

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: Фармацевтична розробка генеричного лікарського засобу на основі аторвастатину

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
(код і найменування спеціальності)

Освітня програма Промислова фармація
(назва освітньої програми)

Виконав: студент групи МгХФ-1-23

Олександр ГОЛОДЮК

(Власне ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Науковий керівник к. фарм. н., доц. Олена РОЇК

(науковий ступінь, вчене звання, власне ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Рецензент д-р фарм.н., проф.

Владислав СТРАШНИЙ

(науковий ступінь, вчене звання, власне ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

(код і назва спеціальності)

Освітня програма Промислова фармація

(назва освітньої програми)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри промислової фармації

д.фарм.н, проф. Владислав СТРАШНИЙ

“ 27 ” листопада 2024 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТУ

Голодюку Олександру Петровичу

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема кваліфікаційної роботи Фармацевтична розробка генеричного лікарського засобу на основі аторвастатину

Науковий керівник роботи Роїк Олена Миколаївна к. фарм. н., доц.

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

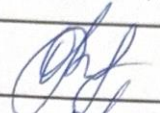
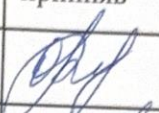
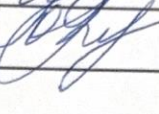
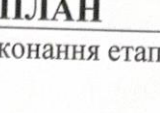
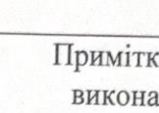
затверджені наказом вищого навчального закладу від “ 03 ” вересня 2024р. № 188-уч

2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи наукові та науково-практичні джерела, медичної та фармацевтичної літератури, методи інформаційного пошуку, технологічне обладнання, аналізи досліджень, міжнародні та вітчизняні нормативно-правові акти та рекомендації щодо розробки та виробництва твердої лікарської форми

3. Зміст кваліфікаційної роботи (перелік питань, які потрібно опрацювати) вступ; огляд літератури та характеристика референтного препарату; огляд сучасних підходів до розробки підвищення біодоступності важкорозчинних лікарських засобів, експериментальна частина: розробка та оптимізація технології виробництва генеричного препарату на основі аторвастатину.

4. Дата видачі завдання 16 вересня 2024

5. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

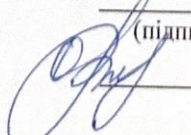
Розділ	Ім'я, прізвище та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1	Роїк О. М.к.ф.н, доцент		
Розділ 2	Роїк О.М. к.ф.н, доцент		
Розділ 3	Роїк О.М. к.ф.н, доцент		
Висновок	Роїк О.М. к.ф.н, доцент		

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ	16.09.2024 – 23.09.2024	виконано
2	Розділ 1	24.09.2024 – 07.10.2024	виконано
3	Розділ 2	08.10.2024 – 15.10.2024	виконано
4	Розділ 3	16.10.2024 - 30.10.2024	виконано
5	Висновки	31.10.2024 - 04.11.2024	виконано
6	Оформлення (чистовий варіант) Подача кваліфікаційної роботи науковому керівнику для відгуку	05.11.2024 -19.11.2024	виконано
7	Подача кваліфікаційної роботи для рецензування (за 14 днів до захисту)	20.11.2024 -21.11.2024	виконано
8	Подача кваліфікаційної роботи (проекту) для рецензування (за 12 днів до захисту)	21.11.2024-22.11.2024	виконано
9	Перевірка кваліфікаційної роботи наявності ознак плагіату та текстових співпадань (за 10 днів до захисту)	22.11.2024-25.11.2024	виконано
10	Подання кваліфікаційної роботи на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	25.11.2024-27.11.2024	виконано

3 завданням ознайомлений:
Студент

Науковий керівник роботи
(підпис) (ім'я, ПРИЗВИЩЕ)


(підпис) Олександр ГОЛОДУК
(ім'я, ПРИЗВИЩЕ)

Олена РОІК

АНОТАЦІЯ

Голодюк О.П. Фармацевтична розробка генеричного лікарського засобу на основі аторвастатину. – Рукопис.

Кваліфікаційна робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024 рік.

У даній роботі розглядається процес фармацевтичної розробки генеричного лікарського засобу на основі АФІ аторвастатину кальцію, препарату, що широко використовується для зниження рівня холестерину в крові. Основна мета дослідження полягає в:

- отримання високорозчинної дисперсії аторвастатину для підвищення біодоступності;
- оптимізації технологічних процесів виробництва;
- збільшення терміну придатності лікарського засобу.

В рамках роботи було проаналізовано хімічну структуру аторвастатину, методи його синтезу та фармакокінетичні властивості. Особлива увага приділяється вибору експієнтів, розробці формуляцій та методів контролю якості. Проведено порівняльний аналіз з оригінальним препаратом методом *in vitro* для підтвердження еквівалентності.

Результати дослідження показали, що розроблений генеричний лікарський засіб відповідає вимогам регуляторних органів та може бути рекомендований для клінічного використання. Таким чином, даний проєкт не лише сприяє зниженню витрат на лікування серцево-судинних захворювань, але й забезпечує доступ пацієнтів до якісних лікарських засобів.

Ключові слова: розчинність, аторвастатин кальцію, тверда дисперсна система, розчинення, активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) біофармацевтична система класифікації (БСК), допоміжні речовини.

ABSTRACT

Holodiuk O.P. Pharmaceutical development of a generic atorvastatin formulation. - Manuscript.

Qualification work on specialty 226 Pharmaceuticals, industrial pharmaceuticals.
- Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2024.

This paper examines the process of pharmaceutical development of a generic atorvastatin formulation, a drug that is widely used to lower blood cholesterol levels. The main goals of the study were:

- obtaining a highly soluble atorvastatin dispersion with increased bioavailability;
- optimization of manufacturing processes;
- increasing the shelf life of the drug.

As part of the work, the chemical structure of atorvastatin, its synthesis methods and pharmacokinetic properties were analyzed. Special attention was paid to the selection of excipients, formulation development and quality control methods. A comparative *in vitro* study was performed between original and developed formulations to confirm equivalence.

The results of the study showed that the developed generic drug meets the requirements of regulatory bodies and can be recommended for clinical use. Thus, this project not only contributes to the reduction of cardiovascular disease treatment costs, but also ensures patients' access to quality medicines.

Key words: solubility, atorvastatin calcium, solid dispersion system, dissolution, active pharmaceutical ingredient (API), biopharmaceutical classification system (BCS), excipients.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

BP – The British Pharmacopoeia

Ph.Eur. – European Pharmacopoeia

JP – The Japanese Pharmacopoeia

USP – The United States Pharmacopoeia

АФІ – Активний фармацевтичний інгредієнт

ГПЦ – Гідроксипропілцелюлоза

ДФУ – Державна Фармакопея України

АФІ – Активний фармацевтичний інгредієнт

ЛЗ – Лікарський засіб

ДР – Допоміжні речовини

ЛФ – Лікарська форма

ПГ – Пропіленгліколь

ПС – Плівкоутворююча система

ЗМІСТ

ВСТУП	9
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕФЕРЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ	13
1.1. Референтний препарат Ліпримар, таблетки по 10 мг на основі аторвастатину: характеристика, механізм дії та фармакологічні властивості	13
1.2. Основні характеристики аторвастатину як активної фармацевтичної інгредієнта (АФІ)	19
Висновки до розділу 1	22
РОЗДІЛ 2. ОГЛЯД СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЙ ПІДВИЩЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ ВАЖКОРОЗЧИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	23
2.1. Проблематика біодоступності важкорозчинних препаратів	23
2.2. Методи покращення розчинності та біодоступності: фізичні та хімічні підходи	30
2.3. Технологічні процеси для виробництва генеричних форм аторвастатину	38
Висновки до розділу 2	45
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА: РОЗРОБКА ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ГЕНЕРИЧНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ АТОРВАСТАТИНУ	46
3.1. Матеріали та методи дослідження	46
3.2. Специфікація та методи контролю якості на готовий лікарський засіб відповідно монографії ВР 2024 «Atorvastatin Tablets»	53

3.3. Розробка складу та вибір допоміжних речовин	65
3.4. Проведення первинного загального оцінювання ризиків	87
3.5 Проект та обґрунтування технології отримання ЛЗ АТОРВАСТАТИН, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг	97
3.6. Блок схема технологічного процесу виробництва	108
Висновки до Розділу 3	110
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	111
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	114
ДОДАТОК А	122
ДОДАТОК Б	123

ВСТУП

Актуальність теми. Розробка генеричних лікарських засобів на основі аторвастатину є актуальним завданням у сфері фармації, оскільки цей препарат широко застосовується для лікування гіперхолестеринемії та профілактики серцево-судинних захворювань, що залишаються однією з основних причин смертності в усьому світі. Аторвастатин є одним із найефективніших статинів, який дозволяє знизити рівень холестерину та ризик виникнення серцево-судинних ускладнень, проте його висока вартість може обмежувати доступність препарату для багатьох пацієнтів [9].

Виготовлення генеричної версії аторвастатину забезпечить доступ до ефективного лікування за нижчою ціною, що сприятиме підвищенню рівня здоров'я населення. Крім того, розробка та впровадження нових технологій виробництва генеричних препаратів відповідає національним та світовим тенденціям у забезпеченні доступності якісних і безпечних лікарських засобів. Генеричні препарати повинні відповідати вимогам біоеквівалентності (*in vitro* та *in vivo*) та стабільності, тому дослідження в цьому напрямі є актуальним для забезпечення ефективності та безпеки лікування пацієнтів [4].

Таким чином, дослідження з розробки генеричного препарату на основі аторвастатину має важливе значення як для системи охорони здоров'я, так і для фармацевтичної галузі, оскільки сприяє зниженню витрат на лікування та розширенню доступу до необхідних медикаментів..

Мета роботи: розробка та оптимізація технології виробництва генеричного лікарського засобу на основі аторвастатину з метою забезпечення відповідності оригінальному препарату.

Основні завдання дослідження:

1. Аналіз літературних джерел та нормативної документації щодо виробництва та контролю якості препаратів на основі аторвастатину.
2. Вибір оптимальної лікарської форми та складу генеричного препарату, включаючи підбір допоміжних речовин..
3. Розробка та оптимізація технологічного процесу виробництва препарату. Розробити схему технологічного процесу виготовлення фармацевтичної композиції у формі рідкого пластиру та запропонувати обладнання згідно вимог належної виробничої практики.
4. Визначення методів контролю якості для оцінки ефективності, чистоти та стабільності отриманого генеричного засобу.
5. Оцінка біоеквівалентності (*in vitro*) розробленого препарату порівняно з оригінальним.
6. Дослідження стабільності генеричного препарату у різних умовах зберігання.

Об'єкт дослідження: Генеричний лікарський засіб на основі аторвастатину, призначений для зниження рівня холестерину та профілактики серцево-судинних захворювань.

Предмет дослідження: новітні технологічні процеси виготовлення генеричного препарату, підбір складу допоміжних речовин, методи контролю якості та оцінка стабільності препарату.

Методи дослідження:

1. Аналітичні методи – для визначення складу та якості активної речовини і допоміжних компонентів.
2. Фармакопейні методи аналізу – для контролю якості та оцінки біоеквівалентності препарату.

3. Фізико-хімічні методи дослідження – для вивчення стабільності препарату, зокрема методи ВЕРХ (високоєфективної рідинної хроматографії), спектрофотометрії та тестування розчинності.
4. Технологічні методи – для оптимізації процесу виготовлення і масштабування технології виробництва.
5. Статистичний аналіз – для оцінки результатів випробувань на стабільність та біоеквівалентність препарату.

Наукова новизна: розроблено метод отримання підвищення розчинності активного фармацевтичного інгредієнта аторвастатину кальцію у вигляді твердої дисперсної системи для твердої дозованої лікарської форми. Даний метод дозволяє отримувати лікарську форму із збільшеним терміном придатності.

Практична значущість роботи. Результати проведених досліджень мають економічно-доцільне значення для розробки новітніх технологій виготовлення твердої дозованої лікарської форми, що дає змогу досягти підвищення розчинності та покращити біодоступність погано розчинних активних фармацевтичних інгредієнтів II та IV класу біофармацевтичної системи класифікації.

Публікації. Результати досліджень опубліковано у:

1. IV Міжнародна науково-практична Інтернет-конференція *“ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ”*, (22 березня 2024 р). Опубліковано тезу: Деградація аторвастатину в умовах міжкомпонентної сумісності.
2. Опубліковано статтю: Роїк О. М., Голодюк О. П. Технологія одержання високорозчинної дисперсії аторвастатину для підвищення біодоступності. *Фармацевтичний журнал*. 2024. Т.79. № 4. С. 52-62. <https://orcid.org/0000-0002-5988-6577>).

Структура та обсяг роботи: кваліфікаційна робота складається з вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 75 найменувань та двох додатків. Робота викладена на 133 сторінках друкованого тексту, містить 11 таблиць та 9 рисунків.

РОЗДІЛ 1.

РОЗДІЛ 1. РЕФЕРЕНТНИЙ ПРЕПАРАТ ЛІПРИМАР, ТАБЛЕТКИ ПО 10 МГ НА ОСНОВІ АТОРВАСТАТИНУ: ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.

1.1. Референтний препарат Ліпримар, таблетки по 10 мг на основі аторвастатину: характеристика, механізм дії та фармакологічні властивості [1].

Інформація про референтний ЛЗ [1, 25, 26]

Торгівельне найменування:	ЛІПРИМАР®
	Таблетки 10 мг: білі або майже білі, еліптичні, двоопуклі, гладенькі таблетки, розміром приблизно 9,7 мм × 5,2 мм. Пакування: по 10 таблеток в блістері; по 3 блістери в картонній коробці.
Виробник:	Пфайзер Інк., США
Реєстраційне посвідчення:	UA/2377/01/04 від 30.05.2019
Термін дії РП:	необмежений
Міжнародне непатентоване найменування:	Atorvastatin
Діюча речовина	Аторвастатин
АТС код:	C10AA05
Фармакотерапевтична група:	Гіполіпідемічні засоби
Термін придатності:	3 роки
Умови зберігання:	Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці, при температурі 15 - 25 °С.

Коротка характеристика референтного препарату ЛЗ ЛПРИМАР®

Таблиця 1.1

Назва показника	Дозування ЛЗ ЛПРИМАР®
	Таблетки, покриті плівковою оболонкою по 10 мг
Склад	<i>Активна речовина:</i> Аторвастатин <i>Допоміжні речовини:</i> кальцію карбонат; целюлоза мікрокристалічна; лактоза моногідрат; натрію кроскармелоза; полісорбат 80; гідроксипропілцелюлоза; магнію стеарат <i>Плівкове покриття:</i> Суміш для плівкового покриття Opadry white YS-1-7040 (гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь 8000, титану діоксид (E171), тальк), емульсія симетикону (симетикон, емульгатор стеариновий, бензойна кислота, сорбінова кислота).
Опис	білі або майже білі, еліптичні, двоопуклі, гладенькі таблетки, розміром приблизно 9,7 мм × 5,2 мм.

Механізм дії і коротка характеристика АФІ

Як і інші статини, аторвастатин є конкурентним інгібітором редуктази HMG-CoA. Однак, на відміну від більшості, це абсолютно синтетична сполука. Редуктаза HMG-CoA каталізує відновлення 3-гідрокси-3-метилглутаріл-коензиму А (HMG-CoA) до мевалонату, що обмежує швидкість біосинтезу холестерину в печінці. Пригнічення ферменту знижує синтез холестерину *de novo*, збільшуючи експресію ліпопротеїнових рецепторів низької щільності (рецепторів ЛПНЩ) на гепатоцитах. Це збільшує поглинання ЛПНЩ гепатоцитами, зменшує кількість ЛПНЩ-холестерину в крові. Як і інші статини, Аторвастатин також знижує рівень тригліцеридів у крові та незначно підвищує рівень ЛПВЩ-холестерину [1, 19].

У людей з гострим коронарним синдромом лікування високими дозами статину може відігравати роль, що стабілізує наліт. У великих дозах статини мають протизапальну дію, викликають зменшення ядра некротичного нальоту та покращують ендотеліальну функцію, що веде до стабілізації нальоту і, іноді,

регресії нальоту. Однак існує підвищений ризик побічних ефектів, пов'язаних із статином, при такому лікуванні високими дозами. Існують ризики, пов'язані з використанням статинів з високою дозою для запобігання рецидиву тромботичного інсульту.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму А (ГМГ-КоА) – ензиму, який регулює швидкість перетворення ГМГ-КоА в мевалонат – прекурсор стеролів (втому числі холестерину). У пацієнтів з гомозиготною і гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією (РГ), не спадковою формою гіперхолестеринемії та змішаними дисліпідеміями Аторвастатин зменшує концентрацію загального холестерину, холестерин-ліпопротеїнів низької щільності (Х-ЛНЩ) та аполіпопротеїну Б (апоБ). Аторвастатин, також зменшує концентрацію холестерин-ліпопротеїнів дуже низької щільності (Х-ЛДНЩ) і тригліцеридів (ТГ) і дещо збільшує кількість холестерин-ліпопротеїну високої щільності (Х-ЛВЩ) [1, 27].

Аторвастатин знижує рівні холестерину і ліпопротеїнів у плазмі за рахунок пригнічення ГМГ-КоА редуктази та синтезу холестерину в печінці і збільшення кількості печінкових рецепторів ЛНЩ на поверхні клітин, що призводить до посилення захоплення і катаболізму ЛНЩ.

Аторвастатин зменшує синтез ЛНЩ і кількість часток ЛНЩ. Він викликає виражене і стійке підвищення активності ЛНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості ЛНЩ-часток, що циркулюють. Аторвастатин знижує рівень ЛНЩ у хворих із гомозиготною гіперхолестеринемією, в таких терапія звичайними гіполіпідемічними засобами часто є малоефективною [1, 28].

У людини фармакологічну активність виявляє як Аторвастатин, так і деякі його метаболіти. Первинним місцем дії Аторвастатину є печінка, яка відіграє

головну роль у синтезі холестерину та кліренсі ЛНЩ. Зменшення рівня Х-ЛНЩ добре корелює з дозою препарату та концентрацією його в організмі. Індивідуальне дозування препарату ґрунтується на терапевтичній відповіді.

