7,8, що забезпечило можливість отримання повного уявлення про поведінку розчинення за різних фізіологічних умов.

Об'єм середовища розчинення становив 900 мл, а температура середовища розчинення – $37,0 \pm 0,5$ °С. Швидкість обертання перемішуючого елемента (лопаті) становила 50 об/хв. Відбір проб проводили у зазначений час (через 5, 10, 15, 30, 45, 60 та 90 хв після початку випробування) з області посередині між поверхнею середовища розчинення і верхньою частиною лопаті, що обертається, на відстані не ближче 1 см від стінки посудини. Відібрану аліквоту для аналізу (5 мл) компенсували рівним об'ємом свіжого середовища розчинення, підігрітого до температури $37,0 \pm 0,5$ °С. Усі вимірювання проводили в трьох повторях [181].

Кількість німесулідру, що вивільнилася зі складу досліджуваних зразків, у середовище розчинення характеризували величиною Q (ступінь розчинення), яка є кількістю діючої речовини, розчиненої за зазначений час, у відсотках від номінального вмісту, та розраховується за формулою 2.10:

$$Q (\%) = \frac{\text{Концентрація німесулідру в зазначений час, г/л}}{\text{Номінальний вміст німесулідру, г/л}} * 100 \% \quad (2.10)$$

2.11 Скануюча електронна мікроскопія (SEM)

Пробопідготовка зразків ТДС проведена з використанням приладу Precision Etching Coating System GATAN Model 682 з нанесення на волокна шару золота і паладія у співвідношенні 50:50 % (товщина шару 30 нм).

Дослідження ТДС проводили на скануючому електронному мікроскопі (SEM) четвертого покоління TESCAN Mira 3 LMU (Чехія) в режимі реєстрації вторинних електронів (SE) з SEM HV 10.0 kV [181].

Дослідження зразків твердих дисперсних зразків німесулідру методом скануючої електронної мікроскопії виконано кандидатом фізико-математичних наук, старшим дослідником, старшим науковим співробітником Центру колективного користування приладами «Центр мессбауерівської спектроскопії» Скориком Миколою Анатолійовичем в Інституті металофізики ім. Г. В. Курдюмова Національної академії наук України.

2.12 Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR)

Для виявлення потенційних молекулярних взаємодій між АФІ і полімерним носієм, що виникають у результаті утворення твердої дисперсної системи використано метод інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням.

Реєстрацію FTIR-спектрів компонентів та отриманих твердих дисперсних систем здійснювали на ІЧ-спектрометрі Nicolet IS50 FTIR (Thermo Fisher

Scientific, США), оснащеному аксесуаром з алмазним кристалом. Всі спектри були отримані в діапазоні хвильових чисел від 4000 до 500 cm^{-1} з 32 скануваннями і спектральною роздільною здатністю 2 cm^{-1} [181]. Для кожного зразка автоматично усереднювали спектри трьох повторів, що дозволило зменшити вплив випадкових похибок і підвищити точність аналізу. Всі отримані FTIR-спектри представлені в режимі пропускання.

2.13 Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)

Термічний аналіз зразків здійснювався на диференційному скануючому калориметрі Q2000 (TA Instruments, США). Зразки німесулід, носіїв та твердих дисперсних систем масою близько 5,0 мг поміщали в алюмінієві тиглі та за допомогою пресу герметично закривали алюмінієвими кришками, після чого нагрівали у діапазоні температур 20-300°C зі швидкістю 10°C/хв у середовищі сухого азоту. Як референс використовувався порожній алюмінієвий тигель із закритою кришкою. Аналіз отриманих термограм проводився за допомогою програмного забезпечення TA Universal Analysis [108, 181].

2.14 Порошкова рентгенівська дифракція (PXRD)

Ідентифікація кристалічних та аморфних фаз АФІ, полімерних носіїв та зразків отриманих ТДС проведено за допомогою методу порошкового рентгенівського аналізу. Рентгенівські порошкові дифрактограми для всіх зразків отримано на приладі Siemens D500 X-ray Diffractometer (Siemens, Німеччина) в геометрії Бреґґа-Брентано, з використанням $\text{CuK}\alpha$ рентгенівського випромінювання ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) з Ni-фільтром. Вимірювання проводилися в діапазоні кутів дифракції (2θ) від 5° до 60° з кроком 0,02° і часом експозиції 10 секунд на кожен крок [181].

Рентгеноструктурний аналіз твердих дисперсних систем німесулід та їхніх компонентів виконаний у 2023 році фахівцями Державної наукової

установи Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» Національної академії наук України на замовлення.

2.15 Дослідження фармако-технологічних показників твердих дисперсних систем німесулідіду

Основні фармако-технологічні характеристики порошкоподібних лікарських субстанцій включають такі показники: втрата в масі при висушуванні, насипний об'єм, насипний об'єм після усадки, насипна густина, насипна густина після усадки, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера, текучість [154,188].

Втрату маси при висушуванні (вологість) одержаних твердих дисперсних систем німесулідіду визначали із застосуванням вологоміра RADWAG MA 50.R (RADWAG, Республіка Польща). Для аналізу 1 г зразка кожної полімерної твердої дисперсної системи німесулідіду поміщали у прилад та висушували при температурі 105 °С до постійної маси. Виміри проводили тричі, після чого обчислювали середнє значення втрати маси при висушуванні.

У сухий градуйований циліндр, місткістю 250 мл насипали 100 г (m) випробуваного зразка ТДС німесулідіду та записували значення насипного об'єму до усадки (V_0). Показник насипної густини ($\rho_{(\text{bulk})}$) розраховували в грамах на мілілітр за формулою 2.11.

$$\rho_{(\text{bulk})} = \frac{m}{V_0} \quad (2.11)$$

Кожне вимірювання проводили тричі з подальшим розрахунком середнього значення [188].

Насипну густину після усадки визначали шляхом механічного струшування градуйованого циліндра, у який було поміщено 100 г (m) зразка твердої дисперсної системи німесулідіду. Для одного зразка проводили послідовно 10, 500 і 1250 механічних ударів (зіскоків) циліндра з фіксацією об'ємів V_{10} , V_{500}

і V_{1250} відповідно і розраховували насипну густина після усадки ($\rho_{(tapped)}$) за формулою 2.12:

$$\rho_{(tapped)} = \frac{m}{V_f} \quad (2.12)$$

де V_f – кінцевий об'єм після усадки) [154].

Показник стисливості та коефіцієнт Гауснера – це параметри, які використовуються для оцінки текучості (плинності) порошкоподібних матеріалів. Значення показника стисливості та коефіцієнт розраховано на основі отриманих показників насипної густини та густини після усадки за формулами 2.13 та 2.14 [188]:

$$\text{Показник стисливості} = 100 \times \frac{\rho_{(tapped)} - \rho_{(bulk)}}{\rho_{(tapped)}} \quad (2.13)$$

$$\text{Коефіцієнт Гауснера} = \frac{\rho_{(tapped)}}{\rho_{(bulk)}} \quad (2.14)$$

2.16 Дослідження та порівняння протизапальних властивостей німесуліді і твердих дисперсних систем на основі інгібування ЦОГ-2

Протизапальні властивості німесуліді та зразків твердих дисперсних систем оцінювали за допомогою визначення інгібування циклооксигенази-2 з використанням набору для скринінгового аналізу інгібіторів людської ЦОГ (кат. № 701230, Cayman Chemical, США) [189, 190]. Підготовка реагентів та виконання досліджень здійснювались згідно з інструкціями виробника [190].

Розчини німесуліді та відповідних зразків твердих дисперсних систем на його основі у концентраціях 10, 25 та 50 мкМ (за німесулідом) готували шляхом розчинення у диметилсульфоксиді та інкубували із сумішшю ферменту ЦОГ-2 та гему в розведеному реакційному буфері протягом 10 хвилин при $37 \pm 0,5$ °С. Реакцію ініціювали додаванням 10 мкл арахідонової кислоти з подальшою інкубацією при 37 °С протягом 2 хв, в ході чого утворювався

гідропероксиендопероксид (PGG₂). Потім реакцію зупиняли додаванням 30 мкл розчину хлориду олова (SnCl₂), який відновлює простагландин H₂ (PGH₂), утворений у реакції, каталізованій циклооксигеназою (ЦОГ). Це відновлення призводить до утворення простагландину F_{2α} (PGF_{2α}). Потім PGF_{2α} кількісно визначали за допомогою набору для імуноферментного аналізу (ELISA). Розчини, що містять протаноїди, отримані в результаті реакції ЦОГ, розводили та переносили на планшети, попередньо покриті моноклональними антитілами проти IgG. 96-лунковий планшет накривали пластиковою плівкою та інкубували за температури +4 °С на орбітальному шейкері протягом 18 годин в присутності кон'югату PG-ацетилхолінестерази (АХЕ) та специфічної антисироватки PG. Потім реакційну суміш видаляли з лунок, планшет промивали для видалення всіх незв'язаних реагентів, а потім додавали реагент Еллмана (який містить субстрат АХЕ) для проявлення та інкубували планшет протягом 60-90 хвилин за кімнатної температури. Після періоду інкубації жовтий продукт реакції АХЕ вимірювали спектрофотометрично при 405 нм із використанням багатофункціонального планшетного аналізатора Varioskan Flash (Thermo Scientific, США). Паралельно із досліджуваними зразками активність ЦОГ було оцінено за тих самих експериментальних умов без додавання інгібіторів у систему, а отримані значення порівнювали з фоновими, тобто тим самим ферментом, інактивованим у киплячій воді протягом 3 хвилин. Всі розрахунки також проводили відповідно до інструкцій виробника.

Для кількісного визначення інгібувальної здатності досліджуваних зразків по відношенню до ферменту ЦОГ-2 розраховано концентрацію напівмаксимального інгібування (IC₅₀), тобто концентрацію ліганда-інгібітора, яка необхідна для інгібування каталітичної активності ферменту на 50% відносно його нативного стану.

2.17 Прискорені випробування стабільності твердих дисперсних систем німесулід

Дослідження стабільності лікарських засобів є ключовим аспектом системи контролю якості, оскільки стабільність визначає здатність зберігати свої терапевтичні властивості протягом тривалого часу. Відповідно до чинного законодавства розвинених країн та вимог Належної виробничої практики (GMP), виробник зобов'язаний проводити дослідження стабільності ще на етапі розроблення фармацевтичних субстанцій та готової лікарської форми.

Метою випробувань стабільності є отримання об'єктивних даних щодо змін якості АФІ або лікарського засобу під впливом факторів зовнішнього середовища, таких як температура, вологість і світло. Це дозволяє визначити оптимальні умови зберігання та встановити термін придатності ЛЗ або період повторних випробувань для активної фармацевтичної субстанції.

Прискорені випробування стабільності твердих дисперсних систем німесулід виконувалися згідно Настанови 42-3.3:2004 «Лікарські засоби. Випробування стабільності» [191]. Дослідження стабільності ТДС німесулід виконували на трьох дослідно-лабораторних серіях в умовах стрес-тестування за відносної вологості 75 ± 5 % та температури 40 ± 2 °C упродовж 3 місяців у закритих флаконах в кліматичній камері HPP 750 (Memmert GmbH+Co.KG, Німеччина). Впродовж проведення прискорених випробувань на стабільність до початку випробування та в точках контролю через 3 та 6 місяців реєстрували FTIR-спектри досліджуваних ТДС та показники кількісного вмісту німесулід у зразках композиційних матеріалів.

2.18 Статистичний аналіз даних

Результати були виражені як середнє \pm стандартне відхилення, оцінене у трьох незалежних повторях. Дані були проаналізовані на статистичну

значущість за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу з пост-факторним тестом Tukey HSD. Достовірними вважали значення $p \leq 0,05$.

Висновки до розділу 2

Визначено матеріали, обладнання та методики для проведення експериментальних досліджень з розробки твердих дисперсних систем німесулід, а також вивчення їхніх фізико-хімічних, фармако-технологічних властивостей та протизапальної активності. Для виконання експериментальної частини використано обладнання, матеріали та реактиви, які відповідають міжнародним стандартам якості та широко застосовуються у провідних лабораторіях світу для здійснення аналогічних досліджень.

Тверді дисперсні системи німесулід виготовляли за допомогою відомих передових технологій, зокрема розпилювального сушіння та відцентрового формування волокон, а також із використанням методу випаровування розчинника. Використані технології відповідають принципам «зеленої» хімії та забезпечують сталість фармацевтичного виробництва. В роботі застосовано сучасні методи досліджень для визначення морфологічних, фізико-хімічних і протизапальних властивостей, а також для встановлення сумісності та стабільності компонентів розроблених полімерних твердих дисперсних систем німесулід.

Дослідження фазової розчинності німесулід із фармацевтично прийнятними полімерними носіями виконано за методом Хігучі та Коннора, а розрахунок термодинамічних показників здійснено на основі результатів, отриманих з використанням методу UV-спектроскопії. Дослідження профілів розчинення німесулід у складі ТДС проводили на приладі для розчинення твердих лікарських форм VK7000 (Vankel, США). УФ-спектроскопічні дослідження з кількісного визначення німесулід у складі ТДС виконували на спектрофотометрі OPTIZEN POP (Mesasys, Південна Корея).

Морфологію твердих дисперсних систем німесулідів вивчали за допомогою методу скануючої електронної мікроскопії із використанням мікроскопа четвертого покоління TESCAN Mira 3 LMU (Чехія). Для вивчення міжмолекулярних взаємодій між компонентами ТДС німесулідів, дослідження стабільності та терміну придатності використано інфрачервону спектроскопію з Фур'є перетворенням із застосуванням FTIR-спектрометра Nicolet IS50 з алмазним кристалом ATR (Thermo Fisher Scientific, США). Термічний аналіз зразків проводили методом диференціальної скануючої колориметрії з використанням приладу Q2000 (TA Instruments, США). Кристалічну та аморфну фази досліджуваних зразків ідентифікували за допомогою порошкового рентгеноструктурного аналізу на приладі Siemens D500 X-ray Diffractometer (Siemens, Німеччина). Фармако-технологічні показники твердих дисперсних систем німесулідів та стабільність отриманих зразків визначали відповідно до вимог Державної Фармакопеї України та Настанови 42-3.3:2004 «Лікарські засоби. Випробування стабільності».

Інгібіторну активність німесулідів та зразків твердих дисперсних систем щодо ферменту циклооксигенази-2 оцінювали за допомогою набору для скринінгу інгібіторів людської ЦОГ (кат. № 701230, Cayman Chemical, США) із використанням багатофункціонального планшетного аналізатора Varioskan Flash (Thermo Scientific, США).

У дослідженні застосовано актуальні методи статистичної обробки даних. Враховуючи зазначене, результати дослідження можна вважати достовірними та обґрунтованими.

Результати досліджень, на які є посилання у даному розділі, наведено в таких публікаціях: [108, 172, 173, 176, 181-183].

3 РОЗРОБКА ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛІМЕРНИХ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ НІМЕСУЛІДУ

3.1 Прогнозування параметрів взаємодії німесулідру з полімерними носіями

Для вибору оптимальних полімерних носіїв, визначення умов створення та прогнозування стабільності твердих дисперсних систем перед їх приготуванням було проведено попереднє моделювання за допомогою цифрової платформи ZoomLab[®] (BASF) [170]. Серед доступних у програмі варіантів полімерних носіїв для отримання ТДС обрано полівінілпіролідон різної молекулярної маси (К-12, К-17, К-25) та поліетиленгліколь 8000. Очікується, що концентрація німесулідру для розробки ТДС становитиме 5 мас. % в композиції.

Основні властивості твердих дисперсних систем німесулідру отримані з використанням цифрової платформи ZoomLab[®] наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Основні властивості німесулідру та прогнозовані значення для твердих дисперсних систем на його основі із різними полімерами

Параметр	Показники			
	ТДС Німесулід/ ПВП К-12	ТДС Німесулід/ ПВП К-17	ТДС Німесулід/ ПВП К-25	ТДС Німесулід/ ПЕГ 8000
Температура плавлення АФІ	150,00 °С			
Ентальпія плавлення АФІ	37,30 кДж/моль			
Температура склування АФІ	20,58 °С			
Температура зберігання твердої дисперсної системи	25,00 °С			

Продовження таблиці 3.1

Параметр взаємодії АФІ з полімером (Теорія Флорі-Хаггінса)	-4,09	-4,09	-4,09	-1,74
	Сприятливі взаємодії АФІ з полімерами			
Властивості твердих дисперсних систем	Термодинамічно стабільні аморфні тверді дисперсні системи			Нестабільна ТДС (рекристалізація АФІ)
Максимальний вміст АФІ термодинамічно стабільної ТДС	13,2%	12,7%	12,6%	2,5%
Температура склування при максимальному вмісті АФІ	95,15 °С	109,90 °С	144,70 °С	-22,18 °С

У результаті моделювання було встановлено, що обрані полімери ПВП К-12, ПВП К-17, ПВП К-25 стабілізують аморфний стан активного фармацевтичного інгредієнта німесулід. Очікується, що розроблені ТДС на основі цих полімерів будуть термодинамічно стабільними при заданому завантаженні АФІ (5%). Перекристалізація німесулід у складі ТДС на основі ПВП різної молекулярної маси мало ймовірна.

Проте модель передбачає, що у випадку формування ТДС німесулід на основі ПЕГ 8000 не буде забезпечуватися стабілізація аморфного стану активного фармацевтичного інгредієнта. Очікується, що тверда дисперсна система із ПЕГ 8000 буде нестабільною при заданому вмісті АФІ 5% та, ймовірно, відбудеться перекристалізація німесулід.

Алгоритмічне моделювання також дозволило спрогнозувати фазову діаграму суміші німесулід з полімерами. Рівновага «тверде тіло-рідина» розділяє систему на термодинамічно стабільну (вище кривої) і нестабільну зони (нижче кривої). Система існує у в'язкому (рідкому) стані вище температури склування і переходить у склоподібний (твердий) стан нижче цієї температури.

Фазова діаграма може допомогти визначити параметри процесу формування ТДС на основі процесу плавлення, наприклад, методом гарячої екструзії. Зокрема, температура в зоні змішування повинна перевищувати як температуру рівноваги твердого тіла і рідини, так і температуру склування суміші. Це забезпечує термодинамічно стабільну суміш з низькою в'язкістю, тим самим запобігаючи розшаруванню фаз. Прогнозовані фазові діаграми ТДС німесуліду на основі ПВП різної молекулярної маси та ПЕГ 8000 наведено на рисунку 3.1.

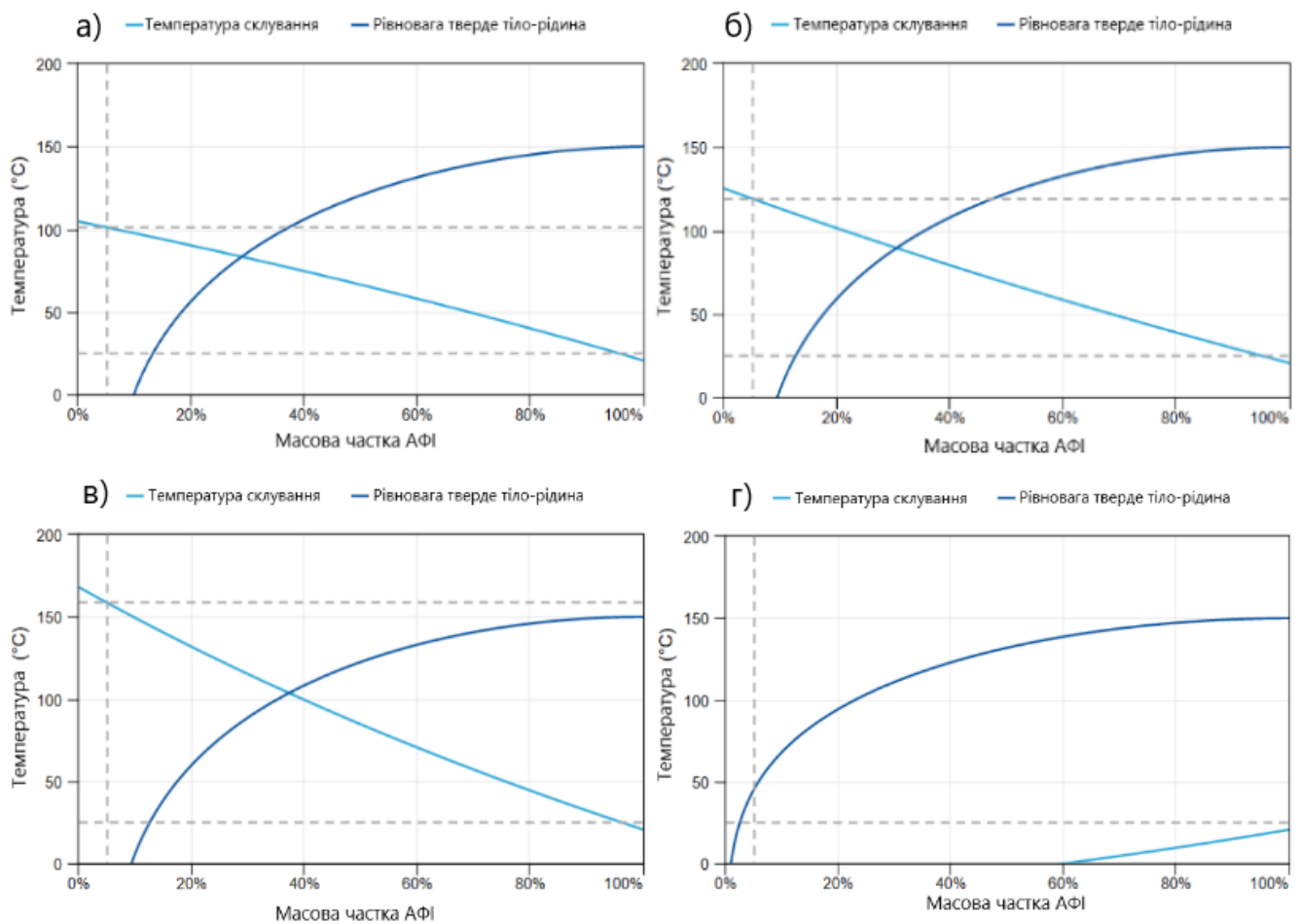


Рисунок 3.1 – Прогнозовані фазові діаграми твердих дисперсних систем німесуліду з полімером: а) ПВП К-12; б) ПВП К-17; в) ПВП К-25; г) ПЕГ 8000

Додатково здійснено прогнозування параметра взаємодії Флорі-Хаггінса – безрозмірної величини, що вказує на міжмолекулярні взаємодії, які впливають на ентальпію змішування полімеру з розчинником.

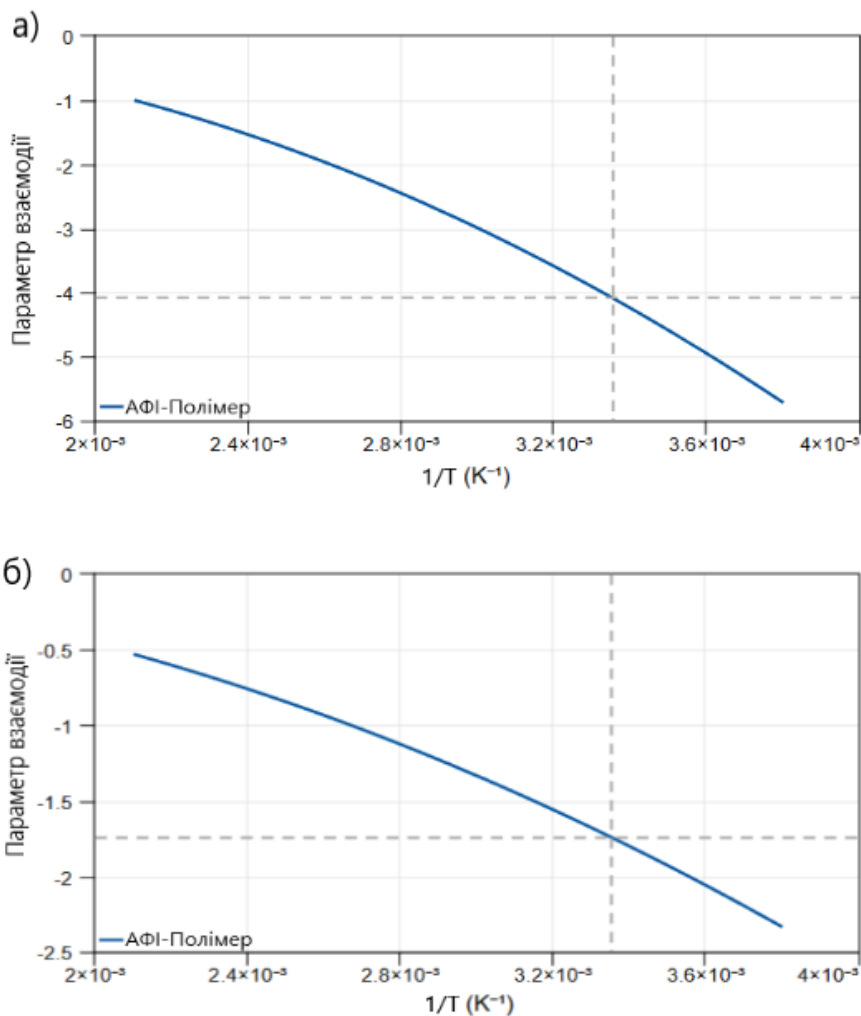


Рисунок 3.2 – Модельоване графічне представлення параметра взаємодії Флорі-Хаггінса для ТДС німесулідру з: а) ПВП К-12, ПВП К-17, ПВП К-25; б) ПЕГ 8000

За результатами моделювання, сумарне значення цього параметра не перевищує 0,5 при температурі зберігання 25,0 °С, що свідчить про сприятливу сумісність німесулідру з вибраними полімерами.

Однак варто зазначити, що на стабільність АФІ в аморфному фізичному стані впливають як термодинамічні, так і кінетичні фактори. Термодинамічну стабільність можна оцінити за допомогою прогнозованої рівноваги «тверда речовина-рідина» [170]. Точки даних вище цієї кривої вказують на стабільність, тоді як точки нижче вказують на ризик фазового розшарування та рекристалізації. Кінетична стабільність оцінюється шляхом дослідження

температури склування рецептури. Зазвичай, якщо температура склування перевищує температуру зберігання на 50 °С, молекулярна рухливість АФІ у складі ТДС вважається низькою. Тому може бути кінетична стабілізація високих вагових фракцій АФІ навіть у термодинамічно нестабільній області нижче рівноваги «тверда речовина-рідина», за умови, що температура склування рецептури є достатньо високою [170].

Прогнозована фазова діаграма не враховує вплив додаткових компонентів рецептури. Вона може слугувати орієнтиром для визначення відповідного прототипу рецептури. Однак вплив цих додаткових компонентів, особливо на температуру склування, слід досліджувати експериментально [170]. Крім того, може спостерігатися сприятлива взаємодія між АФІ і полімерами, проте це не завжди корелює з покращенням характеристик під час розчинення. Тому вибір відповідного прототипу рецептури вимагає збалансування вмісту АФІ, показника температури склування, стабільності під час зберігання та ефективності розчинення.

3.2 Розробка та валідація методики визначення кількісного вмісту німесулід у складі твердих дисперсних систем

Для отримання коректних результатів щодо ступеня підвищення розчинності німесулід у складі фізичних сумішей та полімерних твердих дисперсних систем необхідно підібрати відповідну методику визначення кількісного вмісту АФІ в отриманому композиті. Методика повинна бути простою, забезпечувати правильність визначення кількісного вмісту речовини у виготовленому зразку та бути специфічною [173].

Згідно з аналізом літературних джерел встановлено, що кількісний аналіз німесулід у твердих лікарських формах здійснюється переважно такими методами, як хроматографічні, спектрофотометричні та вольтамперометричні [192]. Однак все ж найбільш поширеним методом визначення кількісного вмісту даного АФІ залишається метод абсорбційної

спектрофотометрії через його простоту, швидкість та відносно низьку вартість рутинного контролю. У своїх роботах Florea M. та її колеги описали метод спектрофотометричного визначення німесулід, який базується на його здатності утворювати з гексадецилтриметиламоній бромідом у лужних середовищах сполуку, яка екстрагується хлороформом та має абсорбційний максимум при довжині хвилі 404 нм [193]. Дослідники Lotfy S. A. та El-Sayed G. O. [194] розробили прямі спектрофотометричні методи визначення німесулід у таблетованих лікарських засобах та плазмі крові, які ґрунтуються на утворенні кольорових іонно-парних комплексів між німесулідом та різними реагентами, зокрема бромкрезоловим зеленим, бромкрезоловим пурпурним, бромтимоловим синім та метиловим оранжевим у буферних розчинах Бріттона-Робінсона з рН 2,0-3,5. Забарвлені продукти екстрагували хлороформом і вимірювали абсорбцію при довжинах хвиль 412, 410, 407 і 482 нм відповідно [194]. Група вчених на чолі з Upadhyay K. [195] валідували спектрофотометричний метод визначення німесулід *in bulk*, у лікарських засобах та в біологічних рідинах, який заснований на відновленні нітрогрупи німесулід цинком і хлоридною кислотою з наступним діазотуванням та сполученням з орцинолом у лужному середовищі з утворенням стабільного хромофора, характерний абсорбційний максимум якого знаходиться на довжині хвилі 465 нм. У дослідженні Nagaraja P. [196] та співавторів описано спектрофотометричний метод кількісного визначення німесулід в твердих лікарських формах, в основі якого лежить процес діазотування відновленого німесулід з подальшим його сполученням з імінодибензилом у спиртовому середовищі та отриманням темно-синього продукту ($\lambda_{\text{макс}}=600$ нм) або сполученням з 3-амінофенолом у кислому середовищі для отримання продукту оранжево-червоного кольору ($\lambda_{\text{макс}}=470$ нм). Обидва методи продемонстрували високу відтворюваність [196].

Також у літературі наявні дані щодо того, що німесулід може реагувати з гідроксидом натрію, утворюючи сполуку жовтого кольору [197]. Дана реакція дозволяє зсувати абсорбційний максимум німесулід до 394-404 нм. Завдяки

інтенсивності забарвлення продукту реакції з'являється можливість визначати німесулід у менших концентраціях та мінімізувати вплив допоміжних речовин на результат.

Отже, резюмуючи вищевикладене, можна стверджувати, що на даний момент наявна значна кількість спектрофотометричних методик кількісного визначення німесуліду у фармацевтичних композиціях, проте більшість із них довготривалі та потребують використання органічних розчинників [173]. Тому розширення арсеналу спектрофотометричних методів для кількісного визначення німесуліду, які б дозволяли визначати вміст АФІ безпосередньо у водних розчинах без тривалих етапів поділу фаз з використанням широко використовуваних реагентів досі залишається актуальним завданням [173].

У ході досліджень розроблено методику кількісного визначення німесуліду у полімерних ТДС із використанням 0,1 М розчину NaOH. Валідація запропонованої методики здійснювалася відповідно до вимог Державної фармакопеї України.

Під час процесу валідації запропонованої методики були визначені наступні валідаційні характеристики: специфічність, лінійність, прецизійність та робастність.

Специфічність.

Специфічність – здатність аналітичної методики забезпечити отримання точного значення кількісного вмісту аналізованої речовини в присутності інших компонентів [173].

Для валідації запропонованої методики за параметром «Специфічність» записували абсорбційні спектри усіх досліджуваних розчинів, що використовуються у методиці (рисунок 3.3-3.6).

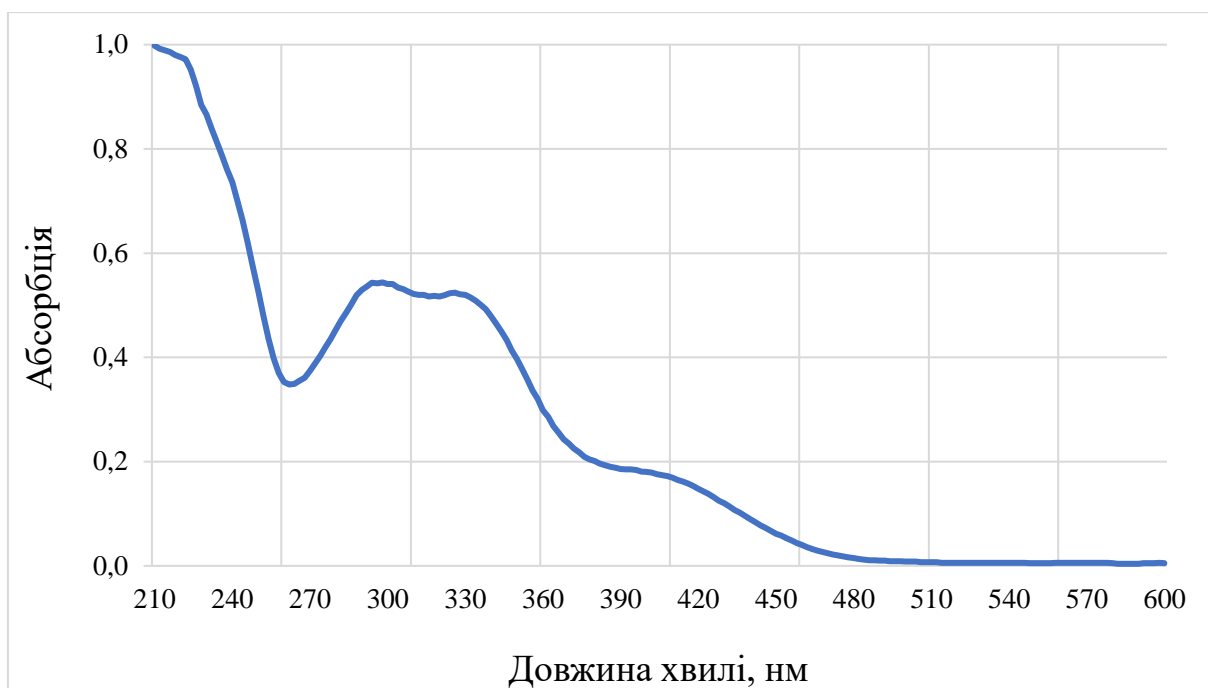


Рисунок 3.3 – Абсорбційний спектр розчину німесуліді в етанолі

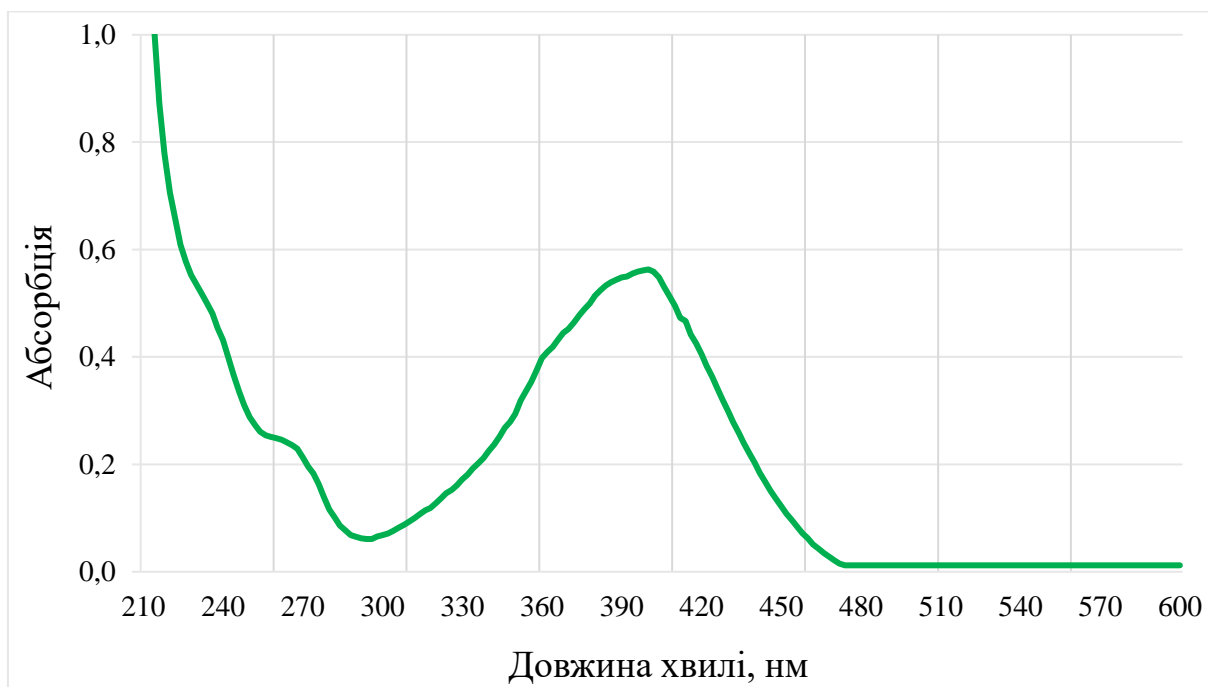


Рисунок 3.4 – Абсорбційний спектр продукту реакції німесуліді з 0,1 М розчином NaOH



Рисунок 3.5 – Абсорбційний спектр продукту реакції німесулід у складі твердої дисперсної системи з 0,1 М розчином NaOH

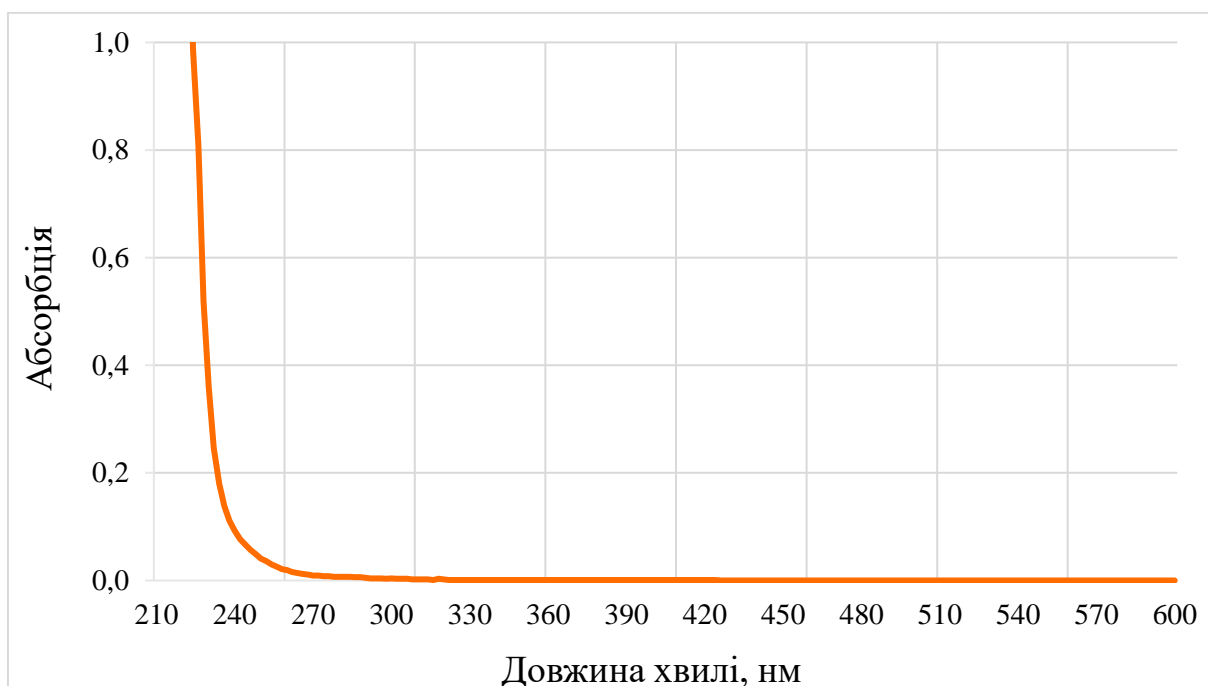


Рисунок 3.6 – Абсорбційний спектр розчину полімеру полівінілпіролідону з 0,1 М розчином NaOH

Як видно з вищенаведених графічних даних взаємодії між полімерним носієм полівінілпіролідон та натрію гідроксидом не відбувається. Натомість

характерний абсорбційний максимум при 400 нм спостерігається у реакції 0,1 М розчину NaOH як з чистим АФІ, так і з німесулідом у складі ТДС. Це підтверджує, що довжина хвилі 400 нм є специфічною для аналіту [173].

Лінійність.

Лінійністю спектрофотометричної методики є її здатність забезпечити пряму пропорційність між сигналом детектора (абсорбцією) і концентрацією (в даній області) аналізованого компонента в розчині. В методиці аналізована речовина – продукт реакції німесуліду (у вигляді полімерної ТДС німесуліду) з натрію гідроксидом. Оскільки концентрація аналізованої речовини відповідає концентрації ТДС в розчині, то варіацію концентрацій можна зробити на рівні розчинення твердої дисперсної системи у воді очищеній [173].

Для валідації методики за параметром «Лінійність» записували абсорбцію розчинів, що містять ТДС, у яких концентрація німесуліду (г/л) становила 0,040; 0,045; 0,050; 0,055; 0,060, що відповідає концентраційним рівням (%): 80; 90; 100; 110 і 120 [173]. На кожному концентраційному рівні проводили по три виміри. Лінійність запропонованої методики оцінювали за допомогою регресійного аналізу методом найменших квадратів (рисунок 3.7).

Склад розчинів для визначення лінійності показано в таблиці 3.2, а результати випробування за параметром «Лінійність» – у таблиці 3.3.

Таблиця 3.2 – Склад розчинів для визначення лінійності методики

№	Концентраційний рівень німесуліду, %	Концентрація, г/л	Об'єм 0,1 г/л (за німесулідом) розчину ТДС, мкл	Об'єм води, мкл
1	80	0,040	400	600
2	90	0,045	450	550
3	100	0,050	500	500
4	110	0,055	550	450
5	120	0,060	600	400

Таблиця 3.3 – Результати випробування за параметром «Лінійність»

Конц. рівень, %	Абсорбція					За рівнянням регресії		
	Вимір № 1	Вимір № 2	Вимір № 3	Сер.	Відх.	Знач.	Відх.	%
80	0,021	0,024	0,019	0,021	0,002	0,028	0,004	2,143
90	0,273	0,269	0,280	0,274	0,006	0,276	0,005	1,692
100	0,525	0,523	0,526	0,525	0,002	0,524	0,001	0,257
110	0,766	0,771	0,768	0,768	0,003	0,772	0,003	0,354
120	1,012	1,010	1,015	1,012	0,003	1,020	0,004	0,423
Сума квадратів відхилень						0,0000489		
Залишкове стандартне відхилення, S_0						0,0018697		

Розраховано коефіцієнт кореляційного рівняння лінійної регресії, коефіцієнт кореляції та залишкове стандартне відхилення.

