

параметрів. Особливо актуальними для ТТС матричного типу є вибір основи, яка має біодеградуючі властивості, що забезпечать легкість застосування трансдермальної лікарської форми.

Враховуючи зазначені особливості ТТС, нами були запропоновані підходи до розробки технологічного процесу виробництва матричних плівок, ключовими стадіями якого мають стати: приготування розчину АФІ із застосуванням води для ін'єкцій; приготування основи для ТТС на базі модифікованого поліфункціонального полімеру; змішування розчинів основи і АФІ; деаерація; фільтрування; формування розміру ТТС; сушка ТТС; фасування та пакування.

Таким чином, на підставі проведених досліджень, встановлено, що найбільш придатним для матричного типу ТТС у якості адгезиву є модифікований крохмаль, на основі якого було розроблено склад ТТС та запропоновані підходи до розробки технологічного процесу виробництва.

Ключові слова: трансдермальні терапевтичні системи, ТТС, поліфункціональний полімер, механізм дії, біофармацевтичні властивості.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Kazumi Danjo, Fumio Higuchi, Akinobu Otsuka. Release of Lidocaine from Polymer Film Dosage Forms/ Chem.Pharm.Bull.43(10) 1759-1763 (1995)
2. Mohamed S. Padekal, Promod K. Teggnamat. Formulation and evaluation of a bioadhesive path for buccal delivery of tizanidine/Acta Pharmaceutical Sinica B 2012; 2(3): 318-324.
3. Francesco Cilurzo, Chiara G M Gennari, Paola Minghetti. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development/ Expert opinion on Drug Delivery (2012), DOI: 10.1517/174252 47.2012.637107

УДК 615.453

МЕТОД ГАРЯЧОЇ ЕКСТРУЗІЇ У ВИРОБНИЦТВІ ТВЕРДИХ ДОЗОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Студ.А.-М. А. Кравець, гр.МгХФ-17
Наукові керівники доц. О.П. Баула
проф. Б.М. Савченко

Київський національний університет технологій та дизайну

Мета і завдання: Провести розробку складу та технології виробництва лікарських засобів у твердих дозованих формах із застосуванням методу гарячої екструзії (МГЕ) для досягнення належної біодоступності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Для досягнення мети вирішувались завдання щодо вибору АФІ, допоміжних речовин, лікарської форми, їх біофармацевтичних аспектів при реалізації технології виробництва методом гарячої екструзії.

Об'єкт дослідження: Важкорозчинні АФІ для МГЕ, допоміжні речовини на основі поліфункціональних полімерів, тверді дозовані лікарські форми, технологічний процес МГЕ

Предмет дослідження: Біофармацевтичні властивості АФІ та готових лікарських засобів у твердих лікарських формах, отриманих МГЕ, особливості стадій технологічного процесу з застосуванням МГЕ.

Методи та засоби дослідження: При проведенні досліджень щодо розробки складу та технології виробництва лікарських засобів у твердих дозованих формах із застосуванням МГЕ були використані методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, математико-статистичного аналізу, а також узагальнення та аналізу. Для реалізації мети та поставлених завдань у процесі дослідження були ураховані нормативні вимоги до фармацевтичної розробки лікарських засобів та підходи щодо управління ризиками для якості.

Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів: Провідні фармацевтичні ринки світу мають у своєму арсеналі лікарські засоби, виробництво яких здійснюється МГЕ. Проте вітчизняні фармацевтичні виробники у своєму виробництві МГЕ ще не застосовують. Цей метод має значні переваги у порівнянні з традиційними методами виробництва, що забезпечують значну економію витрат на реалізацію технологічного процесу та вирішують проблеми з покращенням біофармацевтичних характеристик лікарських засобів у твердих дозованих лікарських формах.

Результати дослідження: При проведенні досліджень було встановлено, що близько 40% АФІ належать до категорій слабдорозчинних речовин, які згідно біофармацевтичної системи класифікації (БСК) відносяться до другого та четвертого класу. Для таких АФІ підвищення розчинності є визначальним фактором на шляху до створення ефективних та якісних лікарських засобів у твердих дозованих формах. Для вирішення проблеми розчинності АФІ застосовуються різноманітні підходи, серед яких є пошуки високорозчинних поліморфних модифікацій, застосування ліпосомальних форм, отримання сполук включень з циклодекстринами, диспергування твердих речовин. Остання технологія забезпечує покращення розчинності при обмеженому впливі або його відсутності на проникність. [1] Саме цей принцип покращення біодоступності лежить в основі МГЕ. Суть методу полягає в тому, що реалізується процес формування нового матеріалу (екструдату) шляхом продавлювання його через формувальний отвір при контрольованих температурі, інтенсивності перемішування, швидкості подачі інгредієнтів та тиску. Це процес надання продукту бажаної форми та властивостей шляхом пропускання його через формувальну матрицю при заданих умовах. [2]