Під час вивчення дозового ефекту Аторвастатин (10 – 80 мг) зменшував рівень загального холестерину (30 – 46 %), Х-ЛНЩ (41 – 61 %), або Б (34 – 50 %) і ТГ (14 – 33 %). Такий результат є стійким у пацієнтів з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією, не спадковою формою гіперхолестеринемії і змішаною формою гіперліпідемії, включаючи хворих на цукровий діабет [1, 28].

Профілактика кардіоваскулярних ускладнень

Аторвастатин значно зменшував частоту фатальних серцево-судинних захворювань і не фатального інфаркту міокарда, загальну частоту кардіоваскулярних захворювань, частоту фатального і не фатального інсульту, зменшував необхідність виконання реваскуляризації міокарда. При застосуванні Аторвастатину загальна смертність і летальність від серцево-судинних захворювань зменшувались незначно, але відмічалися сприятливі тенденції. Лікувальний ефект не залежав від статі, віку або початкового рівня Х-ЛНЩ.

Гетерозиготна родинна гіперхолестеринемія в педіатричній практиці

У хлопчиків і дівчаток у постменархіальний період (10 – 17 років) з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією чи тяжкою гіперхолестеринемією Аторвастатин у дозі 10 – 20 мг один раз на день суттєво знижував рівень загального холестерину, Х-ЛНЩ, тригліцеридів в плазмі. При цьому не було виявлено суттєвого впливу на зріст та статеве дозрівання у хлопчиків або на тривалість менструального циклу у дівчаток. Безпека та ефективність застосування дози вище 20 мг для лікування дітей не вивчалися. Вплив довготривалої ефективності терапії Аторвастатином у дитинстві на зменшення захворюваності та смертності у дорослому віці не встановлений [1,27].

Фармакокінетика

Метаболізм.

Всмоктування. Аторвастатин швидко всмоктується після перорального прийому; концентрація його в плазмі досягає максимуму протягом 1 – 2 годин. Всмоктуваність і концентрація в плазмі збільшуються пропорційно дозі препарату. Аторвастатин у таблетках має біодоступність 95 – 99 % в порівнянні з розчином. Абсолютна біодоступність Аторвастатину дорівнює приблизно 12 %, а системна доступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА редуктази – близько 30 %. Низьку системну біодоступність пов'язують з пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту і/або біотрансформацією при першому проходженні через печінку. Незважаючи на те, що частка і ступінь всмоктування препарату зменшуються при прийомі разом з їжею приблизно на 25 % і 9 % відповідно, оцінюючи за $C_{\max}$ і AUC, зменшення рівня Х-ЛНЩ не залежало від того, приймався Аторвастатин разом з їжею чи ні. При прийомі Аторвастатину ввечері його концентрація в плазмі була нижчою (приблизно 30 % для $C_{\max}$ і AUC), ніж при ранковому прийомі. Однак зменшення рівня Х-ЛНЩ не залежить від часу прийому препарату [1,28].

Розподіл. Середній об'єм розподілу Аторвастатину становить приблизно 381 л. Більше 98 % препарату зв'язується з білками плазми. Коефіцієнт співвідношення еритроцит/плазма становить приблизно 0,25, що свідчить про слабе проникнення препарату в еритроцити.

Метаболізм. Аторвастатин метаболізується до орто- і парагідроксильованих похідних і різноманітних бета-окислених продуктів. In vitro пригнічення ГМГ-КоА-редуктази за рахунок орто- і парагідроксильованих метаболітів майже дорівнює дії Аторвастатину. Інгібуючий ефект препарату відносно ГМГ-КоА-редуктази приблизно на 70 % реалізується за рахунок активності циркулюючих метаболітів. Дослідження in

in vitro показали важливе значення печінкового цитохрому Р 450 3А 4 для метаболізму Аторвастатину, що може виявлятися у збільшенні концентрації Аторвастатину в плазмі людини внаслідок сумісного застосування з еритроміцином, який є інгібітором зазначеного ензиму. При дослідженнях in vitro також встановлено, що Аторвастатин є слабким інгібітором цитохрому Р 450 3А 4. Одночасне застосування Аторвастатину і Терфенадину – сполуки, що в основному метаболізується цитохромом Р 450 3А 4, не дало значного ефекту збільшення концентрації Терфенадину в плазмі. Отже, малоймовірно, що Аторвастатин буде значно змінювати фармакокінетику інших субстратів цитохрому Р 450 3А 4. У тварин ортогідроксильні метаболіти піддаються подальшій глюкуронізації [1, 27].

Виділення. Аторвастатин та його метаболіти виділяються головним чином із жовчу внаслідок печінкового та/або екстрапечінкового метаболізму. Однак препарат не зазнає значної кишково-печінкової рециркуляції. Середній період напіввиведення Аторвастатину у людини становить близько 14 годин, але період напіввиведення інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази завдяки циркулюючим активним метаболітам становить від 20 до 30 годин. Менше 2 % від дози Аторвастатину після перорального прийому виділяється із сечею.

Особливості. Люди похилого віку. Рівень концентрації Аторвастатину в плазмі у здорових літніх людей (старше 65 років) є вищим (приблизно 40 % для $C_{\max}$ і 30 % – для AUC), ніж у молодих людей. Не виявлена різниця ефективності лікування Аторвастатином літніх пацієнтів і пацієнтів інших вікових груп [1, 28].

Діти. У дітей вивчення фармакокінетики не проводилося.

Стать. Рівень концентрації Аторвастатину в плазмі у жінок відрізняється від рівня концентрації у плазмі у чоловіків (приблизно 20 % вище для $C_{\max}$ і 10 % менше для AUC). Однак не виявлено клінічно достовірної відмінності ефекту впливу на ліпіди у чоловіків і жінок.

Ниркова недостатність. Хвороби нирок не впливають на рівень концентрації препарату в плазмі чи на дію Аторвастатину щодо ліпідів. Тому немає необхідності змінювати дозу препарату для хворих з нирковою недостатністю [1, 28].

Гемодіаліз. Дослідження, що проводилися, не охоплювали пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок; імовірно, гемодіаліз суттєво не змінить кліренс Аторвастатину, оскільки препарат майже повністю зв'язується з білками плазми.

Печінкова недостатність. Рівень концентрації Аторвастатину в плазмі помітно підвищується ($C_{\max}$ приблизно в 16 разів, а AUC – в 11 разів) у хворих на алкогольний цироз печінки (Чайлд-П'юдж Б) [1, 27].

Канцерогенез, мутагенез, шкідливий вплив на фертильність. Аторвастатин не мав канцерогенного ефекту при дослідженні у тварин.

1.2. Основні характеристики аторвастатину як активної фармацевтичної інгредієнта (АФІ)

Фізико-хімічні та фармако-технологічні характеристики АФІ Аторвастатину кальцію [76, 77]

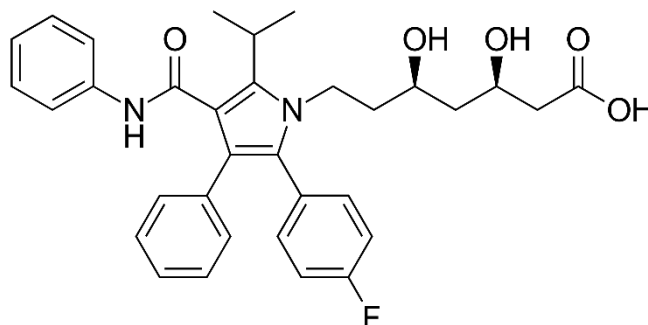
Міжнародна непатентована назва:	Аторвастатин кальцію (Atorvastatin)
Хімічна назва:	(R(R*R*))-2-(4-фторфеніл)- β -, Δ -дигідрокси-5-(1-метил-етил)-3-феніл-4-((феніламіно) карбоніл)-1Н-пірол 1 гептанової кислоти кальцієва сіль
Синоніми:	Атомакс, Аторвастатин, Аторвастатин кальція, Аторвокс, Аторіс, Ліпона, Ліпримар, Ліптонорм, ТГ-тор, Торвакард, Туліп, Новостат
IUPAC Name:	(3R, 5R)-7-[2-(4-фторфеніл)-3-феніл-4-(фенілкарбомойл)-5-пропан-2-ілпірол-1-іл] -3,5-дигідроксигептанова кислота

CAS number: 134523-00-5

Молекулярна формула: $C_{33}H_{35}FN_2O_5$

Молекулярна маса: 558.64 г/моль

Структурна формула:



Опис: Білий або майже білий кристалічний порошок

Розчинність, вода: Нерозчинний у водних розчинах з рН 4 і нижче, дуже слабо розчинний у дистильованій воді, фосфатному буфері рН 7,4 та ацетонтрилі, слабо розчинний у етанолі та вільно розчинний у метанолі. Можлива деградація при впливі тепла, вологи, світла та умов низького рН, що пов'язано насамперед з деградацією з карбонової форми в лактону форму.

Температура плавлення: від 177 до 182 °С (в залежності від поліморфної форми).

Біодоступність: 12 %

Метаболіти: Орто- і пара гідроксильовані похідні, продукти бета-окиснення

Період напіввиведення: 14 години

Екскреція:	печінка
Поліморфізм:	може існувати в аморфному вигляді і в одній з 19 відомих кристалічних форм
БСК	II (низька розчинність, висока проникність)

Хімізм процесу отримання АФІ Аторвастатину

У випадку Аторвастатину ключовим елементом загального синтезу є забезпечення стереохімічної чистоти кінцевої лікарської речовини, а значить, встановлення першого стереоцентру є ключовим аспектом загальної конструкції [29, 30,32].

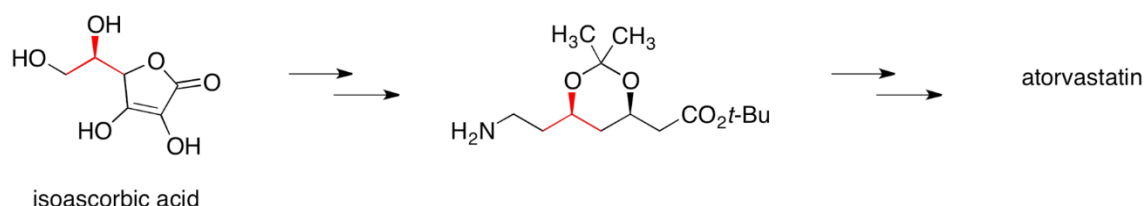


Рис. 1.1 – Синтез Аторвастатину в хімії комерційного виробництва (процесу). Ключовий крок встановлення стереоцентрів цього препарату, завдяки первинному використанню недорогого натурального продукту

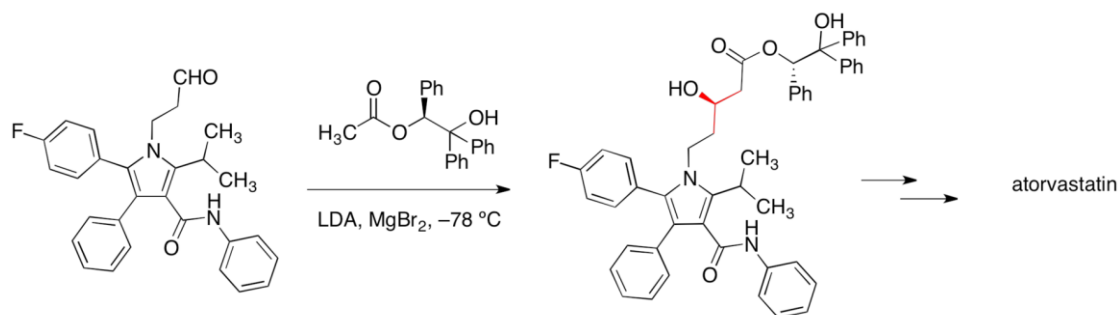


Рис. 1.2. – Синтез Аторвастатину під час виявлення хімічного складу. Ключовий крок створення стереоцентрів із застосуванням допоміжного підходу хірального ефіру [31, 33,34].

Висновки до розділу 1.

У першому розділі було проведено огляд літератури щодо основних характеристик та фармакологічних властивостей аторвастатину, який є активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) для лікування гіперхолестеринемії та профілактики серцево-судинних захворювань. Проаналізовано механізм дії препарату, що ґрунтується на інгібуванні ферменту ГМГ-КоА-редуктази, що сприяє зниженню рівня "поганого" холестерину та тригліцеридів у крові. Крім того, розглянуто основні фармакокінетичні характеристики аторвастатину, такі як абсорбція, метаболізм та виведення, які впливають на його ефективність та безпеку при використанні [1, 37].

Проаналізовані матеріали дозволяють зробити висновок, що для досягнення необхідного терапевтичного ефекту та забезпечення високої біодоступності препарату важливо враховувати особливості аторвастатину, зокрема його низьку розчинність у воді. Це ставить перед дослідниками завдання оптимізації технологічного процесу для покращення біодоступності активної речовини. Отримані дані та висновки з цього розділу слугуватимуть основою для розробки генеричного препарату, забезпечення його якості та відповідності вимогам біоеквівалентності [26, 27, 28].

РОЗДІЛ 2. ОГЛЯД СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЙ ПІДВИЩЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ ВАЖКОРОЗЧИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

2.1. Проблематика біодоступності важкорозчинних препаратів

Водна розчинність ліків визначається як здатність розчинятися в певному розчиннику, і в даний час це є основною перешкодою для виведення нових молекул ліків на ринок. За деякими оцінками, до 40% комерціалізованих продуктів і 70–90% кандидатів у лікарські засоби на стадії розробки погано розчиняються, що призводить до низької біодоступності, зниження терапевтичного ефекту та підвищення дозування. У зв'язку з цим необхідно враховувати розчинність при розробці та виготовленні фармацевтичних продуктів. На сьогоднішній день досліджено ряд підходів для вирішення проблеми поганої розчинності. У цій оглядовій статті зроблена спроба узагальнити кілька традиційних методів, які використовуються для збільшення розчинності погано розчинних ліків [15, 20].

Ці методи включають принципи фізичних і хімічних підходів, таких як зменшення розміру частинок, тверда дисперсія, технологія надкритичної рідини, кріогенна технологія, методи формування комплексу включення та плаваючі гранули. Вона включає структурну модифікацію (тобто проліки, утворення солей, співкристалізацію, використання співрозчинників, гідротрофію, поліморфи, аморфні тверді дисперсії та варіацію pH) [8, 9].

Різні нанотехнологічні підходи, такі як ліпосоми, наночастинки, дендримери, міцели, металеві органічні каркаси, наногелі, наноемульсії, наносуспензії, вуглецеві нанотрубки тощо, також були широко досліджені для підвищення розчинності. Всі ці підходи дозволили підвищити біодоступність перорально введених препаратів за рахунок поліпшення розчинності погано розчинних у воді препаратів. Однак питання розчинності не були повністю вирішені через ряд проблем, пов'язаних з сучасними підходами, такими як

відтворюваність при великомасштабному виробництві. Враховуючи, що не існує універсального підходу до вирішення проблем розчинності, необхідні додаткові дослідження для спрощення існуючих технологій, що могло б збільшити кількість комерційно доступних продуктів, що використовують ці методи [6, 7].

Розчинність - це явище розчинення розчиненої речовини в розчиннику, яка необхідна для отримання однорідної системи. У кількісному вираженні розчинність може бути визначена як необхідна міцність розчиненої речовини, розчиненої в розчині при заданому рН, температурі і тиску. На противагу цьому, в якісному вираженні, розчинність - це здатність матеріалу плавитися в насиченому розчині при певній температурі. Розчинність представлена численними термінами, такими як молярність, об'ємна частка, частини розчинника, відсоток, молярність, мольна фракція тощо [12].

Фармакопеї США визначають розчинність як мілілітри розчинника, необхідні для розчинення одного грама розчиненої речовини. Розчинність стандартно визначається за допомогою двох підходів: термодинамічної розчинності та кінетичної розчинності. Основна відмінність між цими двома методами полягає в тому, що тверда сполука додається до водного середовища для визначення термодинамічної розчинності, тоді як попередньо розчинена сполука використовується як вихідна речовина для визначення кінетичної розчинності. Термодинамічна розчинність дає відповідь на питання: «Скільки розчиняється речовина?». І навпаки, кінетична розчинність відповідає: «Скільки випадає в осад молекула?». Очевидно, що термодинамічна розчинність відіграє важливу роль у визначенні розчинності погано розчинних ліків. Крім того, розчинення залежить від термодинамічної розчинності. Зокрема, слід розрізняти терміни «розчинення» і «розчинність». Коли розчинена речовина в будь-якій фазі, газоподібній, рідкій або твердій фазі, розчиняється в розчиннику для створення розчину, використовується термін «розчинення» [42, 42, 44, 45, 48].

На противагу цьому, термін «розчинність» відноситься до найвищої концентрації розчиненої речовини, яка може розчинятися в розчиннику при певній температурі

Препарати, що вводяться пероральним шляхом у твердій лікарській формі, спочатку розпадаються на більш дрібні частини або навіть первинні частинки, з яких молекули препарату вільніше розчиняються в рідинах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ніж з неушкодженої таблетки; Потім відбувається молекулярне розчинення препарату з подальшим його проникненням через кишковий бар'єр, як показано на рисунку 2.1.

Враховуючи, що всі рідини організму є розчинами на водній основі, водна розчинність є важливим критерієм для досягнення відповідних концентрацій молекул препарату в системному кровообігу для досягнення необхідної терапевтичної ефективності. Якщо молекула лікарського засобу має дуже низьку розчинність, вона не може бути розчинена в рідинах шлунково-кишкового тракту, що перешкоджає її проникності і, отже, біодоступності, оскільки вона безпосередньо пов'язана з розчинністю препарату [4].

Низька біодоступність, що спостерігається при застосуванні погано розчинних препаратів, робить кінцеву лікарську форму дорогою, оскільки для отримання терапевтичних переваг необхідні високі дози, а іноді вони можуть спричинити токсичність [53].