Залишкове стандартне відхилення S_0 обчислювали за формулою 3.1:

$$S_0 = \sqrt{\sum/(N - 1)}, \quad (3.1)$$

де \sum – сума квадратів відхилень від рівняння регресії;

N – кількість точок лінії регресії.

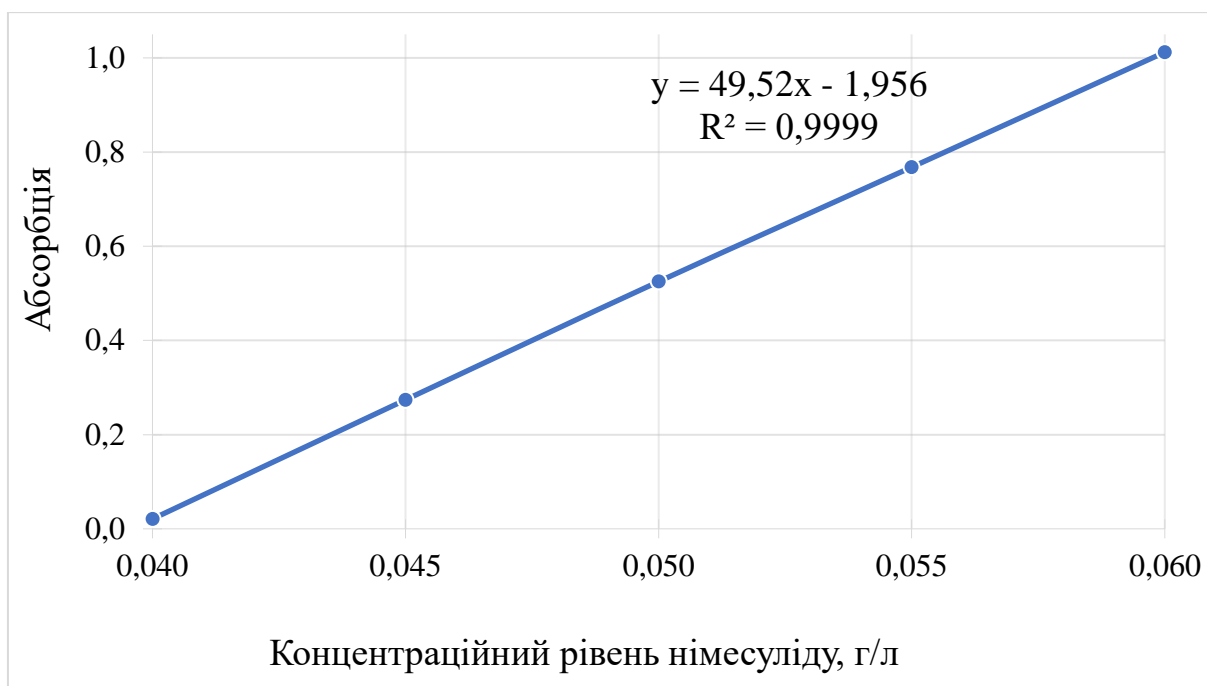


Рисунок 3.7 – Графік залежності абсорбції продукту реакції натрію гідроксиду та німесулід у складі твердих дисперсних систем від концентрації АФІ у композиціях

Отже, коефіцієнт кореляції в інтервалі концентрацій німесулід 80-120% становить 0,999, що більше 0,99, тому можна стверджувати, що методика є лінійною в усьому діапазоні застосування, а також виконуються усі вимоги щодо параметрів лінійної залежності [173].

Прецизійність.

Прецизійність аналітичної методики виражається ступенем розсіювання значень вимірюваної величини, отриманих при вимірюваннях на декількох пробах одного і того ж однорідного зразка в одних умовах, навколо центру групування (середнього арифметичного) [173].

Прецизійність визначається на двох рівнях: відтворюваність і збіжність. Збіжність визначається як міра прецизійності при вимірах в одних умовах за короткий проміжок часу.

Для валідації запропонованої методики за параметрами «прецизійність – збіжність» проводили 10 повторних вимірів абсорбції та заповнювали таблицю

Microsoft Excel, де обчислювали середнє значення, значення стандартного відхилення і довірчого інтервалу (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4 – Результати випробування за параметром «Прецизійність»

	Аналітик 1	Аналітик 2
Вимір 1	0,491	0,490
Вимір 2	0,487	0,497
Вимір 3	0,486	0,491
Вимір 4	0,491	0,489
Вимір 5	0,492	0,493
Вимір 6	0,504	0,496
Вимір 7	0,495	0,495
Вимір 8	0,488	0,496
Вимір 9	0,493	0,497
Вимір 10	0,495	0,493
Середнє значення, Z	0,492	0,494
Стандартне відхилення, S_Z	0,005	0,003
Стандартне відхилення, S_Z , %	1,053	0,602
Збіжність, довірчий інтервал, Δ_z , %	0,482	0,373
Відтворюваність, довірчий інтервал, Δ_z , %	0,15	

Відтворюваність методики визначається як внутрішньолабораторна збіжність, тобто вся процедура, описана для «збіжності» була виконана через день іншим оператором (аналітик 2). Після цього обчислена відтворюваність методики як довірчий інтервал середніх вимірів першого і другого аналітиків.

Для збіжності методики довірчий інтервал становить 0,37% ($\leq 1,6\%$), для відтворюваності – 0,15% ($\leq 1,0\%$), отже, прецизійність методики підтверджено [173].

Робастність.

Робастність аналітичної методики визначається її здатністю не реагувати на вплив невеликих, але навмисних змін параметрів методики і є показником надійності методики при використанні в нормальних умовах [173].

Для валідації методики за параметром «Робастність» оцінено вплив зміни довжини хвилі детектора на результати методики.

Для визначення впливу на абсорбцію довжини хвилі записували значення детектора тричі при довжинах хвиль, нм: 398, 400, 402 (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5 – Результати залежності абсорбції від довжини хвилі

Довжина хвилі, нм	Вимір № 1	Вимір № 2	Вимір № 3	Середнє значення	Стандартне відхилення	Стандартне відхилення, %
398	0,868	0,868	0,869	0,868	0,0006	0,0665
400	0,870	0,871	0,871	0,871	0,0006	0,0663
402	0,868	0,866	0,867	0,867	0,0010	0,1153
Загальне				0,869	0,0011	0,1239

При відхиленні довжини хвилі на ± 2 нм стандартне відхилення становить 0,12%, що є менше за 1,0%, отже, це підтверджує робастність методики.

Загальні результати валідації спектрофотометричної методики кількісного визначення німесулід у полімерних твердих дисперсних системах з використанням 0,1 М розчину натрію гідроксиду

Загальні результати валідації запропонованої методики представлені у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Загальні результати валідації спектрофотометричної методики кількісного визначення німесулід у полімерних твердих дисперсних системах з використанням 0,1 М розчину натрію гідроксиду

№	Параметр	Критерій прийнятності	Результати валідації
<i>Кількісне визначення</i>			
1	Специфічність	Довжина хвилі детектора має бути специфічною виключно для аналізу	Відповідає
2	Лінійність	Коефіцієнт кореляції в інтервалі концентрацій 80-120% не менше 0,99	0,999
3	Прецизійність: • збіжність • відтворюваність	довірчий інтервал $\Delta \leq 1,6\%$ довірчий інтервал $\Delta \leq 1,0\%$	0,37% 0,15%
<i>Загальні параметри</i>			
4	Робастність	Довжина хвилі детектора	Відповідає

Отже, доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, специфічність та робастність розроблена методика валідна і дозволяє отримувати правильні і відтворювані результати кількісного визначення німесулід у полімерних твердих дисперсних системах [173].

3.3 Вплив полівінілпіролідону різних молекулярних мас на фазову розчинність німесулід у воді

Оскільки за результатами програмованого моделювання передбачаються сприятливі взаємодії німесулід з полівінілпіролідомом різної молекулярної

маси, то було проведено експериментальне дослідження впливу цього полімеру на фазову розчинність німесулідів та розраховано значення термодинамічних характеристик отриманих композицій [172].

Результати вивчення впливу ПВП різної молекулярної маси представлено у вигляді кривих – профілів фазової розчинності німесулідів при відповідних концентраціях полімерів ПВП К-12, ПВП К-17, ПВП К-25 при температурі $37,0 \pm 0,5$ °С (рис. 3.8) [172].

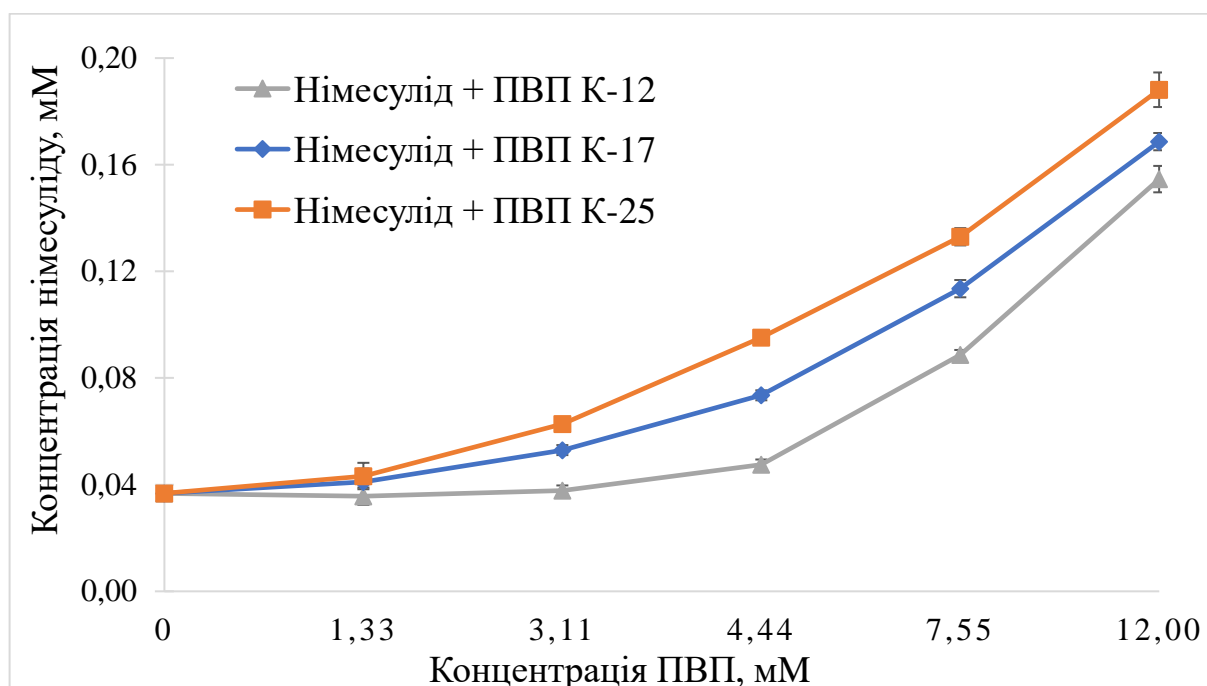


Рисунок 3.8 – Профіль фазової розчинності німесулідів при відповідній концентрації полівінілпіролідону різної молекулярної маси при температурі $37,0 \pm 0,5$ °С.

Отримані дані свідчать, що підвищення розчинності німесулідів залежить від складу досліджуваних композицій. Розчинність німесулідів підвищується зі збільшенням кількості полівінілпіролідону у системі [173, 198, 199].

З рисунку також видно, що зі збільшенням молекулярної маси ПВП розчинність зростає більшою мірою. Так згідно графічних даних, ПВП К-17 збільшує розчинність німесулідів у 4,75 рази, що є кращим показником у

порівнянні з ПВП К-12, присутність якого покращує розчинність АФІ лише у 4,36 раз. Однак, максимальне значення підвищення розчинності німесулід у спостерігається в системі з ПВП К-25 – у 5,27 раз [172, 198-200].

Зважаючи на найкращий показник покращення розчинності АФІ у складі системи на основі ПВП К-25, її було обрано для проведення досліджень впливу змінної температури на фазову розчинність. Результати дослідження впливу чотирьох різних температур на фазову розчинність німесулід у комплексі з ПВП К-25 представлено на рисунках 3.9-3.12.

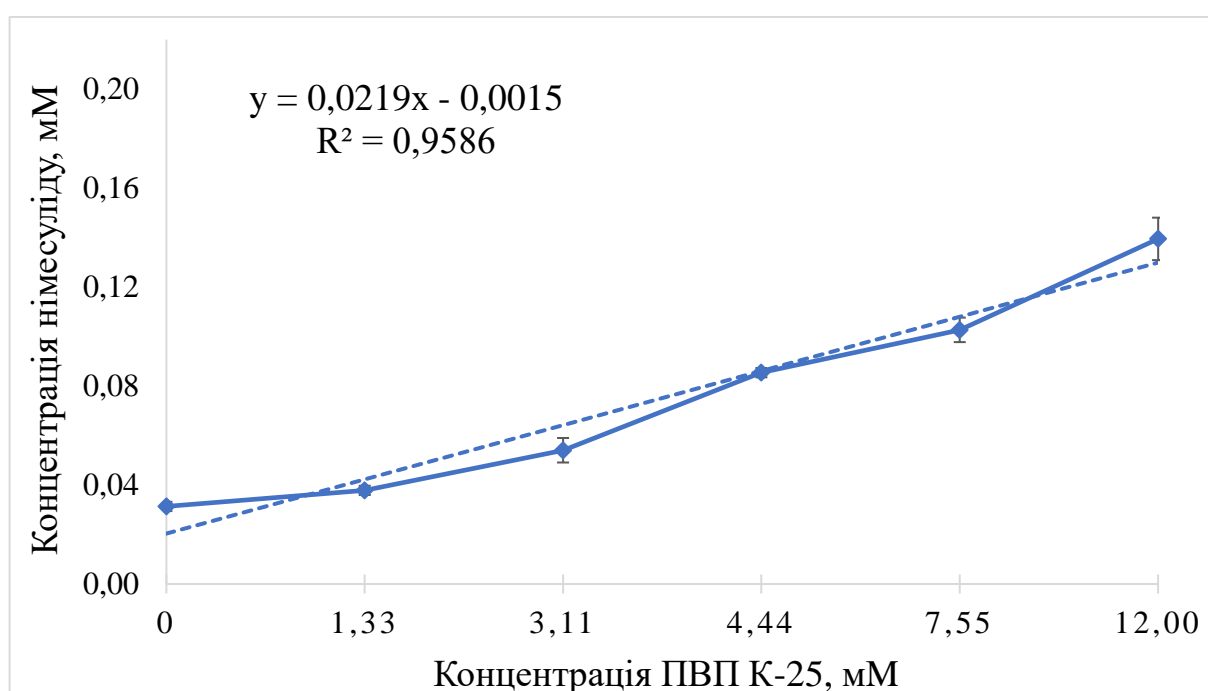


Рисунок 3.9 – Профіль фазової розчинності німесулід у комплексі з ПВП К-25 при температурі $25,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$

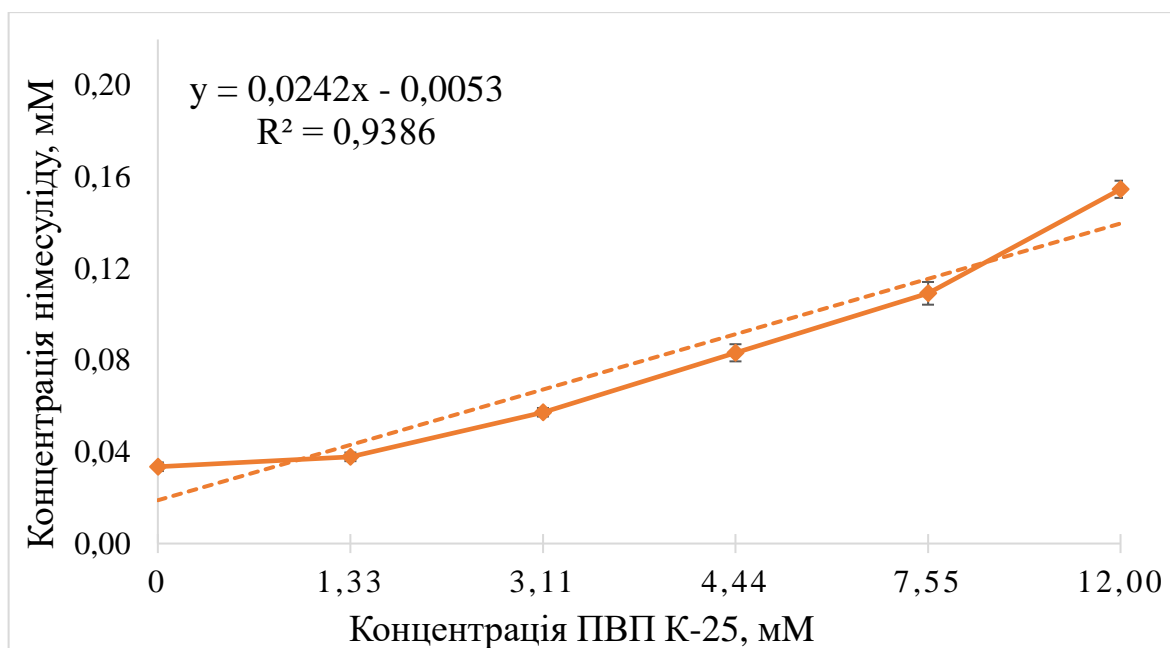


Рисунок 3.10 – Профіль фазової розчинності німесулідів у комплексі з ПВП К-25 при температурі $30,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$

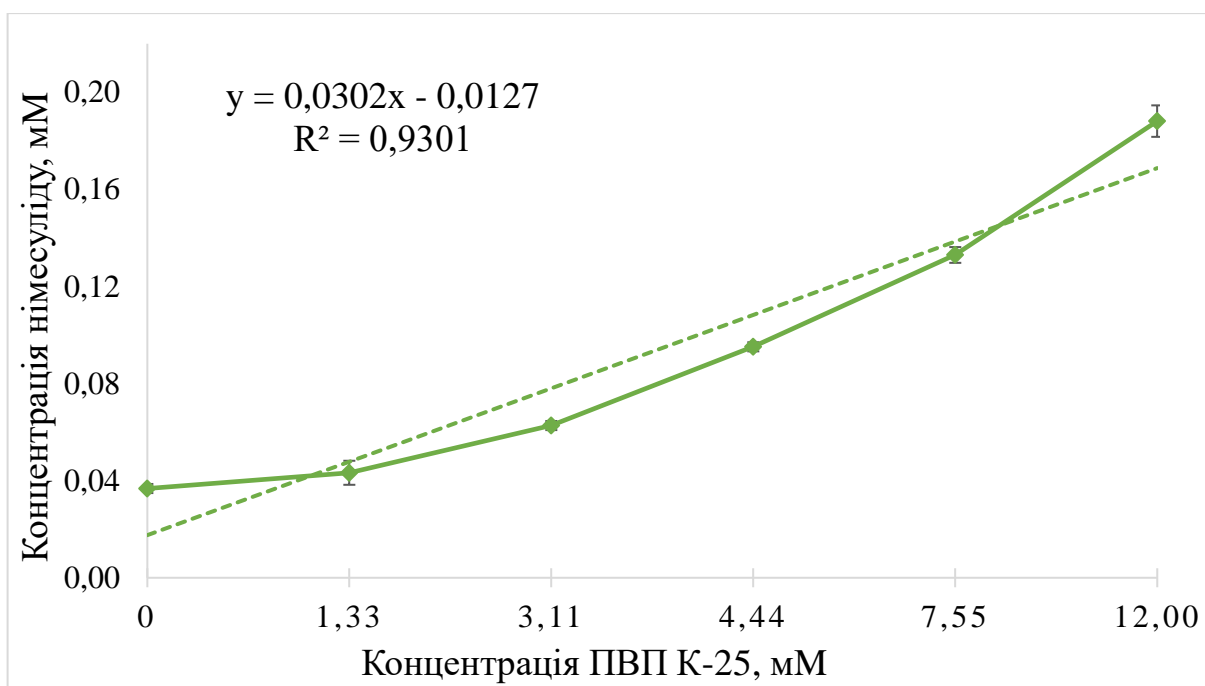


Рисунок 3.11 – Профіль фазової розчинності німесулідів у комплексі з ПВП К-25 при температурі $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$

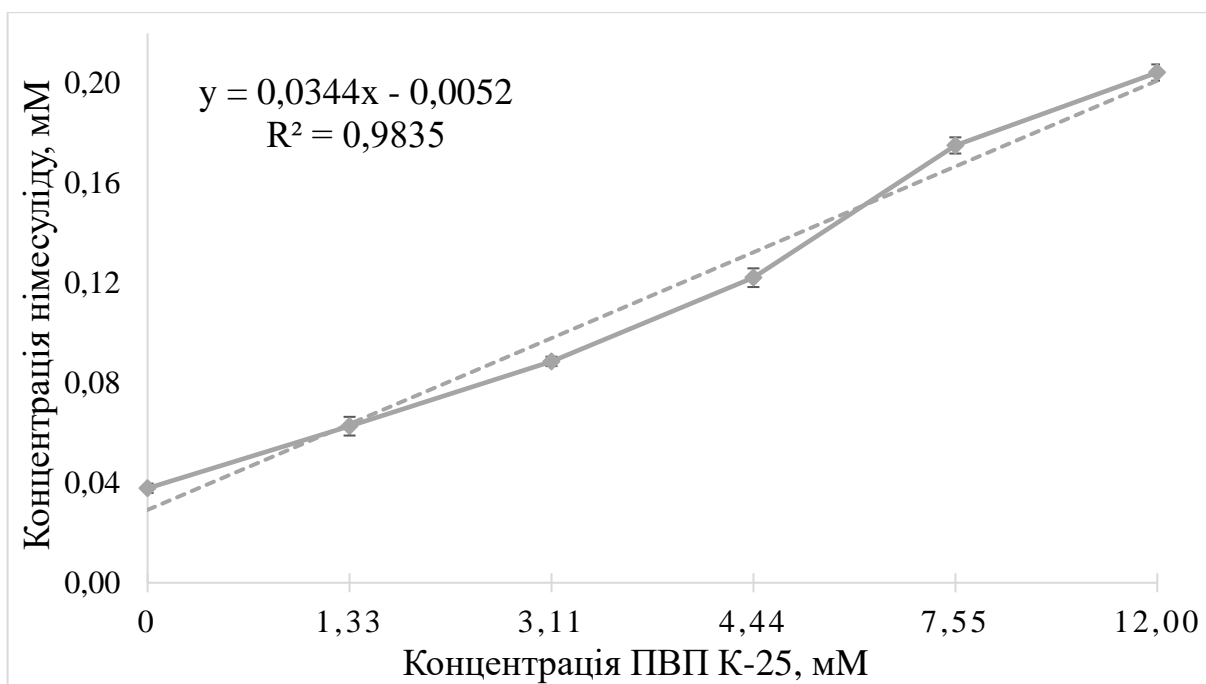


Рисунок 3.12 – Профіль фазової розчинності німесулід у комплексі з ПВП К-25 при температурі $40,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Результати експерименту свідчать про лінійне зростання розчинності німесулід у водному середовищі із підвищенням температури та збільшенням концентрації водорозчинного полімеру ПВП К-25 [172]. Максимальне значення покращення розчинності німесулід у присутності полімеру зафіксовано при температурі дослідів $40,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ – у 5,73 раза [172].

Також було розраховано кутовий коефіцієнт нахилу, константи стійкості та дисоціації міжмолекулярних комплексів системи німесулід з ПВП К-25 при значеннях температури $25,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $30,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $40,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Результати наведено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 – Кутовий коефіцієнт нахилу, константи стійкості та дисоціації німесулід у складі полімерної системи на основі ПВП К-25 у воді при різних температурах

Температура	Slope	K_s, M^{-1}	K_D
25,0±0,5 °C	0,0219	627,5628	0,00159
30,0±0,5 °C	0,0242	695,1058	0,00144
37,0±0,5 °C	0,0302	872,8128	0,00115
40,0±0,5 °C	0,0344	998,5217	0,00100

Відомо, що в ідеальному варіанті оптимальні значення константи стійкості знаходяться в межах від 100 до 1000 M^{-1} [172, 201-203]. Згідно таблиці 3.7, отримані константи стійкості комплексів полімерної композиції німесулід у із ПВП К-25 знаходяться в межах від 627,6 M^{-1} до 998,5 M^{-1} , що свідчить про сприятливі умови утворення міцних комплексів АФІ з полімером при всіх досліджуваних температурах.

3.4 Термодинамічні характеристики системи німесулід у з полімерним носієм

За результатами фазової розчинності німесулід у присутності полімеру при різних значеннях температури було розраховано показники термодинамічних параметрів, що є характерними для утворення комплексу [172]. Результати розрахунків значень зміни вільної енергії Гіббса наведені у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8 – Значення зміни вільної енергії Гіббса для системи німесулід у з ПВП К-25 при різній температурі

	Концентрація ПВП К-25, мМ	Температура			
		25° С (298 К)	30° С (303 К)	37° С (310 К)	40° С (313 К)
ΔG_{tr}^0 , кДж×М ⁻¹	1,33	-0,062±0,054	-0,064±0,055	-0,211±0,056	-0,636±0,081
	3,11	-0,444±0,010	-0,518±0,036	-0,631±0,033	-1,029±0,024
	4,44	-0,939±0,023	-0,926±0,049	-1,098±0,022	-1,391±0,034
	7,55	-1,137±0,052	-1,223±0,050	-1,473±0,027	-1,798±0,021
	12,00	-1,466±0,067	-1,604±0,026	-1,861±0,039	-1,972±0,018

Значення зміни вільної енергії Гіббса важлива характеристика, яка надає інформацію про те, чи сприятливі умови реакції солубілізації АФІ у водному розчині носія. У даному випадку негативні значення зміни вільної енергії Гіббса вказують на сприятливі умови солубілізації німесулід у присутності фармацевтично прийняттого полімеру [172, 180, 204]. До того ж значення зміни вільної енергії зменшуються зі зростанням температури та концентрації ПВП К-25. Отже, збільшення концентрації полімеру та температури проведення реакції сприятимуть кращому перебігу реакції утворення міжмолекулярних комплексів [172].

Значення зміни ентальпії та ентропії розраховували за формулами наведеними вище та за графіком Вант Гоффа – графіком залежності між $\ln K_s$ та $1/T$. Даний графік представлено на рисунку 3.13.

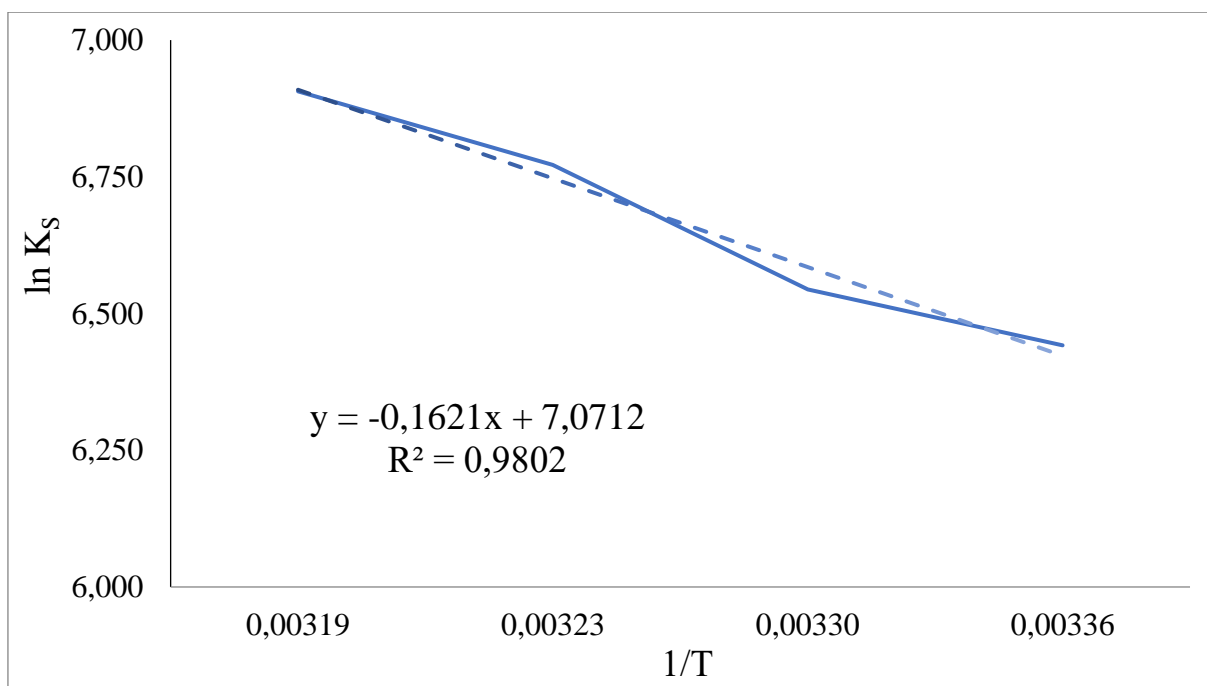


Рисунок 3.13 – Графік Вант-Гоффа процесу комплексоутворення між німесулідом та ПВП К-25

Термодинамічні характеристики полімерної системи німесулід з ПВП К-25 представлено в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 – Термодинамічні характеристики системи німесулід з ПВП К-25

Функція Температура	ΔH^0 , кДж \times М $^{-1}$	ΔG^0 , кДж \times М $^{-1}$	ΔS^0 , Дж \times М $^{-1}$ К $^{-1}$
25,0 $^{\circ}$ С (298 К)	-3,117	-15,964	43,109
30,0 $^{\circ}$ С (303 К)	-3,117	-16,489	44,132
37,0 $^{\circ}$ С (310 К)	-3,117	-17,457	46,258
40,0 $^{\circ}$ С (313 К)	-3,117	-17,976	47,473

Згідно отриманих даних (таблиця 3.9) можна зробити висновок, що процес утворення міжмолекулярних комплексів є екзотермічним, тобто відбувається з виділенням енергії. На це вказують від'ємні значення ентальпії ΔH^0 [172, 205].

Процес комплексоутворення має спонтанний характер при досліджуваних температурах. На це вказують негативні значення зміни вільної енергії Гіббса ΔG^0 [172, 206].

Додатні значення ентропії ΔS^0 доводять, що процес утворення комплексів між німесулідом та полімерним носієм відбувається, можна вважати, при руйнуванні водної сольватної оболонки молекул [172, 207].

3.5 Оцінка коефіцієнта підвищення розчинності німесуліду та виходу твердих дисперсних систем, отриманих методом випаровування розчинника

Розроблено серію зразків твердих дисперсних систем німесуліду із використанням методу випаровування розчинника з різними фармацевтично прийнятними полімерними носіями та із додаванням до складу поверхнево-активної речовини твіну-80. Результати розрахунків коефіцієнта підвищення розчинності німесуліду у складі отриманих ТДС та кінцевого виходу композитів наведено у таблиці 3.10.

Таблиця 3.10 – Результати розрахунків коефіцієнта підвищення розчинності німесулід у складі ТДС та кінцевого виходу композитів, отриманих методом випаровування розчинника

№	Склад ТДС	Вміст у ТДС, %	Коефіцієнт підвищення розчинності німесулід у воді у складі ТДС	Кінцевий вихід ТДС, %
1	Німесулід : ПВП К-12	5:95	3,20±0,04	83±0,2
2	Німесулід : ПВП К-17	5:95	4,96±0,03	87±0,1
3	Німесулід : ПВП К-25	5:95	6,17±0,03	85±0,3
4	Німесулід : ГПЦ	5:95	7,09±0,05	86±0,5
5	Німесулід : ГПМЦ	5:95	15,21±0,02	84±0,3
6	Німесулід: ПЕГ 6000	5:95	9,03±0,02	85±0,5
7	Німесулід : ПВП К-12 : Твін-80	5:94,9:0,1	3,88±0,01	84±0,5
8	Німесулід : ПВП К-17 : Твін-80	5:94,9:0,1	5,36±0,02	85±0,3
9	Німесулід : ПВП К-25 : Твін-80	5:94,9:0,1	6,93±0,05	87±0,5
10	Німесулід : ГПЦ : Твін-80	5:94,9:0,1	3,94±0,02	78±0,2
11	Німесулід : ГПМЦ : Твін-80	5:94,9:0,1	10,14±0,03	84±0,4
12	Німесулід : ПЕГ 6000 : Твін-80	5:94,9:0,1	5,52±0,04	87±0,1

Встановлено, що усі розроблені тверді дисперсні системи характеризуються високим виходом на майже однаковому рівні, однак, при цьому розчинність німесулід у воді у складі ТДС суттєво відрізняється.

Доведено, що зі збільшенням молекулярної маси полівінілпіролідону у складі ТДС спостерігається прямо пропорційне підвищення розчинності німесулід у воді. Найкращий показник покращення розчинності АФІ спостерігається у системі на основі ПВП К-25 – у 6,17 раза, що, також певною мірою корелює із значеннями, отриманими при дослідженні фазової розчинності

на основі цього полімеру. Ймовірно, збільшення молекулярної маси ПВП сприяє утворенню більш міцних водневих зв'язків між молекулами полімеру та АФІ, що покращує процес розчинення і забезпечує кращий вихід ТДС.

Ці результати узгоджуються із даними інших дослідників, які наявні у науково-літературних джерелах. Зокрема, повідомляється, що поведінка розчинення аморфних твердих дисперсних систем на основі целелококсибу та ПВП залежить від молекулярної маси полімеру: розчинність АФІ в різних ТДС зростає зі збільшенням молекулярної маси ПВП (за винятком зразка на основі ПВП К-60, який характеризується нижчою розчинністю, ніж система на основі ПВП К-30) [172, 208]. У дослідженні інших авторів повідомляється про збільшення розчинності гліцеретинової кислоти у воді зі збільшенням молекулярної маси ПВП [209]. Це підтверджує, що ступінь підвищення розчинності АФІ в композиції ТДС можна контролювати за допомогою молекулярної маси ПВП.

Натомість додавання твіну-80 до складу композицій на основі ПВП призводить до більш значного покращення розчинності німесулідру і при цьому зберігається така ж залежність щодо збільшення цього показника у випадку зростання молекулярної маси ПВП у складі ТДС.

У складі ТДС, що містять ГПЦ, коефіцієнт збільшення розчинності німесулідру у воді становить 7,09, що є кращим показником порівняно з системами із ПВП, і вказує на ефективність використання ГПЦ як водорозчинного полімеру для формування ТДС. Для систем на основі ГПМЦ, яка має молекулярну масу вищу, ніж ГПЦ, коефіцієнт підвищення розчинності німесулідру досягає 15,21, що є максимальним значенням серед усіх розроблених систем цим методом. Проте, додавання твіну-80 до рецептурного складу ТДС на основі ГПЦ та ГПМЦ призводить до зниження коефіцієнта підвищення розчинності і кінцевого виходу ТДС у порівнянні із системами тільки на основі цих полімерів [177].

ТДС на основі ПЕГ 6000, характеризується також хорошим показником підвищення розчинності німесулідру у воді (у 9,03 раза). Проте додавання

твіну-80 до ПЕГ 6000 теж призводить до зменшення показника розчинності німесулід у воді.

Доведено, що різні полімерні носії по-різному впливають як на показник підвищення розчинності АФІ у складі ТДС, так і на кінцевий вихід, причому додавання до складу рецептур поверхнево-активної речовини твіну-80 може мати як позитивний, так і негативний ефект, залежно від властивостей АФІ та полімерів.

3.6 Оцінка коефіцієнта підвищення розчинності німесулід та виходу твердих дисперсних систем, отриманих методом розпилювального сушіння

Розроблено тверді дисперсні системи німесулід методом розпилювального сушіння на основі фармацевтично прийнятних полімерних носіїв та із вмістом комбінації АФІ, полімерів та твіну-80. Здійснено порівняльну оцінку впливу композиційного складу на вихід ТДС та підвищення розчинності АФІ у воді в складі розроблених систем. Результати дослідження представлено у таблиці 3.11.

Таблиця 3.11 – Результати розрахунків коефіцієнта підвищення розчинності німесулід у складі ТДС та кінцевого виходу композитів, отриманих методом розпилювального сушіння

№	Склад ТДС	Вміст у ТДС, %	Коефіцієнт підвищення розчинності німесулід у воді у складі ТДС	Кінцевий вихід ТДС, %
1	Німесулід : ПВП К-12	5:95	5,84±0,04	82,0±0,3
2	Німесулід : ПВП К-17	5:95	4,76±0,02	80,0±0,5
3	Німесулід : ПВП К-25	5:95	3,77±0,03	74,0±0,3
4	Німесулід : ГПЦ	5:95	7,00±0,02	75,2±0,5

Продовження таблиці 3.11

5	Німесулід : ГПМЦ	5:95	16,36±0,01	70,3±0,3
6	Німесулід : ПВП К-12 : Твін-80	5:94,9:0,1	10,54±0,02	56,4±0,5
7	Німесулід : ПВП К-17 : Твін-80	5:94,9:0,1	7,58±0,02	68,4±0,3
8	Німесулід : ПВП К-25 : Твін-80	5:94,9:0,1	2,00±0,02	72,2±0,4
9	Німесулід : ГПЦ : Твін-80	5:94,9:0,1	9,45±0,02	72,6±0,3
10	Німесулід + ГПМЦ + Твін-80	5:94,9:0,1	28,12±0,02	58,4±0,1

Згідно аналізу таблиці 3.11 встановлено, що склад твердих дисперсних систем має значний вплив на кінцевий вихід порошкоподібних ТДС, отриманих методом розпилювального сушіння та коефіцієнт підвищення розчинності німесуліду у воді. Щодо показника виходу ТДС, то спостерігається тенденція до зменшення виходу зі збільшенням молекулярної маси полівінілпіролідону – від 82,0% для ПВП К-12 до 74,0% для ПВП К-25 [108, 210]. Такі ж висновки можна зробити і щодо коефіцієнта підвищення розчинності АФІ у складі цих рецептур, адже цей показник зростає прямо пропорційно зменшенню молекулярної маси полівінілпіролідону. Ці дані є протилежними показникам ТДС, які отримані методом випаровування розчинника. Таким чином, можна зробити висновок, що ступінь підвищення розчинності німесуліду в складі ТДС на основі ПВП різної молекулярної маси також суттєво залежить від методу приготування ТДС.

ТДС німесуліду на основі ГПЦ характеризується майже таким же виходом, як і система на основі ПВП К-25, у той час, як ТДС на основі ГПМЦ має найменший вихід серед досліджуваних ТДС на основі лише полімерного носія.

Встановлено, що введення до складу ТДС поверхнево-активної речовини твін-80, здебільшого, призводить до зниження кінцевого виходу ТДС. Аналізуючи значення коефіцієнта підвищення розчинності німесуліду у воді в складі ТДС на основі ГПЦ та ГПМЦ, можна відзначити, що ГПЦ сприяє

значному підвищенню розчинності АФІ у воді (у 7,00 раза), однак, найкращий ефект досягається при використанні ГПМЦ у складі ТДС – у 16,36 раза [211].

Встановлено, що додавання твіну-80 до складу полімерних ТДС призводить до значного збільшення розчинності німесуліді і ефект є більш вираженим, ніж у складі систем на основі тільки полімеру. Виняток становить ТДС на основі ПВП К-25 та твіну-80, у складі якої розчинність є вдвічі меншою порівняно із системою лише на основі цього полімеру.

Отже, порівнюючи отримані результати, встановлено, що коефіцієнт покращення розчинності німесуліді у ТДС та вихід композицій залежить від складу рецептур. Важливо зазначити, що введення твін-80, хоча й покращує розчинність, у більшості випадків негативно впливає на вихід ТДС.

Із двох блоків рецептур, а саме систем на основі АФІ та полімеру, а також комбінації АФІ, полімер та ПАР обрано 4 найкращі зразки, які характеризуються значним покращенням розчинності АФІ у воді та хорошим виходом ТДС.

3.7 Оцінка коефіцієнта підвищення розчинності німесуліді та виходу твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон

Тверді дисперсні системи німесуліді готували методом відцентрового формування волокон на установці для виробництва цукрової вати «Cotton candy maker». У ході виконання досліджень були здійснені налаштування температури та швидкості обертів.

Враховуючи те, що ПВП різних молекулярних мас, зокрема ПВП К-12 і ПВП К-17, мають хороші волокноутворюючі властивості, то ці полімери використовувалися для отримання ТДС методом відцентрового формування волокон. Для збільшення кількості утворених волокон і покращення їх технологічних показників до складу системи запропоновано додавання допоміжних речовин, таких, як сахароза і манітол [140, 154, 181].

У результаті експериментальних досліджень виготовлено тверді дисперсні системи німесулід у наступних відсоткових співвідношеннях полімер: допоміжна речовина: АФІ 90:5:5, 85:10:5, 75:20:5, 65:30:5, 55:40:5. Для кожного співвідношення компонентів розраховували вихід ТДС німесулід у формі волокон та коефіцієнт підвищення розчинності німесулід у воді в складі ТДС. Результати розрахунків представлено у таблиці 3.12.