На основі проведеного аналізу було визначено, що у виробництві твердих лікарських форм з застосуванням МГЕ використовуються поліфункціональні полімери, серед яких найбільш поширені сполуки на основі полівінілового спирту, поліетиленоксид, поліетиленгліколь, акрилати та похідні целюлози. Розплавлені полімери у процесі екструзії відіграють роль основи, в якій субстанція рівномірно розподіляється. Широкий асортимент поліфункціональних полімерних сполук з додаванням невеликої кількості інших допоміжних речовин пропонує численні варіанти композицій для розробки.

Проведений аналіз технології виробництва таблеток з застосуванням МГЕ показав, що цей метод має суттєві переваги над традиційними методами виробництва, які полягають у досягненні якісних показників твердих дозованих лікарських форм із заданими фармако-технологічними параметрами, високої точності процесу, технологічної різноманітності систем екструзії та автоматизації. МГЕ відноситься до безперервних процесів, який дає можливість виготовити тверду лікарську форму безпосередньо у одну стадію, що сприяє його контрольованості та сталості. МГЕ не передбачає використання розчинників, що призводить до відсутності енергоємної стадії висушування, скорочення кількості технологічних стадій, і, як наслідок, до

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

Промислова фармація



зменшення загального часу виготовлення серії препарату. Однією з переваг цієї технології є можливість виробництва таблеток з погано ущільнюваних матеріалів без процесу пресування, просто шляхом розрізання екструдованого потоку матеріалу до бажаних розмірів. [2,3,4].

Для апробації технології МГЕ нами був запропонований склад лікарського засобу на основі ібупрофену, який відноситься до другого класу по БСК і має низьку розчинність та високий ступінь проникнення. У якості допоміжної речовини був обраний поліфункціональний полімер на основі полівінілового спирту марки Parteck® МХР виробництва компанії Merck. Кількісний вміст ібупрофену у твердій дозованій формі становив 200 мг.

Проведений аналіз технології з застосуванням МГЕ дозволив сформулювати підходи до розробки технологічного процесу, який має включати стадії заправки АФІ та допоміжної речовини, розплавлення, змішування та формування. У процесі екструзії суміш полімеру та АФІ у формі порошку переноситься гвинтом екструдера через циліндр обладнання, зовнішня оболонка якого розігрівається, створюючи умови для плавлення полімеру-основи. МГЕ має забезпечити безперервне перекачування потоку розплавленої маси через формувальну матрицю на кінці екструдера, яка швидко застигає на виході з обладнання. Контроль технологічного процесу та готового лікарського засобу був розроблений на підставі вимог Державної Фармакопеї України до контролю фармако-технологічних параметрів за тестами «Розпадання таблеток і капсул», «Розчинення твердої лікарської форми», «Однорідність маси для одиниці лікарського засобу», «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу», «Стираність таблеток без оболонки», «Стійкість таблеток до роздавлювання». [5]

Висновки: На підставі проведених досліджень були запропоновані підходи до розробки складу лікарського засобу на основі ібупрофену у твердій дозованій формі та технологія виробництва з застосуванням МГЕ для досягнення належних біофармацевтичних характеристик.

Ключові слова: Метод гарячої екструзії, біофармацевтичні фактори, поліфункціональні полімери

ЛІТЕРАТУРА:

1. «Вспомогательные вещества, расширение возможностей применения новых слаборастворимых АФИ», «Фармацевтическая отрасль», сентябрь №4 (57) 2016,31-38
2. Himanshu K. Solanki, Kalpeshkumar B. Patil*, shashiraj N. Gohel, Vipul D.Prajapati, Girish K.Jani, «Hot Melt extrusion: an emerging technology in pharmaceuticals»World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Volume 4, Issue 04, 2015,404-423
3. Repka, Langley, DiNunzio, Melt Extrusion: Materials, Technology and Drug Product Design, (2013)
4. Dourmis, Hot-Melt Extrusion: Pharmaceutical Applications, (2012)
5. Державна Фармакопея України, 2-е вид.- Харків, том 1, статті 2.9.1, 2.9.2, 2.9.5, 2.9.6, 2.9.7, 2.9.8., 2015