Механізм дії та коротка характеристика

Як і інші статини, аторвастатин є конкурентним інгібітором редуктази HMG-CoA. Однак, на відміну від більшості, це абсолютно синтетична сполука. Редуктаза HMG-CoA каталізує відновлення 3-гідрокси-3-метилглутаріл-коензиму А (HMG-CoA) до мевалонату, що обмежує швидкість біосинтезу холестерину в печінці. Пригнічення ферменту знижує синтез холестерину *de novo*, збільшуючи експресію ліпопротеїнових рецепторів низької щільності (рецепторів ЛПНЩ) на гепатоцитах. Це збільшує поглинання ЛПНЩ

гепатоцитами, зменшує кількість ЛПНЩ-холестерину в крові. Як і інші статини, Аторвастатин також знижує рівень тригліцеридів у крові та незначно підвищує рівень ЛПВЩ-холестерину [4].

Біодоступність

Аторвастатин швидко всмоктується після перорального прийому; концентрація його в плазмі досягає максимуму протягом 1 – 2 годин. Всмоктуваність і концентрація в плазмі збільшуються пропорційно дозі препарату. Аторвастатин у таблетках має біодоступність 95 – 99 % в порівнянні з розчином. Абсолютна біодоступність Аторвастатину дорівнює приблизно 12 %, а системна доступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА редуктази – близько 30 %. Низьку системну біодоступність пов'язують з пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту і/або біотрансформацією при першому проходженні через печінку. Незважаючи на те, що частка і ступінь всмоктування препарату зменшуються при прийомі разом з їжею приблизно на 25 % і 9 % відповідно, оцінюючи за $C_{\max}$ і AUC, зменшення рівня Х-ЛНЩ не залежало від того, приймався Аторвастатин разом з їжею чи ні. При прийомі Аторвастатину ввечері його концентрація в плазмі була нижчою (приблизно 30 % для $C_{\max}$ і AUC), ніж при ранковому прийомі. Однак зменшення рівня Х-ЛНЩ не залежить від часу прийому препарату [3].

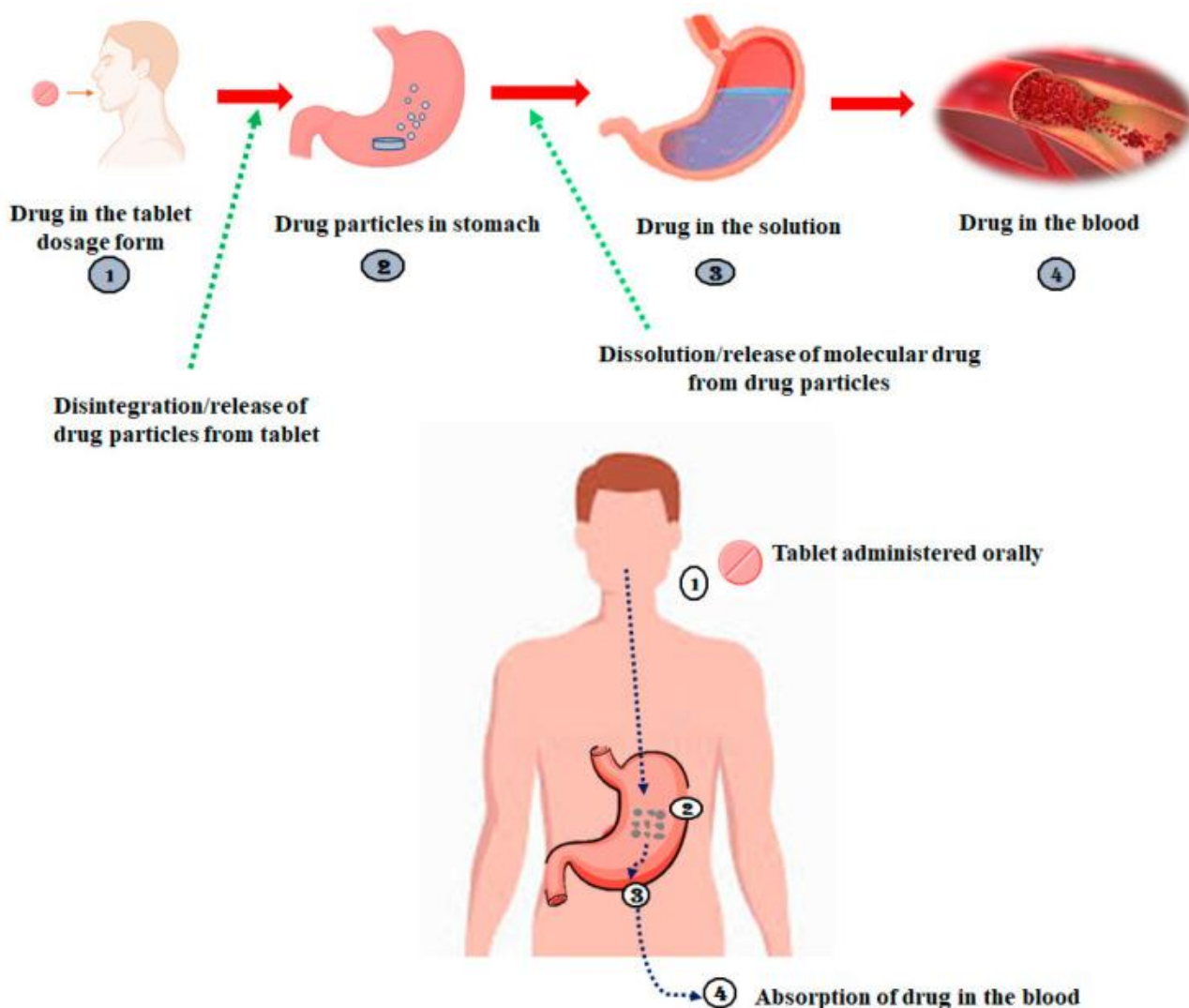


Рис.2.1 Схеми процесу вивільнення, розчинення та абсорбції лікарського засобу в організмі людини

Залежно від розчинності і проникності в шлунково-кишковому тракті лікарські речовини класифікуються за чотирма класами БКС (біофармацевтична система класифікації, зазначена в таблиці 2.1). Через низьку розчинність, незважаючи на високу проникність, препарати класу II БКС асоціюються з більш повільною швидкістю розчинення в шлунково-кишковому тракті, що призводить до низької біодоступності. Через низьку розчинність у воді невеликий градієнт концентрації між кишечником і кровотоком призводить до обмеження транспорту через біологічні мембрани і, як наслідок, часто повідомляється про погане всмоктування. На противагу цьому, крім низької водної розчинності,

препарати IV класу БКС мають також низьку проникність, що знижує їх здатність до всмоктування.

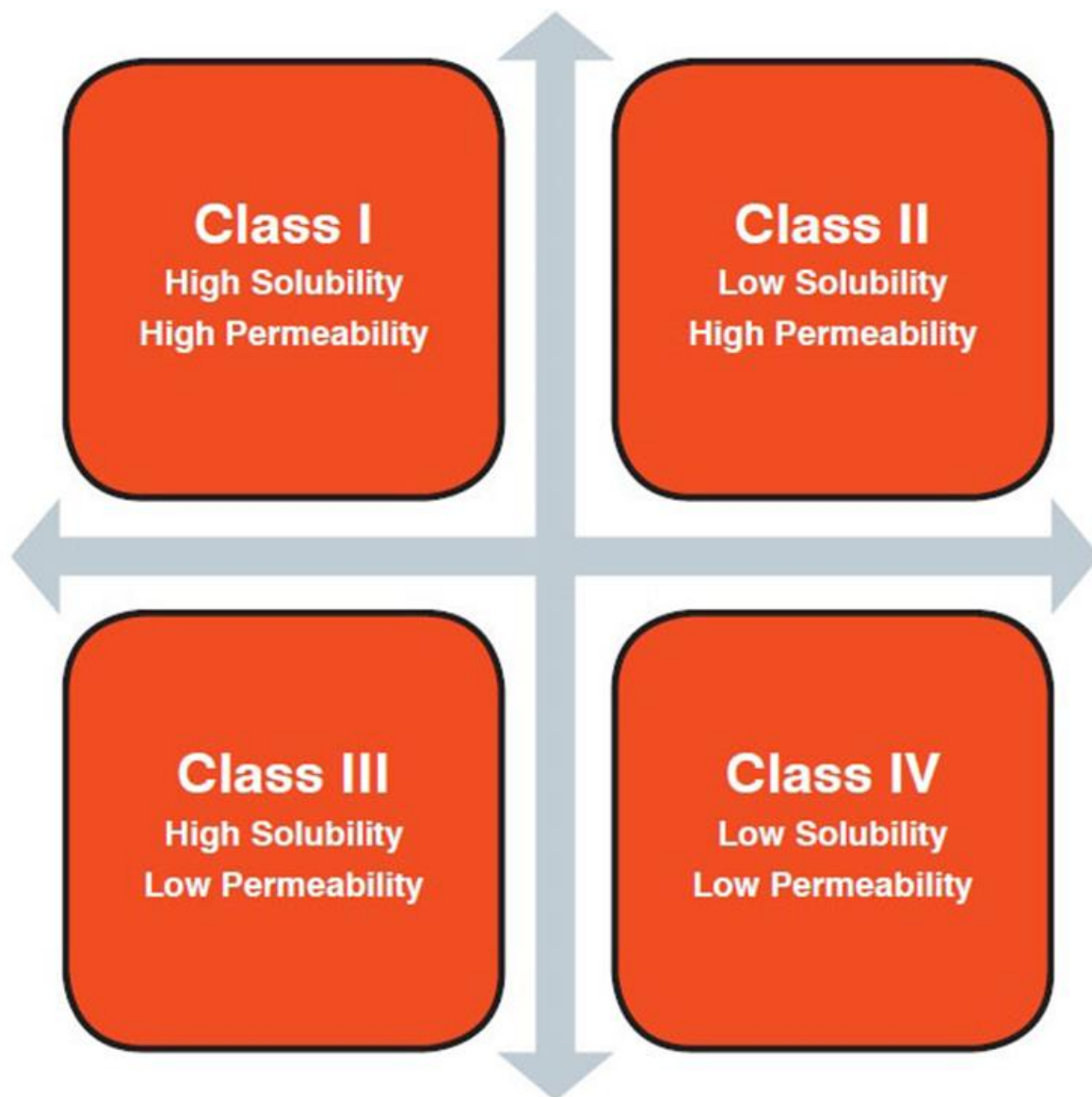
Однак препарати класу IV БКС іноді є поганими кандидатами на розробку ліків через обмежену мембранну проникність, оскільки розчинність і аугментація розчинення можуть бути недостатніми для підвищення їх біодоступності. Однак нехтувати цими видами складів не можна тільки через їх труднощі проникності. Таким чином, сполуки класу IV можуть бути розроблені за допомогою сучасних методів, що використовуються для препаратів класу II БКС разом з підсилювачами абсорбції. На етапі оптимізації лідерства вибір кращого кандидата в лікарські засоби з більш відповідними фізико-хімічними характеристиками є ще однією стратегією розробки рецептури для препаратів класу IV [5].

На розвиток різних методів вирішення проблем незадовільних біофармацевтичних властивостей та розвиток знань у галузі систем доставки ліків для перорального введення вплинула потреба в ефективних рецептурах для препаратів БКС II та IV класів. Було навіть підраховано, що до 90% нових молекулярних утворень припадає на II і IV класи BCS. Повідомлялося, що лише вісім відсотків кандидатів у нові лікарські засоби в даний час демонструють чудову проникність і розчинність. Нерозчинні у воді або погано розчинні у воді лікарські засоби становлять більше 1/3 фармацевтичних препаратів, класифікованих у Фармакопеї США [5].

Нещодавно було заявлено, що близько половини всіх молекул ліків вийшли з ладу на етапі розробки через погану розчинність у воді. Сполуки свинцю з поганими характеристиками розчинності призводили до неефективної абсорбції з місця введення, що призводило до більш високої швидкості терапевтичних втрат через погану фармакокінетику.

Таблиця 2.1.

Біофармацевтична система класифікації [66]



2.2. Методи покращення розчинності та біодоступності: фізичні та хімічні підходи

Основна мета науково-дослідних підрозділів фармацевтичної компанії полягає в тому, щоб зробити ліки доступними в правильному місці організму для його передбачуваної активності та в найбільш ефективному дозуванні. Найбільш складним атрибутом у галузі відкриття ліків є покращення розчинності ліків. З метою поліпшення розчинності погано розчинних у воді препаратів в літературі описано ряд стратегій. Цим методам віддають перевагу виходячи з конкретних характеристик, таких як властивості розглянутого лікарського засобу, передбачувані типи лікарських форм і допоміжні властивості [5].

У світлі цього ми прагнемо зосередитися на численних методах, що використовуються для збільшення розчинності та, зрештою, біодоступності погано розчинних у воді препаратів у цьому огляді. Обговорюються різні традиційні методи підвищення розчинності, такі як методи формування комплексу включення, технологія надкритичної рідини (SCF), кріогенна технологія, зменшення розміру частинок та тверда дисперсія. Традиційні підходи включають мікронізацію, використання підсилювачів проникнення або співрозчинників, метод диспергування поверхнево-активних речовин, утворення солі, осадження та інші методи.

Однак ефективність цих методів в поліпшенні розчинності погано розчинних препаратів все ще обмежена. Інші методи включають везикулярні системи, такі як тверда дисперсія та комплекси включення циклодекстрину, які показали перспективність як системи доставки ліків, але мають суттєві недоліки, включаючи неможливість застосування на всіх ліках. Одночасно детально розглядаються і різні нанотехнологічні підходи до підвищення розчинності, до яких відносяться дендримери, міцели, тверді ліпідні наночастинки, ліпосоми і полімерні наночастинки. Вже майже 30 років нанотехнологічні продукти використовуються в клінічній практиці в галузі охорони здоров'я [6].

У 2000 році FDA США дозволило перший препарат, що підвищує розчинність за допомогою нанотехнологій. Компанія Elan створила наночастинкову версію Wyeth's Rapamune (сіролімус Wyeth-Ayerst, Філадельфія, Пенсільванія, США), імуносупресивного препарату, який використовується для запобігання відторгненню трансплантата органів, і з тих пір він став найбільш швидко продаваним препаратом на ринку трансплантатів. Аналогічним чином, численні клінічні продукти, такі як Doxil[®], Ambisome[®] та DepoDur[™], є прикладами того, як ліпосоми мали значний вплив на системи доставки ліків у галузі охорони здоров'я [7].

Одним із складних завдань у виробничому процесі є підвищення біодоступності малорозчинних у воді препаратів. Це пояснюється тим, що в останні роки багато нових активних агентів мають слабку розчинність у воді. Таким чином, їх пероральне введення стає немислимим. Деякі інші традиційні методи, що використовуються для покращення розчинності у воді та біодоступності, це використання поверхнево-активної речовини, модифікація рН, співрозчинник та утворення гідротрофу тощо. Тверду дисперсію можна визначити як «дисперсію одного або кількох активних інгредієнтів в інертній матриці-носії в твердому стані, отриману методом плавлення, розчинника або плавлення-розчинника, що передбачає визначення як «продукт, утворений шляхом перетворення рідкого лікарського засобу -комбінація носіїв до твердого стану». Тверді дисперсії можна приготувати, сформувавши перенасичені системи препарату, що використовують різні типи носіїв, починаючи від водорозчинних до амфіфільних і ліпідорозчинних [7].

Різні типи стратегій підвищення розчинності узагальнені на рис. 4, методи підвищення розчинності на рис.5, а в таблиці 2 представлені фактори, що впливають на солюбілізацію/розчинення.

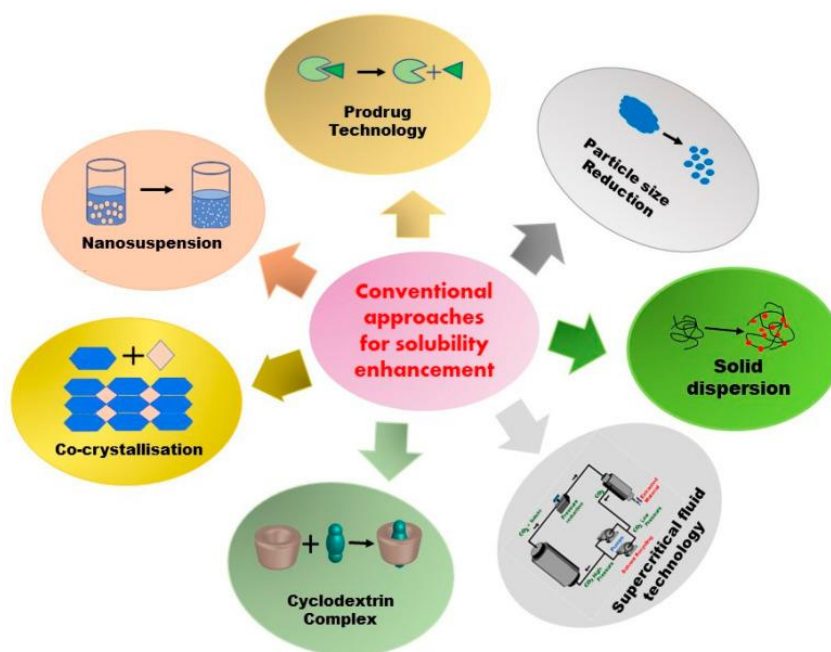


Рис.2.2. Традиційні методи підвищення розчинності

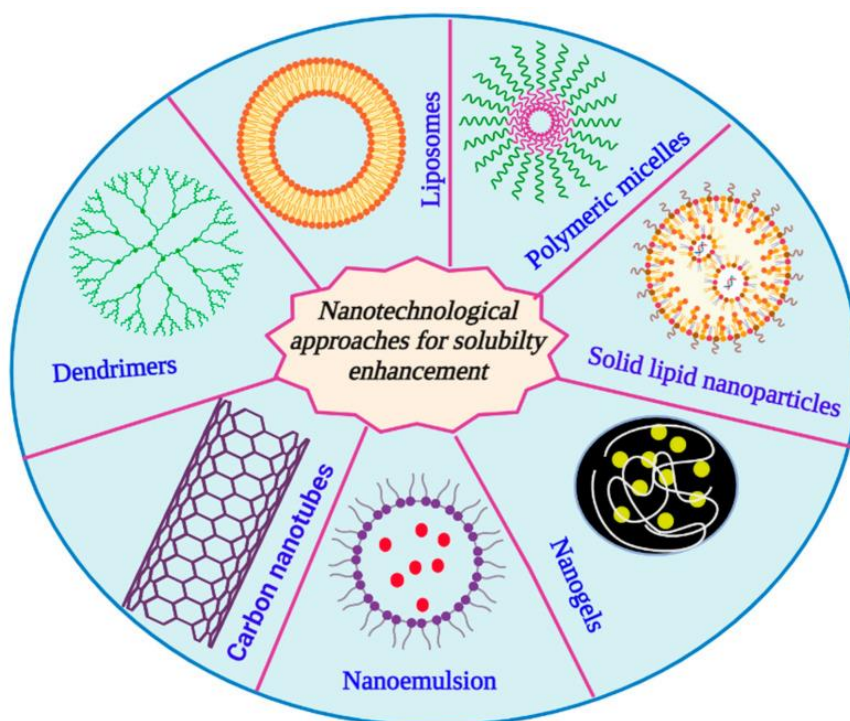


Рис.2.3. Методи підвищення розчинності, опосередковані наноносіями

Таблиця 2.2

Фактори, що впливають на розчинність

	Фактори, що впливають на розчинність	Прмітка
1.	Розмір частинок	У міру зменшення розміру частинок площа поверхні буде збільшуватися, а більша площа поверхні забезпечить більшу взаємодію молекул розчиненої речовини з розчинником.
2.	Температура	Розчинність буде збільшуватися при підвищенні температури і процесі розчину поглинає енергію; Якщо в процесі розчину утворюється енергія, то розчинність буде зменшуватися з підвищенням температури.
3.	Тиск	Тиск впливатиме лише на розчинність газоподібних розчинених речовин і не впливатиме на тверді та рідкі розчинені речовини. Зниження тиску викликає зменшення розчинності, а підвищення тиску викликає збільшення розчинності газоподібних розчинених речовин.
4.	Природа розчиненої речовини і розчинника	Властивості розчиненої речовини, так само як і розчинника, різко впливають на розчинність.
5.	Полярність	Речовини з однаковим типом полярності будуть розчинятися одна в одній, « <i>similia similibus solvuntur</i> ». Полярні молекули розчиненої речовини або іони розчиняються в полярних розчинниках, тоді як неполярні молекули розчиненої речовини розчиняються в неполярних розчинниках.
6.	Поліморфізм	Поліморфи розрізняються за температурами плавлення. Різні поліморфи мають різну розчинність, оскільки розчинність і температура плавлення пов'язані між собою.
7.	Плавлення	Перемішування забезпечує контакт нових компонентів розчинника з твердими та рідкими розчиненими речовинами, що призводить до збільшення розчинності.