Таблиця 3.12 – Результати розрахунків коефіцієнта підвищення розчинності німесулід у складі ТДС та кінцевого виходу композитів, отриманих методом відцентрового формування волокон

№	Склад ТДС	Відсотковий вміст компонентів	Коефіцієнт підвищення розчинності німесулід у воді в складі ТДС	Кінцевий вихід ТДС у формі волокон, %
1	ПВП К-12: сахароза: німесулід	95:0:5	1,47	58,70
1		90:5:5	1,82	66,00
2		85:10:5	2,42	79,21
3		75:20:5	4,30	74,24
4		65:30:5	4,75	81,30
5		55:40:5	4,70	82,81
6	ПВП К-17: сахароза: німесулід	95:0:5	2,85	55,71
7		90:5:5	3,12	69,63
8		85:10:5	3,63	61,64
9		75:20:5	4,88	71,44
10		65:30:5	3,81	59,22
11		55:40:5	3,39	75,61
12	ПВП К-12: манітол: німесулід	90:5:5	2,15	47,03
13		85:10:5	3,18	88,45
14		75:20:5	3,00	71,62
15		65:30:5	ТДС не утворилася	ТДС не утворилася
16		55:40:5	ТДС не утворилася	ТДС не утворилася

Продовження таблиці 3.12

17	ПВП К-17: манітол: німесулід	90:5:5	1,54	63,81
18		85:10:5	5,30	72,55
19		75:20:5	1,72	81,83
20		65:30:5	ТДС не утворилася	ТДС не утворилася
21		55:40:5	ТДС не утворилася	ТДС не утворилася

Згідно з отриманими даними можна стверджувати, що тверді дисперсні системи німесулід, сформовані лише на основі ПВП різної молекулярної маси без сахарози або манітолу, характеризуються приблизно однаковим відсотковим виходом. Додавання сахарози до композицій, що містять ПВП К-12, призводить до збільшення кількості утворених волокон ТДС на 15-20%. Щодо композицій на основі ПВП К-17 та сахарози встановлено, що композиція з кількісним відсотковим вмістом АФІ:ПВП К-17:сахароза 55:40:5 відповідно має найвищий вихід ТДС німесулід, який, однак, мало відрізняється від такої ж системи, але з 20% сахарози в складі [181].

Деяка інша ситуація спостерігається при використанні в композиціях манітолу, оскільки хоча при збільшенні його кількісного вмісту з 5 до 20% вихід волокнистих ТДС німесулід також зростає, як і у випадку систем, що містять сахарозу, однак при використанні манітолу в кількостях 30% і 40% в композиціях, як з ПВП К-12, так і з ПВП К-17, тверді дисперсні системи у вигляді волокон не утворюються. Це може бути пов'язано з тим, що велика кількість манітолу в рецептурі призводить до змінної в'язкості та плинності розплавленої суміші, що, відповідно, ускладнює процес формування та стабілізації волокнистих структур твердих дисперсних систем [181].

Встановлено, що незважаючи на майже однаковий відсотковий вихід ТДС на основі полівінілпіролідону різної молекулярної маси, існує певна різниця у коефіцієнтах підвищення розчинності німесулід, зокрема, розчинність німесулід в ТДС з вмістом ПВП К-17 майже вдвічі краща порівняно з композицією на основі ПВП К-12.

Додавання сахарози до складу твердих дисперсних систем німесулідру на основі ПВП К-12 призводить до поступового збільшення коефіцієнта розчинності АФІ. Однак різниці в ступені збільшення розчинності німесулідру між системами, що містять 30% і 40% сахарози, як і у випадку з виходом волокна, майже не спостерігається. Однак серед цих композицій доцільніше вибрати систему з меншим вмістом сахарози, оскільки вона буде менш гігроскопічною. Заміна певної кількості ПВП К-12 на манітол у композиціях також призводить до збільшення розчинності німесулідру. Перевірити, наскільки збільшується розчинність німесулідру в композиціях з вмістом манітолу понад 30% і більше, не було можливості, оскільки, як зазначалося вище, волокна не утворювалися.

Дещо інша ситуація спостерігалася в системах, що містили ПВП К-17 та допоміжні речовини. Зокрема, при збільшенні кількості сахарози в композиціях до 10% та 20% вдалося підвищити ступінь збільшення розчинності німесулідру в 3,63 рази та 4,88 рази відповідно, що є більшим за значення, отримане при використанні лише ПВП К-17. Однак подальше збільшення концентрації сахарози в композиції мало протилежний ефект, що призвело до зниження розчинності німесулідру. У наступному блоці композицій виділяється тверда дисперсна система на основі ПВП К-17, манітолу та німесулідру у відсотковому співвідношенні 85:10:5 відповідно, оскільки вона характеризується найкращим показником збільшення розчинності АФІ серед досліджуваних зразків – у 5,30 рази [181].

Однак, коли вміст манітолу в цій системі становить 5% та 20%, спостерігається менша швидкість збільшення розчинності німесулідру. Хоча вплив комбінації ПВП з манітолом або сахарозою на підвищення розчинності німесулідру раніше не вивчався, з літератури відомо, що розробка твердих дисперсних систем німесулідру на основі ПВП призводить до збільшення розчинності німесулідру приблизно в 5-6 разів у різних розчинниках за рахунок аморфізації АФІ [64, 212]. З іншого боку, у складі бінарних сумішей німесулідру з манітолом зафіксовано збільшення розчинності та швидкості розчинення АФІ в 1,4-1,9 рази залежно від вмісту композицій [213].

Таким чином, встановлено, що такі фактори, як молекулярна маса ПВП, додавання манітолу або сахарози, а також відсотковий склад рецептури ТДС впливають на коефіцієнт підвищення розчинності німесулід у воді та вихід волокнистих твердих дисперсних систем. Припускається, що ПВП К-17, маючи вищу молекулярну масу, утворює міцніші водневі зв'язки з АФІ, що призводить до кращої стабілізації аморфної форми і, таким чином, в більшій мірі підвищує розчинність. Сахароза, ймовірно, діє як пластифікатор, зменшуючи молекулярну рухливість АФІ і тим самим підвищуючи розчинність. У той же час, гідрофільна природа манітолу покращує змочуваність і дисперсність АФІ у ТДС, що, відповідно, сприяє покращенню розчинності німесулід у воді.

У результаті порівняльного аналізу розроблених методом відцентрового формування волокон ТДС німесулід для подальших досліджень із кожного композиційного складу було обрано найкращі зразки, у яких спостерігається значне покращення розчинності німесулід та які характеризувалися високим виходом. Таким чином для подальших досліджень було обрано наступні зразки:

- 1) ТДС на основі ПВП К-12, сахарози та німесулід (65%:30%:5%);
- 2) ТДС на основі ПВП К-12, манітолу та німесулід (85%:10%:5%);
- 3) ТДС на основі ПВП К-17, сахарози та німесулід (75%:20%:5%);
- 4) ТДС на основі ПВП К-17, манітолу та німесулід (85%:10%:5%).

Зазначені тверді дисперсні системи німесулід використовуватимуться для досліджень кінетики вивільнення АФІ із утворених композитів.

3.8 Результати проведення тесту «Розчинення» *in vitro* для твердих дисперсних систем, отриманих методом випаровування розчинника

Результати проведення тесту «Розчинення» *in vitro* твердих дисперсних систем, отриманих методом випаровування розчинника, представлено на рисунках 3.14-3.16.

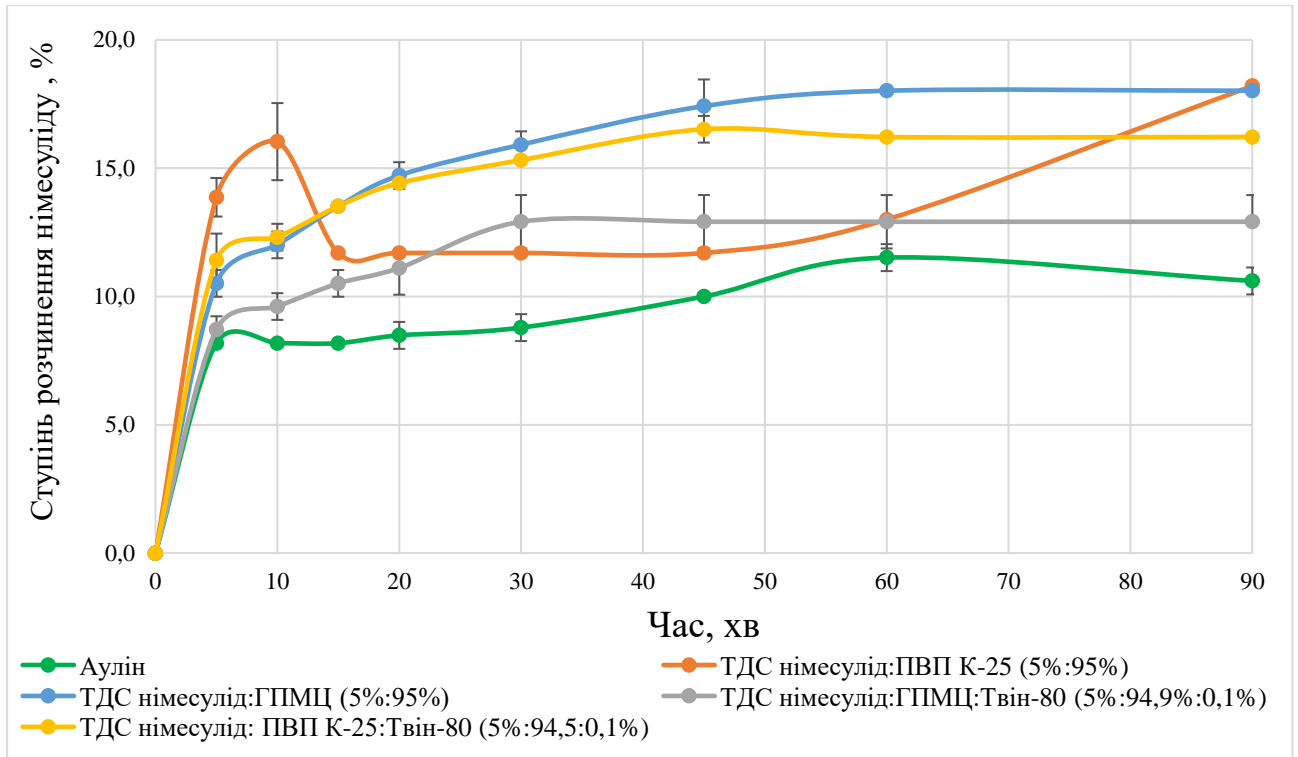


Рисунок 3.14 – Результати досліджень кінетики розчинення німесуліду з ТДС, отриманих методом випаровування розчинника, та оригінального ЛЗ «Аулін» у буферному середовищі рН = 6,8

Згідно графічних даних, представлених на рисунку 3.14, встановлено, що всі ТДС німесуліду, незалежно від використаного полімеру та комбінації полімеру і твіну-80, мають значно вищий ступінь розчинення німесуліду порівняно з препаратом «Аулін» протягом усього часу дослідження. Найбільш швидке розчинення німесуліду протягом перших 10 хв дослідження спостерігається для ТДС на основі ПВП К-25 – 16 % розчинення АФІ із ТДС проти 8% із ЛЗ «Аулін» [172]. Однак на 15 хв. ступінь вивільнення із ТДС на основі ПВП К-25 стає помітно меншим, а решта зразків досліджуваних ТДС характеризуються кращими показниками розчинення німесуліду. Ймовірно, такий кінетичний профіль розчинення німесуліду із системи на основі ПВП К-25 може бути зумовлене процесом часткової перекристалізації АФІ у складі ТДС на 15 хвилині, що призводить до зменшення площі поверхні контакту німесуліду з розчинником, та, у свою чергу, сповільнює швидкість розчинення. Однак, починаючи з 60 хвилини проведення тесту «Розчинення», знову спостерігається

збільшення концентрації АФІ, що може свідчити про поступове розчинення перекристалізованої форми.

Варто відзначити, що ТДС на основі ГПМЦ забезпечує більш повільне та поступове розчинення німесуліді порівняно з ТДС на основі ПВП К-25. У даному буферному середовищі найкращий кінетичний профіль розчинення німесуліді із ТДС спостерігається для системи на основі ГПМЦ. На 45 хв. проведення тесту ступінь розчинення німесуліді з цієї ТДС становить 17%, а показники розчинення «Ауліну» – 10%. Однак в кінці проведення тесту системи на основі ПВП К-25 та ГПМЦ характеризуються однаковими показниками – 18% розчинення німесуліді із обох ТДС.

Результати досліджень кінетики розчинення німесуліді із ТДС, отриманих методом випаровування розчинника, та оригінального лікарського засобу у буферному середовищі розчинення з $pH = 7,5$ представлено на рисунку 3.15.

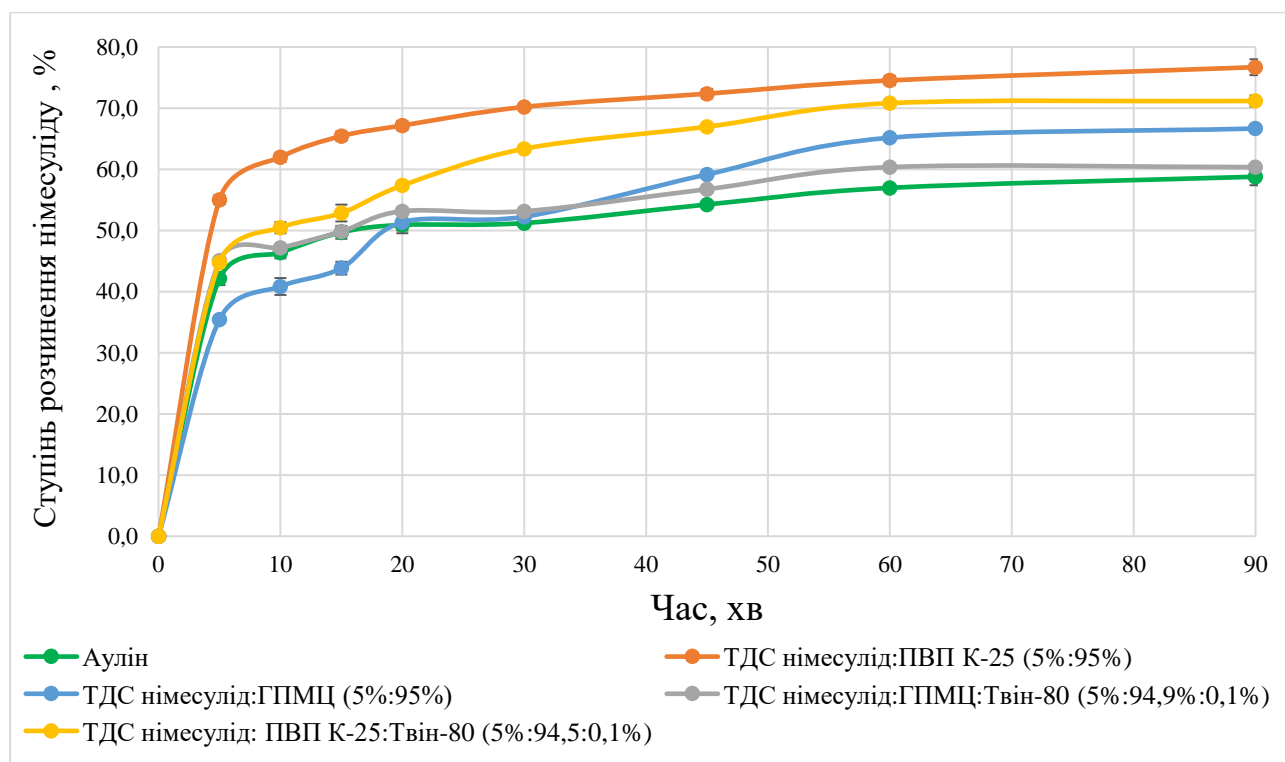


Рисунок 3.15 – Результати досліджень кінетики розчинення німесуліді із ТДС, отриманих методом випаровування розчинника, та оригінального ЛЗ «Ауліну» у буферному середовищі $pH = 7,5$

Встановлено, що найкращим кінетичним профілем розчинення німесулід у буферному середовищі $pH=7,5$ характеризується отримана методом випаровування розчинника ТДС німесулід на основі ПВП К-25, досягаючи понад 55% вивільнення АФІ на 5 хв дослідження та 77% на 90-й хв тесту [172]. ТДС на основі ПВП К-25 із твіном-80 також демонструє високу ефективність, хоча дещо нижчу за систему з ПВП К-25 без додавання ПАР. Зразки на основі ГПМЦ мають значно нижчий рівень розчинення АФІ, ніж у системі на основі ПВП К-25. До того ж, як і у випадку розчинення у буферному середовищі з $pH=6,8$ система на основі ГПМЦ та твіну-80 характеризується нижчими значеннями розчинення, ніж система без ПАР.

Результати досліджень кінетики розчинення німесулід у складі ТДС, отриманих методом випаровування розчинника, та оригінального лікарського засобу у буферному середовищі розчинення з $pH = 7,8$ представлено на рисунку 3.16.

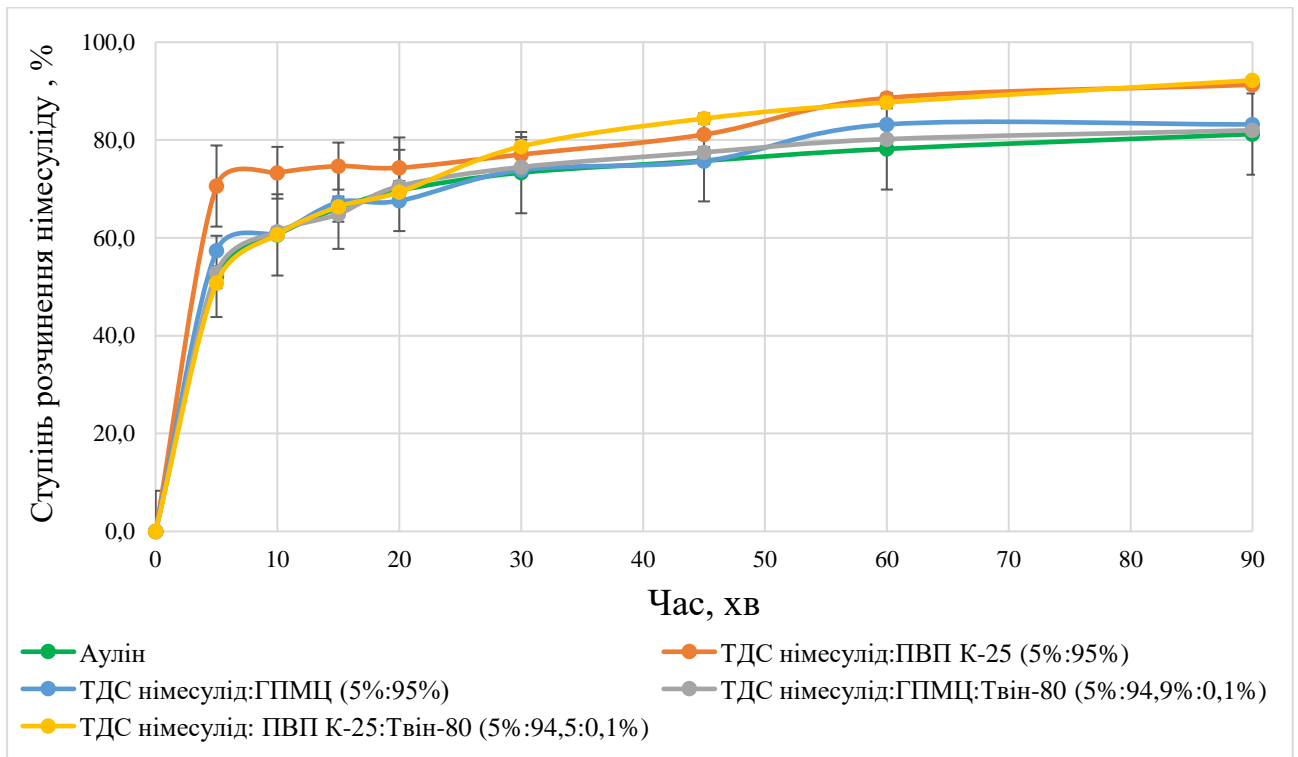


Рисунок 3.16 – Результати досліджень кінетики розчинення німесулід із ТДС, отриманих методом випаровування розчинника, та оригінального ЛЗ «Ауліну» у буферному середовищі $pH = 7,8$

Встановлено, що у буферному середовищі рН = 7,8 однаковий ступінь розчинення німесулід у складі ТДС на основі ПВП К-25 та системи із вмістом комбінації ПВП К-25 і твіну-80 та досягає приблизно 92% на 90-й хвилині [172]. Однак, ТДС німесулід, що містить ПВП К-25 і твін-80, характеризується нижчими значеннями розчинення АФІ протягом перших 30 хв. Тверді дисперсні системи на основі ГПМЦ та ГПМЦ із твіном-80 мають подібний кінетичний профіль розчинення німесулід, як і оригінальний лікарський засіб «Аулін».

Отже встановлено, що у всіх досліджуваних буферних середовищах кінетичний профіль розчинення німесулід у складі отриманих методом випаровування розчинника твердих дисперсних систем є значно кращим у порівнянні із референтним препаратом.

3.9 Результати проведення тесту «Розчинення» *in vitro* для твердих дисперсних систем, отриманих методом розпилювального сушіння

Результати проведення тесту «Розчинення» *in vitro* твердих дисперсних систем, отриманих методом розпилювального сушіння, представлено на рисунках 3.17-3.19.

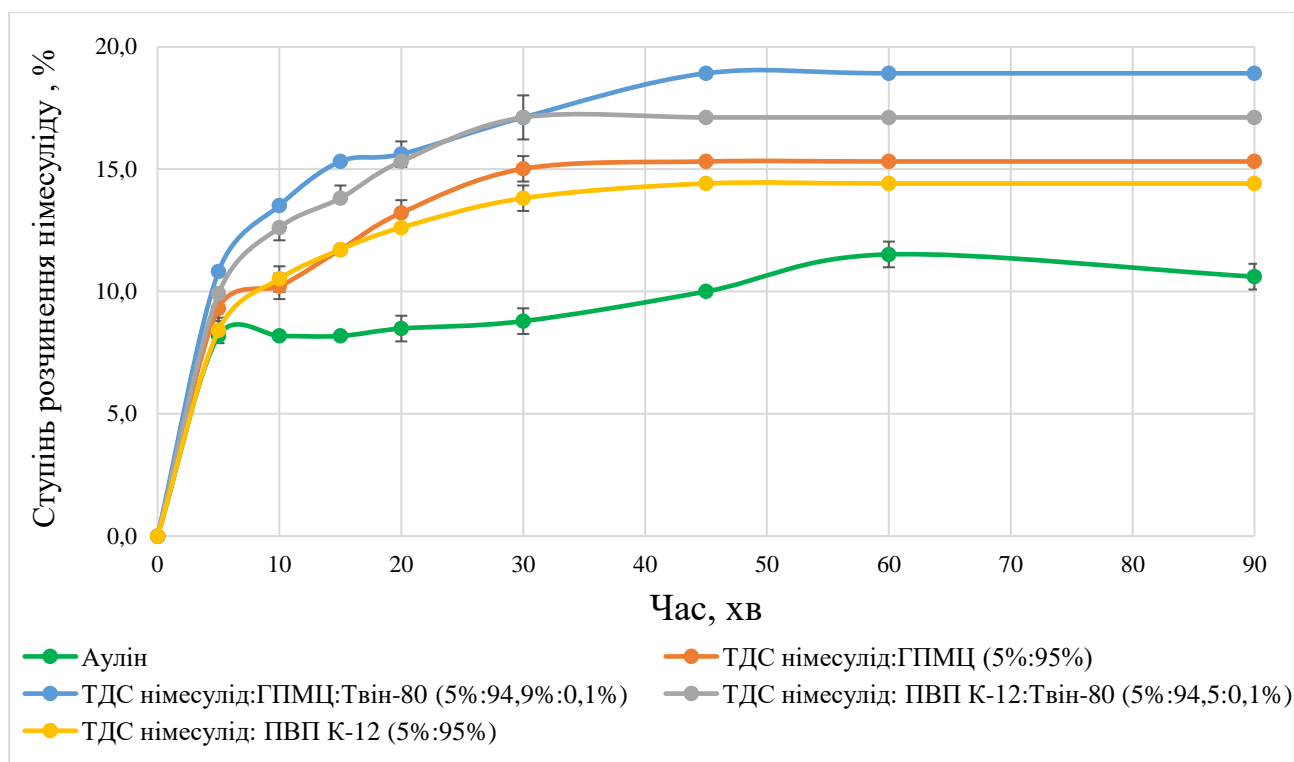


Рисунок 3.17 – Результати досліджень кінетики розчинення німесулідів із ТДС, отриманих методом розпилювального сушіння, та оригінального ЛЗ «Ауліну» у буферному середовищі рН = 6,8

Згідно графічних даних рисунка 3.17 встановлено, що всі розроблені методом розпилювального сушіння ТДС німесулідів, незалежно від типу полімеру у складі (ГПМЦ чи ПВП К-12) та наявності у рецептурі ТДС твіну-80, характеризуються значно вищими показниками розчинення німесулідів порівняно з «Ауліном» протягом усього часу проведення дослідження. Зокрема, найбільш швидке розчинення АФІ спостерігається для ТДС німесулідів з ГПМЦ та твіну-80, у якій вже через 15 хвилин досягається майже 15% розчинення АФІ, тоді як для «Ауліну» цей показник становить 8%. Через 90 хвилин, ступінь розчинення німесулідів з цієї ТДС досягає майже 20%, в той час, як для «Ауліну» він становить майже 11%. Обидві системи, із вмістом німесулідів, твіну-80 на основі як ПВП К-12, так і ГПМЦ характеризуються значно кращими кінетичними профілями розчинення АФІ, порівняно із ТДС тільки на основі цих полімерних носіїв [108].

Результати досліджень кінетики розчинення німесулідіу із ТДС, отриманих методом розпилювального сушіння, та оригінального лікарського засобу у буфері з рН = 7,5 представлено на рисунку 3.18.

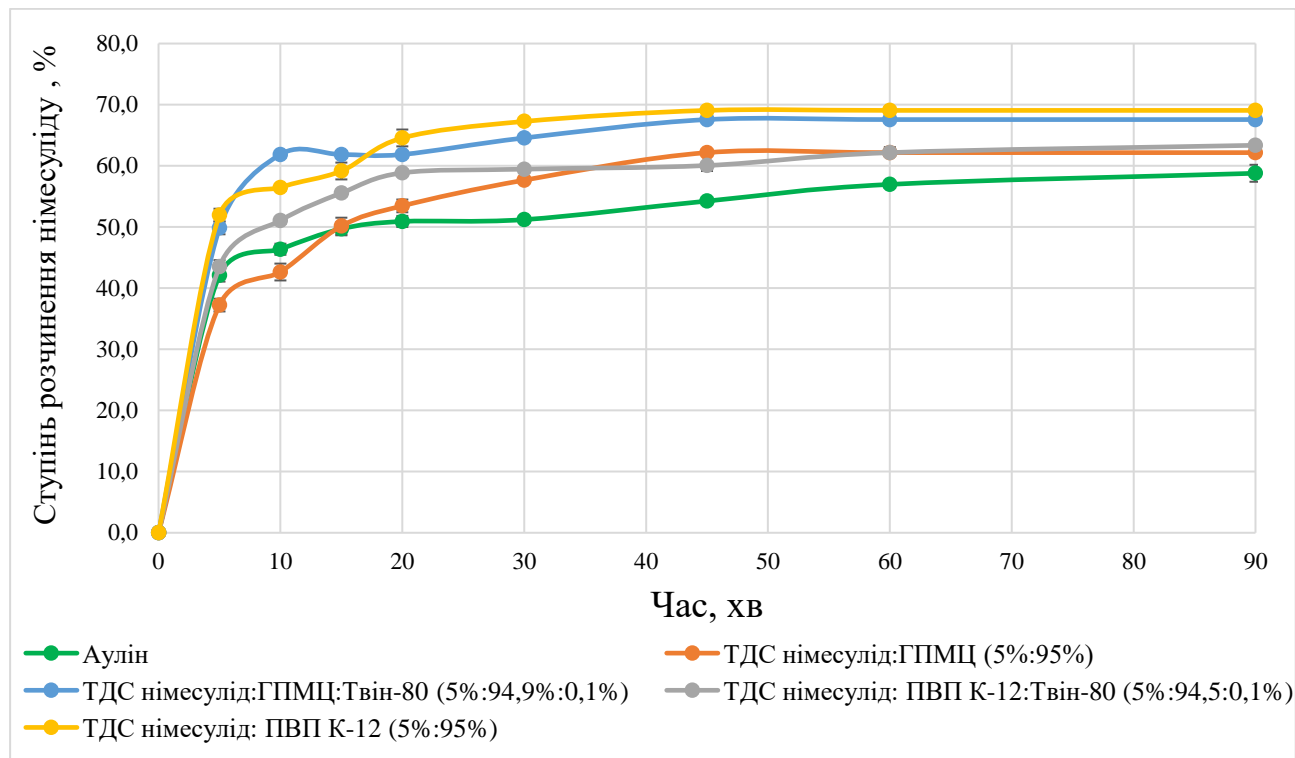


Рисунок 3.18 – Результати досліджень кінетики розчинення німесулідіу із ТДС, отриманих методом розпилювального сушіння, та оригінального ЛЗ «Ауліну» у буферному середовищі рН = 7,5

Згідно з представленими на рисунку 3.18 результатами дослідження, у буферному середовищі з рН=7,5 розчинення німесулідіу в різних твердих дисперсних системах, отриманих методом розпилювального сушіння, є швидшим, ніж з оригінального лікарського засобу «Аулін». Тверді дисперсні системи на основі німесулідіу та ПВП К-12 (5%:95%) та німесулідіу, ГПМЦ і твіну-80 (5%:94,5%:0,1%) характеризуються подібними кінетичними профілями з 20 хв. проведення дослідження, однак за перші 10 хв. зі зразка на основі комбінації ГПМЦ та твіну-80 вивільняється більша кількість німесулідіу, ніж з системи із вмістом ПВП К-12.

Результати досліджень кінетики розчинення німесулідіу із ТДС, отриманих методом розпилювального сушіння, та оригінального лікарського засобу у буферному середовищі розчинення з рН = 7,8 представлено на рисунку 3.19.

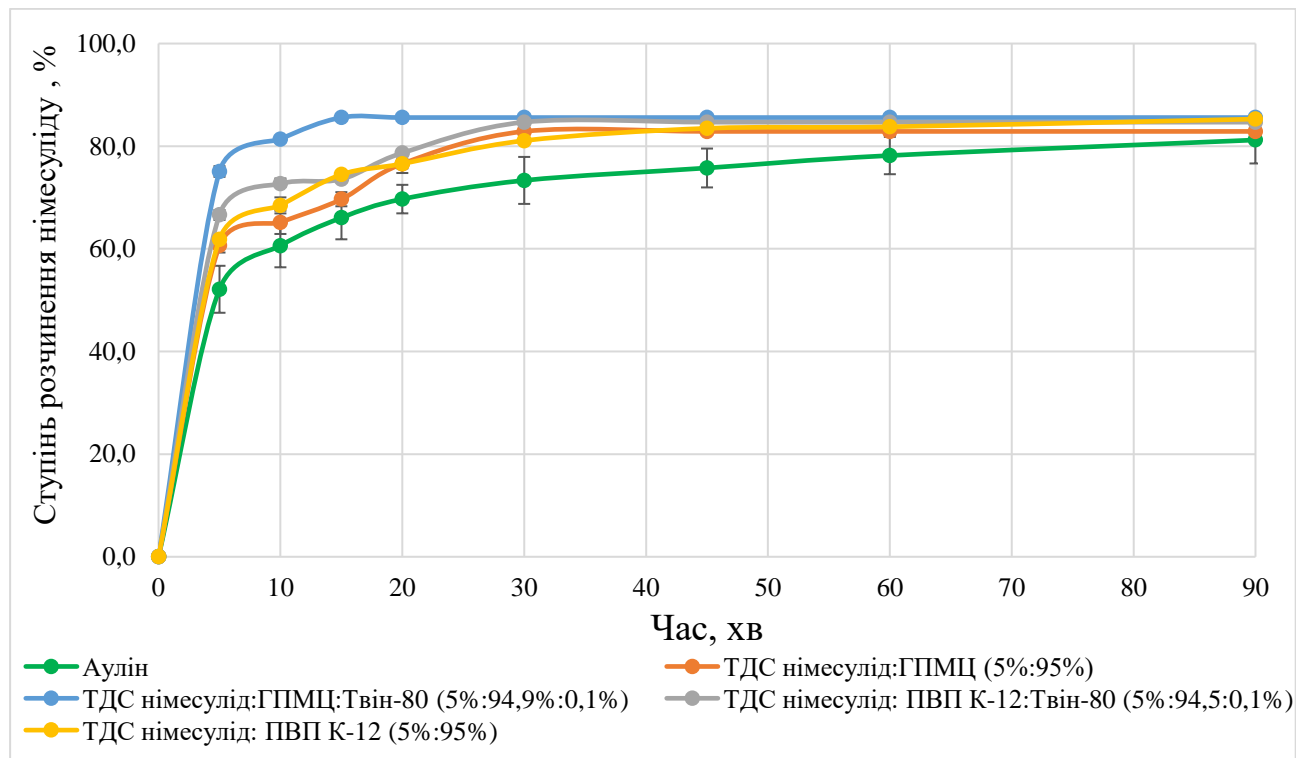


Рисунок 3.19 – Результати досліджень кінетики розчинення німесулідіу із ТДС, отриманих методом розпилювального сушіння, та оригінального ЛЗ «Ауліну» у буферному середовищі рН = 7,8

Згідно рисунка 3.19 через 10 хвилин з початку дослідження розчинення німесулідіу з ЛЗ «Аулін» досягає лише 60%, тоді як із ТДС на основі ГПМЦ та твіну-80 показник розчинення АФІ становить 80%. Натомість, тверді дисперсні системи на основі ПВП К-12, ГПМЦ та комбінації ПВП К-12 і твіну-80 характеризуються майже однаковими кінетичними профілями розчинення німесулідіу. На 90 хв. розчинення АФІ із референтного препарату «Аулін» досягає 81%, і досліджувані ТДС також характеризуються подібним показником.

Отже, встановлено, що виготовлення твердих дисперсних систем німесулідіу методом розпилювального сушіння є ефективним способом

покращення кінетики розчинення АФІ у досліджуваних буферних середовищах 6,8; 7,5 та 7,8 порівняно із оригінальним лікарським засобом «Аулін».

3.10 Результати проведення тесту «Розчинення» *in vitro* для твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон

Результати проведення тесту «Розчинення» *in vitro* для твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон представлено на рисунках 3.20-3.22.

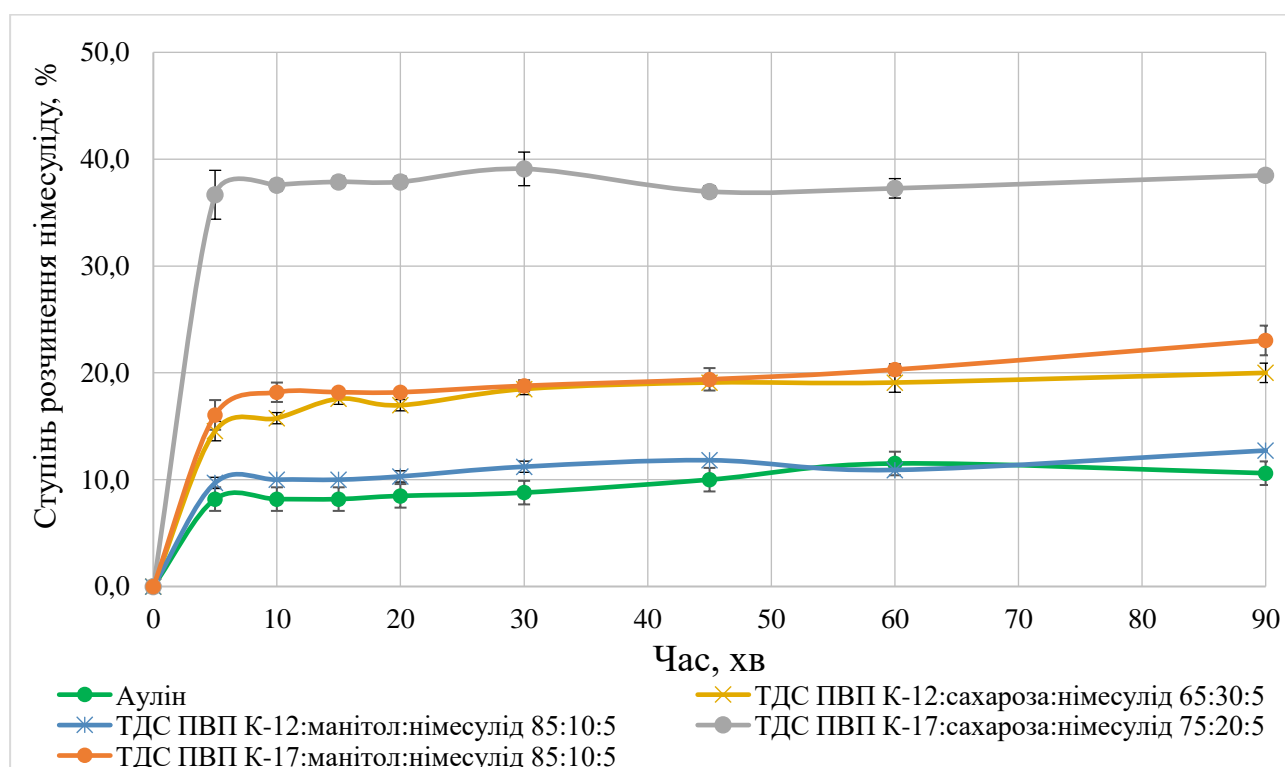


Рисунок 3.20 – Результати досліджень кінетики розчинення німесулідів із ТДС, отриманих методом відцентрового формування, та оригінального ЛЗ «Ауліну» у буферному середовищі pH = 6,8

Згідно графічних даних, представлених на рисунку 3.20, можемо спостерігати, що у буферному середовищі pH=6,8 ТДС на основі ПВП К-12 і манітолу показує схожий на оригінальний препарат профіль розчинення, маючи

лише незначне підвищення розчинності – 10% на 15 хвилині проти 8% у оригінального препарату та 12% проти 10% наприкінці тесту.

Тверді дисперсні системи зі складом ПВП К-12:сахароза:німесулід у відсотковому співвідношенні 65:30:5 відповідно, а також ТДС на основі ПВП К-17:манітол:німесулід (85%:10%:5%) характеризуються значно кращими подібними показниками розчинення АФІ – до 17% на 15 хв і 20% наприкінці тесту відповідно. Однак, найкращий результат у середовищі рН=6,8 має тверда дисперсна система німесуліду з ПВП К-17 і сахарозою у складі. Ступінь розчинення німесуліду на 5 хвилині досягає 37%, що майже в 5 разів краще за розчинення АФІ із оригінального препарату [181, 215].

Результати досліджень кінетики розчинення німесуліду із отриманих ТДС та оригінального лікарського засобу у буферному середовищі розчинення з рН = 7,5 представлено на рисунку 3.21.

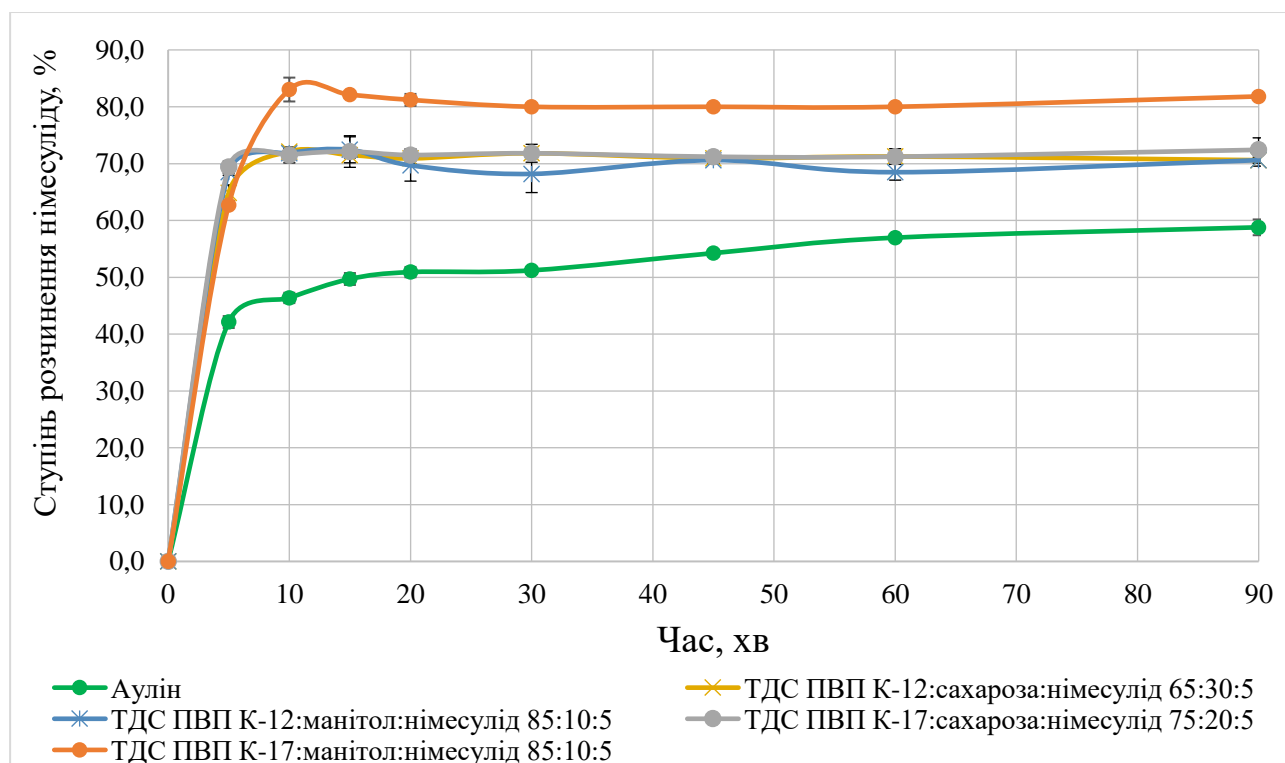
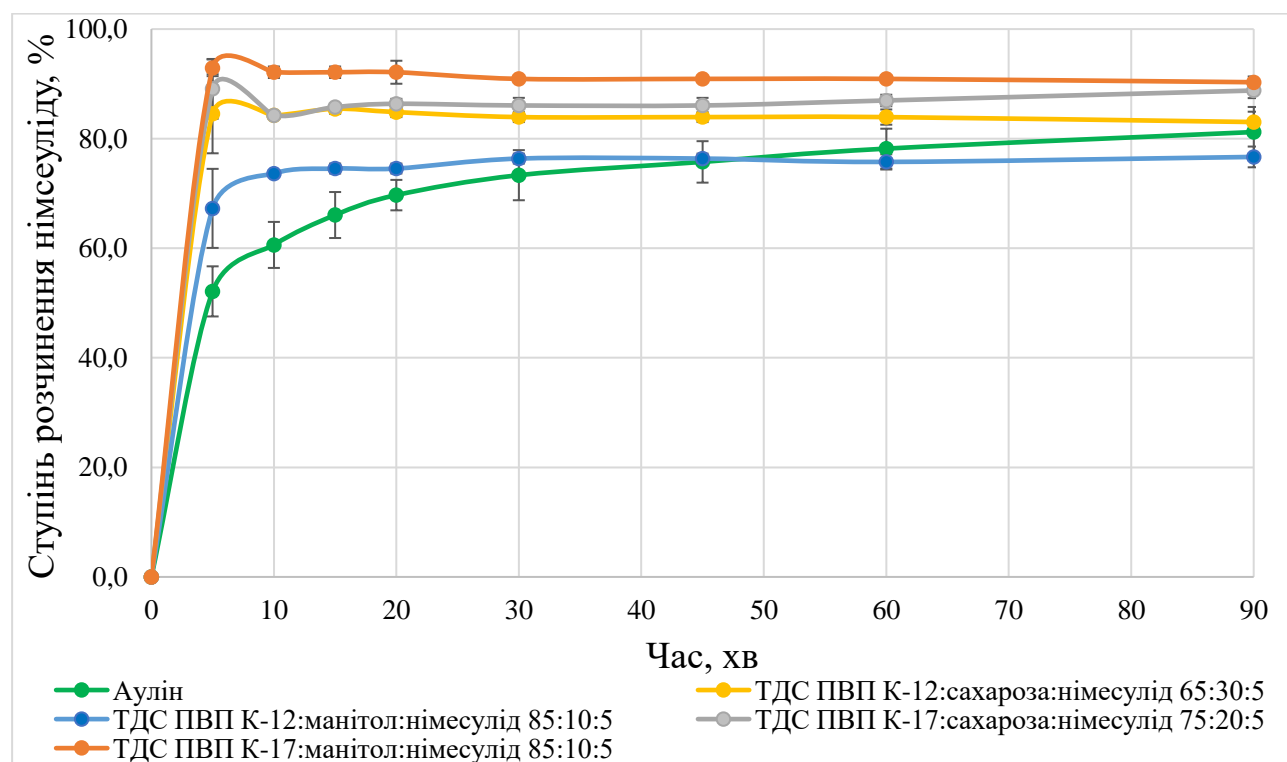


Рисунок 3.21 – Результати досліджень кінетики розчинення німесуліду із ТДС, отриманих методом відцентрового формування, та оригінального ЛЗ «Ауліну» у буферному середовищі рН = 7,5

Зі збільшенням лужності середовища спостерігається підвищення розчинення німесулід. Профіль розчинення АФІ із оригінального препарату зростає, починаючи з 42% на 5 хвилині та становить 59% наприкінці тесту. Обидві тверді дисперсні системи німесулід на основі ПВП К-12 (як з манітолом, так і з сахарозою у складі), а також ТДС з ПВП К-17 і сахарозою мають схожу поведінку при розчиненні: близько 72% розчинення АФІ за перші 15 хвилин з подальшим незначним збільшенням показника до кінця тестування. У даному середовищі найкращий кінетичний профіль розчинення АФІ має тверда дисперсна система німесулід з ПВП К-17 та манітолом у складі: за перші 10 хвилин ступінь розчинення АФІ досягнув 82% [181, 215].