Ключові моменти огляду

- Водна розчинність лікарського засобу відіграє вирішальну роль у розчиненні та вивільненні ліків, абсорбції і, отже, біодоступності.
- Традиційні підходи, які включають зменшення розміру частинок, тверду дисперсію, спільну кристалізацію, проліковий підхід, технологію надкритичної рідини та комплекс включення, використовуються протягом десятиліть для підвищення водної розчинності погано розчинних ліків.
- Нанотехнології мають потенціал для відродження низькоефективних ліків, що продаються на ринку, і багатьох з тих доклінічно перспективних кандидатів, які були «відкладені на полицю» через недостатню розчинність у воді.
- Різноманітні наноносії були використані і все ще знаходяться на стадії розробки. До них відносяться дендримери, міцели, SLN, MOFs, CNT, наногелі та наночастинки мезопористого кремнезему, які використовуються для підвищення біодоступності погано розчинних ліків; Вони можуть бути корисними для майбутнього формулювання дослідно-конструкторських розробок.

Традиційні підходи

Зменшення розміру частинок

Первинний молекулярний розмір порошку лікарського засобу має прямий вплив на біодоступність погано розчинних препаратів. Зменшення розміру частинок призводить до збільшення площі поверхні, що ще більше покращує властивості розчинення за рахунок збільшення площі контакту з розчинником. Крім того, зменшення розміру частинок дозволяє швидко дифузії розчинника. Фрезерні технології, такі як струменеві млини, роторно-статорні колоїдні млини та інші типи млинів, зменшують розмір частинок лікарської сировини [5].

Однак термічний стрес слід враховувати при використанні розпилювальної сушки для термочутливих речовин. Методи мікронізації можуть перетворювати частинки в розміри менше 5 мкм в діаметрі і отримувати частинки однакових розмірів. На характеристики мікронізованої лікарської речовини впливають різні види методів мікронізації, такі як фрезерування, технологія надкритичної рідини, мікроосадження і мікрокристалізація, а також заморожування розпиленням в рідину.

Комплекси включення циклодекстрину

Комплекси включення утворюються шляхом введення неполярної молекули (гостьової молекули) в порожнину іншої молекули або групи молекул (молекули хазяїна). Підхід до створення комплексу включення був використаний більш точно, ніж будь-який інший метод підвищення розчинності, для збільшення водної розчинності, швидкості розчинення та біодоступності ліків. Тут циклодекстрини (CD) були використані як найпоширеніша молекула хазяїна.

Погано розчинні терапевтичні засоби можуть мати змінені свої фізико-хімічні та біологічні характеристики за допомогою включення молекул ліків у порожнину диска. CD можуть приєднувати ліпофільні сполуки за допомогою різноманітних міжмолекулярних взаємодій через порожнисту ліпофільну порожнину ядра [4].

Для приготування комплексів включення широко використовуються метод замісу, фізичне перемішування, метод спільного осаження, метод випаровування розчинника. Ривароксабан (RIV), пероральний антикоагулянт, є погано розчинним лікарським засобом, що має розчинність 0,005 та 0,006 мг/мл у воді та ацетатному буфері рН 4,5 відповідно. Sherje et al. сформулювали комплекси включення β -циклодекстрину, навантажені ривароксабаном. Вони розробили комплекси включення RIV методом замішування, розпилювального сушіння та фізичного перемішування, які показали збільшення розчинності у воді

в 3,36, 2,34 та 4,02 рази; У ацетатному буфері були отримані кроки в 1,88, 3,68 і 1,78 рази.

Тверді дисперсії

Для пероральних лікарських форм тверді дисперсії (SD) були хорошим методом для підвищення розчинності, абсорбції та терапевтичної ефективності лікарського засобу. Тверда дисперсія SD – це група твердих матеріалів, що мають принаймні два різні компоненти: гідрофільну матрицю та гідрофобний препарат. Молекулярна дисперсія одного або декількох гідрофобних препаратів у гідрофільній матриці носіїв називається твердою дисперсією [7].

Формулювання твердих дисперсій є методом вибору в фармацевтичній промисловості для поліпшення розчинності ліків в лікарській формі. Деякі гідрофільні носії, які використовуються для створення твердих дисперсій, - це полівінілпіролідон (повідон, PVP), поліетиленгліколі (PEGs), гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC) і Plasdone-S630. Поверхнево-активні речовини, такі як лаурилсульфат натрію (SLS), докузат натрію, плуронік-F68, Мутj-52 і Tween-80, використовуються в твердій дисперсії [7].

У середині 1960-х років Секігучі та Обі досліджували властивості виробництва або розчинення евтектичних розплавів, що містять сульфонамідний препарат та водорозчинний носій. Було показано, що тверда дисперсія з використанням відповідних гідрофільних носіїв покращує розчинність целекоксибу, галофантрину та ритонавіру. Гідрофобні препарати можуть бути сформульовані у вигляді твердих дисперсій за допомогою багатьох методів для збільшення їх розчинності у воді [5, 6, 7].

Технологія утворення твердих дисперсних систем (ТДС) представляє собою технологічний підхід, що дозволяє досягти підвищення швидкості вивільнення та біодоступності погано розчинних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) II та IV класу біофармацевтичної системи класифікації (БСК).

Аторвастатин кальцію є препаратом II/IV-го класу за БСК, який проявляє низьку біодоступність через недостатню розчинність.

Тверді дисперсні системи (ТДС) представляють собою іммобілізовані системи доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які отримують шляхом сплавлення або розчинення їх у твердій полімерній матриці. В таких системах АФІ перебувають в дисперсному стані, який сприяє суттєвому підвищенню швидкості її розчинення [5, 6].

Технологія створення ТДС представляє собою технологічний підхід, що дозволяє досягти підвищення швидкості вивільнення та біодоступності погано розчинних АФІ II та IV класу БСК.

В основі підвищення швидкості розчинення АФІ за допомогою технології утворення твердих дисперсних систем лежать наступні фактори: розмір часток, пористість, змочуваність та розчинність. Для утворення ТДС важливим є вибір гідрофільного носія, функціональний потенціал якого визначається наступними характеристиками: розчинність у полярних і неполярних розчинниках, розподіл за молекулярною масою, структура бічних ланцюгів, біосумісність та здатність до біодеградації [8, 13].

Взаємодія АФІ з полімерним носієм є фундаментальною для розуміння найважливіших питань, які виникають при створенні твердої дисперсії, а саме: співвідношення АФІ та носія, сумісність компонентів, стабільність системи та швидкість її розчинення.

У якості носіїв для виготовлення ТДС найчастіше застосовуються наступні полімерні сполуки: полівінілпіролідон (ПВП), поліетиленгліколь (ПЕГ) та полівініловий спирт (ПВС). Застосування саме цих полімерів для утворення ТДС зумовлено їхніми фізико-хімічними та термохімічними характеристиками, а саме: низькою температурою плавлення, низькою токсичністю та широкою лікарською сумісністю. Композиції твердих дисперсних систем, окрім полімерних носіїв також можуть містити додаткові допоміжні речовини. Так

поверхнево-активні речовини (ПАР) широко використовуються для додаткового підвищення розчинності лікарського засобу.

2.3. Технологічні процеси для виробництва генеричних форм аторвастатин

Для виготовлення генеричних твердих дозованих лікарських форм, використовують класичні методи технологічного процесу:

Метод виготовлення «Пряме змішування»

Це сукупність різних технологічних прийомів, а саме у змішуванні речовин що дозволяють поліпшити основні технологічні властивості матеріалу, та піддаються таблетуванню, - плинність і спресовуваність – і одержати з його таблетки, минаючи стадію грануляції [29,30].

На сьогодні пряме пресування здійснюється:

- шляхом безпосереднього таблетування сипких речовин з хорошою спресовуваністю;
- із додаванням допоміжних речовин, які поліпшують технологічні властивості матеріалу ;
- примусовою подачею матеріалу, що піддається таблетуванню, із завантажувального бункера таблеткової машини в матрицю.

Метод виготвлення «Суха грануляція»

Метод сухої грануляції полягає в перемішуванні лікарських і допоміжних речовин, первинному їх ущільненні з подальшим подрібненням порошку. Суха грануляція необхідна в тих випадках, коли АФІ у присутності води або в процесі сушіння при підвищеній температурі деградують (вступають в хімічні реакції взаємодії або піддаються фізичним змінам (плавлення, розм'якшення, зміна кольору) [70].

Первинне ущільнення порошків здійснюють двома способами:

- брикетування;

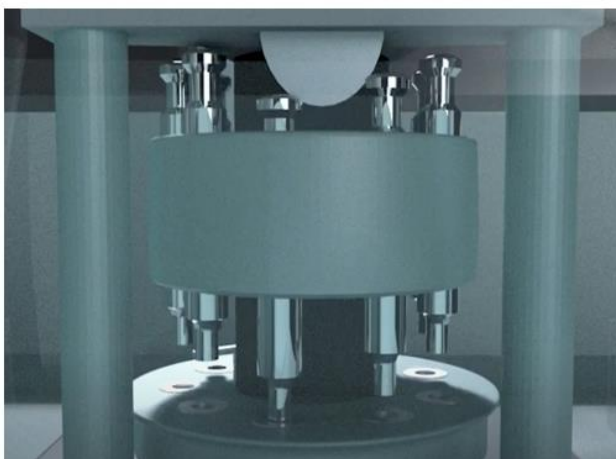


Рис. 6. Схематичне зображення процесу брикетування

- компакутування

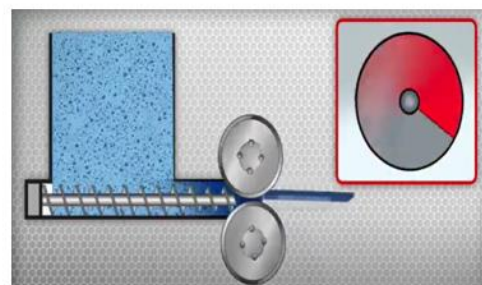
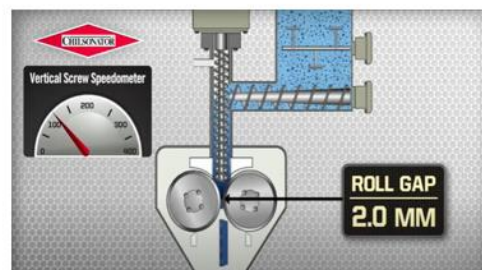


Рис.7. Схематичне зображення процесу компакутування

Сухе гранулювання використовується для збільшення насипної щільності порошків, одночасно збільшуючи розмір частинок, що призводить до кращої

плинності матеріалу, що є необхідною умовою для виробництва капсул і таблеток на високошвидкісному виробничому обладнанні.

Крім того, з'єднання частинок різних речовин під час процесу пресування зменшує тенденцію до сегрегації частинок порошку різних речовин. Це призводить до покращення однорідності активних інгредієнтів (АФІ) у порошковій суміші, спричиняючи покращення однорідності дози таких лікарських форм [70].

Метод виготовлення «Волога грануляція у високошвидкісному змішувачі-грануляторі»

Волога грануляція — це підмножина збільшення розміру часток, яка включає будь-який процес, за допомогою якого дрібні частинки агломеруються, ущільнюються або іншим чином об'єднуються у більші, відносно стійкі структури, в яких все ще можна розрізнити вихідні частинки [75].

Мета процесу це - переробка дрібнодисперсних порошків в більш крупні агломерати або гранули, полягає в тому що:

- збільшити розмір часток
- зменшити об'єм пилу
- скоротити площу поверхні частинки
- покращення сипучості
- більш швидкий процес таблетування
- відмінна точність дозування
- однорідність низькодозованих сумішей
- усунення розшарування під час таблетування

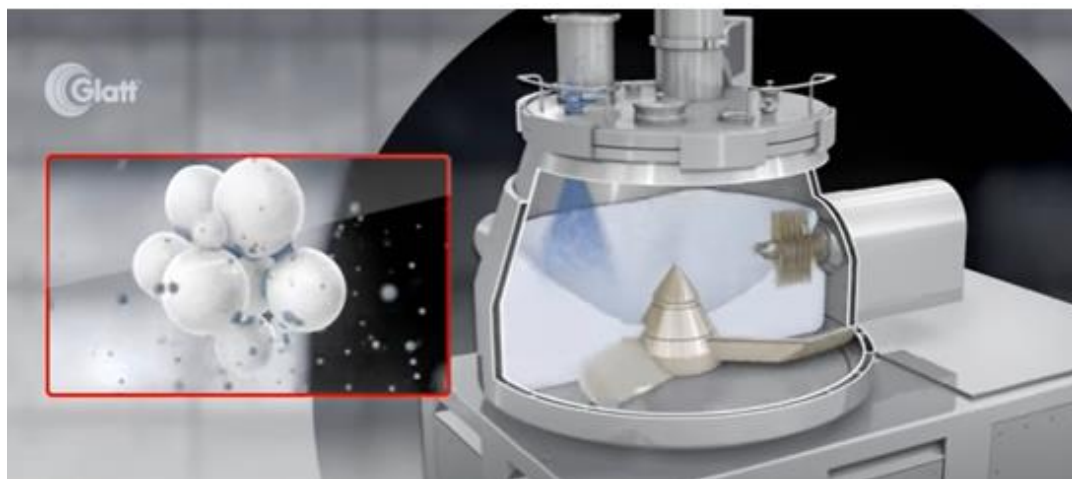


Рис.8 Схематичне зображення процесу зволоження, методом отримання вологої грануляції у високошвидкісному змішувачі грануляторі

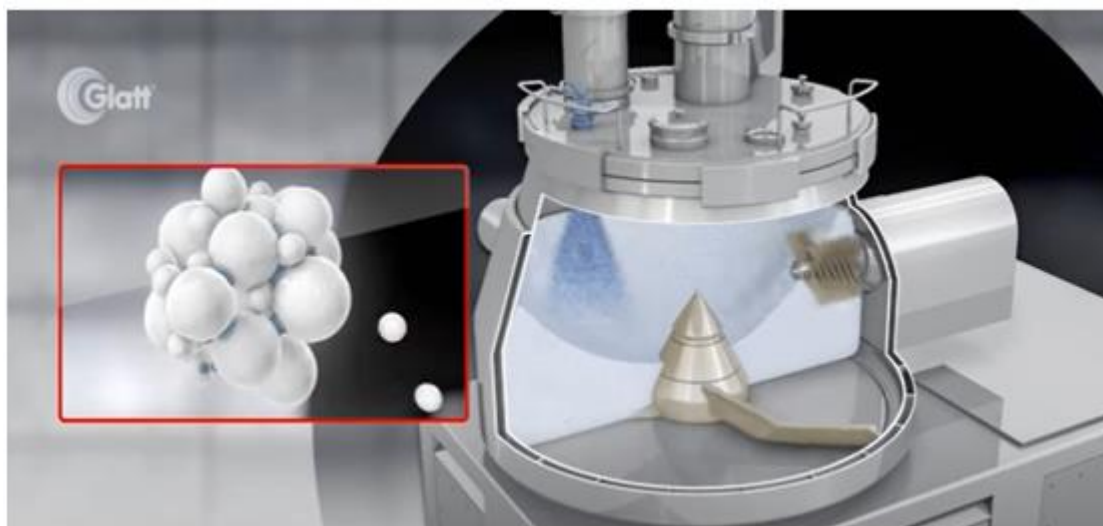


Рис.9 Схематичне зображення процесу зволоження, методом отримання вологої грануляції у високошвидкісному змішувачі грануляторі

Метод виготовлення «Волога грануляція у псевдозрідженому шарі»

Спосіб взаємодії течії газу або рідини (зріджувальний агент) з шаром твердого, зернистого матеріалу, коли тверді частки, суспендовані в течії, мають пульсаційний або вихровий рух у межах шару. Перехід нерухомого шару у псевдозріджений відбувається при такій швидкості зріджувального агента (перша критична швидкість), що забезпечує рівновагу між силами ваги та зчеплення, з одного боку, і аеродинамічною силою течії з іншого [74].

Псевдозріджений шар існує в діапазоні швидкостей, верхньою межею якого є швидкість (друга критична), при якій тверді частки починають виноситися з шару течією зрідженого агента. Залежно від швидкості течії псевдозріджувальний шар знаходиться в одному із зазначених станів: фільтрація, розпушення, «кипіння», режим винесення [74].



Рис.10. Схематичне зображення процесу у псевдозрідженого шару.



Рис.11. Схематичне зображення процесу у псевдозріженого шару.

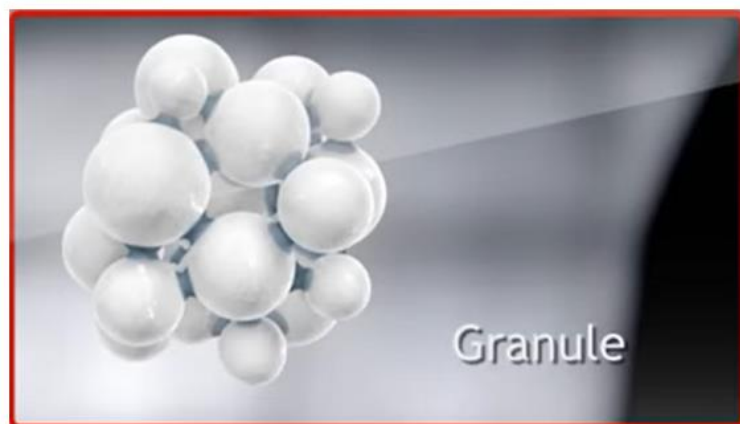


Рис.12. Схематичне зображення процесу у псевдозріженого шару

Метод виготовлення термогрануляція/грануляція розплаву.

Грануляція розплавом або термопластична грануляція — це техніка, яка полегшує агломерацію частинок порошку за допомогою плавких сполучних речовин, який плавиться або розм'якшується при відносно низькій температурі (50–90 °C). Охолодження агломерованого порошку і, як наслідок, затвердіння розплавленого або розм'якшеного сполучного завершують процес грануляції.

Легкоплавкі в'язучі речовини можуть бути додані до процесу грануляції або у вигляді твердих частинок, які плавляться під час процесу (процедура розплавлення або грануляція розплаву *in situ*), або у вигляді розплавленої рідини, за бажанням містить дисперсний лікарський засіб (*spray-on* або *pump-on procedure*), який відображає різноманітні варіанти проектування кінцевих гранульованих властивостей [73].

Отже, використання методу термогрануляції/грануляція розплаву, а саме технологія відцентрованого формування високорозчинної дисперсії на основі гідрофільного носія з частинками активної речовини та допоміжними речовинами, може стати основою розроблення новітніх лікарських форм, що в свою чергу, призведе до підвищення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів II та IV класу за біофармацевтичною системою класифікації. Такі методи одержання можуть бути перспективними, інноваційними та економічно доцільними для розроблення сучасних вітчизняних лікарських засобів [71, 73].

Висновки до розділу 2

У другому розділі було проаналізовано сучасні підходи до підвищення біодоступності важкорозчинних лікарських засобів, зокрема препаратів на основі аторвастатину. Розглянуто проблематику низької водорозчинності, яка є основним бар'єром для ефективного всмоктування та досягнення терапевтичного рівня таких препаратів у крові. Проведено огляд різних технологічних рішень, серед яких використання солеутворення, твердих дисперсій, наночасток та методів мікронізації, що сприяють підвищенню швидкості розчинення та біодоступності активної фармацевтичної інгредієнта (АФІ) [73, 74,75].

Проаналізовані підходи дозволяють вибрати оптимальну технологію для створення генеричного препарату аторвастатину, яка забезпечить його ефективність і відповідність стандартам якості. Висновки цього розділу є основою для подальших експериментальних досліджень, спрямованих на розробку та оптимізацію технології виготовлення генеричної форми аторвастатину з покращеними характеристиками біодоступності [72].

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА: РОЗРОБКА ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ГЕНЕРИЧНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ АТОРВАСТАТИНУ

3.1. Матеріали та методи дослідження

Для інформаційного пошуку використано контент-аналіз, систематизація та узагальнення даних. Для експериментальної частини як об'єкти досліджень використовували аторвастатин кальцію (АФІ), макрогол 6000 (у вигляді дрібнодисперсного порошку), целюлозу мікрокристалічну, лактози моногідрат, для приготування напівпродукту з подальшим отриманням маси для таблетування та таблеток [5, 17].

Для значного підвищення розчинності АФІ II та IV класу за БСК використовували методи термогрануляції/ грануляції розплаву у високошвидкісному змішувачі-грануляторі з великим зусиллям зсуву, який оснащений сорочкою нагріву Rotolab виробництва компанії Zanchetta (Romaco Group), Італія. Дослідження розчинення здійснювали на тестері для розчинення ERWEKA, серія DT 128 light, країна Німеччина, використовуючи 8-позиційний апарат USP типу II із лопатями, у фосфатному буфері pH 6,8 за температури $37 \pm 0,5$ °C. [17, 25, 26].

Результати дослідження.

Перед початком експериментальних досліджень було виконано огляд літератури щодо пошуку перспективних технологій одержання високорозчинних ТДС для ефективного використання з метою підвищення розчинності АФІ II та IV класу за БСК. Згідно з даними літератури, грануляція розплаву або термопластична грануляція – це метод виготовлення твердої лікарської форми, який має уніфікований

підхід для переходу твердої фази у рідку, які плавляться або розм'якшуються за відносно низької температури (40–60 °С) з утворенням ТДС із подальшим внесенням допоміжних речовин та охолодженням [16].

Для приготування ТДС передбачається звичайний метод плавлення. Суть методу зводиться до нагрівання макрогону до розплавленого стану при 55–60 °С та подальшого додавання до цієї маси відваженої кількості АФІ за безперервного перемішування до повного розчинення [17, 18, 19].

Охолодження агломерованого порошку та наступне затвердіння розплавленої або розм'якшеної зв'язуючої речовини завершує процес гранулювання [20, 21]. Схематичне зображення процесу гранулювання з розплаву наведено на рис. 3.1.

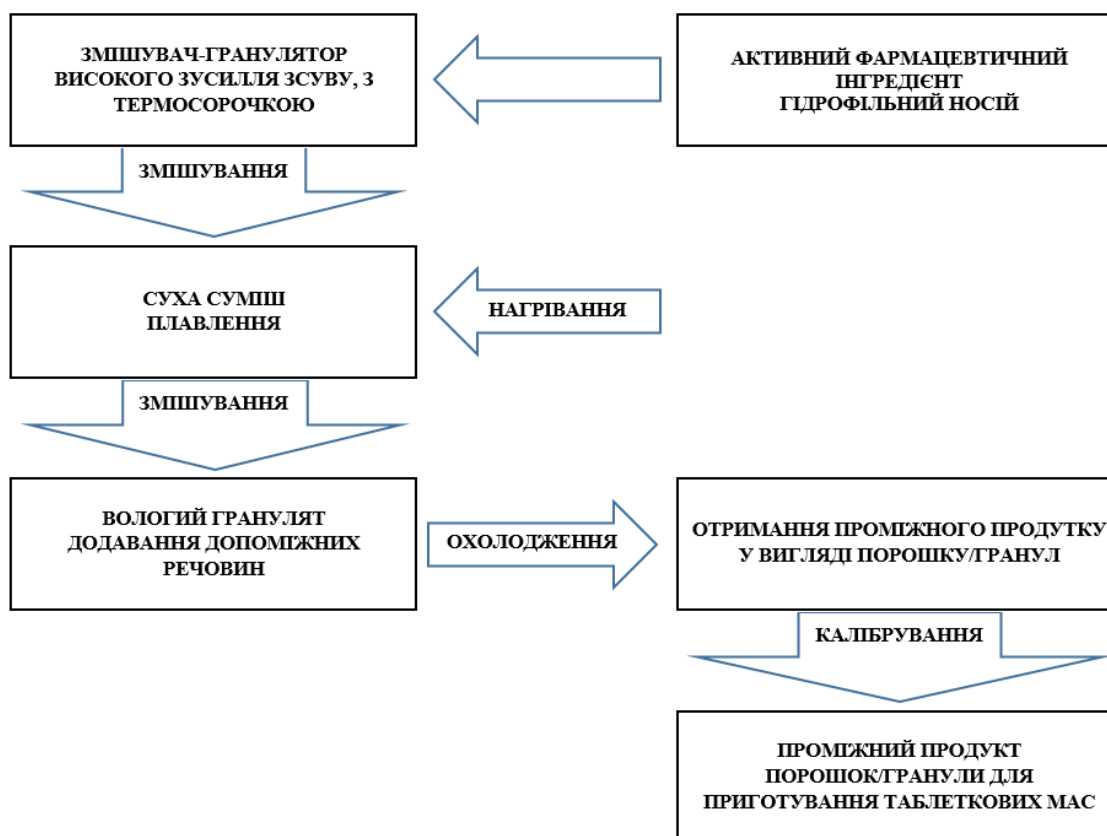


Рис. 3.1. Схема грануляції розплаву або термопластичної грануляції

Дослідження розчинності

Під час проведення літературного пошуку ми звернули увагу на дослідження вчених, які вивчали розчинність фізичних сумішей АФІ з макроголом різних типів із різною молекулярною масою [17, 18, 19].

Тому, після інформаційного пошуку було виконано низку експериментальних досліджень. Так, на першому етапі досліджень вивчали розчинність АФІ у воді, а саме чистої АФІ аторвастатину, суміші (АФІ аторвастатину та макроголу 6000) та твердої дисперсії (АФІ аторвастатину, макроголу 6000). Так, на рис. 14 подано результати дослідження розчинності АФІ аторвастатину у воді. Згідно з результатами досліджень встановлено, що розчинність чистої АФІ у воді становила 22,1 мг/мл, розчинність суміші (АФІ + макрогол 6000) у воді становила 60,3 мг/мл. Розчинність твердої дисперсії у воді (АФІ + макрогол 6000) становила 83,5 мг/мл. Одержані результати вказують на те, що розчинність АФІ в твердій дисперсії з використанням макроголу 6000 була вищою по рівняно з чистим АФІ та з простою сумішшю компонентів (АФІ + макрогол 6000) [21].

Отже, на основі одержаних результатів було обрано метод виготовлення твердої дисперсії, заснований на грануляції розплаву з наступним додаванням компонентів, які дають змогу покращити розчинність АФІ.

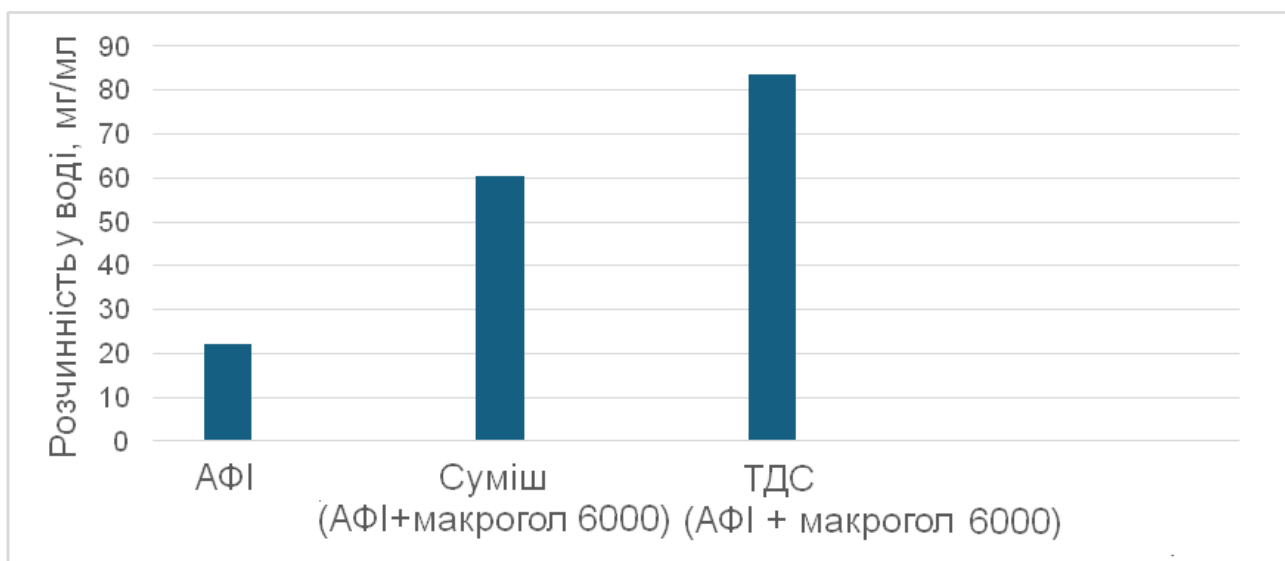


Рис 3.2. Дослідження розчинності АФІ аторвастатину у воді

Обраний технологічний процес одержання включає такі операції:

- ✚ завантаження гідрофільного носія макроголу (у вигляді дрібнодисперсного порошку);
- ✚ плавлення;
- ✚ додавання АФІ за безперервного перемішування, додавання допоміжних речовин – мікрокристалічної целюлози, лактози моногідрату.

На другому етапі досліджень розробили експериментальні зразки технологічного процесу у високошвидкісному змішувачі-грануляторі з великим зусиллям зсуву при заданих параметрах: операція «змішування» – швидкість імпеллера 30 об/хв, температура продукту 40–60 °С, час експозиції 40 хв.

До одержаної дисперсії почергово додавали допоміжні речовини та ретельно перемішували при заданих параметрах процесу. Одержану суміш охолоджували. Готовий напівпродукт має виражену сферичну морфологію та відмінну текучість. Завершальним етапом роботи було дослідження розчинності, розчинення та стабільності одержаної ТДС. На рис. 15 подано результати порівняння розчинності чистої АФІ у фосфатному буферному розчині (рН 6,8),

та у формі твердої дисперсії, приготованої з використанням гідрофільного носія, в фосфатному буферному розчині (рН 6,8). Встановлено, що розчинність чистої АФІ становить 51,0 мг/мл, розчинність АФІ у формі твердої дисперсії, приготованої з використанням гідрофільного носія, становить 95,0 мг/мл відповідно.

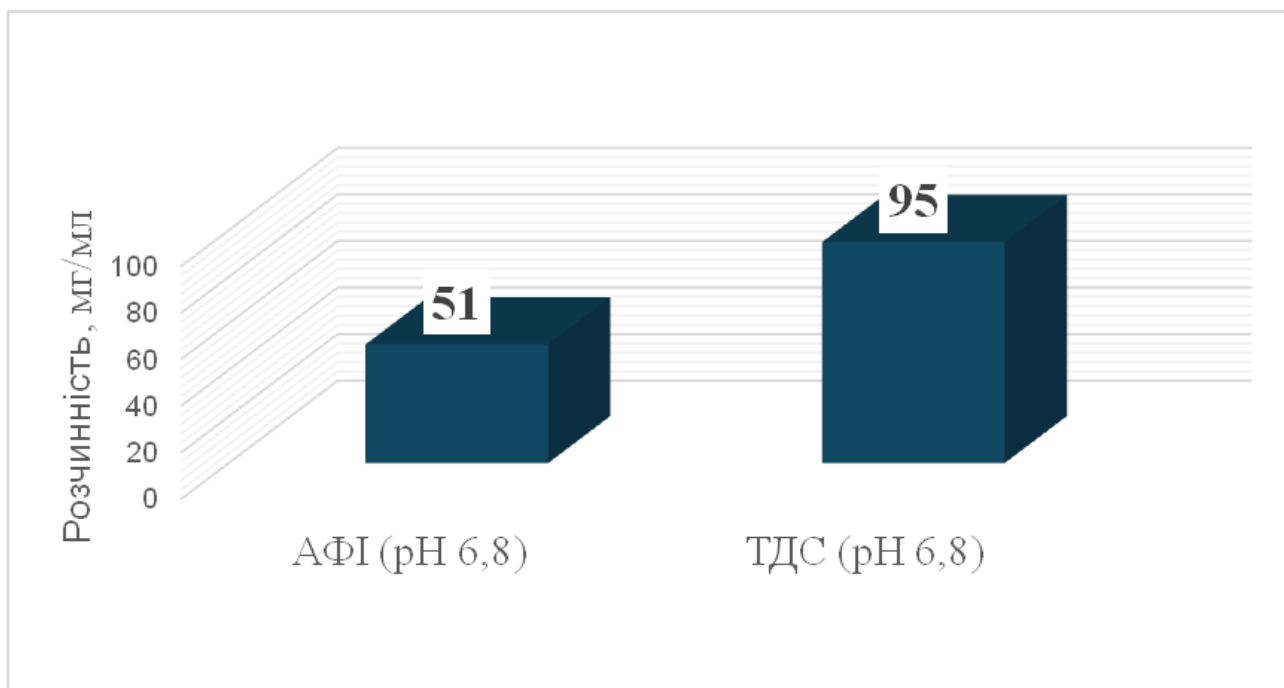


Рис 3.3. Дослідження розчинності АФІ в чистому вигляді та у формі твердої дисперсії

Отже, розчинність АФІ у вигляді твердої дисперсії з використанням гідрофільного носія та допоміжних речовин була вищою порівняно з чистим АФІ. Використаний метод одержання ТДС – грануляція розплаву в змішувачі-грануляторі з великим зусиллям зсуву, повною мірою задовольняє умови та параметри проведення технологічного процесу в отриманні напівпродукту.

Дослідження розчинення in vitro

Швидкість розчинення одержаної суміші у формі таблеток визначали у фосфатному буфері рН 6,8 при $37 \pm 0,5$ °С, використовуючи 8-позиційний апарат USP типу II з лопатями [22]. Дослідження ступеня вивільнення АФІ аторвастатину (у чистому вигляді) та ТДС наведено на рис. 3.4.