Результати досліджень кінетики розчинення АФІ з отриманих ТДС та оригінального лікарського засобу у буферному середовищі розчинення з $pH = 7,8$ представлено на рисунку 3.22.



Рисунком 3.22 – Результати досліджень кінетики розчинення німесулід із ТДС, отриманих методом відцентрового формування, та оригінального ЛЗ «Ауліну» у буферному середовищі $pH = 7,8$

Згідно з графічними даними, представленими на рисунку 3.22, у буферному середовищі з рН=7,8 високий рівень лужності сприяє зближенню профілів розчинення до верхньої межі, що зменшує відмінності між зразком для порівняння і досліджуваними зразками твердих дисперсних систем. Так, профіль розчинення зразка порівняння плавно зростає від 52% до 83 %, що в кінцевій точці перевищує ступінь розчинення німесулід у ТДС на основі ПВП К-12 та сахарози (77%), проте початкові результати даної ТДС вищі (на 5 хвилині – на 14%). Інші досліджувані зразки твердих дисперсних систем німесулід у мають подібний кінетичний профіль з характерним максимумом концентрації на 5 хвилині, проте із різними значеннями ступеня розчинення АФІ наприкінці тесту. Так, на 5 хвилині проведення дослідження розчинення німесулід у складі ТДС на основі ПВП К-12 і манітолу становить 85%, а на основі ПВП К-17 і сахарози – 89%. Встановлено, що ТДС із вмістом німесулід у, ПВП К-17 та манітолу характеризується найкращим профілем розчинення німесулід у – уже на 5 хв проведення дослідження значення ступеня розчинення АФІ становить 94% [181, 215].

Отже, доведено, що усі розроблені відцентрово сформовані ТДС німесулід у характеризуються кращим ступенем розчинення АФІ у всіх досліджуваних буферних системах у порівнянні із оригінальним референтним препаратом.

3.11 Розробка лабораторної технологічної схеми отримання твердих дисперсних систем німесулід у методом відцентрового формування волокон

Оскільки серед усіх досліджуваних зразків твердих дисперсних систем німесулід у, отриманих різними методами, саме відцентрово сформовані системи характеризуються найвищими показниками розчинення АФІ у трьох буферних середовищах, ці ТДС було обрано для подальших досліджень. Крім того, у порівнянні із методами розпилювального сушіння та випаровування розчинника відцентрове формування волокон поєднує низку важливих переваг: високу

швидкість процесу, можливість точного контролю температури з метою запобігання термічній деградації термолабільних сполук, а також екологічність, яка полягає у відсутності потреби у використанні органічних розчинників. Окрім цього, метод вирізняється низьким енергоспоживанням і не потребує складного або дорогого обладнання, що забезпечує простоту масштабування виробництва.

Розроблено лабораторну технологію одержання твердих дисперсних систем німесулідів з використанням методу відцентрового формування волокон (на прикладі ТДС на основі німесулідів, ПВП К-17 та манітолу). Процес візуалізовано у вигляді технологічної схеми на рисунку 3.23. Схема відображає повну послідовність технологічних етапів, перелік використаної сировини, допоміжних речовин та пакувальних матеріалів, а також із зазначенням критичних стадій (позначених сірим кольором) та параметрів, які потрібно контролювати на кожній із них.

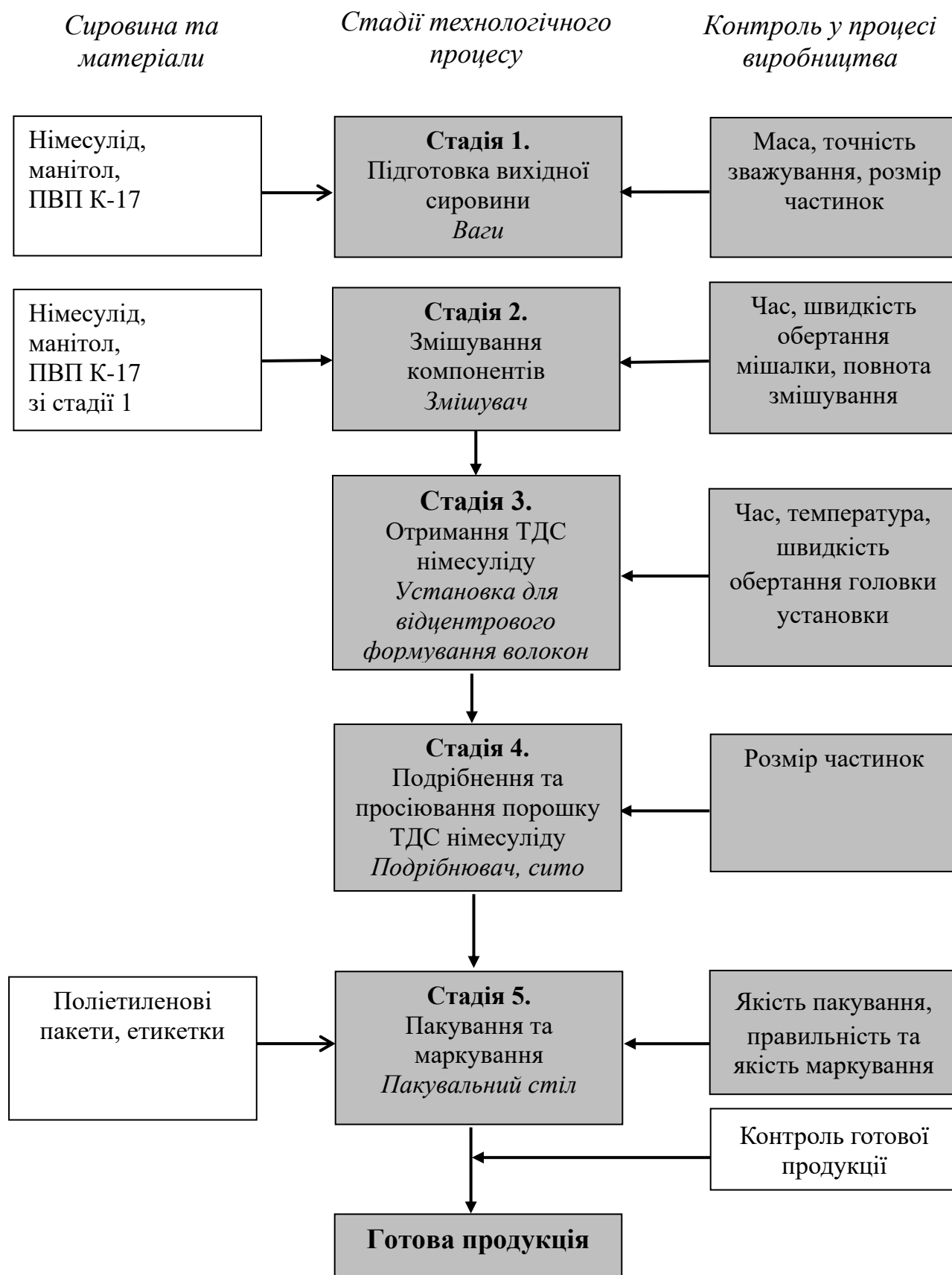


Рисунок 3.23 – Лабораторна технологічна схема одержання ТДС німесуліду методом відцентрового формування волокон

Відповідно до розробленої технологічної схеми, запропонований процес включає п'ять основних стадій, характеристика та опис яких наведені нижче.

Стадія 1. Підготовка вихідної сировини.

Німесулід, ПВП К-17 та манітол зважуються на електронних вагах відповідно до кількості, розрахованої за рецептурою. Після зважування кожного із компонентів проводиться очищення електронних ваг.

Стадія 2. Змішування компонентів.

На даній стадії технологічного процесу здійснюється приготування однорідної суміші шляхом ретельного змішування всіх компонентів. Змішування починається з додавання у змішувач полівінілпіролідону К-17, обсяги якого переважають у складі суміші, після чого додається манітол та німесулід. Основним параметром, який контролюється на цій стадії, є рівномірність розподілу компонентів у суміші. Процес змішування триває орієнтовно 15 хв.

Стадія 3. Отримання ТДС німесулід.

На цій стадії спочатку нагрівають головку установки для відцентрового формування волокон до температури ~170-190 °С. Фізичну суміш, отриману на стадії 2, засипають в гарячу головку та вмикають обертання головки ~3500 об/хв. Свіжі волокна ТДС німесулід збираються у колекторній чаші. На даній стадії контролюється температура нагрівання головки та швидкість її обертання.

Стадія 4. Подрібнення та просіювання ТДС німесулід.

Отримані волокна ТДС подрібнюють у подрібнювачі та просіюють через сито до отримання однорідної суміші з однаковим розміром частинок.

Стадія 5. Пакування та маркування.

Подрібнену ТДС німесулід фасують в первинну упаковку, а саме поліетиленові пакети з етикетками, на яких вказані назва, концентрація усіх компонентів, дата та час виготовлення. Параметрами, що контролюються, є герметичність, якість пакування та правильність маркування [154].

Контроль готової продукції.

На фінальному етапі обов'язково здійснюється контроль готової продукції.

3.12 Характеристика відцентрово сформованих твердих дисперсних систем німесулід у вигляді волокон методом скануючої електронної мікроскопії

Для характеристики та порівняння морфології обраних 4-х складів ТДС німесулід у вигляді волокон були отримані загальні оптичні зображення свіжих волокнистих структур одразу після приготування, а також SEM-зображення кожного зразка (рис. 3.24).

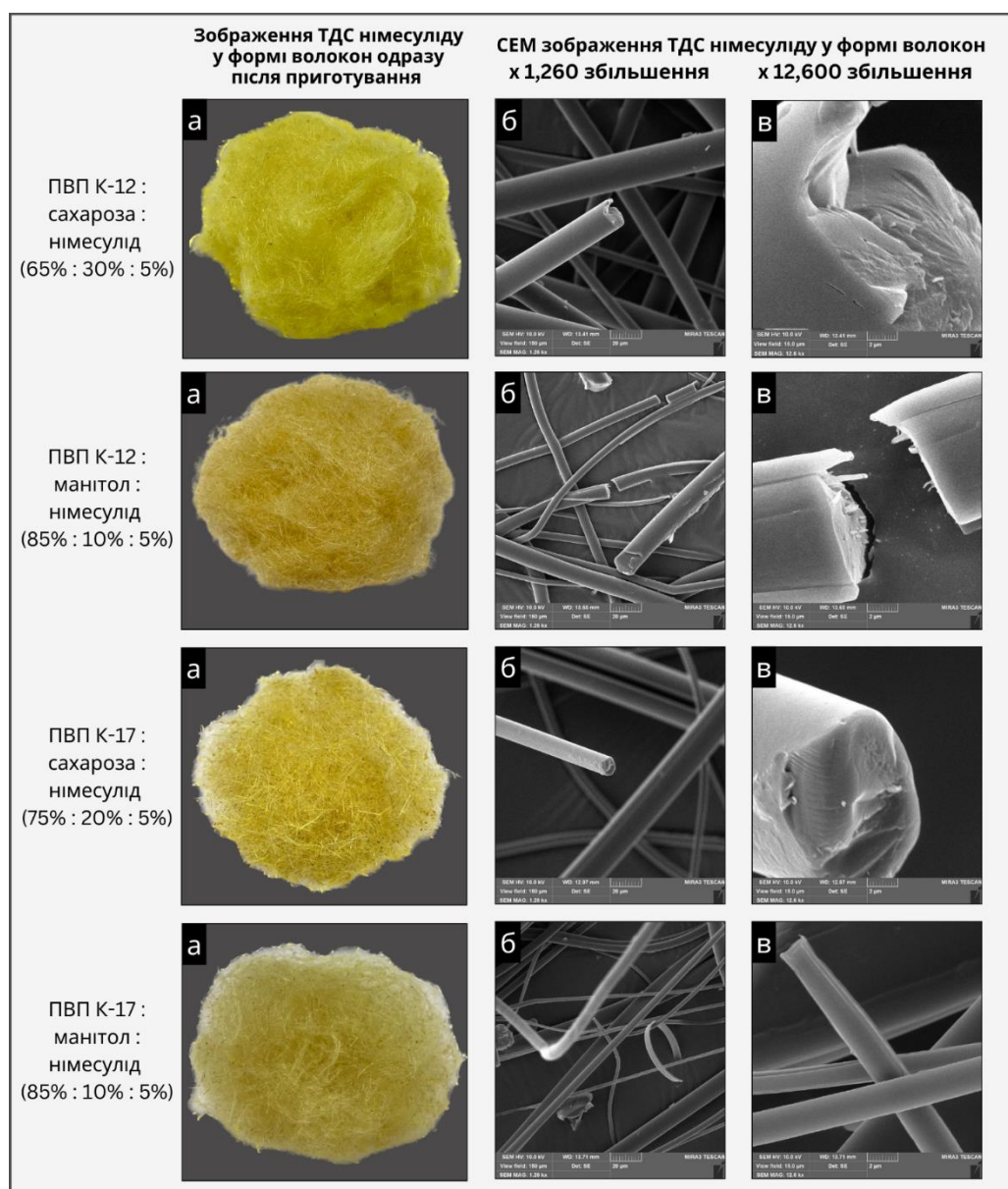


Рисунок 3.24 – Зліва направо: зображення ТДС німесулід у вигляді волокон одразу після приготування (а); SEM-зображення ТДС німесулід у вигляді волокон при збільшенні x1,260 (б) та x12,600 (в)

Встановлено, що волокна зразків досліджуваних відцентрово сформованих ТДС німесулід, представлених на рисунку 3.24, характеризуються різною морфологією. Варто зазначити, що зразок на основі ПВП К-12 та сахарози має найбільш світло-жовтий колір і компактну структуру з щільно переплетеними волокнами. Зразок ТДС, який містить меншу кількість сахарози та інший тип ПВП (ПВП К-17), хоча і має пухку структуру волокон, характеризується меншою щільністю, ніж зразок на основі ПВП К-12 та сахарози, а волокна коротші та темнішого кольору. Натомість зразки, що містять німесулід і манітол, а також різні типи ПВП, характеризуються темнішим кольором, хаотичним переплетенням волокон з різною орієнтацією в просторі. Ці зразки також дещо відрізняються один від одного, що вказує на те, що молекулярна маса ПВП впливає на морфологічні характеристики волокон [181].

Згідно з аналізом SEM-зображень (рис. 3.24 б та в), середній діаметр мікрОВОЛОКОН твердих дисперсних систем німесулід також залежить від вмісту композицій. Встановлено, що найменший діаметр волокон, приблизно $2,0 \pm 0,5$ мкм, має ТДС на основі ПВП К-17, манітолу та німесулід, що власне і підтверджує, чому саме ця композиція характеризується найбільшим коефіцієнтом підвищення розчинності АФІ у воді. Зразок із вмістом ПВП К-12, манітолу та німесулід має більший діаметр волокон, який становить приблизно $10,8 \pm 3,0$ мкм.

Середній діаметр волокон твердих дисперсних систем, що містять сахарозу, але з різними типами ПВП, є більшим порівняно зі зразками, що містять манітол. Так, середній діаметр волокон зразка на основі сахарози та ПВП К-12 становить $16,5 \pm 3,4$ мкм, а ТДС із ПВП К-17 та сахарозою – $19,7 \pm 2,5$ мкм. Середній діаметр волокон цих отриманих твердих дисперсних систем німесулід близький до даних, отриманих в аналогічних дослідженнях з розробки ТДС із іншими АФІ шляхом відцентрового формування волокон з використанням сахарози та комбінації ПВП і сахарози [126, 128].

У даному дослідженні приблизно однаковий діаметр волокон зразків ТДС на основі сахарози корелює з майже однаковим покращенням розчинності АФІ у

воді. Однак, зразок ТДС із вмістом ПВП К-12 і сахарози та зразок на основі ПВП К-17 та сахарози, маючи більший діаметр волокон, сприяли покращенню розчинності німесулід у воді більшою мірою, ніж ТДС на основі ПВП К-12 та манітолу, яка має менший діаметр волокон. Це може бути пов'язано з тим, що волокна зразка ТДС на основі ПВП К-12 та манітолу на зламі значно відрізняються за морфологією від волокон інших досліджуваних зразків ТДС. Волокниста структура цього зразка є неоднорідною, що повністю відповідає визначенню композиційного матеріалу як гетерофазного матеріалу, окремі фази якого виконують специфічні функції. В той же час, волокна інших ТДС на зламі виглядають як матеріали з однорідною поверхневою структурою. Можна припустити, що мікрогетерогенна структура волокна обумовлена особливим характером міжмолекулярних взаємодій між полімером ПВП К-12, манітолом і німесулідом, що призводить до утворення специфічних гетерогенних структур всередині полімерної матриці. У той же час, волокна всіх інших досліджуваних ТДС являють собою композиції, близькі за морфологією зламу до структури, в якій взаємодія між компонентами системи відбувається більш ефективно і призводить до рівномірного розподілу фаз та повного включення АФІ в матрицю полімерного носія і допоміжних речовин. Тому ці зразки, ймовірно, більшою мірою підвищують розчинність німесулід [181].

Таким чином, підтверджено, що склад композицій має суттєвий вплив на зовнішній вигляд та морфологію твердих дисперсних систем німесулід, одержаних методом відцентрового формування волокон.

3.13 Результати досліджень ТДС німесулід методом інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є

Метод FTIR-спектроскопії використаний для виявлення потенційних молекулярних взаємодій між АФІ та носіями, що виникають у результаті формування ТДС. Спектри складових компонентів твердих дисперсних систем німесулід представлено на рисунках 3.25 – 3.29.

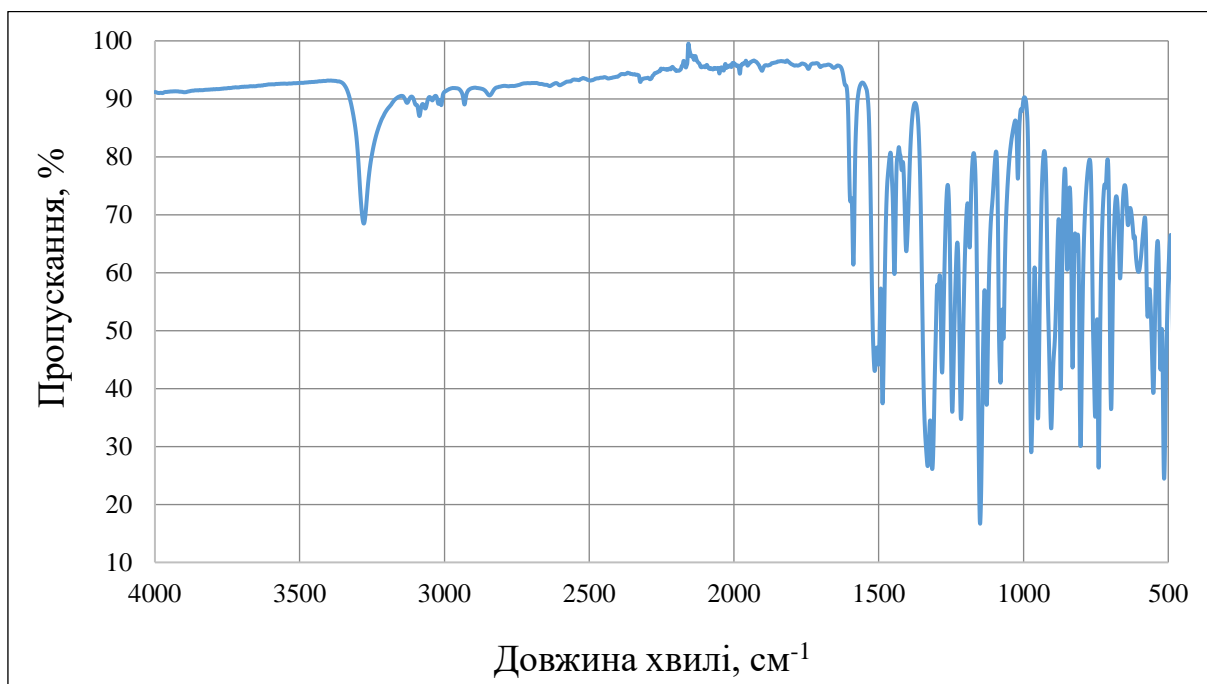


Рисунок 3.25 – FTIR-спектр німесулідю

Згідно графічних даних, представлених на рисунку 3.25, FTIR-спектр чистого німесулідю містить характерні для даного АФІ максимуми поглинання. Перший характерний для німесулідю пік спостерігається при 3285 см^{-1} , який підтверджує наявність у сполуці групи -N-H . На частоті $3100\text{-}3000\text{ см}^{-1}$ присутні смуги поглинання валентних зв'язків ароматичних груп -C-H , з максимумами у 3086 і 3010 см^{-1} . Смуги поглинання аліфатичних груп -C-H лежать у діапазоні $3000\text{-}2750\text{ см}^{-1}$ із максимумами поглинання 2931 та 2846 см^{-1} . Смуга поглинання зв'язків -C=C має максимум на частоті 1589 см^{-1} . Смуги поглинання в інтервалі $1560\text{-}1350\text{ см}^{-1}$ з максимумом поглинання при 1521 см^{-1} вказують на наявність функціональної нітро групи -NO_2 . При 1153 см^{-1} спостерігається пік поглинання групи -S=O . Крім того, помітна характерна смуга коливання зв'язку -S-N у сульфаніламідній групі при 952 см^{-1} . Ці спостереження узгоджуються з даними, що були отримані дослідниками раніше [181, 216].

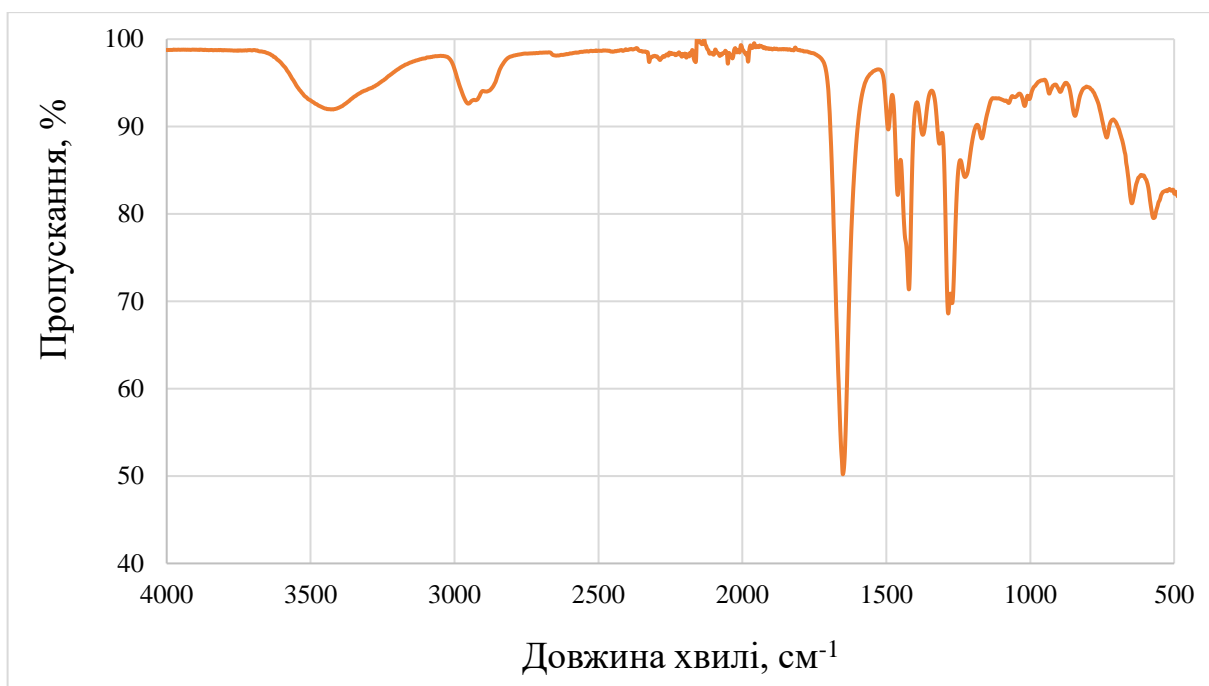


Рисунок 3.26 – FTIR-спектр ПВП К-12

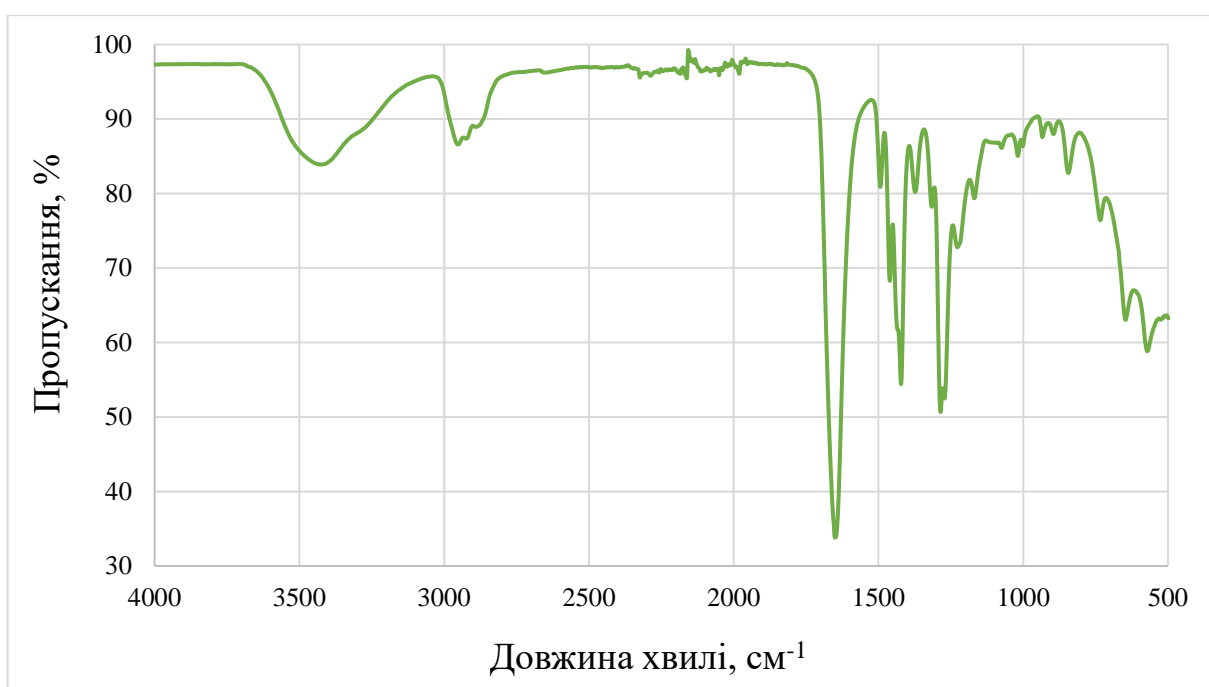


Рисунок 3.27 – FTIR-спектр ПВП К-17

FTIR-спектри ПВП К-12 та ПВП К-17 показують широкую смугу валентних коливань зв'язків –О–Н та мають максимуми поглинання при 3429,3 та 3416,7 cm^{-1} відповідно. В області 3020–2840 cm^{-1} присутні смуги поглинання валентних зв'язків аліфатичних груп –С–Н, з максимумами при 2953,5 cm^{-1} для

ПВП К-12 та $2952,5 \text{ cm}^{-1}$ та ПВП К-17. Смуга поглинання зв'язків $\text{C}=\text{O}$ в групі піролідону має максимум на частоті $1651,3 \text{ cm}^{-1}$ (ПВП К-12) та $1645,6 \text{ cm}^{-1}$ (ПВП К-17). На частоті $1500\text{-}1340 \text{ cm}^{-1}$ спостерігаються деформаційні коливання зв'язків $\text{C}-\text{N}$ з максимумами на $1438,8$ та $1374,1 \text{ cm}^{-1}$ – смуги середньої та середньо-високої інтенсивності. Ці смуги співпадають в обох спектрах полімерів. Коливання зв'язків $\text{C}-\text{N}$ у піролідоновому кільці відображені смугою середньої інтенсивності з максимумами – $1284,9 \text{ cm}^{-1}$ та $1017,9 \text{ cm}^{-1}$ для ПВП К-12 та $1286,1 \text{ cm}^{-1}$ та $1018,5 \text{ cm}^{-1}$ для ПВП К-17 [181, 217].

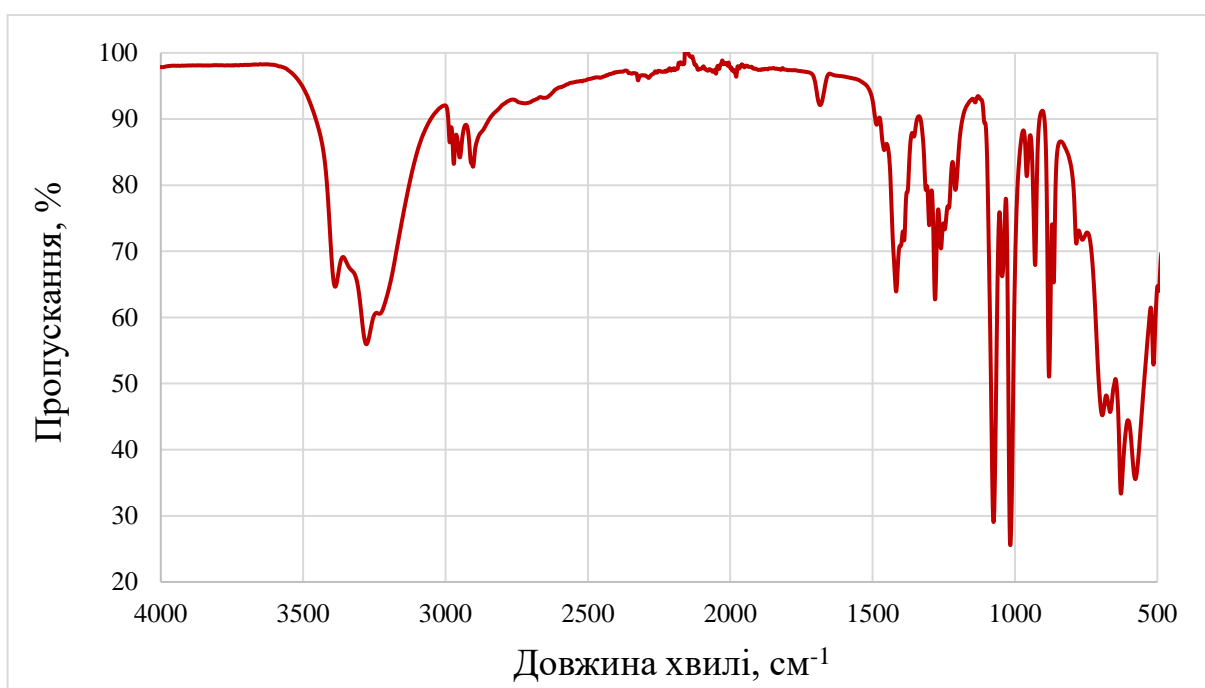


Рисунок 3.28 – FTIR-спектр манітолу

У спектрі манітолу спостерігається розтягнення піків груп $\text{O}-\text{H}$ з максимумами поглинання при $3387,1$ та $3277,9 \text{ cm}^{-1}$, розтягнення $\text{C}-\text{O}$ при $1081,4 \text{ cm}^{-1}$ і розтягнення піків груп $\text{O}-\text{H}$ поза площиною для спирту при $701,8 \text{ cm}^{-1}$. Такі ж дані, були отримані дослідниками раніше [187, 218].

Сахароза має типовий спектр дисахариду з характерними максимумами поглинання у діапазоні $3600\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$, $2950\text{-}2900 \text{ cm}^{-1}$ та $1200\text{-}1000 \text{ cm}^{-1}$, що вказує на присутність у структурі груп $\text{O}-\text{H}$, $\text{C}-\text{H}$ та $\text{C}-\text{O}$ відповідно (рис. 3.29) [181, 219].

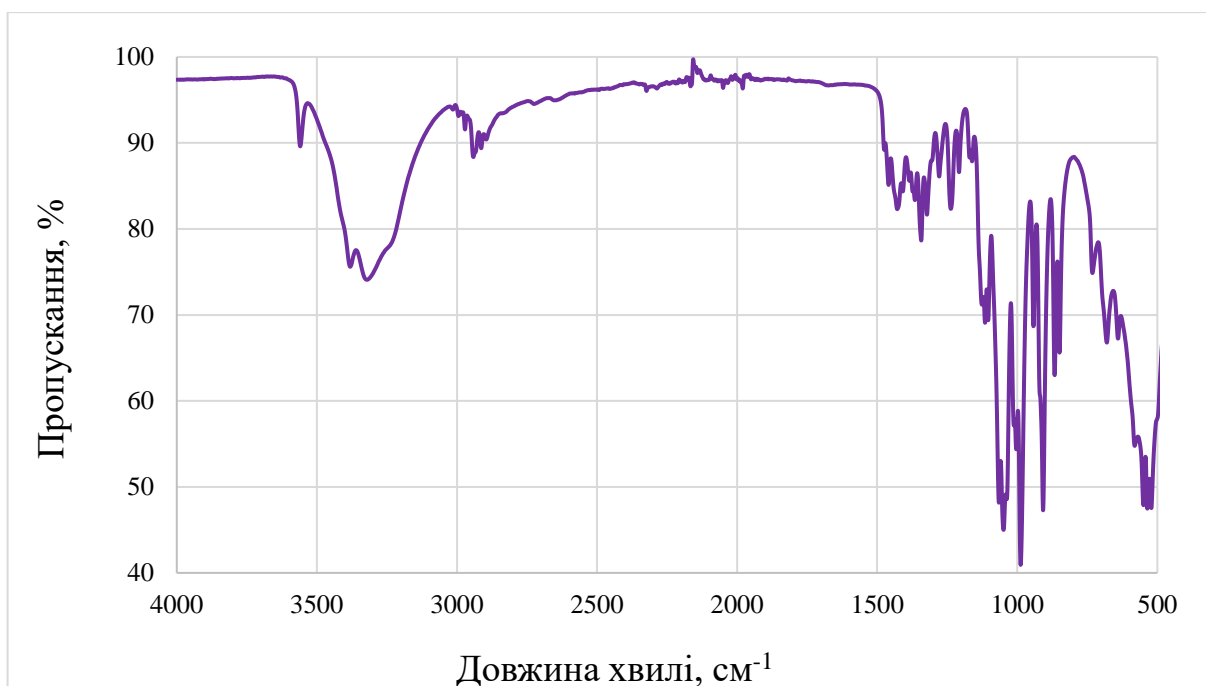


Рисунок 3.29– FTIR-спектр сахарози

FTIR спектри досліджуваних зразків твердих дисперсних систем німесулід, отриманих методом відцентрового формування волокон, наведено на рисунках 3.30 – 3.33.