Швидкість розчинення значно зростала за співвідношення АФІ:макрогол 1:3. Середній ступінь вивільнення АФІ з ТДС (АФІ + макрогол 6000) за 45 хв становив 99,4% порівняно з чистим АФІ. Результати підтверджують коректність вибору методу одержання твердої дисперсії, заснованого на грануляції розплаву з наступним додаванням компонентів, які дають змогу покращити розчинність АФІ [23].

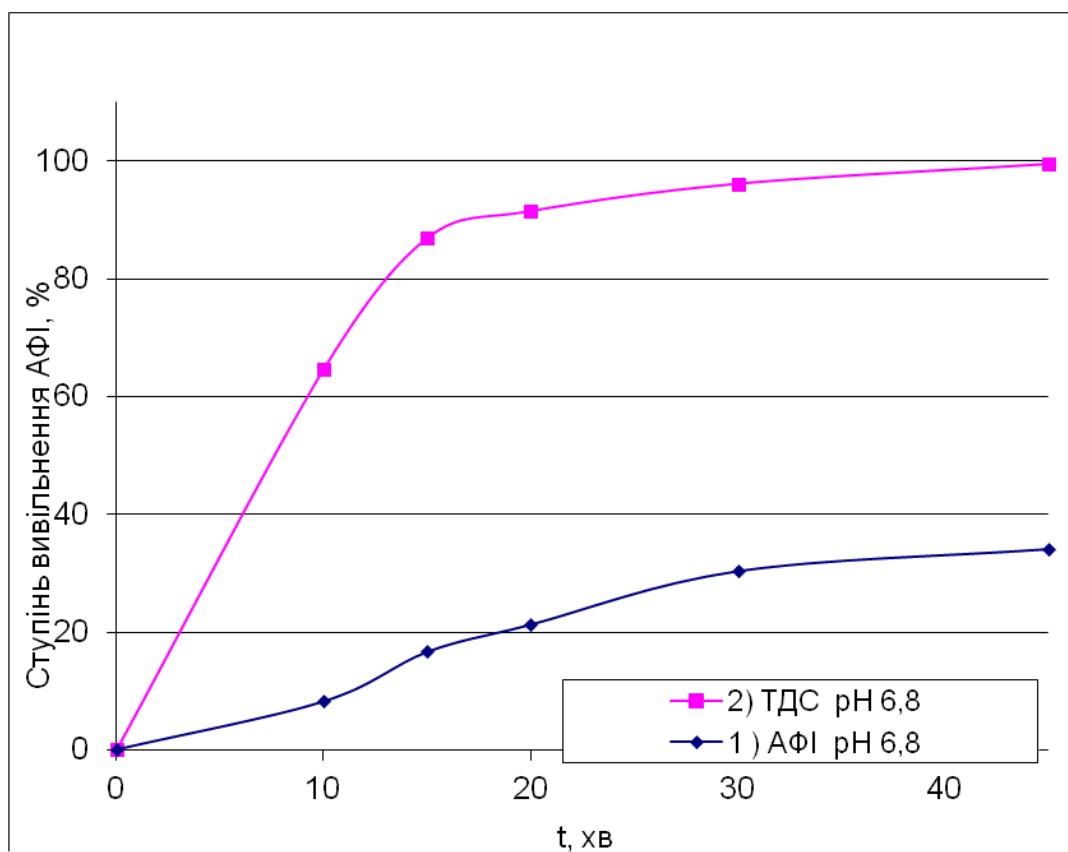


Рис. 3.4. Дослідження вивільнення аторвастатину in vitro у фосфатно-сольовому буферному розчині

Дослідження стабільності

У розроблених експериментальних зразках ТДС у формі таблеток (після 6 місяців зберігання) визначали розчинність та вміст домішок і порівнювали одержані результати з вихідними даними. У результаті зробленого аналізу значних відхилень не виявлено, приготована ТДС є стабільною в умовах прискореного зберігання. Дані наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Стабільність твердої дисперсії за температури 40 °С та 75% вологи

Показник	Специфікація	Результати (вихідні дані)	Результати (точка 6 місяців)
Розчинність, %	Не менше 85%	95,0	92,0–93,5
Домішки			
– А	Не більше 0,3%	0,0%	< 0,1%
– В	Не більше 0,3%	0,0%	< 0,1%
– С	Не більше 0,3%	< 0,1%	0,1%
– D	Не більше 0,3%	0,1%	0,1%
– Н	Не більше 0,3%	0,1%	0,1%
Будь-якої іншої домішки	Не більше 0,2%	< 0,1%	< 0,1%
Сума домішок	Не більше 1,5%	0,2%	0,4%

3.2. Специфікація та методи контролю якості на готовий лікарський засіб відповідно монографії ВР 2024 «Atorvastatin Tablets»

СПЕЦИФІКАЦІЯ

на Аторвастатин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг

Назва показника	Допустимі межі	Методи контролю
Опис	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою білого або майже білого кольору	За п. 1, візуально
Ідентифікація	1. УФ-спектр основного піку на хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення», в діапазоні від 210 до 400 нм має співпадати з УФ-спектром піку аторвастатину на хроматограмі розчину порівняння. 2. На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманій в розділі «Кількісне визначення», час утримування основного піку має співпадати з часом утримування піку аторвастатину на хроматограмі розчину порівняння.	За п. 2.1, ДФУ/ЄФ, 2.2.29, 2.2.46 За п. 2.2, ДФУ/ЄФ, 2.2.29, 2.2.46
Розчинення	Лікарський засіб повинен витримувати вимоги ДФУ/ЄФ, 2.9.3, при регламентованому ступені розчинення аторвастатину (Q) 80 % за 30 хв від вмісту, зазначеного в розділі «Склад на одну таблетку».	За п. 3, ДФУ/ЄФ, 2.9.3, 2.2.25
Однорідність дозованих одиниць	Приймальне значення для аторвастатину має відповідати вимогам ДФУ/ЄФ, 2.9.40.	За п. 4, ДФУ/ЄФ, 2.9.40
Супровідні домішки	Домішка Н - не більше 0,5%; Домішка 1 - не більше 0,5%; Домішка 2 - не більше 0,5%; Домішка 3 - не більше 0,5%; Домішка А - не більше 0,3%; Будь-яка неспецифікована домішка – не більше 0,2%; Сума домішок – не більше 2,0%.	За п. 5, ДФУ/ЄФ, 2.2.29, 2.2.46
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10^3 КУО в 1 г Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) – 10^2 КУО в 1 г Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г.	За п. 6, ДФУ/ЄФ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
Кількісне визначення	Вміст аторвастатину ($C_{33}H_{35}FN_2O_5$) в одній таблетці повинен бути від 9,50 мг до 10,50 мг, в перерахунку на середню масу таблетки.	За п. 7, ДФУ/ЄФ, 2.2.29, 2.2.46

* – Державна Фармакопея України (ДФУ) / Європейська Фармакопея (ЄФ), діючі видання.

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ

на Аторвастатин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг

1. Опис. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, перламутрові, овальної форми.

2. Ідентифікація.

1. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ/ЄФ, 2.2.29, 2.2.46).

УФ-спектр основного піку на хроматограмі випробовуваного розчину, отриманий в розділі «Кількісне визначення», в діапазоні від 210 до 400 нм має співпадати з УФ-спектром піку аторвастатину на хроматограмі розчину порівняння.

2. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ/ЄФ, 2.2.29, 2.2.46).

На хроматограмі випробовуваного розчину, отриманий в розділі «Кількісне визначення», час утримування основного піку має співпадати з часом утримування піку аторвастатину на хроматограмі розчину порівняння.

3. Розчинення. Визначення проводять методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях (ДФУ/ЄФ, 2.2.25).

Визначення проводять відповідно до вимог ДФУ 2.9.3, використовуючи прилад з лопаттю.

6 М розчин натрію гідроксиду. Наважку 12 г натрію гідроксиду *P* розчиняють в 50 мл води *P* і перемішують.

Фосфатний буферний розчин рН 6,8. Наважку 6,1 г калію дигідрофосфату *P* розчиняють в 900 мл води *P* і, використовуючи 6 М розчин натрію гідроксиду, доводять рН до значення $6,80 \pm 0,05$ та перемішують.

Середовище розчинення – *фосфатний буферний розчин рН 6,8*, об'єм середовища розчинення – 900 мл, температура середовища розчинення – $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$, швидкість обертання лопаті – 75 об/хв, час розчинення – 30 хв.

Випробуваний розчин. У посудину для розчинення вносять одну таблетку. Через 30 хв відбирають 10 мл рідини з центру посудини для розчинення і фільтрують через фільтр типу PTFE з діаметром пор не більше 0,45 мкм, відкидаючи перші краплі фільтрату.

Розчин порівняння. 56,0 мг *СЗ аторвастатину кальцію* розчиняють в середовищі розчинення, доводять до 100,0 мл тим же розчинником і перемішують. 1,0 мл отриманого розчину доводять середовищем розчинення до 50,0 мл і перемішують.

Компенсаційний розчин. Середовище розчинення.

Вимірюють оптичну густину випробуваного розчину та розчину порівняння, на спектрофотометрі за довжини хвилі 244 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм відносно компенсаційного розчину.

Вміст аторвастатину (X_i), що перейшов у розчин з кожної таблетки через 30 хв, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_i = \frac{A_i \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 900 \cdot P \cdot 100 \cdot 0,9671}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100} = \frac{9 \cdot A_i \cdot m_0 \cdot P \cdot 0,9671}{A_0 \cdot 500}$$

де: A_0 – оптична густина розчину порівняння;

A_i – оптична густина випробуваного розчину;

m_0 – маса наважки *СЗ аторвастатину кальцію*, в міліграмах;

P – вміст аторвастатину в *СЗ аторвастатину кальцію*, у відсотках;

10 – вміст аторвастатину, вказаний в розділі «Склад на одну таблетку», в міліграмах;

0,9671 – кількість аторвастатину, що еквівалентна 1 мг аторвастатину кальцію, в міліграмах;

4. Однорідність дозованих одиниць. (ДФУ/ЄФ, 2.9.40). Визначення проводять розрахунково-ваговим методом. Приймальне число повинне відповідати вимогам ДФУ/ЄФ, 2.9.40.

5. Супровідні домішки. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ/ЄФ, 2.2.29, 2.2.46).

Буферний розчин рН 7,4. Наважку 10,5 г лимонної кислоти *P* розчиняють в 1000 мл води *P* і, використовуючи аміаку розчин розведений *P1*, доводять рН до значення $7,40 \pm 0,05$ та перемішують.

Розчинник. Ацетонітрил *P* : Буферний розчин рН 7,4 = 1 : 1.

Розчин А. Тетрагідрофуран для хроматографії *P* : Ацетонітрил *P* = 75 : 925.

Розчин В. Наважку 5,8 г амонію дигідрофосфату *P* розчиняють в 1000 мл води *P* і, використовуючи аміаку розчин розведений *P1* або розчин оцтової кислоти розведеної *P*, доводять рН до значення $4,30 \pm 0,05$ та перемішують.

Випробуваний розчин. Наважку 1013,0 мг порошку розтертих таблеток (що еквівалентно 100 мг аторвастатину) поміщають у мірну колбу об'ємом 100,0 мл, додають 80 мл розчинника, струшують на шейкері, доводять об'єм розчину до позначки тим же розчинником, перемішують та фільтрують через фільтр типу PTFE з діаметром пор не більше 0,45 мкм, відкидаючи перші краплі фільтрату.

Розчин порівняння (а). 1,0 мл випробуваного розчину доводять розчинником до 100,0 мл та перемішують.

Розчин порівняння (b). Наважку 10,0 мг *СЗ* аторвастатину для ідентифікації домішки *А* поміщають у мірну колбу об'ємом 10,0 мл, розчиняють

в розчиннику, доводять об'єм розчину до позначки тим же розчинником та перемішують.

Розчин порівняння (с). Наважку 20,0 мг СЗ аторвастатину домішки поміщають у мірну колбу об'ємом 20,0 мл, розчиняють в розчиннику, доводять об'єм розчину до позначки тим же розчинником та перемішують.

Розчин порівняння (d). 5,0 мл розчину порівняння (а) доводять розчинником до 50,0 мл та перемішують.

Контрольний розчин. Розчинник.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за наступних умов:

- хроматографічна колонка розміром $250 \times 4,6$ мм, заповнена ендкепованим силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р, з розміром часток 5 мкм, наприклад «Kromasil C18» або аналогічна, для якої виконуються умови придатності хроматографічної системи;

- рухома фаза А – Розчин А : Розчин В = 42 : 58;

- рухома фаза В – Розчин А : Розчин В : Метанол Р = 20 : 20 : 60;

Використовують наступну програму градієнта та швидкість потоку:

Таблиця 3.2.

Час, хв	Рухома фаза А	Рухома фаза В	Швидкість потоку	Режим
0 – 30	100	0	1,8	Ізократичний
30 – 45	100 → 25	0 → 75	1,8	Лінійний
45 – 50	25	75	1,5	Ізократичний
50 – 55	25 → 20	75 → 80	1,5	Лінійний
55 – 58	20 → 100	80 → 0	1,8	Лінійний
58 – 65	100	0	1,8	Врівноваження

- температура колонки: 30 °C;
- детектування: при довжині хвилі 244 нм;
- об'єм інжекції: 20 мкл.

Хроматографують контрольний розчин, розчин порівняння (d), розчин порівняння (b), розчин порівняння (a), розчин порівняння (c) та випробуваний розчин.

Ідентифікація домішок: для ідентифікації піків домішок використовують хроматограми розчину порівняння (b) і розчину порівняння (c).

Час утримування аторвастатину: близько 19 хв.

Відносний час утримування:

- домішка А близько 0,85;
- домішка 1 близько 0,9;
- домішка В близько 0,95;
- домішка Н близько 2,0;
- домішка 2 близько 2,1;
- домішка 3 близько 2,3;
- домішка 4 близько 2,4.

Поправочний коефіцієнт:

- домішка 1 – 1,5;
- домішка 2 – 1,9;
- домішка 3 – 1,9.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

- коефіцієнт розділення між піками аторвастатину та домішкою В, розрахований з хроматограм розчину порівняння (b), становить не менше 1,4;
- значення «сигнал / шум» для піка аторвастатину, розраховане з хроматограм розчину порівняння (d), становить не менше 20,0.

Вміст домішок (домішки А, домішки Н, будь-якої неспецифікованої домішки), X_{i_imp} , у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_{i_imp} = \frac{S_{i_imp} \cdot 100}{S_{0_imp} \cdot 100} = \frac{S_{i_imp}}{S_{0_imp}}$$

де: S_{i_imp} – середнє значення площ піку і-домішки (домішки А, домішки Н, будь-якої неспецифікованої домішки), розраховане із хроматограм випробуваного розчину;

S_{0_imp} – середнє значення площ піку аторвастатину, розраховане із хроматограм розчину порівняння (а).

Вміст домішки 1, X_{imp1} , у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_{imp1} = \frac{S_{imp1} \cdot 100 \cdot 1,5}{S_{0_imp} \cdot 100} = \frac{S_{imp1} \cdot 1,5}{S_{0_imp}}$$

де: S_{imp1} – середнє значення площ піку домішки 1, розраховане із хроматограм випробуваного розчину;

S_{0_imp} – середнє значення площ піку аторвастатину, розраховане із хроматограм розчину порівняння (а);

1,5 – поправочний коефіцієнт для домішки 1.

Вміст домішки 2, X_{imp2} , у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_{imp2} = \frac{S_{imp2} \cdot 100 \cdot 1,9}{S_{0_imp} \cdot 100} = \frac{S_{imp2} \cdot 1,9}{S_{0_imp}}$$

де: S_{imp2} – середнє значення площ піку домішки 2, розраховане із хроматограм випробуваного розчину;

S_{0_imp} – середнє значення площ піку аторвастатину, розраховане із хроматограм розчину порівняння (а);

1,9 – поправочний коефіцієнт для домішки 2.

Вміст домішки 3, X_{imp3} , у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_{imp3} = \frac{S_{imp3} \cdot 100 \cdot 1,9}{S_{0_imp} \cdot 100} = \frac{S_{imp3} \cdot 1,9}{S_{0_imp}}$$

де: S_{imp3} – середнє значення площ піку домішки 3, розраховане із хроматограм випробуваного розчину;

S_{0_imp} – середнє значення площ піку аторвастатину, розраховане із хроматограм розчину порівняння (а);

1,9 – поправочний коефіцієнт для домішки 3.

Суму домішок, X_s , у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_s = \sum X_{i_imp} + X_{imp1} + X_{imp2} + X_{imp3},$$

де: $\sum X_{i_imp}$ – сума домішки А, домішки Н та неспецифікованих домішок;

X_{imp1} – вміст домішки 1;

X_{imp2} – вміст домішки 2;

X_{imp3} – вміст домішки 3.

Не враховують піки контрольного розчину та піки, площа яких менше площі основного піку на хроматограмі розчину порівняння (d) (0,1 %).

6. Мікробіологічна чистота. Випробування виконують згідно вимог ДФУ/ЄФ (2.6.12, 2.6.13, 5.1.4).

Визначення загального числа мікроорганізмів.

Підготовка зразку: 10 г розтертих таблеток вносять в стерильну ємність, доводять об'єм до 100 мл буферним розчином з натрію хлориду та пептоном рН 7,0, що містить 5% полісорбату-80, 5% соєвого лецитину, 0,1% гістидину гідрохлориду. Ретельно струшують до отримання гомогенної суспензії (зразок 1, розведення 1:10).

10 мл зразку 1 вносять в стерильну ємність і доводять об'єм до 100 мл буферним розчином з натрію хлориду та пептоном рН 7,0, що містить 5% полісорбату-80, 5% соєвого лецитину, 0,1% гістидину гідрохлориду. Ретельно струшують (зразок 2, розведення 1:100).

Для визначення загального числа аеробних мікроорганізмів по 1 мл зразку 2 висівають на 2 чашки Петри і додають від 15 мл до 20 мл соєво-казеїнового агару температурою не вище 45 °С. Після застигання агару чашки інкубують при температурі від 30 °С до 35 °С протягом 5 діб.