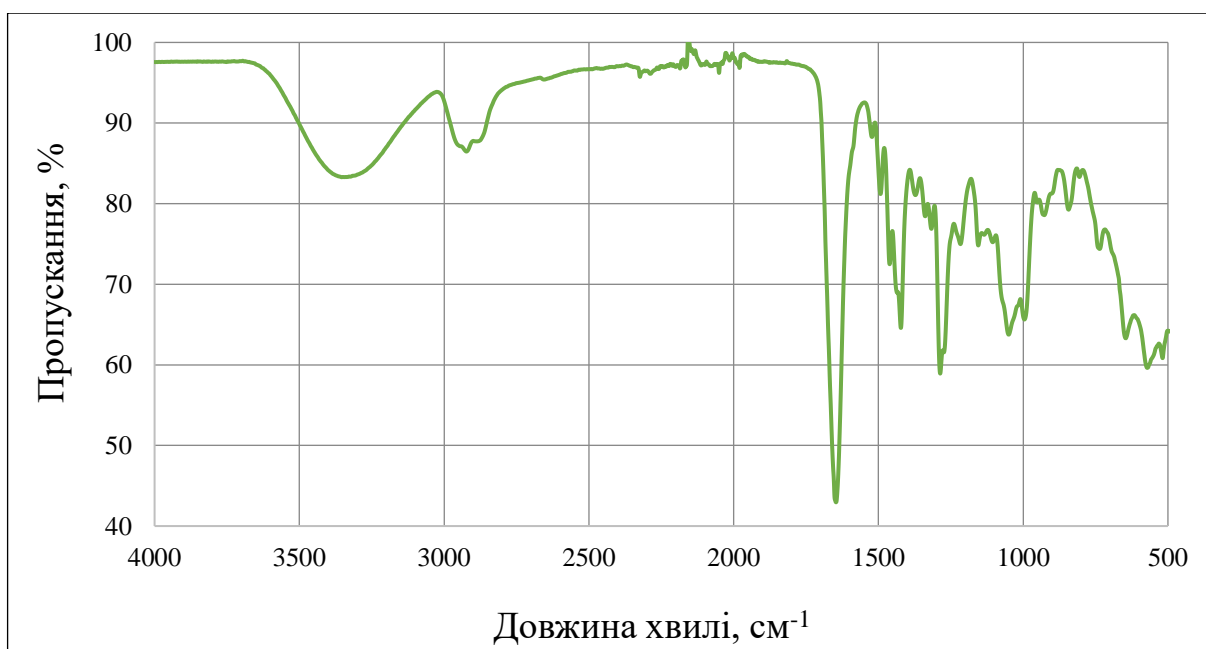


Рисунок 3.30 – FTIR спектр ТДС на основі німесулід: ПВП К-12: сахарози (5%:65%:30%)

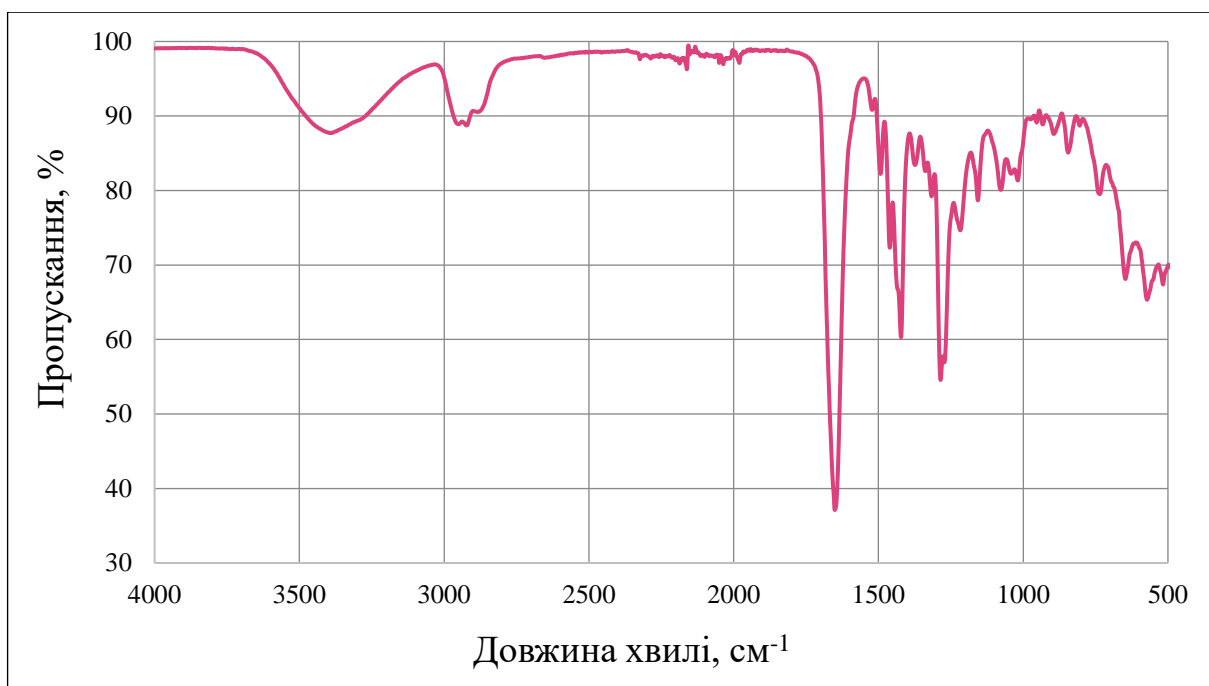


Рисунок 3.31 – FTIR спектр ТДС на основі німесуліді: ПВП К-12: манітолу (5%:85%:10%)

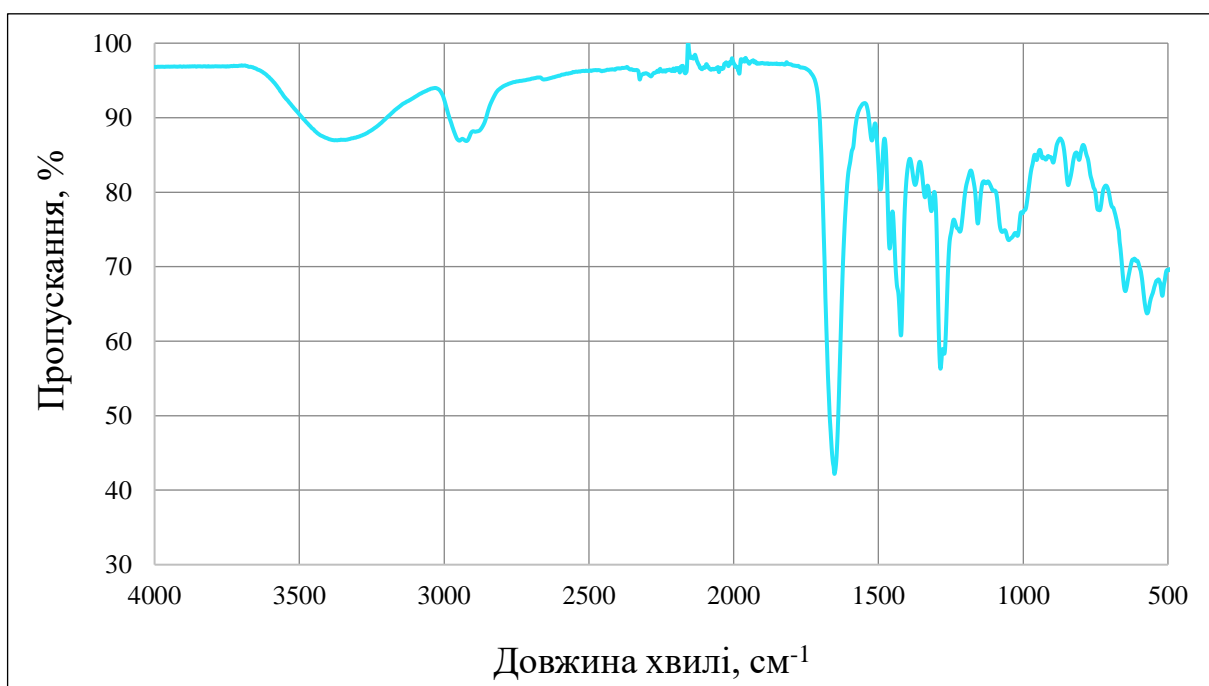


Рисунок 3.32 – FTIR спектр ТДС на основі німесуліді: ПВП К-17: сахарози (5%:75%:20%)

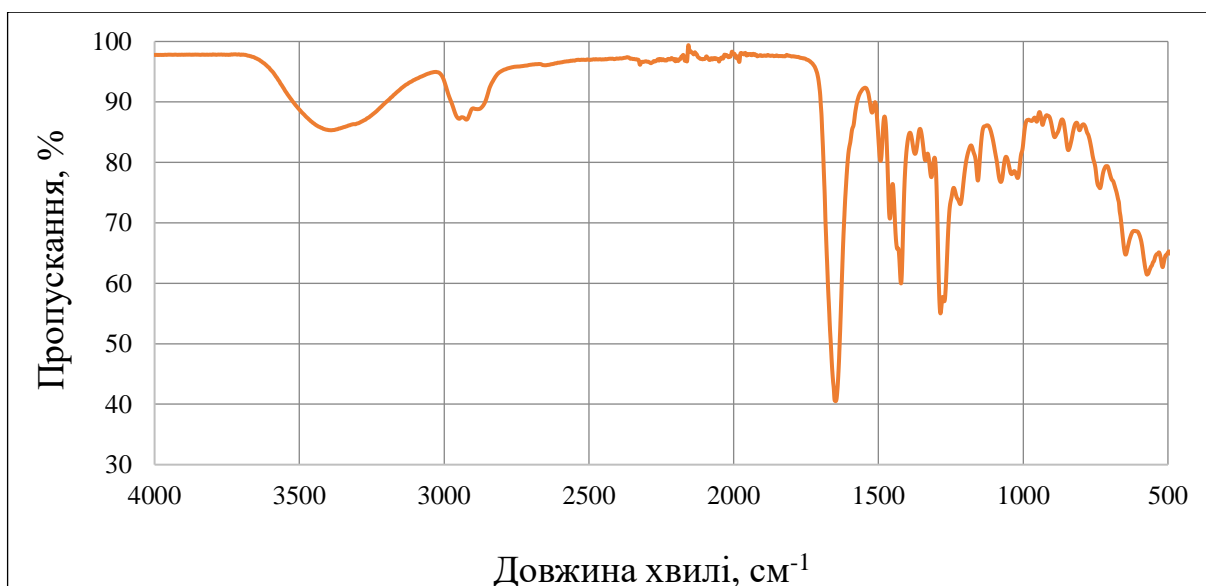


Рисунок 3.33 – FTIR спектр ТДС на основі німесулід: ПВП К-17: манітолу (5%:85%:10%)

Згідно з графічними даними, можна стверджувати, що всі досліджувані зразки ТДС німесулід подібні між собою. Для полегшення відстеження змін АФІ у складі отриманих ТДС порівняно з кристалічним німесулідом у таблиці 3.11 наведено порівняльні результати перевірки наявності характерних максимумів поглинання німесулід у складі ТДС відносно чистого АФІ.

Таблиця 3.13 – Максимуми характеристичних смуг поглинання кристалічного німесулід та у складі твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон

Функціональні групи	Частота максимумів поглинання, cm^{-1}				
	Німесулід	Німесулід: ПВП К-12: сахароза	Німесулід: ПВП К-12: манітол	Німесулід: ПВП К-17: сахароза	Німесулід: ПВП К-17: манітол
–N–H	3285	-	-	-	-
–O–H	-	3383	3381	3376	3400
–C=C ароматичні	1589	-	-	-	-
–NO ₂	1521	1522	1519	1517	1516
–SO ₂ асиметричні	1342	1339	1340	1330	1327
–C–O	1249	1215	1217	1217	1222
–SO ₂ симетричні	1153	1156	1158	1156	1150

Згідно із даними рисунків 3.25-3.33 і таблиці 3.13, можна стверджувати, що характерні піки німесуліді були виявлені в усіх композиціях ТДС, що підтверджує наявність АФІ в досліджуваних зразках. Однак, спостерігалися деякі зміни в інтенсивності та певний зсув максимумів поглинання. Зокрема, варто відзначити ширшу смугу валентних коливань зв'язків -O-H в діапазоні 3500-3000 cm^{-1} у FTIR спектрах ТДС німесуліді порівняно з індивідуальними компонентами системи. Це може свідчити про виникнення взаємодії між АФІ та полімерним носієм. Ймовірно, це відбувається за рахунок виникнення додаткових міжмолекулярних водневих зв'язків між групою -N-H німесуліді та групами -O-H і -C-O в піролідоновому фрагменті ПВП. Крім того, молекули манітолу і сахарози містять вільні гідроксильні групи, які можуть функціонувати як потенційні донори водню для утворення водневих зв'язків з акцепторними центрами водню в молекулі німесуліді [181].

Взаємодія між АФІ та носієм, наприклад, водневий зв'язок, часто вважається вирішальною для отримання високоякісних твердих дисперсних систем з прийнятною стабільністю і поліпшеними характеристиками розчинності АФІ. Підвищена гідрофільність, спричинена водневим зв'язком, покращує змочуваність АФІ, дозволяючи йому більш ефективно взаємодіяти з молекулами води або іншими розчинниками. Крім того, водневі зв'язки зазвичай відповідають за стабілізацію АФІ в аморфному стані, запобігаючи кристалізації, яка зазвичай знижує розчинність. Ймовірно, що міцніші водневі зв'язки між АФІ та полімером можуть призвести до збільшення часу релаксації (зменшення молекулярної рухливості) і, як наслідок, до більшої стійкості АФІ до кристалізації [181, 220]. Таким чином, ймовірно, що водневі зв'язки випадку стабілізують аморфну форму німесуліді у ТДС і значно покращують фармакокінетичні властивості АФІ.

3.14 Результати досліджень ТДС німесуліді методом диференціальної скануючої калориметрії

Термічний аналіз, виконаний за допомогою методу диференціальної скануючої калориметрії, дає інформацію про процеси плавлення, кристалізації, розкладання або зміни кристалічної фази матеріалу внаслідок впливу теплової енергії. Цей метод використаний для відстеження змін у термічних характеристиках отриманих твердих дисперсних систем по відношенню до окремих компонентів композицій. ДСК термограми складових компонентів ТДС представлено на рисунку 3.34.

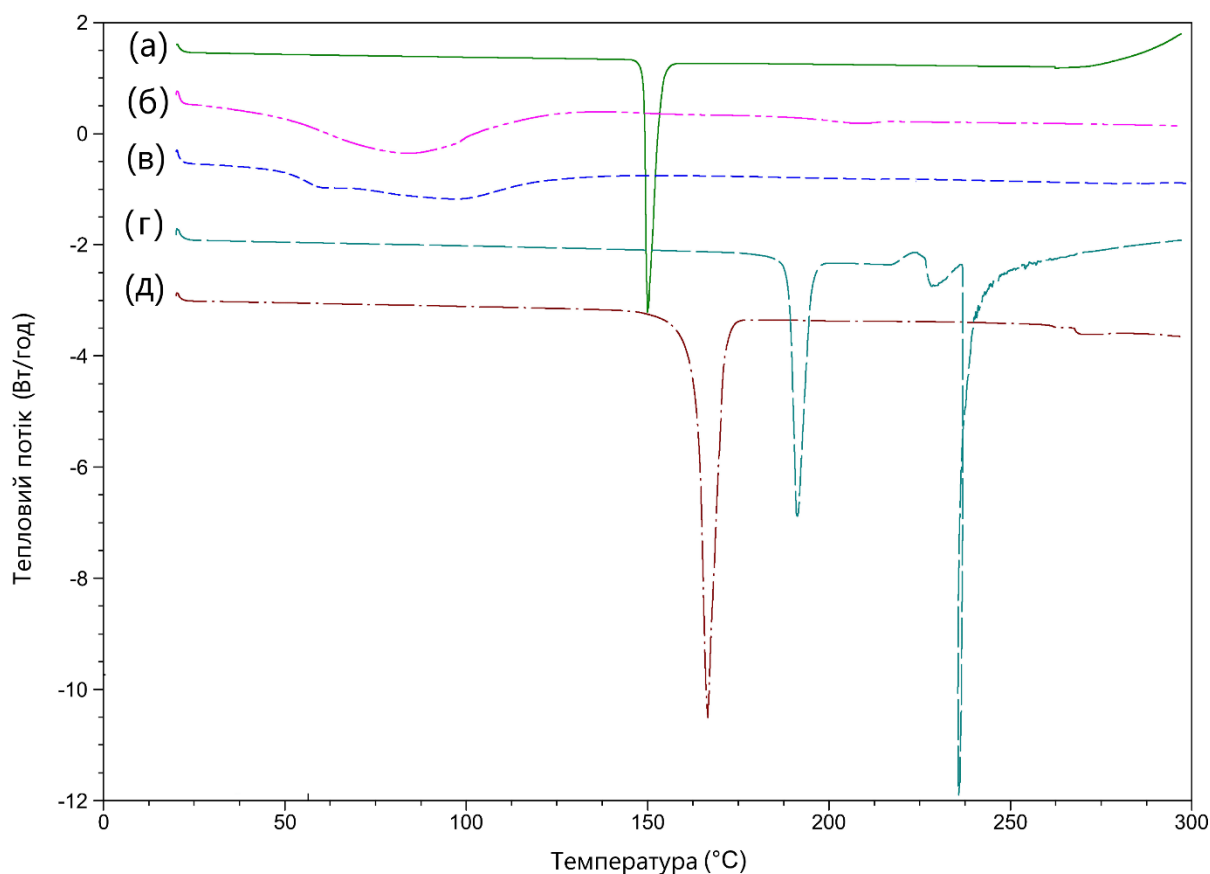


Рисунок 3.34 – ДСК-термограми: а) німесуліді; б) ПВП К-17; в) ПВП К-12; г) сахарози; д) манітолу

На термограмі ДСК німесуліді спостерігається гострий ендотермічний пік при 150 °С, що відповідає температурі плавлення сполуки в кристалічному

стані [221]. У зразках полівінілпіролідону помічені широкі ендотерми в діапазоні від 50 до 100 °С для ПВП К-12 та від 80 до 140 °С для ПВП К-17, можливо, через наявність залишкової вологи у полімерах [222]. На ДСК-термограмі манітолу спостерігається один гострий ендотермічний пік плавлення при 166,4 °С, про який повідомляється у літературних даних [223]. На термограмі сахарози наявні два ендотермічні піки з максимальними значеннями 191,3 °С та 232,9 °С відповідно, які відповідають температурі плавлення та деградації речовини [181].

На рисунку 3.35 представлено ДСК-термограми досліджуваних зразків твердих дисперсних систем німесулід, отриманих методом відцентрового формування волокон.

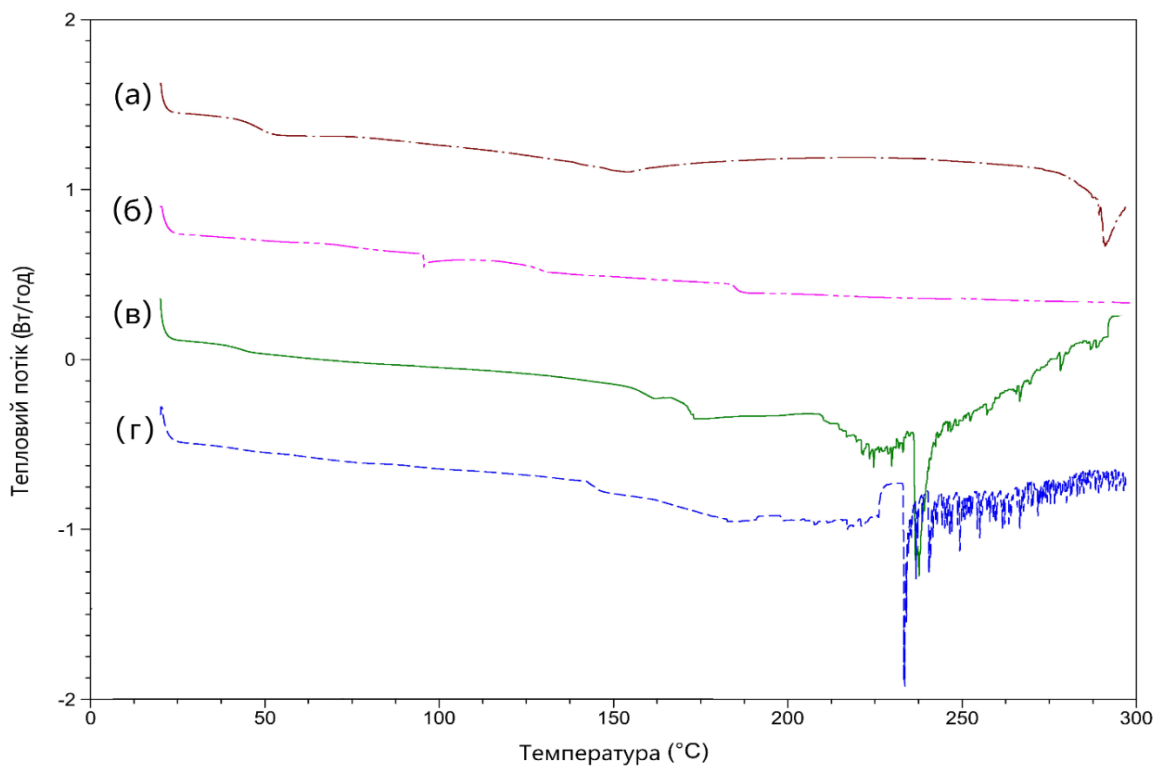


Рисунок 3.35 – ДСК-термограми зразків твердих дисперсних систем німесулід з наступним складом:

- а) німесулід: ПВП К-12: манітол (5%:85%:10%);
- б) німесулід: ПВП К-17: манітол (5%:85%:10%);
- в) німесулід: ПВП К-12: сахароза (5%:65%:30%);
- г) німесулід: ПВП К-17: сахароза (5%:75%:20%).

Згідно із результатами диференціальної скануючої калориметрії, наведених на рисунку 3.35, можемо відзначити, що ендотермічний пік німесулід у всіх досліджуваних твердих дисперсних системах, що свідчить про утворення аморфного композиту та молекулярне диспергування німесулід у матриці носіїв зі зміною стану АФІ з кристалічного на аморфний [181].

При цьому у обох твердих дисперсних системах на основі сахарози, відсутній ендотермічний пік плавлення при 190°C , що може свідчити про включення даної сполуки у полімерну матрицю полівінілпіролідону. Однак, ймовірно, що якась частина сахарози залишалася кристалічною, оскільки спостерігаються чіткі ендотерми плавлення після 230°C , що вказує на деградацію залишків сахарози. Схожі результати були отримані при розробці волокнистих твердих дисперсних систем ібупрофену на основі ПВП К-30 та сахарози [146].

3.15 Результати досліджень ТДС німесулід у з використанням рентгеноструктурного аналізу

Метод порошкового рентгеноструктурного аналізу є важливим для визначення як кристалічних, так і аморфних фаз досліджуваних зразків. Рентгенограми компонентів твердих дисперсних систем німесулід наведено на рисунку 3.36.

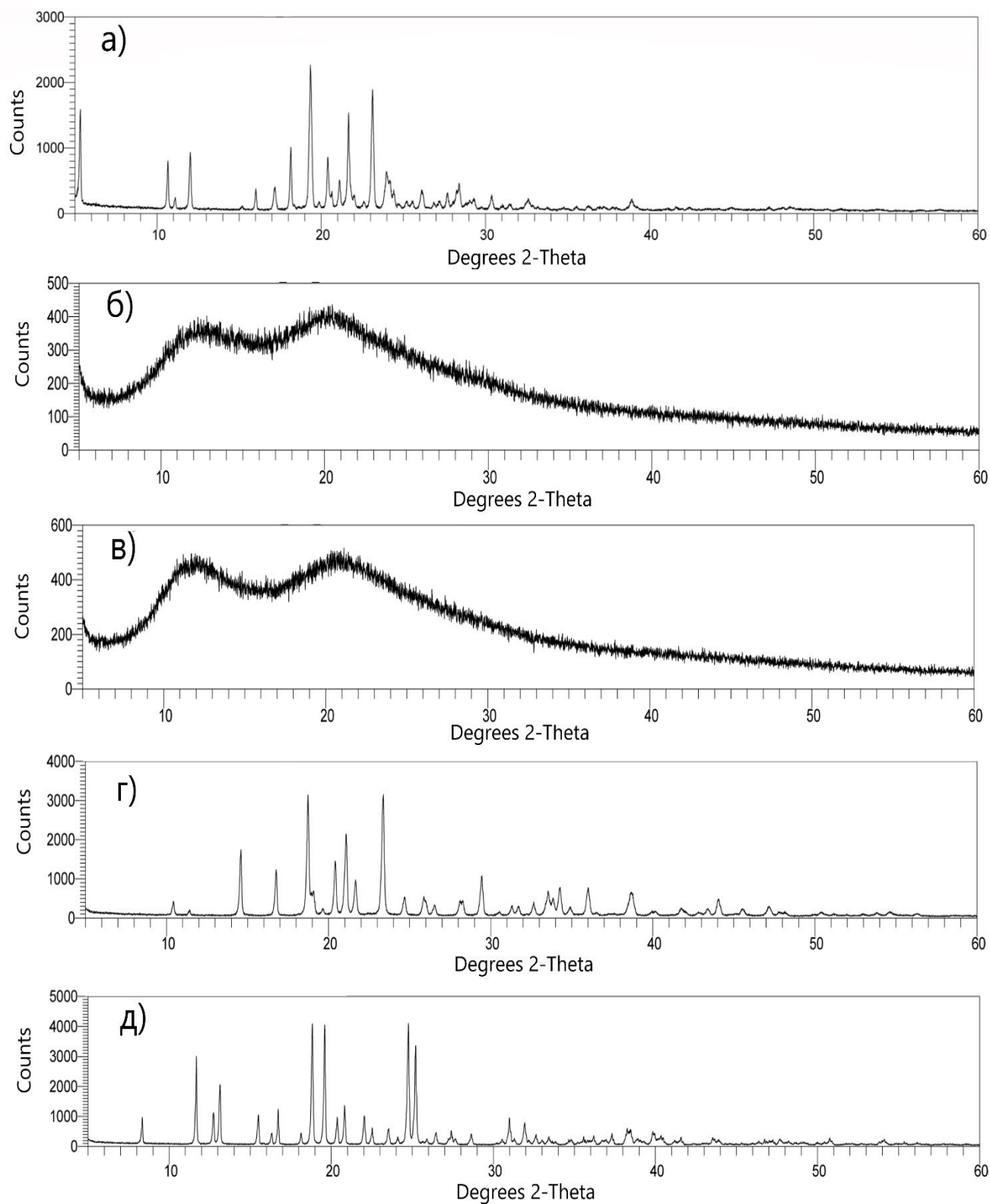


Рисунок 3.36 – Рентгенограми зразків компонентів досліджуваних твердих дисперсних систем: а) німесулід; б) ПВП К-12; в) ПВП К-17; г) манітолу; д) сахарози

Згідно графічних даних, представлених на рисунку 3.36, рентгенограми німесулід, сахарози та манітолу характеризуються чіткими та інтенсивними піками. На рентгенограмі німесуліді різкі дифракційні піки з високою інтенсивністю наявні приблизно при $2\theta = 10,7^\circ, 12,0^\circ, 17,2^\circ, 18,1^\circ, 19,3^\circ, 21,6^\circ$ та $23,1^\circ$ [224].

На рентгенограмі манітолу також виявлені чіткі піки, що з'являються при $10,4^\circ, 14,6^\circ, 18,8^\circ, 20,4^\circ, 20,9^\circ, 23,4^\circ, 28,3^\circ, 29,5^\circ, 33,6^\circ, 36,1^\circ$ та $38,7^\circ$, а на рентгенограмі сахарози – при $11,7^\circ, 13,1^\circ, 15,5^\circ, 18,8^\circ, 19,6^\circ, 20,8^\circ, 22,1^\circ, 24,8^\circ, 25,2^\circ, 30,9^\circ$ та $31,9^\circ$ [225, 226]. Отримані результати підтверджують те, що ці речовини мають кристалічну природу. Натомість на рентгенограмах полівінілпіролідону двох різних молекулярних мас не має значних чітких дифракційних піків, що вказує на аморфну природу цих полімерів [228].

Рентгенограми твердих дисперсних систем німесулід, отриманих методом відцентрового формування волокон, наведено на рисунку 3.37.

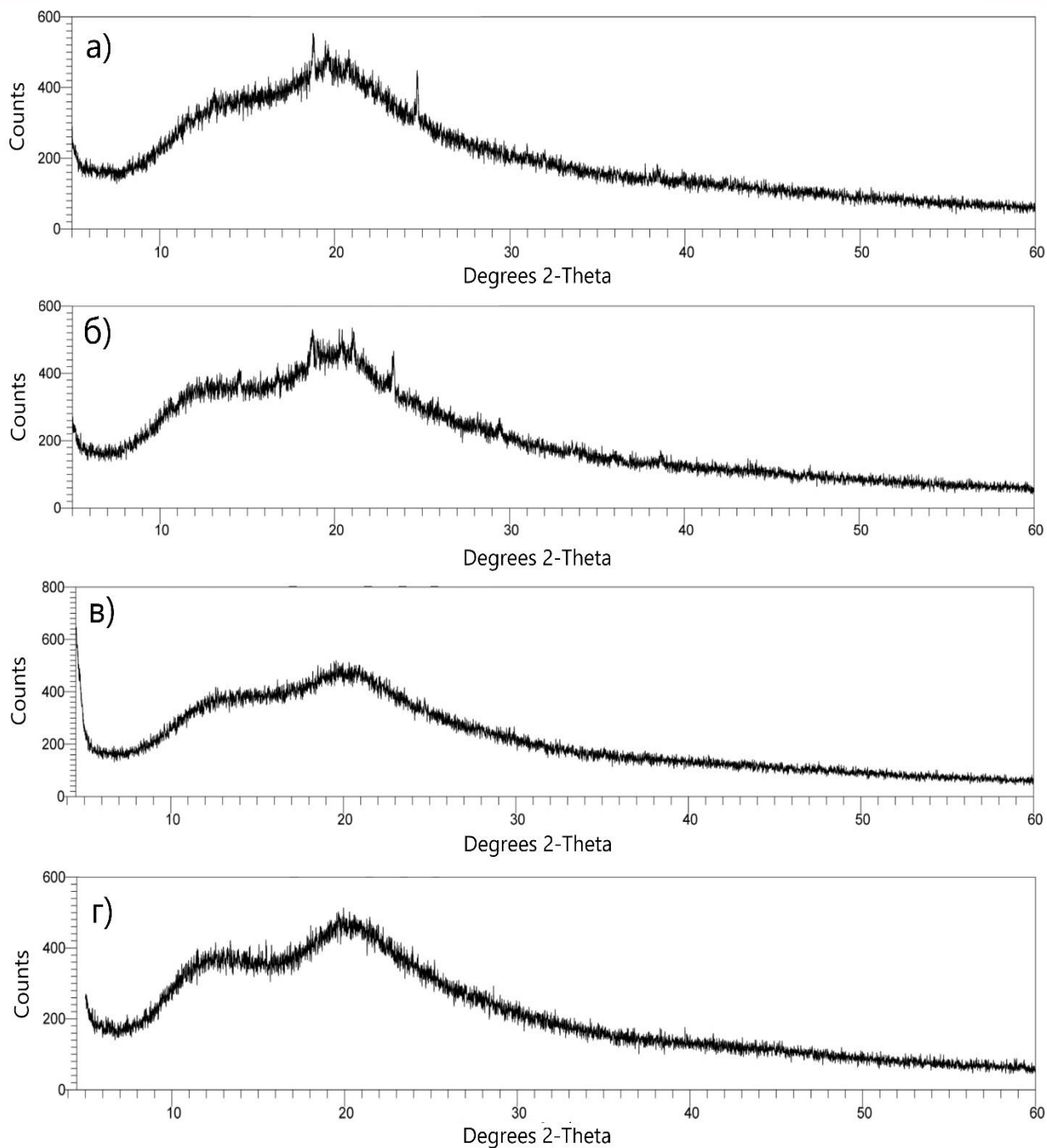


Рисунок 3.37 – Рентгенограми зразків твердих дисперсних систем німесулідів з наступним складом:

а) німесулід: ПВП К-12: сахароза (5%:65%:30%);

б) німесулід: ПВП К-12: манітол (5%:85%:10%);

в) німесулід: ПВП К-17: сахароза (5%:75%:20%);

г) німесулід: ПВП К-17: манітол (5%:85%:10%).

Встановлено, що на рентгенограмах твердих дисперсних систем німесулід у відзначаються відносно широкі «галоподібні» дифракційні піки, що вказують на частковий ближній порядок у структурі досліджуваних систем. Це свідчить про включення німесулід у полімерну матрицю носіїв та/або перехід з кристалічного стану в аморфний [143, 181].

Варто відзначити, що на рентгенограмі ТДС на основі ПВП К-12 та сахарози спостерігається декілька чітких піків з підвищеною інтенсивністю при $18,7^\circ$ та $25,1^\circ$, що ймовірно належать сахарозі, адже у цій системі її наявна найбільша кількість (30%). Також на рентгенограмі ТДС на основі ПВП К-12 та манітолу спостерігається декілька піків з трохи вищою інтенсивністю при $18,6^\circ$, $21,0^\circ$ та $23,4^\circ$, які характерні для манітолу. Однак, все ж загалом рентгенограми цих твердих дисперсних систем мають дифракційну картину, характерну для аморфних сполук. Рентгенограми ТДС німесулід на основі ПВП К-17 з додаванням як і манітолу, так і сахарози не мають чітких виражених піків, характерних для кристалічних речовин, що у складі композиції. Отже можемо стверджувати, що відбулося рівномірне диспергування кристалічних сполук у полімерній аморфній матриці полівінілпіролідону К-17 [181].

Припускається, що ПВП відіграє ключову роль в індукції аморфізації німесулід у ТДС. У науковій літературі також повідомляється, що ПВП ефективно стабілізує аморфну форму німесулід, значно подовжуючи період напіврозпаду [228]. Крім того, як видно з графічних даних на рисунку 3.37, у нашому випадку ПВП з більшою молекулярною масою, а саме ПВП К-17, виявився більш ефективним в індукуванні аморфізації АФІ та обох допоміжних речовин, таких як манітол і сахароза. Подібне твердження також відображено в роботі інших авторів [229], які повідомили, що в ТДС з модельним препаратом МК-0591 на основі ПВП ступінь інгібування кристалізації АФІ зростає зі збільшенням молекулярної маси ПВП. Крім того, можливо, що утворення водневих зв'язків між ПВП, німесулідом і манітолом або сахарозою, що було підтверджено методом FTIR-спектроскопії, сприяє збереженню аморфного стану АФІ в утворених твердих дисперсних системах.

3.16 Фармако-технологічні показники твердих дисперсних систем німесулід

Результати досліджень фармако-технологічних показників зразків чотирьох відцентрово сформованих полімерних твердих дисперсних систем німесулід наведено у таблиці 3.14.

Таблиця 3.14 – Результати досліджень фармако-технологічних показників відцентрово сформованих ТДС німесулід

Показники, які вивчали	Показники			
	ТДС німесулід: ПВП К-12: манітол (5%:85%:10%)	ТДС німесулід: ПВП К-17: сахароза (5%:75%:20%)	ТДС німесулід: ПВП К-17: манітол (5%:85%:10%)	ТДС німесулід: ПВП К-12: сахароза (5%:65%:30%)
Втрата в масі при висушуванні (вологість), %	3,2±0,4	2,9±0,5	2,8±0,2	3,6±0,4
Насипний об'єм, V_0 , мл	196±2	176±2	174±3	263±2
Насипний об'єм після усадки, V_{10} , мл	192±2	174±1	168±2	257±2
Насипний об'єм після усадки, V_{500} , мл	186±2	166±2	162±1	221±2
Насипний об'єм після усадки, V_{1250} , мл	184±2	164±2	160±2	219±1
Насипна густина, $\rho_{(bulk)}$, г/мл	0,510±0,005	0,568±0,006	0,576±0,008	0,380±0,003
Насипна густина після усадки, $\rho_{(tapped)}$ (V_{1250}), г/мл	0,544±0,006	0,610±0,007	0,625±0,008	0,457±0,002
Показник стисливості, %	6±1	7±1	8±2	17±1
Коефіцієнт Гауснера	1,07±0,01	1,07±0,02	1,09±0,02	1,20±0,01
Текучість за коефіцієнтом Гауснера [230]	Дуже хороша (відмінна)	Дуже хороша (відмінна)	Дуже хороша (відмінна)	Задовільна

Встановлено, що композиційний склад також впливає на фармако-технологічні характеристики отриманих ТДС німесуліді. Варіювання типу полімеру (ПВП К-12 або ПВП К-17) та допоміжної речовини, манітолу або сахарози, призводить до змін у показниках вологості, насипного об'єму, густини та плинності отриманих порошкоподібних матеріалів.

Зразки з ПВП К-17, незалежно від допоміжної речовини у складі, характеризуються нижчими показниками вологості та вищими значеннями насипної густини, що може свідчити про їх кращу стабільність та технологічність. Використання манітолу у складі ТДС позитивно впливає на текучість отриманих порошків.

Найменшим насипним об'ємом до і після усадки характеризується ТДС на основі ПВП К-17 з манітолом. Ймовірно, що цей склад може забезпечити кращу компактність та щільність ТДС. Також використання манітолу у складі ТДС значно покращує плинність отриманого порошку, що підтверджується значеннями показника стисливості та коефіцієнта Гауснера.

Отже, підсумовуючи вищенаведену інформацію, можна стверджувати, що оптимальним складом ТДС, який забезпечує найкращі показники вологості, насипного об'єму, густини та плинності, є комбінація ПВП К-17 з манітолом. Ця ТДС може бути рекомендована для подальшої розробки високорозчинних лікарських форм німесуліді. При створенні ЛЗ на основі даної ТДС у формі порошку можна уникнути потреби в додаванні допоміжних речовин до складу лікарських засобів, що робить виробництво економічно вигідним та легким.

3.17 Дослідження та порівняння протизапальних властивостей німесуліді і твердих дисперсних систем на його основі

Протизапальну активність німесуліді та твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон, оцінювали за допомогою аналізу інгібування ферменту ЦОГ-2. На підставі отриманих

результатів було проведено оцінку збереження або зміни фармакологічної активності німесулід у складі сформованих ТДС.

Враховуючи те, що ТДС німесулід на основі ПВП К-17 та манітолу характеризується найкращим показником коефіцієнта підвищення розчинності німесулід у воді, має найменший діаметр волокон та відмінні фармако-технологічні показники, то ця система була обрана для дослідження вивчення інгібування ферменту ЦОГ-2. А також, зважаючи на те, що відцентрово сформована ТДС німесулід на основі ПВП К-17 та сахарози має найкращі показники розчинення АФІ у буферному середовищі з рН=6,8, то цю систему також обрано для даного дослідження.

На основі експериментальних даних для розчинів німесулід та відцентрово сформованих твердих дисперсних систем у кінцевих концентраціях 10, 25 та 50 мкМ (за німесулідом) побудовано графік залежності відсотка інгібування ЦОГ-2 від концентрації досліджуваного зразка (рис. 3.38).

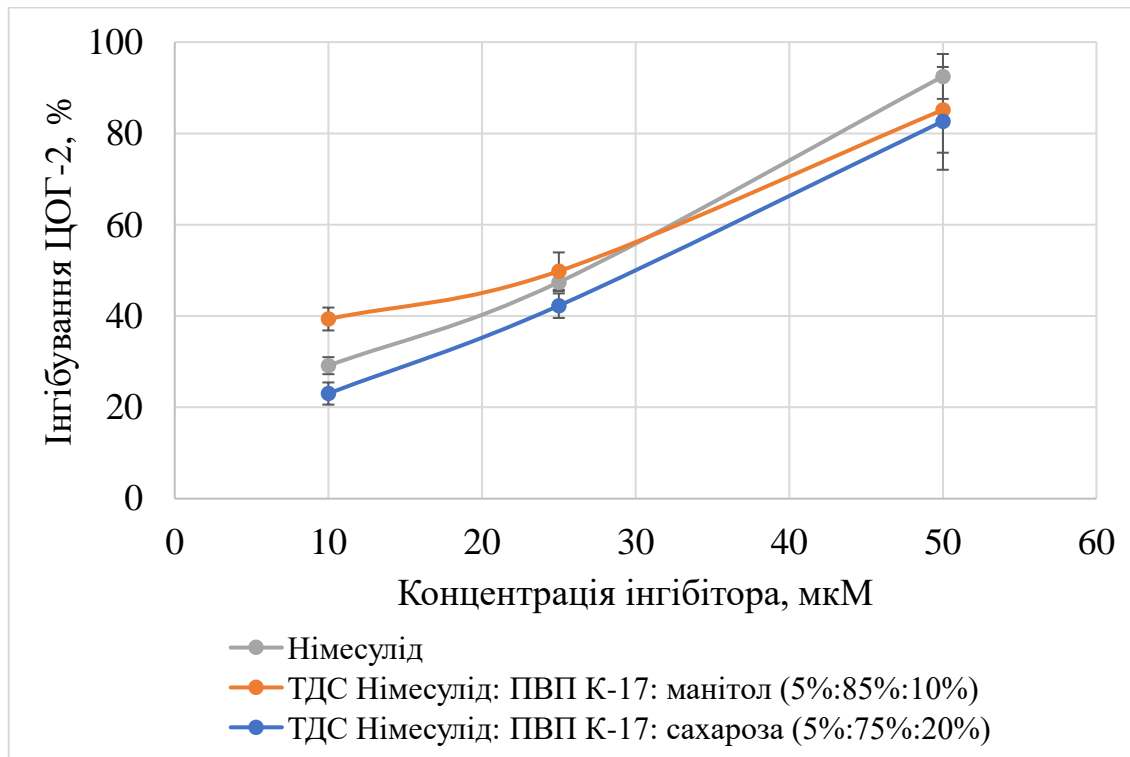


Рисунок 3.38 – Графік залежності відсотка інгібування ферменту ЦОГ-2 від концентрації німесулід та ТДС на його основі у кінцевих концентраціях 10, 25 та 50 мкМ

Встановлено, що спостерігається дозозалежне інгібування ферменту ЦОГ-2 як німесулідом, так і твердими дисперсними системами, отриманими методом відцентрового формування волокон. На основі отриманих графічних даних було розраховано значення концентрації, яка необхідна для зниження каталітичної активності ферменту на 50% порівняно з його нативним станом (IC_{50}). Результати порівняння значень IC_{50} для німесуліду та досліджуваних зразків твердих дисперсних систем представлено на рисунку 3.39.

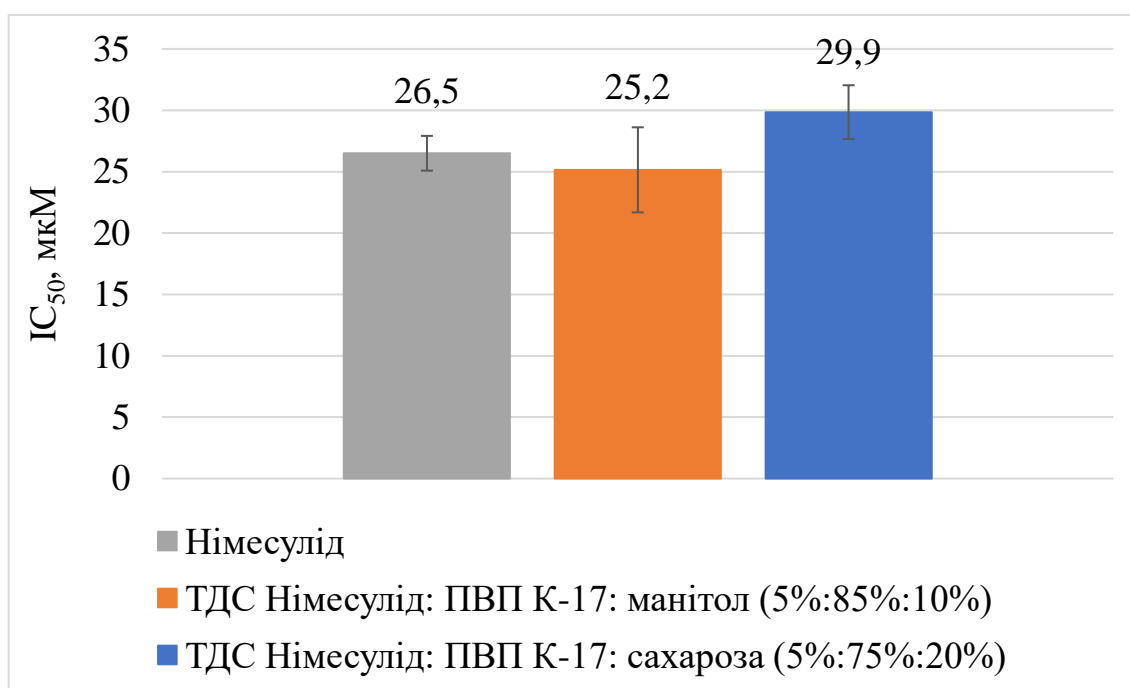


Рисунок 3.39 – Графік порівняння значення концентрацій, за яких досягається 50% інгібування ЦОГ-2 (IC_{50}), для німесуліду та відповідних твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон

Встановлено, що обрані зразки відцентрово сформованих твердих дисперсних систем з німесулідом мають виражену інгібуючу активність щодо ферменту циклооксигенази-2 приблизно на однаковому рівні із АФІ. Це свідчить про збереження фармакологічної активності німесуліду після його включення до полімерної матриці у складі ТДС, а також підтверджує хімічну та біологічну стабільність німесуліду у сформованих композиціях. Нижче значення IC_{50} для

ТДС із манітолом та ПВП К-17 порівняно з німесулідом як індивідуальною речовиною, ймовірно, є наслідком підвищеної розчинності АФІ у складі цієї ТДС, що сприяє ефективнішому зв'язуванню з ЦОГ-2. Натомість, у випадку ТДС на основі ПВП К-17 та сахарози значення IC_{50} є дещо вищим, ніж чистого АФІ. Причинами цього, ймовірно, можуть бути специфічні фізико-хімічні взаємодії між молекулами АФІ та сахарози, що незначною мірою, проте впливає на доступність німесулідів для зв'язування з ЦОГ-2.

Отже, тверда дисперсна система німесулідів на основі полівінілпіролідону К-17 та манітолу, отримана методом відцентрового формування волокон, не тільки зберігає інгібуючий ефект щодо ЦОГ-2, але й характеризується певним покращенням цієї активності у порівнянні із чистим німесулідом. Це підтверджує ефективність застосування методу відцентрового формування волокон для розширення технологічної бази створення нових високорозчинних лікарських форм німесулідів.

Висновки до розділу 3

1. Розроблено та валідовано спектрофотометричну методику кількісного визначення німесулідів у складі твердих дисперсних систем. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність ($R^2=0,999$), прецизійність, специфічність та робастність досліджуваної системи запропонована методика валідна.

2. Вивчено вплив ПВП різної молекулярної маси на фазову розчинність німесулідів, розраховано константи стійкості комплексів та константи дисоціації, значення яких свідчать про сприятливі умови утворення комплексів з ПВП. Встановлено, що максимальне значення підвищення фазової розчинності німесулідів у воді спостерігається в системі з ПВП К-25 – у 5,27 рази.

3. Визначено термодинамічні характеристики систем німесулідів із фармацевтично прийнятним полімерним носієм ПВП. Встановлено, що процес утворення комплексів АФІ з полімером є термодинамічно сприятливим і

екзотермічним та ймовірно, відбувається внаслідок руйнування водної сольватної оболонки молекул.

4. Розроблено лабораторну технологію високорозчинних твердих дисперсних систем німесулідну на основі полівінілпіролідону з сахарозою та манітолом за допомогою методу відцентрового формування волокон, яка відповідає принципам «зеленої» хімії. Встановлено, що у складі полімерних ТДС, отриманих методом відцентрового формування волокон, розчинність німесулідну у воді вища більше ніж у 3-5 разів порівняно з розчинністю німесулідну як індивідуальної речовини.

5. Розроблено ТДС німесулідну методом розпилювального сушіння із використанням комбінацій фармацевтично прийнятних полімерних носіїв (ПВП різної молекулярної маси, ГПЦ, ГПМЦ), поверхнево-активної речовини твіну-80 та екологічно безпечного розчинника. Встановлено, що розчинність німесулідну у воді у складі ТДС на основі композицій ПВП К-12 та твіну-80 є більшою у 10,54 разів, ніж чистого АФІ, тоді як у складі ТДС із ГПМЦ та твіном-80 цей показник є вищим у 28,12 разів.

6. Розроблено ТДС німесулідну методом випаровування розчинника на основі полімерів та ПАР із використанням води у якості розчинника. Встановлено, що розчинність німесулідну у воді у складі ТДС на основі ГПМЦ та твіну-80 зростає у 10,14 разів, у той час як при використанні тільки ГПМЦ у складі системи розчинність АФІ покращується у 15,21 разів.

7. Досліджено кінетику розчинення німесулідну із ТДС, отриманих методами відцентрового формування волокон, розпилювального сушіння та випаровування розчинника у модельних буферних середовищах з використанням тесту «Розчинення» у порівнянні із оригінальним лікарським засобом Аулін», гранули для приготування оральної суспензії 100 мг/2г. Доведено, що усі розроблені ТДС характеризуються кращим ступенем розчинення АФІ у всіх досліджуваних буферних системах у порівнянні із оригінальним референтним препаратом.

8. Доведено, що у складі відцентрово сформованих ТДС ступінь кристалічності німесуліді знижується, а взаємодія АФІ з ПВП та допоміжними речовинами (манітол та сахароза) відбувається за рахунок водневих зв'язків, які стабілізують аморфний стан німесуліді у складі систем, що підтверджено методами FTIR, DSC та PXRD.

9. Встановлено, що діаметр відцентрово сформованих ТДС німесуліді у формі волокон на основі ПВП різної молекулярної маси і манітолу знаходиться в діапазоні від 2,0 до 10 мкм, залежно від використовуваного типу ПВП, а діаметр волокнистих ТДС німесуліді на основі сахарози, ПВП К-12 і ПВП К-17 знаходиться в межах 16-20 мкм.

10. Доведено, що чотири зразки відцентрово сформованих твердих дисперсних систем німесуліді із різним складом характеризуються оптимальними фармако-технологічними показниками, що вказує на можливість розробки лікарських засобів на їхній основі у формі порошку без потреби у додаванні до складу допоміжних речовин.

11. Встановлено, що тверді дисперсні системи німесуліді, отримані методом відцентрового формування волокон, мають інгібуючу активність щодо ферменту ЦОГ-2, подібну до дії чистого німесуліді, з незначними варіаціями в значеннях IC_{50} . Зокрема, для ТДС на основі ПВП К-17 та манітолу IC_{50} складає $25,2 \pm 3,5$ мкМ, що є трохи нижчим за значення для чистого німесуліді ($26,5 \pm 1,4$ мкМ), тоді як для ТДС на основі ПВП К-17 та сахарози значення IC_{50} становить $29,9 \pm 2,2$ мкМ. Це вказує на збереження фармакологічної активності німесуліді у складі ТДС, отриманих методом відцентрового формування волокон та підтверджує хімічну й біологічну стабільність АФІ у сформованих композиціях.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях: [108, 172, 173, 176, 181-183, 198-201, 210, 211, 215].

4 РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ВІДЦЕНТРОВО СФОРМОВАНОЇ ТВЕРДОЇ ДИСПЕРСНОЇ СИСТЕМИ НІМЕСУЛІДУ

4.1 Опис та фармацевтична розробка лікарського засобу

Оскільки тверда дисперсна система німесулідну, отримана на основі полівінілпіролідону К-17 і манітолу методом відцентрового формування волокон, характеризується високою розчинністю та оптимальними фармако-технологічними властивостями, зокрема гарною сипкістю, однорідністю й відмінною текучістю, доцільним є розроблення лікарського засобу у формі порошку. Зважаючи на належні технологічні параметри ТДС, можливе виготовлення лікарського засобу на основі цієї ТДС у формі порошку без необхідності додавання до складу допоміжних речовин. Технологічний процес буде простим і економічно вигідним, а отриманий кінцевий продукт буде зручним у використанні та забезпечуватиме швидкий терапевтичний ефект.

Порошки – тверда лікарська форма, що складається з однієї або декількох діючих та допоміжних речовин, призначена для внутрішнього або зовнішнього застосування, що володіє гарною сипкістю. Порошки відносяться до числа лікарських форм, які почали застосовуватися близько 3000 років до н.е., однак не втратили своєї значущості до цього часу [231, 232]. Це обумовлено їх численними перевагами, до яких належать:

- універсальність складу, так як вони можуть містити речовини органічної та неорганічної природи, тваринного та рослинного походження, невелику кількість рідин та інших речовин;
- швидкість і простота технологічного процесу;
- забезпечення високої фармакологічної активності, що дуже важливо для хворих дитячого і літнього віку;
- можливість забезпечення як місцевого, так і загального впливу на організм;
- точність дозування;

- портативність;
- більша стійкість при збереженні, ніж у рідких лікарських формах [231, 232].

Але, поряд з перевагами, порошки мають і певні недоліки, до яких слід віднести можливу зміну властивостей деяких речовин під впливом навколишнього середовища (втрата кристалізаційної води, поглинання вологи, окиснення та інші хімічні процеси); дратівливу дію на слизові оболонки; неможливість використання гігроскопічних порошоків, незручність прийому неприємних на смак речовин [233]. Деякі із цих недоліків можна подолати, наприклад неприємний смак діючих речовин можна замаскувати додаванням допоміжних речовин – коригентів смаку. Однак у даному випадку відсутня необхідність у введенні допоміжних речовин, оскільки тверда дисперсна система німесулід у окрім оптимальних фармако-технологічних показників, за рахунок наявності манітолу в складі, має солодкуватий смак.

Отже, розроблений лікарський засіб на основі відцентрово сформованої ТДС німесулід у виготовлятиметься у формі порошку без додавання допоміжних компонентів. Характеристика розроблюваного лікарського засобу представлена у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Характеристика розроблюваного лікарського засобу

Назва лікарського засобу	Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г по 2 г №30 (3x10) у пак.
Код АТС	M01A X17
Форма випуску	Порошок для приготування оральної суспензії для внутрішнього застосування
Діюча речовина	Німесулід у формі твердої дисперсної системи на основі полівінілпіролідону К-17 та манітолу
Допоміжні речовини	-
Фармакотерапевтична група	Неселективні нестероїдні протизапальні засоби

Продовження таблиці 4.1

Основні фізико-хімічні властивості	Порошок жовтого кольору; після часткового розчинення колір розчину світло-жовтий
Шлях введення	Пероральний
Мінімальна застосована доза	1 пакет (100 мг німесулід) 2 рази на добу після їди.
Упаковка	По 2 г в одnodозовому пакеті-саше; по 30 пакетів у картонній коробці.

Запропоноване пакування розробленого лікарського засобу на основі відцентрово сформованої ТДС німесулід є обґрунтованим та технологічно доцільним рішенням, яке забезпечує комплекс переваг як з точки зору оптимізації фармако-технологічних характеристик лікарської форми, так і з позиції підвищення зручності її застосування та комплаєнсу пацієнтів.

Саше (від французького слова *sachet*) – це вид monодозної упаковки, що являє собою трьох або чотирьох шовний пакетик прямокутної або квадратної форми [234]. Цей вид упаковки сьогодні дуже популярний та поширений за рахунок ряду переваг. Серед них найголовніші наступні:

- 1) високий термін зберігання вмісту, адже він герметично захищений;
- 2) саше дуже зручні у використанні – їх легко брати з собою у поїздку, на роботу, вони не займають багато місця та не вимагають додаткової упаковки;
- 3) гігієнічність упаковки, адже практично повна відсутність контакту з руками та іншими предметами у процесі вживання ЛЗ;
- 4) лікарський засіб з саше-пакету можна вживати «на ходу»;
- 5) економічність – навіть якщо покупець не може собі дозволити велику упаковку продукту, маленький пакет може стати «економічною» альтернативою. З іншого боку – якщо немає необхідності використовувати велику упаковку препарату, то декілька пакетиків-саше будуть оптимальним варіантом [200].

Конструктивно саше-пакет формується з однієї або двох смуг того чи іншого матеріалу, і відповідно, отримується трьох або чотирьох шовний варіант

пакету. Матеріал для виготовлення саше підбирається залежно від видів та властивостей діючих та допоміжних речовин (порошки, рідина, желе або гель), що підлягають фасуванню та пакуванню. На даний час фармацевтична промисловість використовує широкий спектр різних пакувальних матеріалів для виробництва саше. В основному це багатошарові полімерні плівки та комбіновані матеріали у складі яких полімерні матеріали, фольга, папір, тканина та інші матеріали. Для виготовлення пакету-саше здебільшого використовують наступні матеріали: плівки з поліетилену (ПЕ), пластифікованого полівінілхлориду (ПВХ), поліетилентерефталату (ПЕТФ), комбіновані поліетилен з целофаном, фольга з поліетиленом, ПЕ/фольга/ПЕ, ПЕТФ/ПЕ та багато інших. Поліетилен виконує функцію шару, що термозварюється, папір або фольга, застосовують для захисних властивостей упаковки [234, 235].

4.2 Результати досліджень стабільності та терміну придатності лікарського засобу на основі твердої дисперсної системи німесулід

Проведено прискорені випробування стабільності розробленого лікарського засобу Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г. Дослідження базувались на методології стрес-тестування, що передбачає експозицію зразків у закритих флаконах за температури 40 ± 2 °C і відносної вологості $75 \pm 5\%$ протягом 6 місяців. Оцінку змін здійснювали шляхом порівняння характеристик досліджуваних зразків із початковими показниками та результатами аналізу на проміжних етапах – через 3 та 6 місяців.

Усі дослідження виконано за умов зберігання встановлених згідно Настанови 42-3.3:2004 «Лікарські засоби. Випробування стабільності» [191].

До початку випробувань та у точках контролю через 3 та 6 місяців реєстрували FTIR-спектри лікарського засобу на основі відцентрово сформованої твердої дисперсної системи німесулід, а тоді оцінювали зміни у характеристичних смугах поглинання з врахуванням значень частот максимумів

поглинання, форми та інтенсивності смуг і порівнювали їх з відповідними структурними елементами досліджуваних зразків (рисунок 4.1).

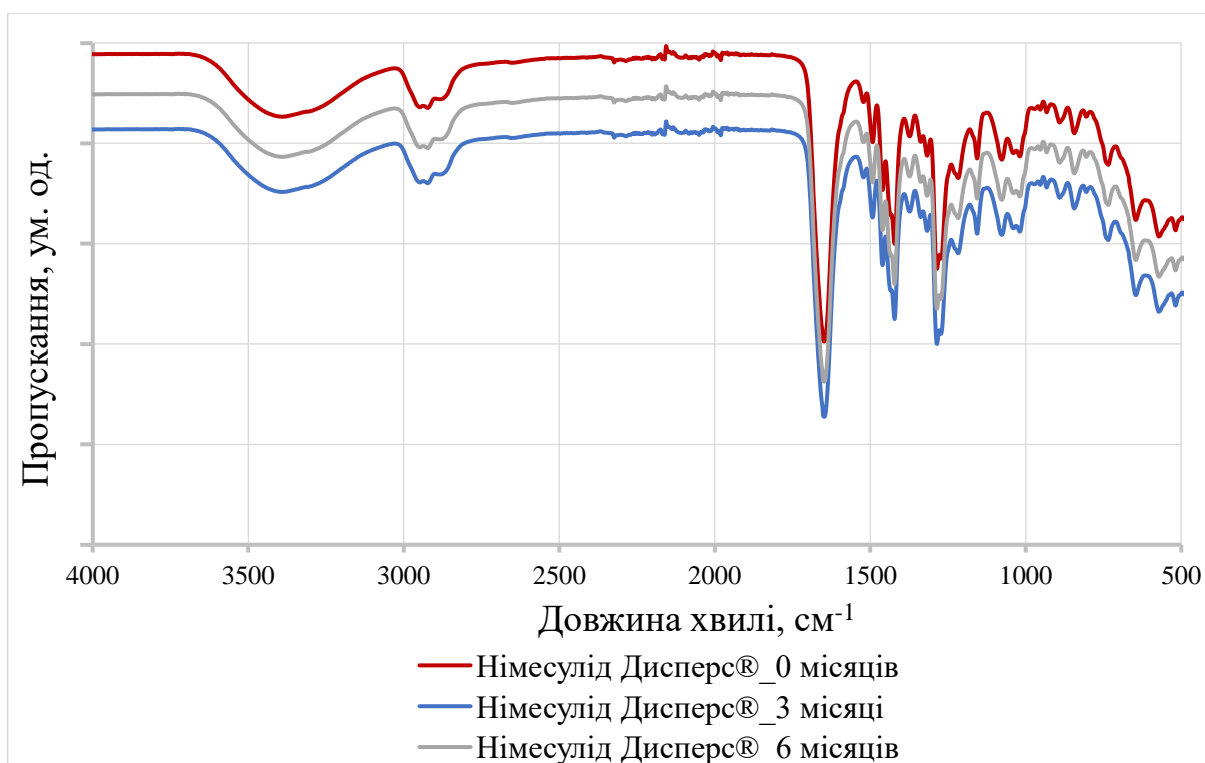


Рисунок 4.1 – FTIR-спектри розробленого лікарського засобу на основі відцентрово сформованої ТДС німесулідіду до початку випробування та у точках контролю через 3 та 6 місяців

Згідно графічних даних, представлених на рисунку 4.1, встановлено, що у FTIR-спектрі лікарського засобу Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г через 3 та 6 місяців не спостерігається жодних змін у порівнянні із даними отриманими до початку випробування. Максимуми характеристичних смуг поглинання лікарського засобу на основі відцентрово сформованої ТДС німесулідіду до початку випробування та у точках контролю через 3 та 6 місяців представлено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Максимуми характеристичних смуг поглинання лікарського засобу на основі твердої дисперсної системи німесулід у до початку випробувань та в точках контролю через 3 та 6 місяців

Назва групи	Частота максимуму, см ⁻¹		
	До випробування	Через 3 місяці	Через 6 місяців
–O–H	3392	3394	3396
Валентні –C–H	2922	2922	2921
–C=O	1646	1648	1648
Деформаційні –C–H	1464, 1427	1464, 1428	1464, 1427
–C–N	1287	1287	1285
–C–O	1079	1079	1079
Позаплощинні –O–H	844, 736, 580	843, 734, 52	843, 734, 582

Згідно отриманих даних, які представлені на рисунку 4.1, та порівняльного аналізу FTIR спектрів у таблиці 4.2, встановлено, що упродовж усього терміну випробування відсутні істотні відмінності у смугах поглинання досліджуваних зразків, а точніше не було зафіксовано великих зсувів, подовжень, розширення чи вкорочення основних характеристичних смуг поглинання. Таким чином на основі проведеного аналізу за допомогою методу інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням можна зробити висновок, що розроблений лікарський засіб у формі порошку є стабільним у досліджених умовах.

Для визначення терміну придатності лікарського засобу Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г виконано аналіз результатів визначення кількісного вмісту АФІ в умовах прискореного дослідження для трьох дослідно-лабораторних серій, результати дослідження яких наведено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Результати кількісного визначення німесулід у лікарському засобі на основі ТДС до початку випробувань та в точках контролю через 3 та 6 місяців

Період вивчення	Кількісний вміст німесулід у 2 г порошку ТДС, г
	<i>Критерій прийнятності (від 0,090 г до 0,110 г)</i>
0 точка	0,090±0,001
3 місяці	0,101±0,004
6 місяців	0,099±0,002

Здійснено статистичне оброблення даних і екстраполяцію за межі періоду прискорених випробувань з метою можливості встановлення терміну придатності лікарського засобу Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г [202, 203]. На рисунку 4.2 наведено екстраполяцію експериментальних даних визначення вмісту німесулід у розроблюваному лікарському засобі в умовах прискорених випробувань.

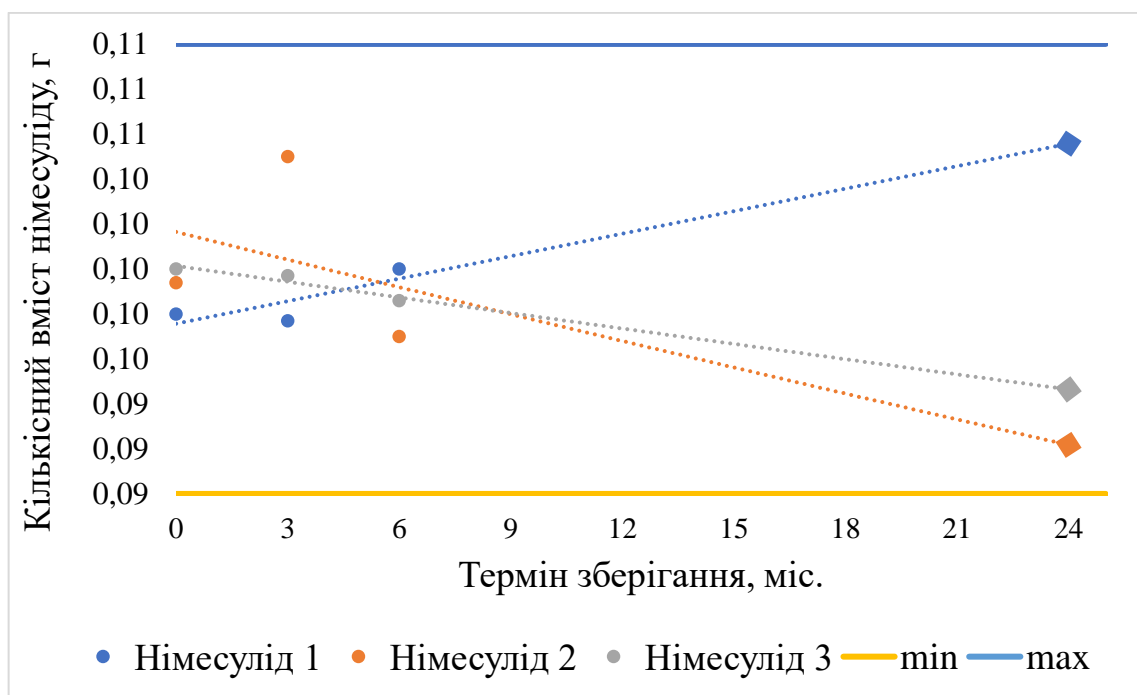


Рисунок 4.2 – Екстраполяція експериментальних даних визначення вмісту німесулід у лікарському засобі на основі ТДС в умовах прискорених випробувань

Дані екстраполяції досліджень стабільності за період 6 місяців свідчать про те, що на момент зберігання 24 місяця (2 роки) кількісний вміст АФІ німесулід у розробленому лікарському засобі на основі ТДС знаходитиметься в межах критерію прийнятності [236].

Грунтуючись на результатах комплексних досліджень випробувань щодо стабільності ТДС німесулід у умовах прискорених випробувань протягом 6 місяців за температури 40 ± 2 °С та відносної вологості $75\pm 5\%$ можна стверджувати, що умовний термін придатності розробленого лікарського засобу становить 2 роки [154].

4.3 Розробка технологічної схеми виробництва лікарського засобу на основі ТДС німесулід

З метою раціоналізації виробничого процесу та створення оптимальних режимів роботи на фармацевтичному підприємстві складається технологічна схема, яка дозволяє наочно представити постадійне виробництво лікарського засобу. Тому для візуалізації технологічного процесу в промислових умовах розроблена технологічна схема виробництва модельного ЛЗ у формі порошку на основі ТДС німесулід (Рис. 4.3).

На даній схемі відображено:

- послідовність стадій процесу із позначенням тих, які є критичними;
- вихідна сировина, проміжні продукти та матеріали;
- параметри, які контролюються на кожній із стадій.

Згідно розробленої технологічної схеми запропонований технологічний процес складається з трьох стадій:

1. Підготовка сировини.
2. Формування та наповнення саше.
3. Пакування та маркування.

Критичними для процесу є стадії підготовки сировини, формування та наповнення саше. Щоб забезпечити випуск якісної продукції важливим аспектом є контроль якості проміжної та готової продукції.



Рисунок 4.3 – Технологічна схема виготовлення лікарського засобу Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г на основі відцентрово сформованої ТДС німесулід у

Згідно розробленої технологічної схеми запропонований технологічний процес з трьох стадій, кожна з яких детально описана нижче.

Перед початком виробництва модельного лікарського засобу на основі ТДС німесуліду проводитиметься попередня ретельна підготовка приміщень, повітря, обладнання та персоналу.

Оскільки розроблюваний лікарський засіб належать до нестерильних лікарських засобів, то його виробництво буде здійснюватися у приміщеннях класів чистоти С і D. Щодо кількості частинок в повітрі, то клас С в оснащеному та експлуатованому стані має відповідати класу ISO 7 та ISO 8 відповідно, а клас D в оснащених приміщеннях – класу ISO 8. Процес виробництва модельного ЛЗ буде здійснюватися із дотриманням усіх вимог належної виробничої практики (GMP), щоб гарантувати якість і безпеку лікарського засобу [237, 238].

Кожна партія основної та допоміжної сировини, а також пакувальних матеріалів зберігаються на складі сировини і матеріалів та надходять у виробництво тільки після проведення вхідного контролю відділом контролю якості (ВКЯ) на відповідність нормативно-технічній документації (НТД) за наступними показниками: зовнішній вигляд, цілісність упаковки, вміст домішок та вологи. Позитивний висновок ВКЯ дозволяє використовувати сировину та матеріали у технологічному процесі.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Підготовку сировини проводить висококваліфікований персонал з використанням індивідуальних засобів захисту при включеній загальній і місцевій системі вентиляції та кондиціонування.

На вагах зважують визначену кількість ТДС німесуліду, після чого проводиться очищення аналітичних ваг.

Наважки, які сформували, просіюють через вібраційне сито. Підготовку до роботи та роботу на віброситі здійснюють відповідно до інструкцій з експлуатації. Перед початком роботи з вібросита знімають етикетку встановленого зразка, що підтверджує його готовність до роботи та прикладають її до протоколу серії. Для запобігання пилоутворенню в робочій зоні

вивантаження просіяних порошоків здійснюють за допомогою пневматичної транспортної установки.

Після просіювання сировину ще раз зважують, а тоді направляють на наступну стадію технологічного процесу. На цій стадії здійснюють контроль маси та розміру часток порошку.

Стадія 2. Формування та наповнення саше

На стадії 2 відбувається процес формування первинної упаковки у вигляді саше та наповнення її порошком ТДС німесуліді. Після заповнення пакети-саше вибірково перевіряються на герметичність. Також здійснюється контроль середньої маси продукту. У випадку, якщо продукт не відповідає допустимим межах щодо середньої маси, або пакування негерметичне, то така продукція відбраковується.

Контроль якості проводять відповідно до методик та специфікацій, і якщо продукт відповідає зазначеним вимогам якості, то його передають на наступну стадію технологічного процесу для упаковки в пачки з подальшим пакуванням у групову тару.

Стадія 3. Пакування та маркування

Інструкції, пачки, листки-вкладиші проходять вхідний контроль на відповідність параметрам якості специфікації у ВКЯ та у супроводі аналітичного листа результатів вхідного контролю друкованої продукції надходять в цех.

Перед запуском процесу упаковки в ручному режимі керування автомата перевіряється якість вторинної упаковки. Пачка повинна вільно відкриватися та формуватися по лінії відкриття. Пакети-саше та інструкції повинні легко і без деформації входити в пачку. За допомогою струменевого принтера на пачки наноситься маркування у відповідне місце. Якість нанесення маркування перевіряється на відповідність еталонному зразку.

Готові вироби підраховуються та надходять далі по виробничій лінії для пакування пачок у групову упаковку, а саме в коробки з гофрокартону, які на клапанах із внутрішньої сторони маркуються штампом із зазначенням дати упаковки. Коробки закриваються, а клапани фіксуються клейкою стрічкою.

Коробки з готовою продукцією укладаються на піддон за схемою згідно специфікації на готову продукцію. Далі продукція передається на склад на карантинне зберігання до отримання результатів контролю.

Контроль готової продукції

На фінальному етапі шляхом відбору середньої проби обов'язково здійснюється контроль готової продукції згідно зі специфікаціями на готову продукцію за наступними показниками якості, які наведені у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Контрольні показники якості лікарського засобу Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г

Назва параметра	Критерій прийнятності параметра
Опис	Порошок жовтого кольору
Втрата в масі при висушуванні	2,00±0,30 %
Однорідність вмісту діючої речовини німесуліду	0,090 г – 0,110 г на 2,0 г ТДС
Насипна густина	від 0,575 г/мл до 0,585 г/мл
Насипна густина після усадки	від 0,625 г/мл до 0,635 г/мл
Показник стисливості	8,0±3,0 %
Коефіцієнт Гауснера	1,09±0,02

При відповідності усім показникам контролю ВКЯ видає сертифікат якості на готову продукцію і направляє її на склад готової продукції, після чого готовий лікарський засіб підлягає реалізації на фармацевтичному ринку.

4.4 Підбір основного технологічного обладнання

Для здійснення технологічного процесу виробництва лікарського засобу на основі відцентрово сформованої ТДС німесулідю підбрано технологічне обладнання базуючись на вимогах GMP. Обране обладнання відповідає експлуатаційним, конструктивним вимогам, а також вимогам щодо техніки безпеки. Нижче наведений опис та технічні характеристики основного технологічного обладнання, що використовується у процесі виробництва ЛЗ.

1. *Vaigi Premium Weighing PBK9 (Mettler Toledo, Швейцарія).*

Опис. Високоточні ваги Premium Weighing PBK9 виробництва компанії Mettler Toledo забезпечують виняткову продуктивність із роздільною здатністю до 750 000 поділок. Датчик навантаження, який використовує технологію Monobloc, є основою ваг PBK9 і забезпечує найвищу точність та надійність зважування. Міцний корпус тензодатчика має вбудований захист від перевантаження. Це забезпечує стабільні значення ваг протягом багатьох років інтенсивного використання. Відповідність GMP – відповідає вимогам GMP.

Технічні характеристики ваг Premium Weighing PBK9 наведено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Технічні характеристики ваг Premium Weighing PBK9

Параметр	Значення
Тип ваг	З платформою
Індикатор	З вбудованим індикатором
Матеріал	Нержавіюча сталь AISI 316
Габаритні розміри, мм	130×280×360
Маса, кг	11
Найбільша межа зважування, кг	300
Найменша межа зважування, кг	0,06
Напруга живлення мережі, В	220

2. Вібраційне сито Finex Separator™ (Russell Finex, Велика Британія).

Опис. Вібраційне сито Finex Separator™ призначене для механічного розділення сипучих матеріалів (порошків) на різні фракції. Замість спеціального вібромотора, що встановлюється у традиційному обладнанні, у приводній системі Finex Separator™ використовується серійний двигун, який приводить у дію унікальну і регульовану систему вантажів, що створює вібрацію в зоні просіювання. Вібрація передається через чотири гумові опори, які використовуються замість пружин у традиційних віброситах. Така конструкція створює набагато більшу потужність і, відповідно, значно прискорює просіювання. При цьому також забезпечується більш точний поділ продукту завдяки системі вантажів із регулюванням та зручним доступом. Це дозволяє контролювати потік продукту на ситі, і використовувати всю доступну площу просіювання. Гумові опори також значно знижують експлуатаційний шум у порівнянні з пружинами. Відкрита рама, відсутність мертвих зон та гладкі зварні шви забезпечують легке очищення та стерилізацію. Можлива інтеграція з CIP/SIP-системами для автоматизованого миття.

Відповідність GMP – відповідає вимогам GMP.

Основні технічні характеристики вібраційного сита Finex Separator™ наведено в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6 – Технічні характеристики вібросита Finex Separator™

Параметр	Значення
Матеріал конструкції	Нержавіюча сталь (AISI 304 або 316L), включаючи контактні частини, з можливістю вибору між матовою або дзеркальною обробкою поверхні.
Діаметр сита	750 мм, 1000 мм, 1200 мм та 1500 мм.
Кількість фракцій розділення	До 5 фракцій за один прохід при встановленні до 4 сіток.

Продовження таблиці 4.6

Система підвіски	Унікальна гумова підвіска, що забезпечує зниження рівня шуму та зменшення потреби в обслуговуванні порівняно з традиційними пружинними системами.
Рівень шуму	Менше 70 дБА, що покращує умови праці операторів.
Продуктивність	Залежить від характеристик продукту та встановлених сіток; забезпечує високу ефективність просіювання.
Додаткові опції	Можливість оснащення ультразвуковою системою Vibrasonic® для запобігання забиванню сітки та покращення просіювання дрібних частинок.
Гігієнічний дизайн	Відкрита рама та відсутність щілин забезпечують легке очищення та відповідність стандартам GMP.

3. Комплексна лінія для формування, наповнення та запаювання пакетів-саше Beta 360 (ІМА, Італія) представлена на рисунку 4.4.



Рисунок 4.4 – Зовнішній вигляд комплексної лінії для формування, наповнення та запаювання пакетів-саше Beta 360

Опис. Комплексна лінія для формування, наповнення та запаювання пакетів-саше Beta 360 – це високошвидкісна горизонтальна лінія безперервної дії для виробництва трьох або чотирьох шовних пакетів-саше, що розроблена та сконструйована відповідно до найвищих стандартів фармацевтичної промисловості. Під час фасування плівка для упаковки випалюється лазером, що спрощує відкриття пакетику без необхідності робити насічку. Пакети-саше направляються до системи підрахунку на стороні, що протилежна робочій станції оператора. Ця функція пропонує додаткові переваги щодо зручного очищення та зміни формату. Залежно від дозуючої системи на лінії може здійснюватися фасування різних видів продуктів: легкосипучі гранульовані продукти – об'ємний дозатор маятникового типу; важкосипучі порошки – шнековий дозатор; рідкі та кремоподібні продукти – пневматична помпа. У разі виникнення несправностей електронна система контролю стану переводить лінію у «режим очікування». Технічні характеристики даної лінії представлені у таблиці 4.7 [239].

Таблиця 4.7 – Технічні характеристики комплексної лінії для формування, наповнення та запаювання пакетів-саше Beta 360

Параметр	Значення
Продуктивність, саше/хв	380
Можливі варіації пакетів-саше	Плоскі пакети з 3-ма або 4-ма запайними швами; пакети складної форми; об'єднані подвійні пакети; пакети спеціальної заданої форми
Діапазон заповнення пакету-саше, г	1 – 200
Кількість рядів формування пакетів	1-15
Максимальні розміри пакету-саше, мм	50 x 70
Шаблон принтування	Безперервне принтування
Матеріал для упаковки	Матеріал, що термозапаюється
Метод закриття	Запаювання з трьох-чотирьох сторін

Продовження таблиці 4.7

Матеріал конструкції	Нержавіюча сталь AISI 316
Розміри лінії, мм	2700 x 2500 x 1900
Вага вага, кг	1300
Напруга живлення мережі, В	220/380

4. Картонажний автомат *Verticare* (ІМА, Італія).

Опис. Пакувальний автомат *Verticare* забезпечує максимальну ефективність при пакуванні продуктів у вторинну упаковку за найвищими ергономічними стандартами відповідно до вимог належної виробничої практики. При пакуванні у вторинну упаковку у вигляді картонної пачки мінімізується ризик пошкодження первинної упаковки за рахунок добре налагодженої системи подачі продукту, що вже знаходиться у первинній упаковці [239]. Автомат здатен поєднувати як безперервний, так і періодичний рух залежно від продукту, що подається. Він дуже компактний, але в той же час простий в управлінні та інтуїтивно зрозумілий в налаштуванні, є можливість підключення до автомату з подальшим пакуванням у коробки з метою створення однієї лінії для забезпечення безперервного ошадливого виробництва.

Таблиця 4.8 – Технічні характеристики картонажного автомату *Verticare*

Продуктивність, пачок/хв	300
Мінімальні розміри упаковки, мм	30 x 15 x 63
Максимальні розміри упаковки, мм	140 × 120 × 3000
Розміри машини, мм	3 300 × 1 920 × 1 800
Вага машини, кг	950
Потужність, кВт/год	1,5

5. Пакувальний автомат *Promatic PAK 320* (Romaco, Німеччина).

Опис. Автомат для упаковки в картонну коробку *PAK 320* розроблений відповідно з дотриманням найвищих стандартів виробництва. Він надійно упакує в коробки пачки, банки, а також комбіновані упаковки з інструкціями.

Автомат обладнаний шестиосьовим роботизованим пристроєм для навантаження пачок у коробки відповідно до попередньо запрограмованої схеми, яка зберігається в панелі керування. Обладнання має гнучку систему подачі та широкий спектр форматних розмірів коробок. Постійний контроль пакувального процесу здійснюється на високому рівні із застосуванням сучасних систем контролю, що дозволяє гарантувати безпомилкову роботу обладнання. Автомат характеризується легким доступом до компонентів обладнання та вимагає незначного обслуговування вузлів, що гарантують зручність його використання та низькі експлуатаційні витрати, а також прозорість всього процесу з контролем до найменших дрібниць. Автомат може працювати як окрема одиниця, або ж є можливість його підключення до картонажного автомату/машини зі створенням однієї пакувальної лінії. Основні технічні характеристики пакувального автомату Promatic PAK 320 наведено у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9 – Технічні характеристики пакувального автомату Promatic PAK 320

Матеріал конструкції	Нержавіюча сталь AISI 304
Габаритні розміри, мм	3300×2450×2250
Маса, кг	1240
Продуктивність, коробок/хв	30
Тип коробок	Контейнерні, пластинчасті, картонні
Тип заклеювання	Скотч або термоклей
Розміри коробки, мм	Мін. 120×120×60; Макс. 470×370×370
Система управління	Ellau. Allen Bradley
Напруга живлення мережі, Гц	220 В – 60

Усе вище описане обладнання підібрано згідно вимог GMP і у промислових умовах потрібно розмістити його, обслуговувати та експлуатувати таким чином, щоб воно відповідало своєму призначенню.

4.5 Оцінка ризиків для якості модельного лікарського засобу на основі ТДС німесуліді під час виробництва на фармацевтичних підприємствах

Процес виробництва модельного ЛЗ на всіх стадіях технологічного процесу пов'язаний з численними ризиками для якості продукції. Науково обґрунтовані підходи до управління ризиками для якості дозволяють визначати небажані ситуації, оцінювати вірогідність їх настання і важкість наслідків, які вони провокують. Також ці підходи дають змогу розробляти та застосовувати певні заходи для усунення або мінімізації причин виникнення відповідних ризиків.

З метою проведення оцінки ризиків під час процесу виготовлення модельного лікарського засобу на основі ТДС німесуліді була розроблена діаграма Ішикави (Рис. 4.5), що представляє причинно-наслідковий зв'язок між якістю отриманої продукції та будь-якою проблемою, може виникнути у процесі виробництва модельного ЛЗ.

Розробка причинно-наслідкової діаграми Ішикави була здійснена відповідно до наступних чинних Настанов МОЗ України про лікарські засоби:

- Належна виробнича практика (GMP) [238],
- Фармацевтична розробка (ICH Q8) [240],
- Управління ризиками для якості (ICH Q9) [241]
- Фармацевтична система якості (ICH Q10) [242].

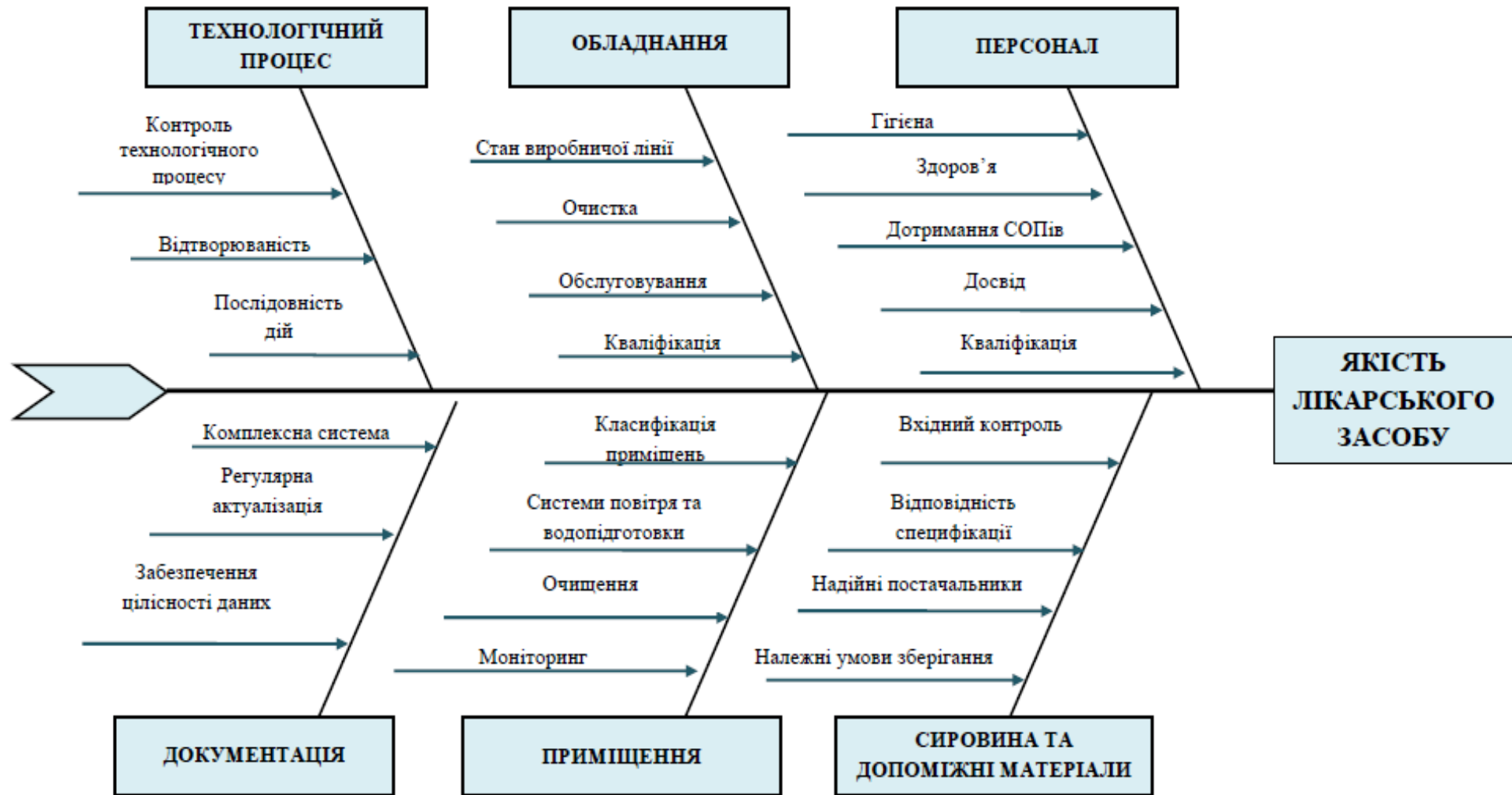


Рисунок 4.5 – Причинно-наслідкова діаграма Ішикави оцінки ризиків для якості лікарського засобу Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г при промисловому виробництві

Згідно наведено діаграми встановлено, що до основних факторів, що впливають на якість модельного лікарського засобу на основі ТДС німесуліду належать:

1. Сировина та матеріали. При виробництві лікарського засобу високої якості обов'язково має бути виконаний належний вхідний контроль всіх матеріалів і сировини. Використання сировини та матеріалів повинно регламентуватися відповідною документацією, зокрема протоколами виробництва серій та стандартними операційними процедурами. Сировина та матеріали повинні зберігатися належним чином за відповідних умов.

2. Персонал. Для виготовлення якісного лікарського засобу, необхідно залучити достатню кількість робітників, які мають відповідну кваліфікацію та необхідний практичний досвід. Весь персонал повинний знати принципи належної виробничої практики, що стосуються його діяльності, а також пройти навчання, що стосуються його обов'язків. Обов'язки окремого співробітника повинні бути чітко визначені, щоб виключити можливі ризики для якості.

3. Обладнання. Усе обладнання необхідно проектувати, розміщувати та експлуатувати належним чином для забезпечення відповідності його призначенню, можливості ефективного очищення з найменшою імовірністю допущення помилки та/або виникнення контамінації. Несправне обладнання повинно бути своєчасно вилучено з дільниці. Матеріали частин обладнання, які безпосередньо контактують з продуктом мають бути інертними по відношенню до сировини, проміжної продукції та дезінфікуючих розчинів.

4. Приміщення. У приміщеннях, в яких буде здійснюватися технологічний процес виготовлення лікарського засобу, мають бути зведені до мінімуму ризики контамінації продукту від навколишнього середовища. Приміщення повинні відповідати встановленим санітарно-гігієнічним нормам. Системи підготовки повітря та води повинні постійно оглядатися на відхилення від заданих параметрів.