Для визначення загального числа дріжджових і плісневих грибів по 1 мл зразку 2 висівають на 2 чашки Петрі і додають від 15 мл до 20 мл Сабуро-декстрозного агару температурою не вище 45° С. Після застигання агару чашки інкубують при температурі від 20 °С до 25° С протягом 7 діб.

Виконують негативний контроль.

Підрахунок числа КУО в 1 г виконується згідно формули:

$$\sum k \times x / n, \text{ де:}$$

$\sum k$ – кількість колоній на чашках;

n – кількість чашок, що використовується при контролі (для ТАМС – 2, для ТУМС – 2);

x – показник розведення (для ТАМС – 100, для ТУМС – 100)

При відсутності колоній на чашках результати визначають:

в 1 г ТАМС < 100 КУО; ТУМС < 100 КУО.

Випробування для визначення *Escherichia coli*

10 мл зразку 1 відбирають і переносять в 200 мл соєво-казеїнового бульйону. Інкубують при температурі від 30 °С до 35 °С від 18 до 24 год.

Струшують контейнер, 1 мл соєво-казеїнового бульйону вносять в 100 мл бульйону Мак-Конкі. Інкубують при температурі від 42 °С до 44 °С від 24 до 48 год.

Після закінчення терміну інкубування виконують пересів на поверхню агару Мак-Конкі. Інкубують при температурі від 30 °С до 35 °С від 18 до 72 год.

Виконують негативний контроль.

При наявності росту на агарі Мак-Конкі виконують ідентифікацію.

7. Кількісне визначення. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ/ЄФ, 2.2.29, 2.2.46).

Визначають середню масу таблетки відповідно до вимог ДФУ/ЄФ, 2.9.5, використовуючи 20 таблеток. Після визначення середньої маси таблетки розтирають.

Буферний розчин рН 7,4. Наважку 10,5 г лимонної кислоти *P* розчиняють в 1000 мл води *P* і, використовуючи аміаку розчин розведений *P1*, доводять рН до значення $7,40 \pm 0,05$ та перемішують.

Розчинник. Ацетонітрил *P* : Буферний розчин рН 7,4 = 1 :1.

Розчин А. Наважку 10,5 г лимонної кислоти *P* розчиняють в 1000 мл води *P* і, використовуючи аміаку розчин розведений *P1*, доводять рН до значення $4,00 \pm 0,05$ та перемішують.

Випробуваний розчин. Наважку 1013,0 мг порошку розтертих таблеток (що еквівалентно 100 мг аторвастатину) поміщають у мірну колбу об'ємом 100,0 мл, додають 80 мл розчинника, струшують на шейкері, доводять об'єм розчину до позначки тим же розчинником, перемішують та фільтрують через фільтр типу PTFE з діаметром пор не більше 0,45 мкм, відкидаючи перші краплі фільтрату. 5,0 мл отриманого розчину доводять розчинником до 50,0 мл та перемішують.

Розчин порівняння (а). Наважку 50,0 мг *СЗ* аторвастатину кальцію поміщають у мірну колбу об'ємом 500,0 мл, розчиняють в розчиннику, доводять об'єм розчину до позначки тим же розчинником та перемішують.

Розчин порівняння (b). Наважку 20,0 мг *СЗ* аторвастатину домішки поміщають у мірну колбу об'ємом 20,0 мл, розчиняють в розчиннику, доводять об'єм розчину до позначки тим же розчинником та перемішують. 5,0 мл отриманого розчину доводять розчинником до 50,0 мл та перемішують.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором в наступних умовах:

- хроматографічна колонка розміром $250 \times 4,6$ мм, заповнена силікагелем для хроматографії октадецилсилільним *P*, з розміром часток 5 мкм, наприклад

«Ultremex C18» або аналогічна, для якої виконуються умови придатності хроматографічної системи;

- рухома фаза – *Тетрагідрофуран для хроматографії P : Ацетонітрил P :*
Розчин А = 20 : 27 : 53;

- швидкість потоку: 1,5 мл/хв;
- температура колонки: 25 °С;
- детектування: при довжині хвилі 244 нм;
- об'єм інжекції: 20 мкл.

Хроматографують розчин порівняння (b), розчин порівняння (a) та випробуваний розчин.

Час утримування аторвастатину: близько 9 хв.

Відносний час утримування домішка Н: близько 1,3.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

- коефіцієнт розділення між піками домішки Н та аторвастатину, розрахований з хроматограм розчину порівняння (b), становить не менше 5,0;
- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком аторвастатину з хроматограм розчину порівняння (a), становить не менше 2000 теоретичних тарілок;
- коефіцієнт симетрії піку аторвастатину, розрахований з хроматограм розчину порівняння (a), становить від 0,8 до 1,8;
- відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піку аторвастатину з хроматограм розчину порівняння (a), відповідає вимогам, що наведені в Таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Вимоги до $RSD_{\max}$ при проведенні кількісного визначення на етапі перевірки придатності хроматографічної системи

<i>Кількість паралельних інжекцій</i>				
2	3	4	5	6
<i>Максимально допустиме відносне стандартне відхилення $RSD_{\max}, \%$</i>				
0,25	0,67	0,96	1,19	1,38

Вміст аторвастатину (X_i) в одній таблетці, в міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_i = \frac{S_i \cdot m_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 50 \cdot b \cdot 0,9671}{S_0 \cdot 500 \cdot 100 \cdot m_i \cdot 5} = \frac{S_i \cdot m_0 \cdot P \cdot b \cdot 0,9671}{S_0 \cdot m_i \cdot 50}$$

де: S_i – середнє значення площ піку аторвастатину, розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піку аторвастатину, розраховане із хроматограм розчину порівняння;

m_i – маса наважки порошку розтертих таблеток, взятої для приготування випробовуваного розчину, в міліграмах;

m_0 – маса наважки *СЗ аторвастатину кальцію*, в міліграмах;

P – вміст аторвастатину кальцію в *СЗ аторвастатину кальцію*, у відсотках;

b – середня маса таблетки, в міліграмах;

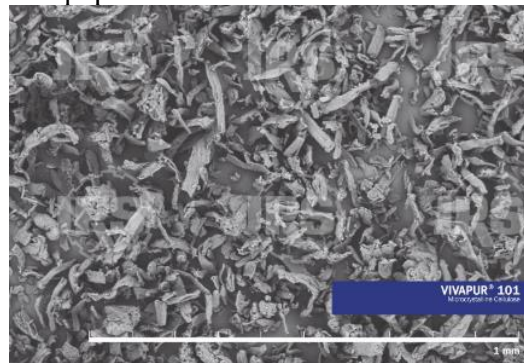
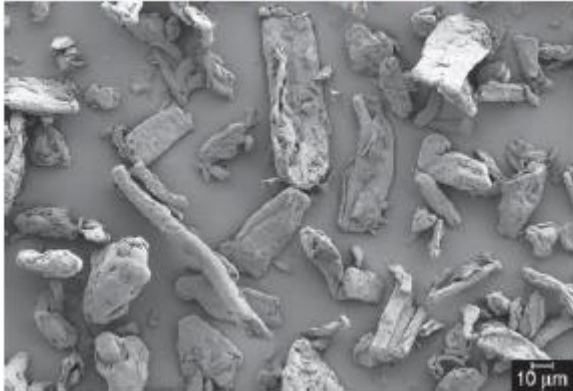
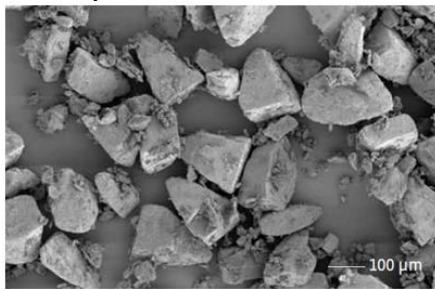
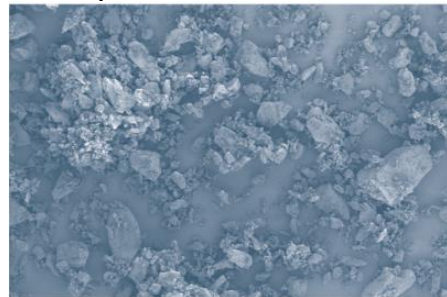
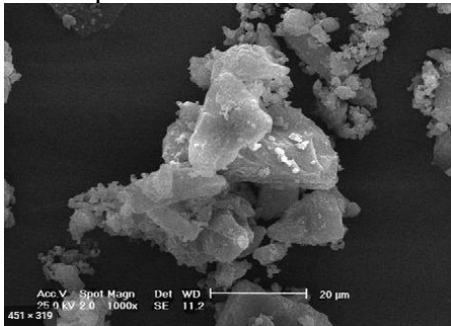
$0,9671$ – кількість аторвастатину, що еквівалентна 1 мг аторвастатину кальцію, в міліграмах.

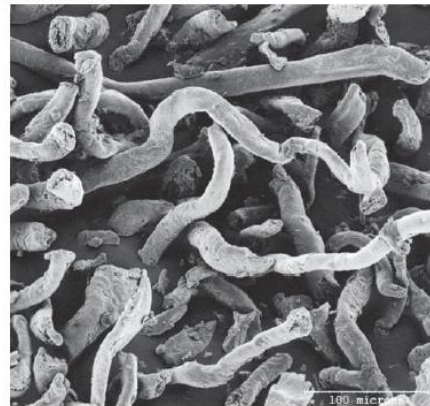
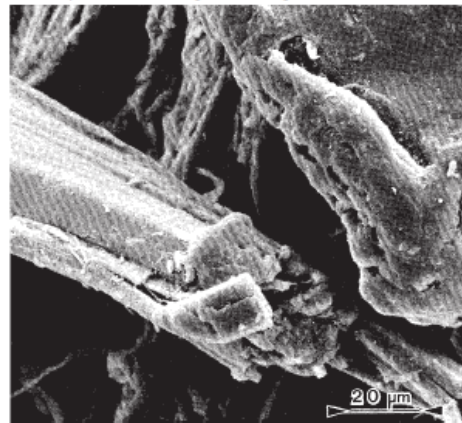
3.3. Розробка складу та вибір допоміжних речовин

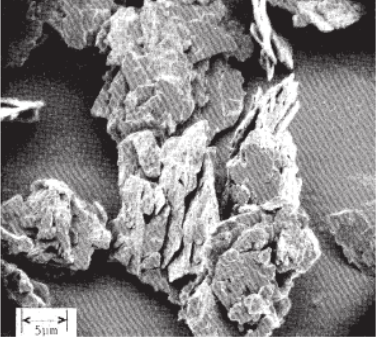
Характеристика та обґрунтування вибору допоміжних речовин

З метою забезпечення фармацевтичної та терапевтичної еквівалентності, до складу ЛЗ **АТОРВАСТАТИН**, таблетки вкриті плівковою оболонкою по **10 мг**, пропонується включити аналогічні допоміжні речовини, що і в референтному ЛЗ **ЛПРИМАР®**, таблетки вкриті плівковою оболонкою по **10 мг** [51, 52].

Перелік та функції допоміжних речовин
ЛЗ АТОРВАСТАТИН, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг [51, 52]

Компонент	Функціональне призначення компоненту	Допоміжні речовини		
Властивості				
Кальцію карбонат	Наповнювач та пігмент у складі твердих лікарських форм	1. Ultra pure quality: 1.1 чистота: 99,5 % 1.2 ρ _{bulk} = 0,870 г/см ³ ; 1.3 ср. розмір частинок: 0,6 – 0,8 мкм 1.4 pH = 8 – 12 2. GCC low lead: 2.1 чистота: 98,7 % 2.2 розмір частинок: 10 мкм 2.3 ρ _{bulk} = 0,750 г/см ³ 2.4 ρ _{tapped} = 1,20 г/см ³ ;	3. High purity Mediterranean: 3.1 чистота: 99 % і > 3.2 pH = 9 3.3 розмір частинок: d ₉₇ = 60 мкм d ₅₀ = 6 мкм d ₁₅ = 2 мкм 4. MB 2 4.1 чистота: 99.7 % 4.2 волога: 0,2 % 4.3 розмір частинок: d ₉₇ = 10 мкм d ₅₀ = 1,2 мкм	5. GCC Pharmaceutical grade 8107 5.1 чистота: 99,0 % 5.2 волога: < 0,3 % 5.3 pH = 9,5 5.4 розмір частинок: d ₉₀ = 20 мкм d ₁₅ = 1,8 мкм 5.5 ρ _{bulk} = 0,360 г/см ³ 5.6 ρ _{tapped} = 0,870 г/см ³
Целюлоза мікрокристалічна	Розпушувач або зв'язувальна речовина у таблетках при вологій грануляції	1. VIVAPUR® 101: 1.1 ρ _{bulk} = 0,29 г/см ³ ; 1.2 розмір частинок: 45 – 80 мкм; 1.3 форма частинок: 	2. Avicel® PH-101: 2.1 ρ _{bulk} = 0,32 г/см ³ ; 2.2 розмір частинок: ~ 50 мкм 2.3 форма частинок: SEM 2: Excipient: microcrystalline cellulose [Avicel PH-101]; manufacturer: FMC Biopolymer. magnification: 200x; voltage: 3 kV. 	3. Avicel PH-105: 3.1 розмір частинок: ~ 50 мкм 3.2 форма частинок: SEM 4: Excipient: microcrystalline cellulose [Avicel PH-105]; manufacturer: FMC Biopolymer. magnification: 500x; voltage: 3 kV. 
Лактоза моногідрат	Наповнювач при отриманні капсул, таблеток, порошків	1. Pharmatose® 125M: 1.1 ρ _{tapped} = 0,853 г/см ³ ; ρ _{bulk} = 0,724 г/см ³ ; 1.2 D ₁₀ = 30 мкм; D ₅₀ = 80 мкм D ₉₀ = 140 мкм 1.3 Коефіцієнт Гауснера: 1,18 1.4 Форма частинок: 	2. Lactochem® Extra Fine Powder 2.1 ρ _{tapped} = 0,698 г/см ³ ; ρ _{bulk} = 0,433 г/см ³ ; 2.2 D ₁₀ = 3 мкм D ₅₀ = 20 мкм D ₉₀ = 50 мкм 2.3 Коефіцієнт Гауснера: 1,61 2.4 Форма частинок: 	3. Pharmatose® 450M 3.1 ρ _{tapped} = 0,742 г/см ³ ; ρ _{bulk} = 0,504 г/см ³ ; 3.2 D ₁₀ = 3 мкм D ₅₀ = 20 мкм D ₉₀ = 50 мкм 3.3 Коефіцієнт Гауснера: 1,47 3.4 Форма частинок: 