5. Процес. Процес повинен здійснюватися за чітко встановленими методиками в межах установлених параметрів, ефективно, з відтворюваними

результатами для отримання лікарського засобу, який відповідає встановленим специфікаціям та характеристикам якості.

6. Документація. Уся документація має бути ретельно розроблена, підготовлена та переглянута. Усі дії під час технологічного процесу повинні бути задокументовані належним чином. Документи повинні зберігатися у паперовому та електронному вигляді. Документація повинна підлягати обов'язковому перегляду та актуалізації через певні проміжки часу для чіткого висвітлення інформації і гарантування її цілісності.

Висновки до розділу 4

1. Запропоновано дослідно-промислову технологію лікарського засобу лікарського засобу Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г на основі високорозчинної відцентрово сформованої ТДС німесуліду, що містить у складі ПВП К-17 та манітол, і яка може бути реалізована на сучасних фармацевтичних виробництвах, що, у свою чергу, сприяє виведенню на вітчизняний ринок ефективних протизапальних лікарських засобів з підвищеною біодоступністю.

2. Встановлено, що розроблений лікарський засіб Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г на основі відцентрово сформованої ТДС німесуліду, є стабільним в умовах прискорених випробувань при температурі 40 °С та відносній вологості 75% протягом 6 місяців, а прогнозований термін його придатності становить 2 роки.

3. Розроблено технологічну схему одержання лікарського засобу Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г на основі високорозчинної відцентрово сформованої ТДС німесуліду. Здійснено підбір відповідного обладнання для кожної стадії та складено детальний опис технологічного процесу виробництва лікарського засобу відповідно до вимог GMP.

4. Виконано аналіз ризиків для якості при виробництві Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г при промисловому виробництві та розроблено причинно-наслідкову діаграму Ішикави для визначення критичних точок процесу виробництва готової продукції.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вирішено важливу науково-технічну задачу розробки технології високорозчинних форм німесулід у вигляді твердих дисперсних систем, яка відповідає принципам «зеленої хімії» та може бути використана на сучасних фармацевтичних виробництвах з метою розширення технологічної бази створення ефективних протизапальних лікарських засобів з покращеною біодоступністю.

При цьому отримані наступні результати:

1. Вперше розроблено лабораторну технологію твердих дисперсних систем німесулід на основі полівінілпіролідону з манітолом та сахарозою із використанням методу відцентрового формування волокон, яка відповідає принципам «зеленої» хімії. Встановлено, що у складі полімерних ТДС, отриманих методом відцентрового формування волокон, розчинність німесулід у воді вища більше, ніж у 3-5 раз, порівняно з розчинністю німесулід як індивідуальної речовини.

2. Розроблено та валідовано спектрофотометричну методику кількісного визначення німесулід у складі твердих дисперсних систем. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність ($R^2=0,999$), специфічність, прецизійність, та робастність досліджуваної системи запропонована методика валідна.

3. Проведено дослідження впливу полімерного носія полівінілпіролідону різної молекулярної маси на фазову розчинність німесулід у воді та визначено термодинамічні характеристики систем із ПВП. Встановлено, що процес утворення комплексів німесулід з ПВП є термодинамічно сприятливим і екзотермічним та, ймовірно, відбувається внаслідок руйнування водної сольватної оболонки молекул.

4. Розроблено тверді дисперсні системи німесулід методом розпилювального сушіння із використанням комбінацій фармацевтично прийнятних полімерних носіїв (ПВП, ГПЦ, ГПМЦ), поверхнево-активної речовини твіну-80 та екологічно безпечного розчинника. Встановлено, що

розчинність німесулід у воді у складі ТДС на основі композицій ПВП К-12 та твіну-80 є більшою у 10,54 раза ніж чистого АФІ, тоді як у складі ТДС із ГПМЦ та твіном-80 показник розчинності є вищим у 28,12 раза.

5. Розроблено ТДС німесулід методом випаровування розчинника на основі полімерів та ПАР із використанням безпечного розчинника. Встановлено, що розчинність німесулід у воді у складі ТДС на основі ГПМЦ та твіну-80 зростає у 10,14 раза, у той час як при використанні тільки ГПМЦ у складі системи розчинність АФІ покращується у 15,21 раза.

6. Досліджено кінетику розчинення німесулід із ТДС, отриманих методами відцентрового формування волокон, розпилювального сушіння та випаровування розчинника у модельних буферних середовищах рН= 6,8, 7,5 та 7,8 з використанням тесту «Розчинення» у порівнянні із оригінальним лікарським засобом Аулін», гранули для приготування оральної суспензії 100мг/2г. Доведено, що усі розроблені ТДС характеризуються кращим ступенем розчинення АФІ у всіх досліджуваних буферних системах у порівнянні із оригінальним референтним препаратом.

7. Доведено, що у складі відцентрово сформованих ТДС ступінь кристалічності німесулід знижується, а взаємодія АФІ з ПВП та допоміжними речовинами (сахароза та манітол) відбувається за рахунок водневих зв'язків, що сприяє стабілізації аморфного стану німесулід у складі систем, що підтверджено методами FTIR, DSC та PXRD.

8. Вперше встановлено, що діаметр відцентрово сформованих ТДС німесулід у формі волокон на основі ПВП різної молекулярної маси і манітолу знаходиться в межах від 2,0 до 10 мкм, залежно від використовуваного типу ПВП, а діаметр волокнистих ТДС німесулід на основі ПВП та сахарози дорівнює 16-20 мкм. Найменший діаметр волокон ($2,0 \pm 0,5$ мкм) серед досліджуваних зразків має ТДС на основі ПВП К-17, манітолу та німесулід у відсотковому співвідношенні 85:10:5 відповідно.

9. Підтверджено, що чотири зразки відцентрово сформованих твердих дисперсних систем німесулід із різним складом характеризуються

оптимальними фармако-технологічними показниками, що забезпечує можливість розробки фармацевтичних композицій на їхній основі у формі порошку без потреби у додаванні до складу допоміжних речовин.

10. Вперше встановлено, що тверді дисперсні системи німесулід, отримані методом відцентрового формування волокон, мають інгібуючу активність щодо ферменту ЦОГ-2, подібну до дії чистого німесулід, з незначними варіаціями в значеннях IC_{50} . Зокрема, для ТДС на основі ПВП К-17 та манітолу IC_{50} складає $25,2 \pm 3,5$ мкМ, що є трохи нижчим за значення для чистого німесулід ($26,5 \pm 1,4$ мкМ), тоді як для ТДС на основі ПВП К-17 та сахарози значення IC_{50} становить $29,9 \pm 2,2$ мкМ. Це вказує на збереження фармакологічної активності німесулід у складі ТДС, отриманих методом відцентрового формування волокон та підтверджує стабільність АФІ у сформованих композиціях.

11. Запропоновано дослідно-промислову технологію лікарського засобу на основі високорозчинної відцентрово сформованої ТДС німесулід, що містить у складі ПВП К-17 та манітол, і яка може бути реалізована на сучасних фармацевтичних виробництвах, що, у свою чергу, сприяє розширенню вітчизняного ринку ефективних протизапальних лікарських засобів з підвищеною біодоступністю.

13. Вперше встановлено, що розроблений лікарський засіб Німесулід Дисперс®, порошок д/ор. сусп. 100 мг/2 г на основі відцентрово сформованої ТДС німесулід, є стабільним в умовах прискорених випробувань при температурі 40 °С та відносній вологості 75% протягом 6 місяців, а прогнозований термін його придатності становить 2 роки.

14. Розроблено технологічну схему отримання лікарського засобу на основі відцентрово сформованої ТДС німесулід. Проведено аналіз ризиків для якості лікарського засобу при виробництві і побудовано причинно-наслідкову діаграму Ішикави для визначення критичних точок процесу виробництва готової продукції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
2. Xiao, T. S. (2017). Innate immunity and inflammation. *Cell Mol Immunol*, 14, 1-3. <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.45>
3. Medzhitov R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771–776. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>
4. Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*, 180, 114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
5. Kowalski, M. L., Makowska, J. S. (2015). Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res*, 7(4), 312-320. <https://doi.org/10.4168/aair.2015.7.4.312>
6. Jones, R. (2001). Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *The American journal of medicine*, 110(1), 4-7.
7. Pasero, G., Marson, P. (2011). A short history of anti-rheumatic therapy-V. Analgesics. *Reumatismo*, 63(1), 55-60.
8. Ozleyen, A., Yilmaz, Y. B., Donmez, S., Atalay, H. N., Antika, G., Tumer, T. B. (2022). Looking at NSAIDs from a historical perspective and their current status in drug repurposing for cancer treatment and prevention. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 1-19. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04187-8>
9. Vane, J. R. (1976). The mode of action of aspirin and similar compounds. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 58(6), 691-712.
10. Osafo, N., Agyare, C., Obiri, D. D., Antwi, A. O. (2017). Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 1-5. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00203-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00203-9)
11. Harizi, H., Corcuff, J. B., Gualde, N. (2008). Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology. *Trends in molecular medicine*, 14(10), 461-469. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2008.08.005>

12. Bruno, A., Tacconelli, S., Patrignani P. (2014). Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and perspectives. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 114(1), 56-63. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12117>
13. Smyth, E. M., Grosser, T., Wang, M., Yu, Y., FitzGerald, G. A. (2009). Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res.*, 50, 423-428. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800094-JLR200>
14. Lee, S. J., Park, M. K., Shin, D. S., Chun, M. H. (2017). Variability of the drug response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to cyclooxygenase-2 genetic polymorphism. *Drug Des Devel Ther.*, 11, 2727-2736. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S143807>
15. Conaghan, P. G. (2012). A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology international*, 32(6), 1491-1502.
16. Warner, T. D., Giuliano, F., Vojnovic, I., Bukasa, A., Mitchell, J. A., Vane, J. R. (1999). Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(13), 7563-7568. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7563>
17. Ju, Z., Li, M., Xu, J., Howell, D. C., Li, Z., Chen, F. E. (2022). Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: The past 10 years. *Acta Pharm Sin B*, 12(6), 2790-2807. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.01.002>
18. Rahme, E., Nedjar, H. (2007). Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study *Rheumatology*, 46(3), 435-438. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel428>
19. Díaz-González, F., González-Alvaro, I., Campanero, M. R., Mollinedo, F., del Pozo, M. A., Muñoz, C., Pivel, J. P., Sánchez-Madrid, F. (1995) Prevention of in vitro neutrophil-endothelial attachment through shedding of L-selectin by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Clin Invest*, 95(4), 1756-1765. <https://doi.org/10.1172/JCI117853>

20. Zhang, X., Feng, Y., Liu, X., Ma, J., Li, Y., Wang, T., Li, X. (2019). Beyond a chemopreventive reagent, aspirin is a master regulator of the hallmarks of cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 145(6), 1387-1403. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02902-6>
21. Rainsford, K. D. (2006). Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*, 22(6), 1161-1170. <https://doi.org/10.1185/030079906X104849>
22. Li, X. Y., Li, L., Na, S. H., Santilli, F., Shi, Z., Blaha, M. (2022). Implications of the heterogeneity between guideline recommendations for the use of low dose aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Prev Cardiol*, 11, 100363. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2022.100363>
23. Coyle, C., Cafferty, F. H., Rowley, S., MacKenzie, M., Berkman, L., Gupta, S., Pramesh, C. S., Gilbert, D., Kynaston, H., Cameron, D., Wilson, R. H., Ring, A., Langley, R. E. (2016). Add-Aspirin investigators. ADD-ASPIRIN: A phase III, double-blind, placebo controlled, randomised trial assessing the effects of aspirin on disease recurrence and survival after primary therapy in common non-metastatic solid tumours. *Contemp Clin Trials*, 51, 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2016.10.004>
24. Clarke, C. A., Canchola, A. J., Moy, L. M., Neuhausen, S. L., Chung, N. T., Lacey, J. V. Jr., Bernstein, L. (2017). Regular and low-dose aspirin, other non-steroidal anti-inflammatory medications and prospective risk of HER2-defined breast cancer: the California Teachers Study. *Breast Cancer Res*, 19(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0840-7>
25. Poku, R. A., Jones, K. J., Van Baren, M., Alan, J. K., Amissah, F. (2020). Diclofenac Enhances Docosahexaenoic Acid-Induced Apoptosis in Vitro in Lung Cancer Cells. *Cancers*, 12(9), 2683. <https://doi.org/10.3390/cancers12092683>
26. Shirin, H., Moss, S. F., Kancherla, S. (2006). Non-steroidal anti-inflammatory drugs have bacteriostatic and bactericidal activity against helicobacter pylori. *J Gastroenterol Hepatol*, 21, 1388–1393.

27. Hendrix, A. S., Spoonmore, T. J., Wilde, A. D., Putnam, N. E., Hammer, N. D., Snyder, D. J., Guelcher, S. A., Skaar, E. P., & Cassat, J. E. (2016). Repurposing the Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Diflunisal as an Osteoprotective, Antivirulence Therapy for *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(9), 5322–5330. <https://doi.org/10.1128/AAC.00834-16>
28. Lago, E. M., Silva, M. P., Queiroz, T. G., Mazloun, S. F., Rodrigues, V. C., Carnaúba, P. U., Pinto, P. L., Rocha, J. A., Ferreira, L. L. G., Andricopulo, A. D., de Moraes, J. (2019). Phenotypic screening of nonsteroidal anti-inflammatory drugs identified mefenamic acid as a drug for the treatment of schistosomiasis. *EBioMedicine*, 43, 370-379. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.04.029>
29. Chitpepu, V. C. S. R., Kalhotra, P., Osorio-Gallardo, T., Gallardo-Velázquez, T., Osorio-Revilla, G. (2019). Repurposing of FDA-Approved NSAIDs for DPP-4 Inhibition as an Alternative for Diabetes Mellitus Treatment: Computational and in Vitro Study. *Pharmaceutics*, 11(5), 238. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11050238>
30. Rinaki, E., Dokoumetzidis, A., Valsami, G., Macheras, P. (2004). Identification of biowaivers among Class II drugs: theoretical justification and practical examples. *Pharm Res*, 21(9), 1567-1572. <https://doi.org/10.1023/b:pham.0000041450.25106.c8>
31. Faller, B., Ertl, P. (2007). Computational approaches to determine drug solubility. *Adv Drug Deliv Rev*, 59(7), 533-545. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.005>
32. Roda, A., Paiva, A., Duarte, A. R. C. (2021). Therapeutic Liquid Formulations Based on Low Transition Temperature Mixtures for the Incorporation of Anti-Inflammatory Drugs. *Pharmaceutics*, 13(10), 1620. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101620>
33. Rainsford, K.D. (2006). Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*, 14, 120–137. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1505-9>

34. Suleyman, H., Cadirci, E., Albayrak, A., Halici, Z. (2008). Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem*, 15(3), 278-283. <https://doi.org/10.2174/092986708783497247>
35. Державний реєстр лікарських засобів України у 2022р. Вилучено з <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&stype=8>
36. Bennett, A., Villa, G. (2000). Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Expert Opin Pharmacother*, 1(2), 277-286. <https://doi.org/10.1517/14656566.1.2.277>
37. Singla, A. K., Chawla, M., Singh, A. (2000). Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects-an update. *J Pharm Pharmacol*, 52(5), 467-486. <https://doi.org/10.1211/0022357001774255>
38. Seedher, N., Bhatia, S. (2003). Solubility enhancement of Cox-2 inhibitors using various solvent systems. *AAPS PharmSciTech*, 4(3), E33. <https://doi.org/10.1208/pt040333>
39. Piel, G., Pirotte, B., Delneuve, I., Neven, P., Llabres, G., Delarge, J., Delattre, L. (1997). Study of the influence of both cyclodextrins and L-lysine on the aqueous solubility of nimesulide; isolation and characterization of nimesulide-L-lysine-cyclodextrin complexes. *J Pharm Sci.*, 86(4), 475-480. <https://doi.org/10.1021/js960298k>
40. Constantinescu, I. C., Florea, M., Arama, C. C., Nedelcu, A., Monciu, C. M. (2009). Assay of nimesulide by ion association titration. *Farmacia*, 57(3), 267-271.
41. Singh, S., Sharda, N., & Mahajan, L. (1999). Spectrophotometric determination of pKa of nimesulide. *International Journal of Pharmaceutics*, 176(2), 261-264. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(98\)00304-4](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(98)00304-4)
42. Casolaro, V., Meliota, S., Marino, O., Patella, V., de Paulis, A., Guidi, G., Marone, G. (1993). Nimesulide, a sulfonanilide nonsteroidal anti-inflammatory drug, inhibits mediator release from human basophils and mast cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 267(3), 1375-1385.
43. Zheng, S. X., Mouithys-Mickalad, A., Deby-Dupont, G. P., Deby, C. M., Maroulis, A. P., Labasse, A. H., Lamy, M. L., Crielaard, J. M., Reginster, J. Y,

Henrotin, Y. E. (2000). In vitro study of the antioxidant properties of nimesulide and 4-OH nimesulide: effects on HRP- and luminol-dependent chemiluminescence produced by human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 8(6), 419-425. <https://doi.org/10.1053/joca.1999.0317>

44. Bevilacqua, M., Vago, T., Baldi, G., Renesto, E., Dallegri, F., Norbiato, G. (1994). Nimesulide decreases superoxide production by inhibiting phosphodiesterase type IV. *Eur J Pharmacol*, 268(3), 415-423. [https://doi.org/10.1016/0922-4106\(94\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0922-4106(94)90067-1)

45. Verhoeven, A. J., Tool, A. T., Kuijpers, T. W., Roos, D. (1993). Nimesulide inhibits platelet-activating factor synthesis in activated human neutrophils. *Drugs*, 46(1), 52-58. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00011>

46. Manicourt, D. H., Bevilacqua, M., Righini, V., Famaey, J. P., Devogelaer, J. P. (2005). Comparative effect of nimesulide and ibuprofen on the urinary levels of collagen type II C-telopeptide degradation products and on the serum levels of hyaluronan and matrix metalloproteinases-3 and -13 in patients with flare-up of osteoarthritis. *Drugs R D*, 6(5), 261-271. <https://doi.org/10.2165/00126839-200506050-00002>

47. Sharma, S., Rastogi, S., Gupta, V., Rohtagi, D., Gulati, P. (1999). Comparative efficacy and safety of nimesulide versus piroxicam in osteoarthritis with special reference to chondroprotection. *Am J Ther.*, 6(4), 191-197. <https://doi.org/10.1097/00045391-199907000-00003>

48. Khanduja, K. L., Sohi, K. K., Pathak, C. M., Kaushik, G. (2006). Nimesulide inhibits lipopolysaccharide-induced production of superoxide anions and nitric oxide and iNOS expression in alveolar macrophages. *Life Sci.*, 78(15), 1662-1669. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.07.033>

49. Niranjana, R., Rajasekar, N., Nath, C., Shukla, R. (2012). The effect of guggulipid and nimesulide on MPTP-induced mediators of neuroinflammation in rat astrocytoma cells, C6. *Chem Biol Interact*, 200(2-3), 73-83. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.08.008>

50. Afzal, M., Bhardwaj, D. P., Khan, R., Kazmi, I., Saleem, S., Al-Abbasi, F. A., Anwar, F. (2019). Antineoplastic influence of nimesulide in chemically induced hepatocellular carcinoma by inhibition of DNA synthesis. *Inflammopharmacology*, 27(1), 89-98. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0481-1>
51. Trindade, J. D. S., Freire-de-Lima, C. G., Côte-Real, S., Decote-Ricardo, D., Freire de Lima, M. E. (2021). Drug repurposing for Chagas disease: In vitro assessment of nimesulide against *Trypanosoma cruzi* and insights on its mechanisms of action. *PLoS One*, 16(10), e0258292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258292>
52. Rasheed, S., Sánchez, S. S., Yousuf, S., Honoré, S. M., Choudhary, M, I. (2018). Drug repurposing: In-vitro anti-glycation properties of 18 common drugs. *PLoS One*, 13(1), e0190509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190509>
53. Merlani, G., Fox, M., Oehen, H. P., Cathomas, G., Renner, E. L., Fattinger, K., Schneemann, M., Kullak-Ublick, G. A. (2001). Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Eur J Clin Pharmacol.*, 57(4), 321-326. <https://doi.org/10.1007/s002280100312>
54. Mircioiu, I., Anuta, V., Purcaru, S. O., Flavian, R., Miron, D., Dumitrescu, I. B., Nagwa, I., & Mircioiu, C. (2013). In vitro dissolution of poorly soluble drugs in the presence of surface active agents - In Vivo pharmacokinetics correlations. II. nimesulide. *Farmacia*, 61(1), 88-102.
55. Mahapatra, A. P. K., Patil, V., & Ravindra, Y. P. (2020). Solubility Enhancement of Poorly soluble Drugs by using Novel Techniques : A Comprehensive Review. *International Journal of PharmTech Research*, 13(02), 80-93. <https://doi.org/10.20902/IJPTR.2019.130211>
56. Savjani, K. T., Gajjar, A. K., Savjani, J. K. (2012). Drug solubility: importance and enhancement techniques. *ISRN Pharm.*, 2012, 195727. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>
57. Bhalani, D. V., Nutan, B., Kumar, A., Singh Chandel, A. K. (2022). Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*, 10(9), 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>

58. Millard, J. W., Alvarez-Nunez, F. A., Yalkowsky, S. H. (2002). Solubilization by cosolvents: establishing useful constants for the log-linear model. *International Journal of Pharmaceutics*, 245(1-2), 153–166. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(02\)00334-4](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(02)00334-4)
59. Yeh, M. K., Chang, L. C., Chiou, A. H. (2009). Improving tenoxicam solubility and bioavailability by cosolvent system. *AAPS PharmSciTech*, 10(1), 166-171. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9189-2>
60. Vishakha, V. D., Abhijeet, S. K., Khemchand G. Nilesh M. K. (2020). Co-Solvency and Anti-Solvent Method for the Solubility Enhancement: An Overview. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 9(5), 584-600. <https://doi.org/10.20959/wjpr20205-17317>
61. Ran, Y., Zhao, L., Xu, Q., Yalkowsky, S. H. (2001). Solubilization of cyclosporin A. *AAPS PharmSciTech*, 2(1), E2. <https://doi.org/10.1208/pt020102>
62. He, Y., Tabibi, S. E., Yalkowsky, S. H. (2006). Solubilization of two structurally related anticancer drugs: XK-469 and PPA. *J Pharm Sci.*, 95(1), 97-107. <https://doi.org/10.1002/jps.20500>
63. Kovács, K., Stampf, G., Klebovich, I., Antal, I., Ludányi, K. (2009). Aqueous solvent system for the solubilization of azole compounds. *Eur J Pharm Sci.*, 36(2-3), 352-358. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.10.007>
64. Ismail, S., El-Mahdy, M., Al-Kubati, S. S. (2009). Enhancement of solubility and dissolution of nimesulide using solubilization, solid dispersion and complexation techniques. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences*. 32. 321-338. <https://doi.org/10.21608/bfsa.2009.63509>
65. Sifaoui, H., Modarressi, A., Magri, P., Stachowicz-Kuśnierz, A., Korchowiec, J., Rogalski, M. (2016). Formation of β -cyclodextrin complexes in an anhydrous environment. *J Mol Model*, 22(9), 207. <https://doi.org/10.1007/s00894-016-3061-6>
66. Rekharsky, M. V., Inoue, Y. (1998). Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins. *Chem Rev.*, 98(5), 1875-1918. <https://doi.org/10.1021/cr970015o>

67. Fenyvesi, F., Nguyen, T. L. P., Haimhoffer, Á., Rusznyák, Á., Vasvári, G., Bácskay, I., Vecsernyés, M., Ignat, S. R., Dinescu, S., Costache, M., Ciceu, A., Hermenean, A., Váradi, J. (2020). Cyclodextrin Complexation Improves the Solubility and Caco-2 Permeability of Chrysin. *Materials*, 13(16), 3618. <https://doi.org/10.3390/ma13163618>
68. Aiassa, V., Garnero, C., Longhi, M. R., Zoppi, A. (2021). Cyclodextrin Multicomponent Complexes: Pharmaceutical Applications. *Pharmaceutics*, 13(7), 1099. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071099>
69. Jambhekar, S. S., Breen, P. (2016). Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. *Drug Discov Today*, 21(2), 356-362. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.11.017>
70. Jansook, P., Ogawa, N., Loftsson, T. (2018). Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *Int J Pharm.*, 535(1-2), 272-284. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.018>
71. Nalluri, B. N., Chowdary, K. P., Murthy, K. V., Hayman, A. R., Becket, G. (2003). Physicochemical characterization and dissolution properties of nimesulide-cyclodextrin binary systems. *AAPS PharmSciTech*, 4(1), E2. <https://doi.org/10.1208/pt040102>
72. Auda, S. H. (2014). Nimesulide/methyl β -cyclodextrin inclusion complexes: physicochemical characterization, solubility, dissolution, and biological studies. *Drug Dev Res.*, 75(2), 68-75. <https://doi.org/10.1002/ddr.21156>
73. Semalty, A., Semalty, M., Rawat, B. S., Singh, D., Rawat, M. S. (2009). Pharmacosomes: the lipid-based new drug delivery system. *Expert Opin Drug Deliv.*, 6(6), 599-612. <https://doi.org/10.1517/17425240902967607>
74. Semalty, A., Semalty, M., Rawat, B. S., Singh, D., Rawat, M. S. (2010). Development and evaluation of pharmacosomes of aceclofenac. *Indian J Pharm Sci.*, 72(5), 576-581. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.78523>

75. Semalty, A., Semalty, M., Singh, D., Rawat, M. S. (2009). Development and physicochemical evaluation of pharmacosomes of diclofenac. *Acta Pharm.*, 59(3), 335-344. <https://doi.org/10.2478/v10007-009-0023-x>
76. Semalty, A., Tanwar, Y. S. (2013). Nimesulide-phosphatidylcholine Complex for Improvement of Solubility and Dissolution. *American Journal of Drug Discovery and Development*, 3(4), 225-234. <https://doi.org/10.3923/ajdd.2013.225.234>
77. Farjadian, F., Ghasemi, A., Gohari, O., Roointan, A., Karimi, M., Hamblin, M. R. (2019). Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: challenges and opportunities. *Nanomedicine*, 14(1), 93-126. <https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0120>
78. Ashaolu, T. J. (2021). Nanoemulsions for health, food, and cosmetics: a review. *Environ Chem Lett.*, 19(4), 3381-3395. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01216-9>
79. Singh, Y., Meher, J.G., Raval, K., Khan, F.A., Chaurasia, M., Jain, N.K., Chourasia, M.K. (2017). Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *J Control Release*, 252, 28-49. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.008>
80. Kumar, M., Bishnoi, R. S., Shukla, A. K., Jain, C. P. (2019). Techniques for Formulation of Nanoemulsion Drug Delivery System: A Review. *Prev Nutr Food Sci.*, 24(3), 225-234. <https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.3.225>
81. Debnath, S., Satayanarayana, & Kumar, G. V. (2011). Nanoemulsion-a method to improve the solubility of lipophilic drugs. *Pharmanest*, 2, 72-83.
82. Anuar, N., Sabri, A. H., Bustami Effendi, T. J., Abdul Hamid, K. (2020). Development and characterisation of ibuprofen-loaded nanoemulsion with enhanced oral bioavailability. *Heliyon*, 6(7), e04570. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04570>
83. Al-Edresi, S. S., Razzaq, I. F. A., Alshaibani, A. J. (2020). Enhancing the Solubility of Nimesulide by Loading to a Nanoemulsion. *Lat. Am. J. Pharm*, 39 (11).

84. Yukuyama, M. N., Kato, E. T., Lobenberg, R., Bou-Chacra, N. A. (2017). Challenges and Future Prospects of Nanoemulsion as a Drug Delivery System. *Curr Pharm Des.*, 23(3), 495-508. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161027111957>
85. Chime, S. A., Attama, A. A., & Kenechukwu, F. C. (2014). Nanoemulsions – Advances in Formulation, Characterization and Applications in Drug Delivery. *Application of Nanotechnology in Drug Delivery*, 77-126. <https://doi.org/dx.doi.org/10.5772/15371>
86. Alshehri, S., Imam, S. S., Hussain, A., Altamimi, M. A., Alruwaili, N. K., Alotaibi, F., Alanazi, A., Shakeel, F. (2020). Potential of solid dispersions to enhance solubility, bioavailability, and therapeutic efficacy of poorly water-soluble drugs: newer formulation techniques, current marketed scenario and patents. *Drug Deliv.*, 27(1), 1625-1643. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1846638>
87. Лісовий, В. М., Лижнюк, В. В., Костюк, В. Г., Пащенко, І. О., Смішко, Р. О., Гой, А. М., Повшедна, І. О., Іщенко, О. В., Яременко, В. В., Бессарабов, В. І. (2023). Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами. *Технології та інжиніринг*, 3(14), 26-35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>
88. Bessarabov V., Lisovyi V., Lyzhniuk V., Kostyuk V., Kuzmina G., Goy A., Hureieva S., Ishchenko O., Yaremenko V. Technologies for the obtaining highly soluble polymer composite materials with active pharmaceutical ingredients. *Advanced polymer materials and technologies: recent trends and current priorities: multi-authored monograph* / edited by V. Levytskyi, V. Plavan, V. Skorokhoda, V. Khomenko. – Lviv: Lviv Polytechnic National University, 2022. P. 251-252. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23289>
89. Sinha, S., Ali, M., Baboota, S., Ahuja, A., Kumar, A., Ali, J. (2010). Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir. *AAPS Pharm Sci Tech.*, 11(2), 518-527. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9404-1>
90. Srinarong, P., de Waard, H., Frijlink, H. W., Hinrichs, W. L. (2011). Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production

process as starting point for formulation considerations. *Expert Opin Drug Deliv.*, 8(9), 1121-1140. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.598147>

91. Kaushik, R., Budhwar, V., Kaushik, D. (2020). An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion. *Recent Pat Drug Deliv Formul.*, 14(1), 63-74. <https://doi.org/10.2174/1872211314666200117094406>

92. Leuner, C., Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm.*, 50(1), 47-60. [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(00\)00076-x](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(00)00076-x)

93. Craig, D. Q. (2002). The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int J Pharm.*, 231(2), 131-144. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(01\)00891-2](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(01)00891-2)

94. Tran, P., Pyo, Y. C., Kim, D. H., Lee, S. E., Kim, J. K., Park, J. S. (2019). Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*, 11(3), 132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>

95. Wu, J., Yang, M., Berg, F., Pajander, J, Rades, T., Rantanen, J. (2011). Influence of solvent evaporation rate and formulation factors on solid dispersion physical stability. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences.* 44, 610-620. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.10.00>

96. Tachibana, T., Nakamura, A. (1965). A methode for preparing an aqueous colloidal dispersion of organic materials by using water-soluble polymers: dispersion of β -carotene by polyvinylpyrrolidone. *Colloid and Polymer Science.*, 203(2), 130–133.

97. Azad, A. K., Jahan, K., Sathi, T. S., Abbas, S. A., UddinUddin, A. B. M. H. (2018). Improvement of dissolution properties of albendazole from different methods of solid dispersion. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8, 475-480. <https://doi.org/10.22270/jddt.v8i5.1942>

98. Bhujbal, S. V., Mitra, B., Jain, U., Gong, Y., Agrawal, A., Karki, S., Taylor, L. S., Kumar, S., Tony Zhou, Q. (2021). Pharmaceutical amorphous solid

dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharm Sin B*, 11(8), 2505-2536. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.014>

99. Chaturvedi, M., Kumar, M., Pathak, K., Bhatt, S., Saini, V. (2017). Surface Solid Dispersion and Solid Dispersion of Meloxicam: Comparison and Product Development. *Adv Pharm Bull.*, 7(4), 569-577. <https://doi.org/10.15171/apb.2017.068>

100. Mura, P., Moyano, J. R., González-Rodríguez, M. L., Rabasco-Alvaréz, A. M., Cirri, M., Maestrelli, F. (2005). Characterization and dissolution properties of ketoprofen in binary and ternary solid dispersions with polyethylene glycol and surfactants. *Drug Dev Ind Pharm.*, 31(4-5), 425-434. <https://doi.org/10.1080/03639040500214621>

101. Al-Hamidis, H., Obeidat, W. M., Nokhodchi, A. (2015). The dissolution enhancement of piroxicam in its physical mixtures and solid dispersion formulations using gluconolactone and glucosamine hydrochloride as potential carriers. *Pharm Dev Technol*, 20(1), 74-83. <https://doi.org/10.3109/10837450.2013.871029>

102. Ziaee, A., O'Dea, S., Howard-Hildige, A., Padrela, L., Potter, C., Iqbal, J., Albadarin, A. B., Walker, G., O'Reilly, E. J. (2019). Amorphous solid dispersion of ibuprofen: A comparative study on the effect of solution based techniques. *Int J Pharm.*, 572, 118816. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118816>

103. Ranendra, S., Sajeev, C., Priya, K., Sreekhar, C., & Shashikanth, G. (2002). Solubility enhancement of nimesulide and ibuprofen by solid dispersion technique. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64, 529-534.

104. De Mohac, L. M., Caruana, R., Cavallaro, G., Giammona, G., & Licciardi, M. (2020). Spray-Drying, Solvent-Casting and Freeze-Drying Techniques: a Comparative Study on their Suitability for the Enhancement of Drug Dissolution Rates. *Pharmaceutical research*, 37(3), 57. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-2778-1>

105. Iyer, R., Petrovska Jovanovska, V., Berginc, K., Jaklič, M., Fabiani, F., Harlacher, C., Huzjak, T., & Sanchez-Felix, M. V. (2021). Amorphous Solid Dispersions (ASDs): The Influence of Material Properties, Manufacturing Processes and Analytical Technologies in Drug Product Development. *Pharmaceutics*, 13(10), 1682. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101682>

106. Singh, A., & Van den Mooter, G. (2016). Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Advanced drug delivery reviews*, *100*, 27–50. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.010>
107. Paudel, A., Worku, Z. A., Meeus, J., Guns, S., & Van den Mooter, G. (2013). Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations. *International journal of pharmaceutics*, *453*(1), 253–284. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.07.015>
108. Костюк, В. Г., & Бессарабов, В. І. (2024). Розробка та характеристика полімерних твердих дисперсних систем німесулід, отриманих методом розпилювального сушіння. *Фармацевтичний часопис*, (4), 39–48. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.4.15055>
109. Vehring R. (2008). Pharmaceutical particle engineering via spray drying. *Pharmaceutical research*, *25*(5), 999–1022.
110. Pandi, P., Bulusu, R., Kommineni, N., Khan, W., & Singh, M. (2020). Amorphous solid dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products. *International journal of pharmaceutics*, *586*, 119560. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119560>
111. Ziaee, A., Albadarin, A. B., Padrela, L., Faucher, A., O'Reilly, E., & Walker, G. (2017). Spray drying ternary amorphous solid dispersions of ibuprofen - An investigation into critical formulation and processing parameters. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, *120*, 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.08.005>
112. Shazly, G., Badran, M., Zoheir, K., & Alomrani, A. (2015). Utilization of spray drying technique for improvement of dissolution and anti-inflammatory effect of Meloxicam. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, *28*(1), 103–111.
113. Ghanavati, R., Taheri, A., & Homayouni, A. (2017). Anomalous dissolution behavior of celecoxib in PVP/Isomalt solid dispersions prepared using

spray drier. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 72, 501–511. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.042>

114. Browne, E., Charifou, R., Worku, Z. A., Babu, R. P., & Healy, A. M. (2019). Amorphous solid dispersions of ketoprofen and poly-vinyl polymers prepared via electrospraying and spray drying: A comparison of particle characteristics and performance. *International journal of pharmaceutics*, 566, 173–184. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.062>

115. Patel, R. D., Raval, M. K., Bagathariya, A. A., & Sheth, N. R. (2019). Functionality improvement of Nimesulide by eutectic formation with nicotinamide: Exploration using temperature-composition phase diagram. *Advanced Powder Technology*, 30(5), 961-973. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2019.02.010>

116. Albarahmieh, E., Qi, S., Craig, D. Q. M. (2016). Hot melt extruded transdermal films based on amorphous solid dispersions in Eudragit RS PO: The inclusion of hydrophilic additives to develop moisture-activated release systems. *Int J Pharm.*, 514(1), 270-281. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.06.137>

117. Cossé, A., König, C., Lamprecht, A., Wagner, K. G. (2017). Hot Melt Extrusion for Sustained Protein Release: Matrix Erosion and In Vitro Release of PLGA-Based Implants. *AAPS PharmSciTech.*, 18(1), 15-26. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0548-5>

118. Pimparade, M. B., Vo, A., Maurya, A. S., Bae, J., Morott, J. T., Feng, X., Kim, D. W., Kulkarni, V. I., Tiwari, R., Vanaja, K., Murthy, R., Shivakumar, H. N., Neupane, D., Mishra, S. R., Murthy, S. N., Repka, M. A. (2017). Development and evaluation of an oral fast disintegrating anti-allergic film using hot-melt extrusion technology. *Eur J Pharm Biopharm.*, 119, 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.06.004>

119. Vo, A. Q., Feng, X., Morott, J. T., Pimparade, M. B., Tiwari, R. V., Zhang, F., Repka, M. A. (2016). A novel floating controlled release drug delivery system prepared by hot-melt extrusion. *Eur J Pharm Biopharm.*, 98, 108-121. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.11.015>

120. Bhagurkar, A. M., Repka, M. A., Murthy, S. N. (2017). A Novel Approach for the Development of a Nanostructured Lipid Carrier Formulation by Hot-Melt Extrusion Technology. *J Pharm Sci.*, 106(4), 1085-1091. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.12.015>
121. Maddineni, S., Battu, S. K., Morott, J., Majumdar, S., Murthy, S. N., Repka, M. A. (2015). Influence of process and formulation parameters on dissolution and stability characteristics of Kollidon® VA 64 hot-melt extrudates. *AAPS PharmSciTech.*, 16(2), 444-454. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0226-4>
122. Kate, L., Gokarna, V., Borhade, V., Prabhu, P., Deshpande, V., Pathak, S., Sharma, S., Patravale, V. (2016). Bioavailability enhancement of atovaquone using hot melt extrusion technology. *Eur J Pharm Sci.*, 86, 103-114. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.03.005>
123. Fule, R., Meer, T., Amin, P., et al. (2014). Preparation and characterisation of lornoxicam solid dispersion systems using hot melt extrusion technique. *Journal of Pharmaceutical Investigation.*, 44(1), 41-59.
124. Tambe, S., Jain, D., Meruva, S. K., Rongala, G., Juluri, A., Nihalani, G., Mamidi, H. K., Nukala, P. K., & Bolla, P. K. (2022). Recent Advances in Amorphous Solid Dispersions: Preformulation, Formulation Strategies, Technological Advancements and Characterization. *Pharmaceutics*, 14(10), 2203. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102203>
125. Giri, B. R., Kwon, J., Vo, A. Q., Bhagurkar, A. M., Bandari, S., Kim, D. W. (2021). Hot-melt extruded amorphous solid dispersion for solubility, stability, and bioavailability enhancement of telmisartan. *Pharmaceutics*, 14(1), 73. <https://doi.org/10.3390/ph14010073>
126. Patil, H., Tiwari, R. V., Repka, M. A. (2016). Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. *AAPS PharmSciTech.*, 17(1), 20-42. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0360-7>
127. Ghebremeskel, A. N., Vemavarapu, C., Lodaya, M. (2006). Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: stability

testing of selected solid dispersions. *Pharm Res.*, 23(8), 1928-1936.
<https://doi.org/10.1007/s11095-006-9034-1>

128. Tan, D. K., Davis, D. A. Jr., Miller, D. A., Williams, R. O., Nokhodchi, A. (2020). Innovations in Thermal Processing: Hot-Melt Extrusion and KinetiSol® Dispersing. *AAPS PharmSciTech.*, 21(8), 312. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01854-2>

129. Hörmann, T. R., Jäger, N., Funke, A., Mürb, R. K., Khinast, J. G., & Paudel, A. (2018). Formulation performance and processability window for manufacturing a dual-polymer amorphous solid dispersion via hot-melt extrusion and strand pelletization. *International journal of pharmaceutics*, 553(1-2), 408–421.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.10.035>

130. Kachrimanis, K. & Nikolakakis, I. (2015). Polymers as Formulation Excipients for Hot-Melt Extrusion Processing of Pharmaceuticals. *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*, 121-149.
<https://doi.org/10.1002/9781119041412.ch5>

131. Ridhurkar, D., Vajdai, A., & Zsigmond, Z. (2016). Hot-melt extrusion (HME) and its application for pharmacokinetic improvement of poorly water soluble drugs. *PTB reports*, 2, 47-51. <https://dx.doi.org/10.5530/PTB.2016.2.7>

132. Bhamare, V. G., & Kamble, R. K. (2020). Solubility Enhancement Of Etodolac Using Hot Melt Extrusion. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 7(9), 300-306.

133. Emara, L. H., Abdelfattah, F. M., Taha, N. F. (2017). Hot melt extrusion method for preparation of ibuprofen/sucroester WE15 solid dispersions: evaluation and stability assessment. *J App Pharm Sci*, 7(08), 156-167.
<https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70822>

134. Emam, M. F., Taha, N. F., Emara, L. H. (2020). A novel combination of Soluplus® and Poloxamer for Meloxicam solid dispersions via hot melt extrusion for rapid onset of action – part 1: dissolution and stability studies. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 11(02), 141–150. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2021.110218>

135. Zhao, Y. M. (2013). Preparation of nimesulide solid dispersion by hot melt extrusion technology. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 185-190. <https://doi.org/10.11669/cpj.2013.03.007>
136. Zhang, J., Guo, M., Luo, M., & Cai, T. (2023). Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 18(4), 100834. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100834>
137. Hooper, J. P. (1924). *Centrifugal Spinneret* (US Patent № 1500931A). United States Patent Office. <https://patents.google.com/patent/US1500931A/en>
138. Zhang, X., & Lu, Y. (2014). Centrifugal Spinning: An Alternative Approach to Fabricate Nanofibers at High Speed and Low Cost. *Polymer Reviews*, 54(4), 677–701. <https://doi.org/10.1080/15583724.2014.935858>
139. Бессарабов, В. І., Іщенко, О. В., Чорний, О. О., Хоменко, В. Г., & Андереева, О. А. (2025). Застосування технологій електроформування та відцентрового формування волокон для створення високорозчинних твердих дисперсних систем із вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів. *Вісник Херсонського національного технічного університету*, 1(92), 15-25. <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2025.1.1.2>
140. Bessarabov, V., Lisovyi, V., Lyzhniuk, V., Kostiuk, V., Smishko, R., Yaremenko, V., Goy, A., Derkach, T., Kuzmina, G., Gureyeva, S. (2025). Development and characterisation of polymeric solid dispersed systems of hesperidin, obtained by centrifugal fibre formation. *Heliyon*, 11(4), e42702. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>
141. Ковалевська О.І., Харченко А.Ю., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Костюк В.Г., Гой А.М. Відцентрове формування полімерних волокон з біофлавоноїдом у складі. *Львівські хімічні читання - 2023* : збірник наукових праць за матеріалами XIX Наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка, м. Львів, 29-31 травня 2023 року. – Львів : Видавництво від А до Я, 2023. – С. 228. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23691>

142. DiNunzio, J. C., Brough, C., Hughey, J. R., Miller, D. A., Williams III, R. O., & McGinity, J. W. (2010). Fusion production of solid dispersions containing a heat-sensitive active ingredient by hot melt extrusion and Kinetisol® dispersing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 74(2), 340–351. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.09.007>
143. Marano, S., Barker, S. A., Raimi-Abraham, B. T., Missaghi, S., Rajabi-Siahboomi, A., Craig, D. Q. M. (2016). Development of micro-fibrous solid dispersions of poorly water-soluble drugs in sucrose using temperature-controlled centrifugal spinning. *Eur J Pharm Biopharm*, 103, 84-94. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.03.021>
144. Marano, S., Ghimire, M., Missaghi, S., Rajabi-Siahboomi, A., Craig, D. Q. M., & Barker, S. A. (2023). Development of Robust Tablet Formulations with Enhanced Drug Dissolution Profiles from Centrifugally-Spun Micro-Fibrous Solid Dispersions of Itraconazole, a BCS Class II Drug. *Pharmaceutics*, 15(3), 802. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030802>
145. Nasir, S., Hussain, A., Abbas, N., Bukhari, N. I., Hussain, F., Arshad, M. S. (2021). Improved bioavailability of oxcarbazepine, a BCS class II drug by centrifugal melt spinning: In-vitro and in-vivo implications. *International Journal of Pharmaceutics*, 604. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120775>
146. Hussain, A., Hussain, F., Arshad, M. S., Abbas, N., Nasir, S., Mudassir, J., Mahmood, F., Ali, E. (2021). Ibuprofen-loaded centrifugally spun microfibers for quick relief of inflammation in rats. *Drug Dev Ind Pharm.*, 47(11), 1786-1793. <https://doi.org/10.1080/03639045.2022.2059500>
147. Лижнюк В.В., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Костюк В.Г., Харитоненко Г.І., Таран Д.С. Інгібування гесперидином окиснення дофаміну в модельній системі in vitro. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* : матеріали XXXVII наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (16 червня 2022 р., м. Київ). Київ: Інтерсервіс, 2022. С. 163-165.
148. Bessarabov V., Matvieieva N., Kuzmina G., Lisovyi V., Pashchenko I., Kostyuk V., Zderko N. Anti-inflammatory properties of *Artemisia tilesii* ledeb extract.

22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics. IAGG World Congress. 2022. P. 106.

149. Pashchenko I., Lisovyi V., Kostyuk V., Matvieieva N., Bessarabov V. Artemisia tilesii ledeb extract inhibits 15-lipoxygenase enzyme. *Open Readings 2022* : 65th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2022. P. 303.

150. Лижнюк В.В., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Костюк В.Г., Повшедна І.О. Кінетичне дослідження антиоксидантних властивостей гесперидину по відношенню до окиснення дофаміну. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : Матеріали II міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції. Харків : НФаУ, 2022. С. 153.

151. Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І. (2024). Антиоксидантні властивості твердої дисперсної системи гесперидину, отриманої методом відцентрового формування волокон. *Технології та інжиніринг*, 4(21), 93-101. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2024.4.9>

152. Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Гой, А. М., Костюк, В. Г. (2024). Спектрофотометрична методика визначення кількісного вмісту гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон. *Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences*, 335(3), 135-141. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-335-3-19>

153. Харченко А.Ю., Лісовий В.М., Таран Д.С., Здерко Н.П., Ковалевська О.І., Костюк В.Г., Бессарабов В.І. Формування волокон полімерної твердої дисперсної системи гесперидину. Сучасні аспекти створення лікарських засобів : матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції (1 лютого 2022 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 2022. С. 225.

154. Lisovyi, V., Bessarabov, V. (2024). Study of technological aspects of manufacture of polymer composite material by centrifugal fiber forming method. *Technology Audit and Production Reserves*, 4(3(78), 22–27. <https://doi.org/10.15587/2706-5448.2024.310805>

155. Купрійчук І.В., Харитоненко Г.І., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Таран Д.С., Лісовий В.М., Лижнюк В.В., Костюк В.Г. (2023). Тверда дисперсна система гесперидину інгібує процес перекисного окиснення білків. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 132-134.*
156. Liu, G., Li, J., Deng, S. (2021). Applications of Supercritical Anti-Solvent Process in Preparation of Solid Multicomponent Systems. *Pharmaceutics, 13(4), 475.* <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040475>
157. Kravanja, K. A., Finšgar, M., Knez, Ž., Knez Marevci, M. (2022). Supercritical Fluid Technologies for the Incorporation of Synthetic and Natural Active Compounds into Materials for Drug Formulation and Delivery. *Pharmaceutics, 14(8), 1670.* doi: 10.3390/pharmaceutics14081670.
158. Djerafi, R., Masmoudi, Y., Crampon, C., Meniai, A., Badens, E. (2015). Supercritical anti-solvent precipitation of ethyl cellulose. *J. Supercrit. Fluids., 105, 92.* <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2015.02.033>
159. Champeau, M., Thomassin, J. M., Tassaing, T., Jérôme, C. (2015). Drug loading of polymer implants by supercritical CO₂ assisted impregnation: A review. *J Control Release, 10(209), 248-259.* <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.05.002>
160. Badens, E., Masmoudi, Y., Mouahid, A., Crampon, C. (2018). Current situation and perspectives in drug formulation by using supercritical fluid technology. *J. Supercrit. Fluids., 134, 274-283.* <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.12.038>
161. Riekes, M. K., Caon, T., da Silva, J., Sordi, R., Kuminek, G., Bernardi, L. S., Rambo, C. R., de Campos, C. E. M., Fernandes, D., Stulzer, H. K. (2015). Enhanced hypotensive effect of nimodipine solid dispersions produced by supercritical CO₂ drying. *Powder Technol., 278, 204–210.* <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.03.029>
162. Adeli, E. (2016). The use of supercritical anti-solvent (SAS) technique for preparation of irbesartan-Pluronic® F-127 nanoparticles to improve the drug dissolution. *Powder Technol., 298, 65-72.* <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.05.004>

163. Jun, S. W., Kim, M. S., Jo, G. H., Lee, S., Woo, J. S., Park, J. S., Hwang, S. J. (2005). Cefuroxime axetil solid dispersions prepared using solution enhanced dispersion by supercritical fluids. *J. Pharm. Pharmacol.*, *57*, 1529–1537. <https://doi.org/10.1211/jpp.57.12.0003>
164. Zhang, J., Huang, Y., Liu, D., Gao, Y., Qian, S. (2013). Preparation of apigenin nanocrystals using supercritical antisolvent process for dissolution and bioavailability enhancement. *Eur. J. Pharm. Sci.*, *48*, 740–747. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.12.026>
165. Kankala, R. K., Chen, B. Q., Liu, C. G., Tang, H. X., Wang, S. B., Chen, A. Z. (2018). Solution-enhanced dispersion by supercritical fluids: an ecofriendly nanonization approach for processing biomaterials and pharmaceutical compounds. *Int J Nanomedicine*, *13*, 4227-4245. <https://doi.org/10.2147/IJN.S166124>
166. Nijlen, T. V., Brennan, K., Blaton, N., Mooter, G. V. (2003). Improvement of the dissolution rate of artemisinin by means of supercritical fluid technology and solid dispersions. *Int. J. Pharm.*, *254*, 173-181. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(03\)00009-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(03)00009-7)
167. Park, J., Cho, W., Cha, K. H., Ahn, J., Han, K., Hwang, S. J. (2013). Solubilization of the poorly watersoluble drug, telmisartan, using supercritical anti-solvent (SAS) process. *Int. J. Pharm.*, *441*, 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.12.020>
168. Han, F., Zhang, W., Wang, Y., Xi, Z., Chen, L., Li, S., Xu, L. (2019). Applying Supercritical Fluid Technology to Prepare Ibuprofen Solid Dispersions with Improved Oral Bioavailability. *Pharmaceutics*, *11*(2), 67. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020067>
169. Liu, G., Gong, L., Zhang, J., Wu, Z., Deng, H., & Deng, S. (2020). Development of nimesulide amorphous solid dispersions via supercritical anti-solvent process for dissolution enhancement. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, *152*, 105457. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105457>

170. ZoomLab® – The Digital Platform for Drug Product Development. URL: <https://zoomlab.basf.com/>
171. Higuchi, T. K. A. C. (1965). Phase-solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instr.*, 4, 117-212.
172. Bessarabov, V., Kostiuk, V., Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Derkach, T., Kuzmina, G., Goy, A., Vakhitova, L. (2025). Polymer solid dispersion system of nimesulide: in vitro dissolution assessment, thermodynamic and physicochemical characteristics. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1(53), <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322985>
173. Костюк, В. Г., & Бессарабов, В. І. (2024). Валідація спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту німесулід у твердих дисперсних системах, одержаних методом відцентрового формування волокон. *Фармацевтичний журнал*, (4), 39-51. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.24.04>
174. Fonseca, L. B., Labastie, M., de Sousa, V. P., Volpato, N. M. (2009). Development and validation of a discriminative dissolution test for nimesulide suspensions. *AAPS PharmSciTech*, 10(4), 1145–1152. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9320-4>
175. Kicuntod, J., Sangpheak, K., Mueller, M., Wolschann, P., Viernstein, H., Yanaka, S., Kato, K., Chavasiri, W., Pongsawasdi, P., Kungwan, N., & Rungrotmongkol, T. (2018). Theoretical and Experimental Studies on Inclusion Complexes of Pinostrobin and β -Cyclodextrins. *Scientia pharmaceutica*, 86(1), 5. <https://doi.org/10.3390/scipharm86010005>
176. Харченко А.Ю., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Савченко К.І., Повshedна І.О., Костюк В.Г. Полімерний композиційний матеріал діосміну: температурна залежність розчинення у воді. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* : матеріали XXXVII наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (16 червня 2022 р., м. Київ). Київ: Інтерсервіс, 2022. С. 223-225.
177. Del Valle, E. M. (2003). Cyclodextrins and their uses: a review. *Process biochemistry*, 9(9):1033-1046. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9)

178. Connors, K. A., & Mecozzi, S. (2010). Thermodynamics of pharmaceutical systems: an introduction to theory and applications. *John Wiley & Sons*, 16-28.

179. Liu, B., Li, W., Nguyen, T. A., & Zhao, J. (2012). Empirical, thermodynamic and quantum-chemical investigations of inclusion complexation between flavanones and (2-hydroxypropyl)-cyclodextrins. *Food chemistry*, 134(2), 926–932. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.207>

180. Corciova, A., & Ivanescu, B. (2014). Study on the hesperidin–cyclodextrins interactions by thin layer chromatography. *Eurchembull*, 3(6):548-551.

181. Bessarabov, V., Kostyuk, V., Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Smishko, R., Kuzmina, G., Gureyeva, S., & Goy, A. (2025). "Green" technology of centrifugal fiber formation of solid dispersed systems of nimesulide: Evaluation of solubility increases and physicochemical characteristics. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 43, 101913. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2025.101913>

182. Лижнюк В. В., Костюк В. Г., Лісовий В. М., Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Гой А. М. Розробка складу полімерного композиційного матеріалу німесулід, отриманого методом відцентрового формування волокон. (2024). *Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024): збірник тез доповідей VII Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених, 19–21 березня 2024 року, м. Вінниця / Донецький національний університет імені Василя Стуса; редколегія: О. М. Шендрик (відп. ред.) [та ін.]. Вінниця. С. 169. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26202>*

183. Lyzhniuk V., Kostyuk V., Lisovyi V., Goy A., Kuzmina G., Bessarabov V. Optimization of the composition of a solid dispersed system of nimesulide obtained by centrifugal fiber formation. *Open Readings 2024 : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2024. P. 206. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26884>*

184. Franco, P., & De Marco, I. (2020). The Use of Poly(*N*-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review. *Polymers*, 12(5), 1114. <https://doi.org/10.3390/polym12051114>

185. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (2015). Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України, 2, 910-929.
186. 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms (2023). European Pharmacopoeia. *Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 1*, 348–355.
187. Tubić, B., Uzunović, A., Pilipović, S., & Gagić, Ž. (2016). Dissolution Profile of Nimesulide from Pharmaceutical Preparations for Oral Use. *Acta chimica Slovenica*, 63(1), 193–199. <https://doi.org/10.17344/acsi.2015.2168>
188. European Pharmacopoeia 9.0 Volume 1. (2018). *Strasbourg: Council of Europe*.
189. Fan, X., Li, J., Deng, X., Wang, Y., Liu, Y., & Zhang, Y. (2020). Design, synthesis and bioactivity study of N-salicyloyl tryptamine derivatives as multifunctional agents for the treatment of neuroinflammation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 193, 112217. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112217>
190. Cayman Chemical. (n.d.). *COX (human) inhibitor screening assay kit* [Product information]. [https://www.caymanchem.com/product/701230/cox-\(human\)-inhibitor-screening-assay-kit](https://www.caymanchem.com/product/701230/cox-(human)-inhibitor-screening-assay-kit)
191. Георгієвський В., Ляпунов М., Безугла О. та ін. (2004). Настанова з якості. Лікарські засоби. *Випробування стабільності*. Настанова 42-3.3.2004. Міністерство охорони здоров'я України. Моріон, 60 с.
192. Starek, M., & Krzek, J. (2009). A review of analytical techniques for determination of oxicams, nimesulide and nabumetone. *Talanta*, 77(3), 925-942.
193. Florea, M. A., Monciu, C. M., Andritoiu, M. L., & Bacanu, L. G. (2008). Spectrophotometric determination of nimesulide through ion-pair complex formation with hexadecyltrimethylammonium bromide. *Farmacia*, 56(6), 639-646.
194. Lotfy, S. A., & El-Sayed, G. O. (2011). Extractive spectrophotometric determination of anti-inflammatory drug nimesulide in pharmaceutical formulations and human plasma. *Journal of Food and Drug Analysis*, 19(4), 14.

195. Upadhyay, K., Asthana, A., Tiwari, N., & Mathew, S. B. (2013). Determination of nimesulide in pharmaceutical and biological samples by a spectrophotometric method assisted with the partial least square method. *Research on Chemical Intermediates*, 39, 3553-3563. <https://doi.org/10.1007/s11164-012-0862-9>
196. Nagaraja, P., Yathirajan, H. S., Arunkumar, H. R., & Vasantha, R. A. (2002). Novel coupling reagents for the sensitive spectrophotometric determination of nimesulide in pharmaceutical preparations. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 29(1-2), 277-282. [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(02\)00060-2](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(02)00060-2)
197. da Fonseca, L. B., Labastie, M., de Sousa, V. P., & Volpato, N. M. (2009). Development and validation of a discriminative dissolution test for nimesulide suspensions. *AAPS PharmSciTech*, 10, 1145-1152. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9320-4>
198. Lyzhniuk V., Lisovyi V., Bessarabov V., Kuzmina G., Kostyuk V., Savchenko K., Kharchenko A. The potential of solid dispersion systems for increasing the solubility of an anti-inflammatory active pharmaceutical ingredient. *Advanced polymer materials and technologies: recent trends and current priorities: multi-authored monograph / edited by V. Levytskyi, V. Plavan, V. Skorokhoda, V. Khomenko.* – Lviv: Lviv Polytechnic National University, 2022. P. 260-262. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23290>
199. Лижнюк В., Лісовий В., Бессарабов В., Кузьміна Г., Гой А., Повshedна І., Костюк В., Савченко К. Результати підвищення розчинності німесулід у складі твердої дисперсної системи. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.).* – Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 62-63.
200. Лижнюк В.В., Лісовий В.М., Гой А.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Костюк В.Г. Підвищення розчинності німесулід у складі твердих дисперсних систем. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали ІІ Міжнародної науково-практичної конференції (м.*

Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2022.- С. 157-158.

<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23287>

201. Харченко А.Ю., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Ковалевська О.І., Повshedна І.О., Костюк В.Г. Вплив температури на розчинення у воді діосміну у складі твердої дисперсної системи. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : Матеріали II міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції. Харків : НФаУ, 2022. С. 232-233.

202. Másson, M., Sigurdardóttir, B. V., Matthíasson, K., & Loftsson, T. (2005). Investigation of drug-cyclodextrin complexes by a phase-distribution method: some theoretical and practical considerations. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 53(8), 958–964. <https://doi.org/10.1248/cpb.53.958>

203. Pereira, A. M., Kaya, A., Alves, D., Ansari-Fard, N., Tolaymat, I., Arafat, B., Najlah, M. (2022). Preparation and Characterization of Disulfiram and Beta Cyclodextrin Inclusion Complexes for Potential Application in the Treatment of SARS-CoV-2 via Nebulization. *Molecules*, 27 (17), 5600. <https://doi.org/10.3390/molecules27175600>

204. Patel, R., & Purohit, N. (2009). Physico-chemical characterization and in vitro dissolution assessment of clonazepam-cyclodextrins inclusion compounds. *AAPS PharmSciTech*, 10(4), 1301–1312. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9321-3>

205. Hurley, D., Potter, C. B., Walker, G. M., Higginbotham, C. L. (2018). Investigation of Ethylene Oxide-co-propylene Oxide for Dissolution Enhancement of Hot-Melt Extruded Solid Dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107 (5), 1372–1382. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.01.016>

206. Kahali, N., Khanam, J., Ghosh, N. (2021). An attempt to enhance solubility of metoclopramide base by Solid dispersion strategy and its application on development of Transdermal device. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902020000418910>

207. Mohamed Ameen, H., Kunsági-Máté, S., Bognár, B., Szente, L., Poór, M., Lemli, B. (2019). Thermodynamic Characterization of the Interaction between the

Antimicrobial Drug Sulfamethazine and Two Selected Cyclodextrins. *Molecules*, 24 (24), 4565. <https://doi.org/10.3390/molecules24244565>

208. Knopp, M. M., Nguyen, J. H., Becker, C., Francke, N. M., Jørgensen, E. B., Holm, P., Holm, R., Mu, H., Rades, T., & Langguth, P. (2016). Influence of polymer molecular weight on in vitro dissolution behavior and in vivo performance of celecoxib:PVP amorphous solid dispersions. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 101, 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.02.007>

209. Sui, X., Chu, Y., Zhang, J., Zhang, H., Wang, H., Liu, T., & Han, C. (2020). The effect of PVP molecular weight on dissolution behavior and physicochemical characterization of glycyrrhetic acid solid dispersions. *Advances in Polymer Technology*, 2020(1), 8859658. <https://doi.org/10.1155/2020/8859658>

210. Костюк, В., Лижнюк, В., Лісовий, В., Гой, А., Бессарабов, В. (2024). Отримання твердих дисперсних систем німесулід у методом розпилювального сушіння. *Modern chemistry of medicines: матеріали Міжнародної Internet-конференції (25 вересня 2024 р., м. Харків)*. Харків: НФаУ, 89.

211. Лижнюк В. В., Костюк В. Г., Сив'юк О. О., Лісовий В. М., Гой А. М., Бессарабов В. І. (2024). Покращення розчинності німесулід у складі твердих дисперсних систем, отриманих методом розпилювального сушіння. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології»: Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції, (27 листопада 2024 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 87.

212. Abdelkader, H., Abdallah, O. Y., & Salem, H. S. (2007). Comparison of the effect of tromethamine and polyvinylpyrrolidone on dissolution properties and analgesic effect of nimesulide. *AAPS PharmSciTech*, 8(3), E65. <https://doi.org/10.1208/pt0803065>

213. Khattab, I. S., Al-Saidan, S. M., Nada, A. H., & Zaghloul, A. A. (2008). Using factorial design to improve the solubility and in-vitro dissolution of nimesulide hydrophilic polymer binary systems. *Drug Discov Ther*, 2(2), 122-127.

214. Knapik, J., Wojnarowska, Z., Grzybowska, K., Tajber, L., Mesallati, H., Paluch, K. J., & Paluch, M. (2016). Molecular Dynamics and Physical Stability of Amorphous Nimesulide Drug and Its Binary Drug-Polymer Systems. *Molecular pharmaceutics*, *13*(6), 1937–1946. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00115>
215. Lyzhniuk V., Lisovyi V., Bessarabov V., Kuzmina G., Kostiuk V., Goy A. Study of the kinetics of the release of nimesulide from a polymer solid dispersion system. *Open Readings 2023* : 66th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2023. P. 398. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23606>
216. Georgescu, M., Meltzer, V., Stănculescu, I., Pincu, E. (2021). Thermal Behavior of the Nimesulide-Salicylic Acid Eutectic Mixtures Prepared by Mechanochemistry and Recrystallization. *Materials*, *14* (24), 7715. <https://doi.org/10.3390/ma14247715>
217. Irfan, M., Irfan, M., Shah, S. M., Baig, N., Saleh, T. A., Ahmed, M. et al. (2019). Hemodialysis performance and anticoagulant activities of PVP-k25 and carboxylic-multiwall nanotube composite blended Polyethersulfone membrane. *Materials Science and Engineering: C*, *103*, 109769. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109769>
218. Sharma, V. K., & Kalonia, D. S. (2004). Effect of vacuum drying on protein-mannitol interactions: the physical state of mannitol and protein structure in the dried state. *AAPS PharmSciTech*, *5*(1), E10. <https://doi.org/10.1208/pt050110>
219. Brizuela, A. B., Bichara, L. C., Romano, E., Yurquina, A., Locatelli, S., & Brandán, S. A. (2012). A complete characterization of the vibrational spectra of sucrose. *Carbohydrate research*, *361*, 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2012.07.009>
220. Kothari, K., Ragoonanan, V., & Suryanarayanan, R. (2015). The role of drug-polymer hydrogen bonding interactions on the molecular mobility and physical stability of nifedipine solid dispersions. *Molecular pharmaceutics*, *12*(1), 162–170. <https://doi.org/10.1021/mp5005146>

221. Abdelkader, H., Abdallah, O. Y., & Salem, H. S. (2007). Comparison of the effect of tromethamine and polyvinylpyrrolidone on dissolution properties and analgesic effect of nimesulide. *AAPS PharmSciTech*, 8(3), E65. <https://doi.org/10.1208/pt0803065>
222. Gradišar Centa, U., Mihelčič, M., Bobnar, V., Remškar, M., & Slemenik Perše, L. (2022). The Effect of PVP on Thermal, Mechanical, and Dielectric Properties in PVDF-HFP/PVP Thin Film. *Coatings*, 12(9), 1241. <https://doi.org/10.3390/coatings12091241>
223. Katsiotis, C. S., Åhlén, M., Strømme, M., & Welch, K. (2021). 3D-Printed Mesoporous Carrier System for Delivery of Poorly Soluble Drugs. *Pharmaceutics*, 13(7), 1096. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071096>
224. Gülsün, T., Budak, C., Vural, I., Sahin, S., & Öner, L. (2013). Preparation and characterization of nimesulide containing nanocrystal formulations. *Pharmaceutical development and technology*, 18(3), 653–659. <https://doi.org/10.3109/10837450.2012.663390>
225. Zaini, E., Umar, S., Firdaus, N. (2017). Improvement of dissolution rate of valsartan by solid dispersion system using d(-)mannitol. *Asian J. Pharmaceut. Clin. Res.* 10 (3), 288 – 290. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i3.16171>
226. Nunes, C., Mahendrasingam, A., & Suryanarayanan, R. (2005). Quantification of crystallinity in substantially amorphous materials by synchrotron X-ray powder diffractometry. *Pharmaceutical research*, 22(11), 1942–1953. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-7626-9>
227. Kempin, W., Domsta, V., Grathoff, G., Brecht, I., Semmling, B., Tillmann, S., Weitschies, W., & Seidlitz, A. (2018). Immediate Release 3D-Printed Tablets Produced Via Fused Deposition Modeling of a Thermo-Sensitive Drug. *Pharmaceutical research*, 35(6), 124. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2405-6>
228. Knapik, J., Wojnarowska, Z., Grzybowska, K., Tajber, L., Mesallati, H., Paluch, K. J., & Paluch, M. (2016). Molecular Dynamics and Physical Stability of Amorphous Nimesulide Drug and Its Binary Drug-Polymer Systems.

Molecular pharmaceuticals, 13(6), 1937–1946.

<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00115>

229. Khougaz, K., & Clas, S. D. (2000). Crystallization inhibition in solid dispersions of MK-0591 and poly(vinylpyrrolidone) polymers. *Journal of pharmaceutical sciences*, 89(10), 1325–1334. [https://doi.org/10.1002/1520-6017\(200010\)89:10<1325:aid-jps10>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1520-6017(200010)89:10<1325:aid-jps10>3.0.co;2-5)

230. Carr, R. L. (1965). Evaluating flow properties of solids. *Chemical Engineering*, 72, 163-168.

231. Dash, A., Singh, S., Tolman, J. (2014). *Pharmaceutics – Basic Principles and Application to Pharmacy Practice*. USA: Academic Press.

232. Saad, H., Suliman, R., Elhaj, B. M., Suliman, R. (2019). A Recent Progresses and Manufacturing Techniques in Pharmaceutical Powders and Granulation. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11,1-12.

233. Wilson, C. T., Harte, J., & Almenar, E. (2018). Effects of sachet presence on consumer product perception and active packaging acceptability-A study of fresh-cut cantaloupe. *Lwt*, 92, 531-539.

234. Bladh, N., Blychert, E., Johansson, K., Backlund, A., Lundin, C., Niazi, M., Fjellman, M. (2007). A new esomeprazole packet (sachet) formulation for suspension: in vitro characteristics and comparative pharmacokinetics versus intact capsules/tablets in healthy volunteers. *Clinical therapeutics*, 29(4), 640-649.

235. Чуєшов, В. І., Гладух, Є. В., Сайко, І. В., Ляпунова, О. О., Січкара, А. А., Крутьських, Т. В., Рубан, О. А. (2012). Технологія ліків промислового виробництва. НФаУ, Оригінал.

236. Gureyeva, S. M., & Kondratova I. A. (2018). Stability studying of antral film-coated tablets. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, (2), 70-76.

237. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів». (2012). *Настанова Лікарські засоби. Технологічний процес Документація* (СТ-Н МОЗУ 42-01-2003). Міністерство охорони здоров'я України.

238. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів». (2012). *Настанова Належна виробнича практика* (СТ-Н МОЗУ 42-04:2020). Міністерство охорони здоров'я України.

239. IMA Group • Automated Solutions for Packaging Industry. IMA Group. <https://ima.it/>

240. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів». (2011). *Настанова Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)* (СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011). Міністерство охорони здоров'я України.

241. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». (2012). *Настанова Лікарські засоби Управління ризиками для якості (ICH Q9)* (СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011). Міністерство охорони здоров'я України.

242. Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». (2012). *Настанова Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)* (СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011). Міністерство охорони здоров'я України.

ДОДАТОК А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Bessarabov, V., **Kostiuk, V.**, Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Smishko, R., Kuzmina, G., Gureyeva, S., & Goy, A. (2025). "Green" technology of centrifugal fiber formation of solid dispersed systems of nimesulide: Evaluation of solubility increases and physicochemical characteristics. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 43, 101913. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2025.101913>.
2. Bessarabov, V., **Kostiuk, V.**, Lyzhniuk, V., Lisovyi, V., Derkach, T., Kuzmina, G., Goy, A., Vakhitova, L. (2025). Polymer solid dispersion system of nimesulide: in vitro dissolution assessment, thermodynamic and physicochemical characteristics. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1(53), <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322985>
3. Bessarabov, V., Lisovyi, V., Lyzhniuk, V., **Kostiuk, V.**, Smishko, R., Yaremenko, V., Goy, A., Derkach, T., Kuzmina, G., Gureyeva, S. (2025). Development and characterisation of polymeric solid dispersed systems of hesperidin, obtained by centrifugal fibre formation. *Heliyon*, 11(4), e42702. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>
4. **Костюк, В. Г.**, & Бессарабов, В. І. (2024). Валідація спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту німесулід у твердих дисперсних системах, одержаних методом відцентрового формування волокон. *Фармацевтичний журнал*, (4), 39-51. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.24.04>
5. **Костюк, В. Г.**, & Бессарабов, В. І. (2024). Розробка та характеристика полімерних твердих дисперсних систем німесулід, отриманих методом розпилювального сушіння. *Фармацевтичний часопис*, (4), 39–48. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.4.15055>
6. Лісовий, В. М., Лижнюк, В. В., **Костюк, В. Г.**, Пащенко, І. О., Смішко, Р. О., Гой, А. М., Повшедна, І. О., Іщенко, О. В., Яременко, В. В., Бессарабов, В. І. (2023). Технології отримання високорозчинних полімерних

композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами. *Технології та інжиніринг*, 3(14), 26-35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>

7. Лісовий, В. М., Бессарабов, В. І., Гой, А. М., **Костюк, В. Г.** (2024). Спектрофотометрична методика визначення кількісного вмісту гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон. *Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences*, 335(3), 135-141. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-335-3-19>

8. Харченко А.Ю., Лісовий В.М., Таран Д.С., Здерко Н.П., Ковалевська О.І., **Костюк В.Г.**, Бессарабов В.І. Формування волокон полімерної твердої дисперсної системи гесперидину. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції (1 лютого 2022 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 2022. С. 225.

9. Лижнюк В.В., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., **Костюк В.Г.**, Повshedна І.О. Кінетичне дослідження антиоксидантних властивостей гесперидину по відношенню до окиснення дофаміну. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : Матеріали II міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції. Харків : НФаУ, 2022. С. 153.

10. Харченко А.Ю., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Ковалевська О.І., Повshedна І.О., **Костюк В.Г.** Вплив температури на розчинення у воді діосміну у складі твердої дисперсної системи. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : Матеріали II міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції. Харків : НФаУ, 2022. С. 232-233.

11. Pashchenko I., Lisovyi V., **Kostyuk V.**, Matvieieva N., Bessarabov V. Artemisia tilesii ledeb extract inhibits 15-lipoxygenase enzyme. *Open Readings 2022* : 65th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2022. P. 303.

12. Bessarabov V., Matvieieva N., Kuzmina G., Lisovyi V., Pashchenko I., **Kostyuk V.**, Zderko N. Anti-inflammatory properties of Artemisia tilesii ledeb extract.

22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics. *IAGG World Congress*. 2022. P. 106.

13. Лижнюк В., Лісовий В., Бессарабов В., Кузьміна Г., Гой А., Повshedна І., **Костюк В.**, Савченко К. Результати підвищення розчинності німесулідру в складі твердої дисперсної системи. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 62-63.

14. Лижнюк В.В., Лісовий В.М., Гой А.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., **Костюк В.Г.** Підвищення розчинності німесулідру у складі твердих дисперсних систем. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали ІІ Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2022.- С. 157-158.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23287>

15. Лижнюк В.В., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., **Костюк В.Г.**, Харитоненко Г.І., Таран Д.С. Інгібування гесперидином окиснення дофаміну в модельній системі *in vitro*. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* : матеріали XXXVII наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (16 червня 2022 р., м. Київ). Київ: Інтерсервіс, 2022. С. 163-165.

16. Харченко А.Ю., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Савченко К.І., Повshedна І.О., **Костюк В.Г.** Полімерний композиційний матеріал діосміну: температурна залежність розчинення у воді. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* : матеріали XXXVII наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (16 червня 2022 р., м. Київ). Київ: Інтерсервіс, 2022. С. 223-225.

17. Bessarabov V., Lisovyi V., Lyzhniuk V., **Kostyuk V.**, Kuzmina G., Goy A., Hureieva S., Ishchenko O., Yaremenko V. Technologies for the obtaining highly soluble polymer composite materials with active pharmaceutical ingredients. *Advanced polymer materials and technologies: recent trends and current priorities*: multi-authored monograph / edited by V. Levytskyi, V. Plavan, V. Skorokhoda, V.

Khomenko. – Lviv: Lviv Polytechnic National University, 2022. P. 251-252.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23289>

18. Lyzhniuk V., Lisovyi V., Bessarabov V., Kuzmina G., **Kostyuk V.**, Savchenko K., Kharchenko A. The potential of solid dispersion systems for increasing the solubility of an anti-inflammatory active pharmaceutical ingredient. *Advanced polymer materials and technologies: recent trends and current priorities*: multi-authored monograph / edited by V. Levytskyi, V. Plavan, V. Skorokhoda, V. Khomenko. – Lviv: Lviv Polytechnic National University, 2022. P. 260-262.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23290>

19. Lyzhniuk V., Lisovyi V., Bessarabov V., Kuzmina G., **Kostiuk V.**, Goy A. Study of the kinetics of the release of nimesulide from a polymer solid dispersion system. *Open Readings 2023* : 66th international conference for students of Physics and Natural sciences. Vilnius : Vilnius University, 2023. P. 398.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23606>

20. Ковалевська О.І., Харченко А.Ю., Лісовий В.М., Бессарабов В.І., Костюк В.Г., Гой А.М. Відцентрове формування полімерних волокон з біофлавоноїдом у складі. *Львівські хімічні читання - 2023* : збірник наукових праць за матеріалами XIX Наукової конференції, присвяченої 150-річчю Наукового товариства імені Шевченка, м. Львів, 29-31 травня 2023 року. – Львів : Видавництво від А до Я, 2023. – С. 228.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23691>

21. Купрійчук І.В., Харитоненко Г.І., Бессарабов В.І., Кузьміна Г.І., Таран Д.С., Лісовий В.М., Лижнюк В.В., **Костюк В.Г.** (2023). Тверда дисперсна система гесперидину інгібує процес перекисного окиснення білків. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies*: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 132-134.

22. Лижнюк В. В., **Костюк В. Г.**, Лісовий В. М., Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І., Гой А. М. Розробка складу полімерного композиційного матеріалу німесулід, отриманого методом відцентрового формування волокон. (2024). *Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024)*: збірник тез доповідей VII

Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених, 19–21 березня 2024 року, м. Вінниця / Донецький національний університет імені Василя Стуса; редколегія: О. М. Шендрик (відп. ред.) [та ін.]. Вінниця. С. 169. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26202>

23. Бегдай А.О., Смішко Р.О., **Костюк В.Г.**, Лижнюк В.В., Гой А.М., Лісовий В.М., Бессарабов В.І. Інгібуючі властивості левоцетиризину по відношенню до гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою сироватки крові людини. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2024. С. 154-155. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26316>

24. Lyzhniuk V., **Kostiuk V.**, Lisovyi V., Goy A., Kuzmina G., Bessarabov V. Optimization of the composition of a solid dispersed system of nimesulide obtained by centrifugal fiber formation. *Open Readings 2024 : 67th international conference for students of Physics and Natural sciences*. Vilnius : Vilnius University, 2024. P. 206. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/26884>

25. Костюк, В., Лижнюк, В., Лісовий, В., Гой, А., Бессарабов, В. (2024). Отримання твердих дисперсних систем німесуліді методом розпилювального сушіння. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнародної Internet-конференції (25 вересня 2024 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 89.

26. Лижнюк В. В., **Костюк В. Г.**, Сив'юк О. О., Лісовий В. М., Гой А. М., Бессарабов В. І. (2024). Покращення розчинності німесуліді у складі твердих дисперсних систем, отриманих методом розпилювального сушіння. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» : Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції, (27 листопада 2024 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 87.

ДОДАТОК Б

Висновок комісії з питань етики та біоетики наукових досліджень

Міністерство освіти і науки України
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ
КОМІСІЯ З ПИТАНЬ ЕТИКИ ТА БІОЕТИКИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2, 01011
e-mail: voloshina.im@knutd.edu.ua

ВИТЯГ
з протоколу № 3
засідання комісії з питань етики та біоетики наукових досліджень
від «25» квітня 2025 року

ПРИСУТНІ: доц. Волошина І.М., проф. Галавська Л.Є., доц. Кислова О.В.,
доц. Харитоненко Г.І.

СЛУХАЛИ: Волошину І.М. про надання висновку щодо дисертаційної роботи аспіранта четвертого року навчання кафедри промислової фармації КНУТД Костюка Віктора Григоровича на тему «Розроблення технології високорозчинної форми німесулідю».

УХВАЛИЛИ: Комісія зазначила відсутність зауважень до виконаної дисертаційної роботи згідно міжнародного та національного законодавства з біоетики, оскільки у науковій роботі Костюка Віктора Григоровича на тему «Розроблення технології високорозчинної форми німесулідю» відсутні будь-які випробування та дослідження на тваринах, культурах клітин, органах людини чи тварин, а також з залученням пацієнтів та здорових добровольців. Рішення прийнято одногосно.

Голова комісії з питань етики
та біоетики наукових досліджень,
канд. техн. наук, доцент



Ірина ВОЛОШИНА

Секретар комісії з питань етики
та біоетики наукових досліджень,
канд. біолог. наук, доцент



Ганна ХАРИТОНЕНКО

ДОДАТОК В

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність
АТ «Фармак»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Технічний директор АТ «Фармак»

С. Андрій ГОЙ

«24» січня 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Костюка Віктора Григоровича
в діяльність АТ «Фармак»

1. **Назва пропозиції для впровадження:** методика визначення кількісного вмісту німесулідю у твердих дисперсних системах, одержаних методом відцентрового формування волокон.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Костюк В.Г.
3. **Джерело інформації:** Костюк, В. Г., & Бессарабов, В. І. (2024). Валідація спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту німесулідю у твердих дисперсних системах, одержаних методом відцентрового формування волокон. Фармацевтичний журнал, (4), 39-51. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.24.04>
4. **Впроваджено:** в лабораторії відділу технологічної розробки АТ «Фармак». В умовах технологічної лабораторії впроваджено спектрофотометричну методику кількісного визначення вмісту німесулідю у твердих дисперсних системах, одержаних методом відцентрового формування волокон.
5. **Термін впровадження:** I квартал 2025 року.
6. **Ефективність впровадження:** Випробувано спектрофотометричну методику кількісного визначення вмісту німесулідю у відцентрово сформованих полімерних твердих дисперсних системах, яка базується на якісній реакції німесулідю з 0,1 М розчином гідроксиду натрію. Підтверджено, що всі обрані валідаційні характеристики розробленої спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту німесулідю у відцентрово сформованих твердих дисперсних системах відповідають критеріям прийнятності, що підтверджує валідність методики. Методика визначення кількісного вмісту німесулідю, яка є одним з результатів дисертаційного дослідження на здобуття наукового ступеня доктора філософії Костюка Віктора Григоровича, впроваджена в процес розробки та дослідження лікарських засобів на АТ «Фармак».
7. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

Начальник відділу технологічної розробки
АТ «Фармак», д-р. фарм. наук, проф.

Світлана ГУРЕСВА

«24» січня 2025 р.

ДОДАТОК Г

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність
Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії
ім. Л.М. Литвиненка НАН України

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Зост. Директор Інституту фізико-органічної
хімії та вуглехімії ім Л.М. Литвиненка
НАН України, академік
Попов А.Ф.
Попов А.Ф.
«26» грудня 2024 р.

АКТ

про впровадження результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Костюка Віктора Григоровича
в діяльність Інституту фізико-органічної хімії та
вуглехімії ім Л.М. Литвиненка НАН України

1. **Назва пропозиції для впровадження:** спектрофотометрична методика визначення кількісного вмісту німесулід у твердих дисперсних системах, одержаних методом відцентрового формування волокон.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Костюк В.Г.
3. **Джерело інформації:** Костюк В. Г., Бессарабов В. І. (2024). Валідація спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту німесулід у твердих дисперсних системах, одержаних методом відцентрового формування волокон. Фармацевтичний журнал, 2024, 79 (4), 39-51. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.24.04>
4. **Впроваджено:** в умовах наукової лабораторії відтворено спектрофотометричну методику визначення кількісного вмісту німесулід у твердих дисперсних системах, одержаних методом відцентрового формування волокон.
5. **Термін впровадження:** IV квартал 2024 року.
6. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділу спектроскопічних
досліджень ІнФОВ НАН України,
канд. хім. наук, с.н.с.

А.М. Редько
А.М. Редько

« 26 » грудня 2024 р.

ДОДАТОК Д

**Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в
освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації КНУТД**



«ПРОВІДЖУЮ»

Проректор наукової та міжнародної діяльності

Людмила ГАНУЩАК-ЄФІМЕНКО

«20 жовтня» 2024р.

впровадження результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Костюка Віктора Григоровича
в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації
Київського національного університету технологій та дизайну

1. **Назва пропозиції для впровадження:** полімерні тверді дисперсні системи фармацевтичного призначення.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Костюк В.Г.
3. **Джерело інформації:**
 1. Лісовий В. М., Лижнюк В. В., Костюк В. Г., Пащенко І. О., Смішко Р. О., Гой А. М., Повшедна І. О., Іщенко О. В., Яременко В. В., Бессарабов В. І. (2023). Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами. Технології та інжиніринг, 3(14), 26-35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>
 2. Костюк, В. Г., Бессарабов, В. І. (2024). Валідація спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту німесулід у твердих дисперсних системах, одержаних методом відцентрового формування волокон. Фармацевтичний журнал, (4), 39-51. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.24.04>
 3. Костюк, В. Г., Бессарабов, В. І. (2024). Розробка та характеристика полімерних твердих дисперсних систем німесулід, отриманих методом розпилювального сушіння. Фармацевтичний часопис, (4), 39-48. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.4.15055>
4. **Впроваджено:** у курси лекцій, матеріалів практичних та лабораторних занять за дисциплінами «Промислова технологія виробництва лікарських засобів», «Фармацевтична хімія» для здобувачів вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація.
5. **Термін впровадження:** IV квартал 2024 року.
6. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри промислової фармації
д-р фарм. наук, професор

Владислав СТРАШНИЙ