Натрію кроскармелоза	<i>Розпушувач (дезінтегрант)</i> при виробництві таблеток з використанням вологої грануляції (у концентрації 3%).	1. Кислотність/лужність: pH = 5,0 -7,0 2. ρ_{bulk}= 0,529 г/см³; 3. Форма частинок: SEM 2: Excipient: croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol); manufacturer: FMC Biopolymer; magnification: 1000x. 																																																																																				
Полісорбат 80	<i>Солюбілізатор, ПАР</i>	1. Зовнішній вигляд (20°C):в’язка рідина 2. ρ = 1,06-1,09 г/мл																																																																																				
Макрогол	<i>Солюбілізатор, ПАР</i>	Nonproprietary Names BP: Macrogols JP: Macrogol 400 Macrogol 1500 Macrogol 4000 Macrogol 6000 Macrogol 20000 PhEur: Macrogols USP-NF: Polyethylene Glycol Polyethylene Glycol 519 <table><tr><th colspan="6">Table IV: Specifications from PhEur 6.0.</th></tr><tr><th>Type of PEG</th><th>Density (g/cm³)</th><th>Freezing point (°C)</th><th>Hydroxyl value</th><th>Viscosity (dynamic) [mPa s (cP)]</th><th>Viscosity (kinematic) [mm²/s (cSt)]</th></tr><tr><td>300</td><td>1.120</td><td>—</td><td>340–394</td><td>80–105</td><td>71–94</td></tr><tr><td>400</td><td>1.120</td><td>—</td><td>264–300</td><td>105–130</td><td>94–116</td></tr><tr><td>600</td><td>1.080</td><td>15–25</td><td>178–197</td><td>15–20</td><td>13.9–18.5</td></tr><tr><td>1000</td><td>1.080</td><td>35–40</td><td>107–118</td><td>22–30</td><td>20.4–27.7</td></tr><tr><td>1500</td><td>1.080</td><td>42–48</td><td>70–80</td><td>34–50</td><td>31–46</td></tr><tr><td>3000</td><td>1.080</td><td>50–56</td><td>34–42</td><td>75–100</td><td>69–93</td></tr><tr><td>3350</td><td>1.080</td><td>53–57</td><td>30–38</td><td>83–120</td><td>76–110</td></tr><tr><td>4000</td><td>1.080</td><td>53–59</td><td>25–32</td><td>110–170</td><td>102–158</td></tr><tr><td>6000</td><td>1.080</td><td>55–61</td><td>16–22</td><td>200–270</td><td>185–250</td></tr><tr><td>8000</td><td>1.080</td><td>55–62</td><td>12–16</td><td>260–510</td><td>240–472</td></tr><tr><td>20000</td><td>1.080</td><td>≥ 57</td><td>—</td><td>2700–3500</td><td>2500–3200</td></tr><tr><td>35000</td><td>1.080</td><td>≥ 57</td><td>—</td><td>11000–14000</td><td>10000–13000</td></tr></table>	Table IV: Specifications from PhEur 6.0.						Type of PEG	Density (g/cm ³)	Freezing point (°C)	Hydroxyl value	Viscosity (dynamic) [mPa s (cP)]	Viscosity (kinematic) [mm ² /s (cSt)]	300	1.120	—	340–394	80–105	71–94	400	1.120	—	264–300	105–130	94–116	600	1.080	15–25	178–197	15–20	13.9–18.5	1000	1.080	35–40	107–118	22–30	20.4–27.7	1500	1.080	42–48	70–80	34–50	31–46	3000	1.080	50–56	34–42	75–100	69–93	3350	1.080	53–57	30–38	83–120	76–110	4000	1.080	53–59	25–32	110–170	102–158	6000	1.080	55–61	16–22	200–270	185–250	8000	1.080	55–62	12–16	260–510	240–472	20000	1.080	≥ 57	—	2700–3500	2500–3200	35000	1.080	≥ 57	—	11000–14000	10000–13000
Table IV: Specifications from PhEur 6.0.																																																																																						
Type of PEG	Density (g/cm ³)	Freezing point (°C)	Hydroxyl value	Viscosity (dynamic) [mPa s (cP)]	Viscosity (kinematic) [mm ² /s (cSt)]																																																																																	
300	1.120	—	340–394	80–105	71–94																																																																																	
400	1.120	—	264–300	105–130	94–116																																																																																	
600	1.080	15–25	178–197	15–20	13.9–18.5																																																																																	
1000	1.080	35–40	107–118	22–30	20.4–27.7																																																																																	
1500	1.080	42–48	70–80	34–50	31–46																																																																																	
3000	1.080	50–56	34–42	75–100	69–93																																																																																	
3350	1.080	53–57	30–38	83–120	76–110																																																																																	
4000	1.080	53–59	25–32	110–170	102–158																																																																																	
6000	1.080	55–61	16–22	200–270	185–250																																																																																	
8000	1.080	55–62	12–16	260–510	240–472																																																																																	
20000	1.080	≥ 57	—	2700–3500	2500–3200																																																																																	
35000	1.080	≥ 57	—	11000–14000	10000–13000																																																																																	
Гідроксипропіл целюлоза	Використовується як <i>зв’язувальна речовина</i> при вологому гранулюванні	1. Кислотність/лужність: pH = 5,0 -8,5 2. ρ_{bulk} ≈ 0,5 г/см³; 3. Форма частинок: SEM 2: Excipient: hydroxypropyl cellulose (Klucel); manufacturer: Ashland Aqualon Functional Ingredients; magnification: 600x. 	4. Існують 7 грейдів ГПЦ в залежності від в’язкості: <table><tr><th rowspan="2">Grade</th><th colspan="4">Concentration in Water/ Brookfield Viscosity (25°C, LVF, Moisture Free; mPa·s)</th><th rowspan="2">Molecular Weight (Daltons)</th></tr><tr><th>1%</th><th>2%</th><th>5%</th><th>10%</th></tr><tr><td>HF Pharm</td><td>1500–3000</td><td></td><td></td><td></td><td>1,150,000</td></tr><tr><td>MF Pharm</td><td></td><td>4000–6500</td><td></td><td></td><td>850,000</td></tr><tr><td>GF Pharm</td><td></td><td>150–400</td><td></td><td></td><td>370,000</td></tr><tr><td>JF Pharm</td><td></td><td></td><td>150–400</td><td></td><td>140,000</td></tr><tr><td>LF Pharm</td><td></td><td></td><td>75–150</td><td></td><td>95,000</td></tr><tr><td>EF Pharm</td><td></td><td></td><td></td><td>300–600</td><td>80,000</td></tr><tr><td>ELF Pharm</td><td></td><td></td><td></td><td>150–300</td><td>40,000</td></tr></table>	Grade	Concentration in Water/ Brookfield Viscosity (25°C, LVF, Moisture Free; mPa·s)				Molecular Weight (Daltons)	1%	2%	5%	10%	HF Pharm	1500–3000				1,150,000	MF Pharm		4000–6500			850,000	GF Pharm		150–400			370,000	JF Pharm			150–400		140,000	LF Pharm			75–150		95,000	EF Pharm				300–600	80,000	ELF Pharm				150–300	40,000	5. Фізико-хімічні властивості: <table><tr><th>Test</th><th>Plant Specification</th></tr><tr><td>Particle size</td><td>Regular grades, total through 595 µm: 85 to 100%; on 841 µm and above: <1%; on 595 µm and above: <15%. Fine grades, total through 250 µm: 99.9%; through 177 µm: <90%; through 149 µm: <80%.</td></tr><tr><td>Moles of substitution</td><td>2 to 4.1</td></tr><tr><td>pH</td><td>5 to 8</td></tr><tr><td>Residue on ignition, %</td><td>≤0.8</td></tr><tr><td>Softening temperature, °C</td><td>100 to 150</td></tr><tr><td>Burnout temperature, °C in N₂ or O₂</td><td>450 to 500</td></tr><tr><td>T_g*, °C</td><td>0 and 120</td></tr><tr><td>Lead, ppm max</td><td>10</td></tr><tr><td>Heavy metals, ppm max</td><td>20</td></tr><tr><td>Silica, %</td><td>≤0.6</td></tr><tr><td>Assay of hydroxypropoxy groups, %</td><td>53.4 to 80.5</td></tr></table>	Test	Plant Specification	Particle size	Regular grades , total through 595 µm: 85 to 100%; on 841 µm and above: <1%; on 595 µm and above: <15%. Fine grades , total through 250 µm: 99.9%; through 177 µm: <90%; through 149 µm: <80%.	Moles of substitution	2 to 4.1	pH	5 to 8	Residue on ignition, %	≤0.8	Softening temperature, °C	100 to 150	Burnout temperature, °C in N ₂ or O ₂	450 to 500	T _g *, °C	0 and 120	Lead, ppm max	10	Heavy metals, ppm max	20	Silica, %	≤0.6	Assay of hydroxypropoxy groups, %	53.4 to 80.5						
Grade	Concentration in Water/ Brookfield Viscosity (25°C, LVF, Moisture Free; mPa·s)				Molecular Weight (Daltons)																																																																																	
	1%	2%	5%	10%																																																																																		
HF Pharm	1500–3000				1,150,000																																																																																	
MF Pharm		4000–6500			850,000																																																																																	
GF Pharm		150–400			370,000																																																																																	
JF Pharm			150–400		140,000																																																																																	
LF Pharm			75–150		95,000																																																																																	
EF Pharm				300–600	80,000																																																																																	
ELF Pharm				150–300	40,000																																																																																	
Test	Plant Specification																																																																																					
Particle size	Regular grades , total through 595 µm: 85 to 100%; on 841 µm and above: <1%; on 595 µm and above: <15%. Fine grades , total through 250 µm: 99.9%; through 177 µm: <90%; through 149 µm: <80%.																																																																																					
Moles of substitution	2 to 4.1																																																																																					
pH	5 to 8																																																																																					
Residue on ignition, %	≤0.8																																																																																					
Softening temperature, °C	100 to 150																																																																																					
Burnout temperature, °C in N ₂ or O ₂	450 to 500																																																																																					
T _g *, °C	0 and 120																																																																																					
Lead, ppm max	10																																																																																					
Heavy metals, ppm max	20																																																																																					
Silica, %	≤0.6																																																																																					
Assay of hydroxypropoxy groups, %	53.4 to 80.5																																																																																					

Магнію стеарат	Входить до складу таблеток як <i>ковзна речовина</i>	1. $\rho_{\text{tapped}} = 0,286 \text{ г/см}^3$; $\rho_{\text{bulk}} = 0,159 \text{ г/см}^3$; 2. Форма частинок: SEM 2: Excipient: magnesium stearate; magnification: 2400x. 
-----------------------	---	---

Загальна характеристика допоміжних речовин

 Кальцію карбонат [51, 52]

1. Непатентована назва	Calcium carbonate
2. CAS №	9004-34-6
3. Молекулярна маса	100.0869 г/моль
4. Емпірична формула	CaCO ₃
5. Структурна формула	$\left[\text{Ca}^{2+} \right] \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \vdots \\ \text{O}=\text{C} \\ \vdots \\ \text{O} \end{array} \right]^{2-}$
6. Розчинність	(25 °C) 0,0014 г – у воді, практично нерозчинний в етанолі (95%)
7. Щільність	2,74 г/см ³
8. Температура плавлення	825 °C
9. Температура розкладання	900 – 1000 °C
10. рН	9,0 (10 % водний розчин)
11. Насипна густина до усадки	0,8 г/см ³
12. Насипна густина після усадки	1,2 г/см ³
13. Питома вага	2,7
14. Питома поверхня	6,21–6,47 м ² /г

Одержують реакцією взаємодії вапнякового молока з двоокисом вуглецю або кальцію хлориду з натрію бікарбонатом у водному розчині. У природі зустрічається у вигляді мінералів кальциту, арагоніту та ватериту. Це білий порошок без запаху та смаку або безбарвні кристали гексагональної сингонії — мінерал кальцит ($\alpha = 0,499$ нм, $c = 1,706$ нм, $z = 6$, просторова група R3c, щільність — 2,72 г/см³); стійкий до Тпл. Відома також ромбічна модифікація — арагоніт ($\alpha = 0,4959$ нм, $b = 0,7968$ нм, $c = 0,5741$ нм, $z = 4$, просторова група Rmcp, щільність 2,94 г/см³) та псевдогексагональна ($\alpha = 0,716$ нм, $c = 0,849$ нм, $z = 6$, просторова група R63/mmc), які при 327–427 та 567 °C відповідно переходять у кальцит.

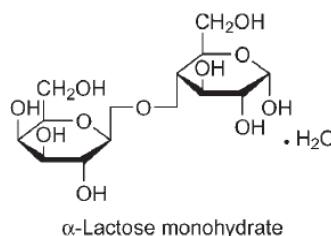
складається з пористих частинок. Целюлоза мікрокристалічна відрізняється за розміром частинок і вмістом води, що обумовлює її властивості й застосування.

Целюлозу мікрокристалічну застосовують у фармацевтичній промисловості головним чином як зв'язувальну речовину/розріджувач (20 – 90 %).

Целюлоза мікрокристалічна є стабільним, але гігроскопічним матеріалом, тому повинна зберігатися в герметично закритій тарі, у прохолодному, сухому місці.

Лактоза моногідрат [51, 52]

- | | |
|------------------------|----------------------|
| 1. Непатентована назва | Lactose Monohydrate |
| 2. CAS № | 10039-26-6 |
| 3. Молекулярна маса | 360,31 г/моль |
| 4. Емпірична формула | $C_{12}H_{22}O_{11}$ |
| 5. Структурна формула | |



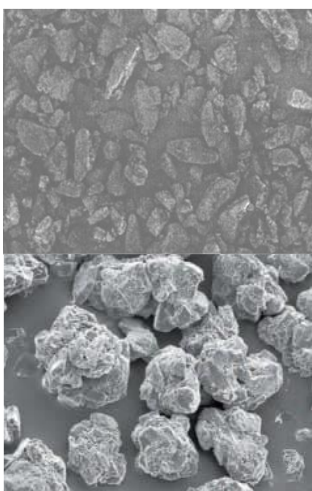
- | | |
|--------------------------|--|
| 6. Розчинність | Добре розчинна у воді, практично нерозчинна у етанолі 96 % |
| 7. Температура плавлення | 201 – 202 °C |
| 8. Насипна густина | 0,64 – 0,95 г/см ³ |
| 9. Вміст води | 4,5 – 5,5 % |

Лактоза моногідрат – дисахарид, утворений залишками D-галактози та D-глюкози, існує у вигляді α- і β-форм. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

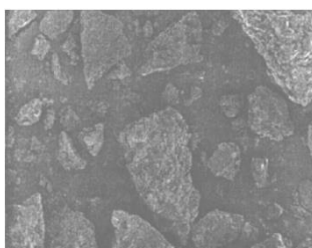
Кристали лактози моногідрату мають різні форми (піраміда, призма, сокира) в залежності від методу осадження та кристалізації при його отриманні.

У фармацевтичному виробництві лактозу моногідрат широко застосовують через її високу стабільність, низьку гігроскопічність, різні функціональні властивості та відносно низьку ціну.

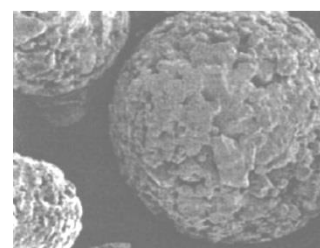
Існує декілька типів фармацевтичної лактози:



α -лактоза моногідрат



*β -лактоза зневоднена
Лактоза суміщена*



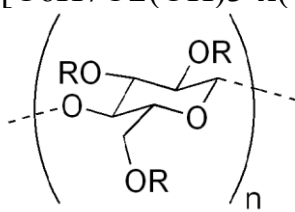
*Лактоза, висушена
розпиленням
(spray-dried)*

У виробництві твердих лікарських форм (капсул, таблеток, порошків тощо) лактозу моногідрат використовують як наповнювач (розріджувач). Для різних технологій отримання твердих лікарських форм (прямого пресування, вологого гранулювання та ін.) використовують спеціально призначені марки фармацевтичної лактози з покращеними фармако-технологічними властивостями:

Tableting				
Granulation	Direct Compression			
milled	agglomerated	spray-dried	anhydrous	co-processed
GranuLac® 70	Tablettose® 70	FlowLac® 90	DuraLac® H	Cellactose® 80
GranuLac® 140	Tablettose® 80	FlowLac® 100		MicroceLac® 100
GranuLac® 200	Tablettose® 100			StarLac®
GranuLac® 230				RetaLac®
SorboLac® 400				CombiLac®

Приклади типів та марок лактози для прямого пресування та вологої грануляції

Натрію кроскармелоза [51, 52]

1. Непатентована назва	Carmellosum natricum conexum
2. Емпірична формула	$([C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2COONa)_x])_n$
3. Структурна формула	
4. рН (водної дисперсії);	5,0 – 7,0
5. Показник кута заломлення	0,1000
6. Щільність (in bulk)	0,529 г/см ³
7. Щільність (після утрушування)	0,819 г/см ³
8. Щільність (справжня)	1,543 г/см ³
9. Розбіг розміру часток	не більше 2 % часток розміром 73,7 мм і не більше 10 % часток розміром 44,5 мм
10. Специфічна площа поверхні	0,81-0,83 м ² /г

Отримують шляхом реакції заміщення лужної целюлози та натрію монохлоридацетату. Після екстракції й очищення чистий продукт становить 99,5 %, являє собою подрібнений (для кращої плинності) порошок без запаху, білого або білого з сіруватим відтінком кольору.

Натрію кроскармелоза нерозчинна у воді, але при контакті з водою швидко набухає (збільшується в 4–6 разів від первинного розміру); практично нерозчинна в ацетоні, етанолі й толуолі.

Натрію кроскармелоза використовується як розпушувач (дезінтегрант) при виробництві капсул (у концентрації 10–25 %), таблеток та гранул (у концентрації 0,5–5,0 %); при виробництві таблеток прямим пресуванням (у концентрації 2 %) із використанням вологої грануляції (у концентрації 3 %).

Для технології отримання таблеток методом вологої грануляції пропонується використати в якості розпушувача у концентрації 3-5 %.

Полісорбат 80 [51,52]

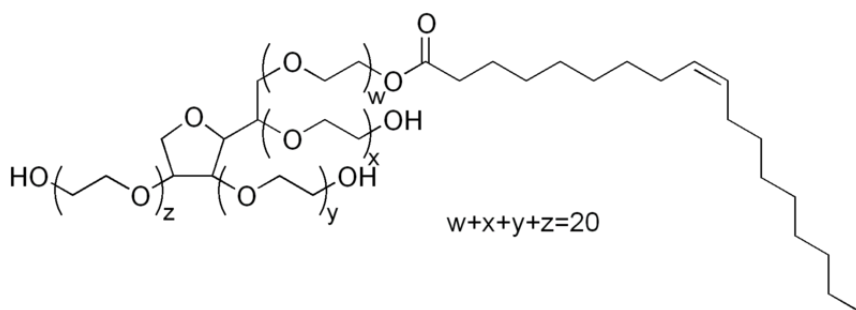
1. Непатентована Polysorbate 80

назва

2. Емпірична $C_{64}H_{124}O_{26}$

формула

3. Структурна
формула



4. Опис Ріднина бурштинового кольору

5. Молярна маса 1310 г/моль

6. Густина 1.06 – 1.09 г/мл

7. Точка кипіння $> 100\text{ }^{\circ}\text{C}$

8. Розчинність у
воді Дуже розчинна

9. Розчинність в розчинний в етанолі, бавовняній олії, кукурудзяній олії,
інших розчинниках етилацетаті, метанолі, толуолі

10. В'язкість 300–500 cSt

Полісорбати добре розчинні у воді та органічних розчинниках, відносно нелеткі, стерилізуються без розкладання. Фізіологічно індиферентні. Стабільні в широкому інтервалі рН. Як неіонні ПАР, вони придатні для виготовлення різних лікарських препаратів. Хімічна нейтральність, низька токсичність і велика хімічна стійкість роблять їх незамінними допоміжними речовинами у фармацевтичній технології: емульгатори при виробництві емульсій типу о/в, стабілізатори, розпушувачі, зволожувачі. Полісорбати використовують в ЛП для зовнішнього і перорального застосування, а також для парентерального введення. Як солюбілізатори полісорбати використовують для різноманітних діючих речовин, у т.ч. олій та жиророзчинних вітамінів; як змочувальні речовини – при виготовленні пероральних і парентеральних суспензій; можуть використовуватись для покращання біопридатності АФІ, що є субстрактами р-

глікопротеїнів. Полісорбати є ефективними емульгаторами типу о/в і при поєднанні з ПАР гідрофобного характеру їх стабілізувальна дія значно підвищується. Проте вони взаємодіють з антимікробними консервантами, знижуючи їх ефективність; несумісні з фенолом, саліцилатами.

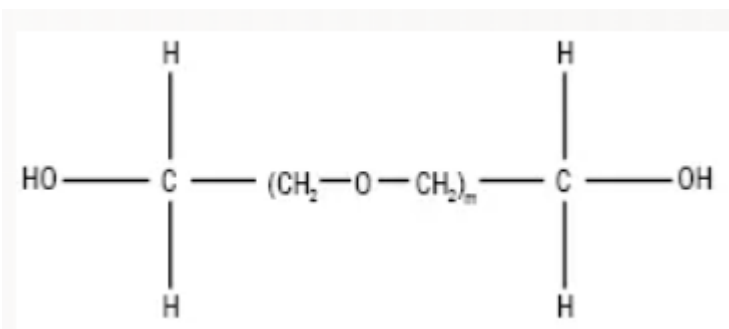
Макрогол [51, 52]

1. Непатентована

назва

BP: Macrogols
JP: Macrogol 400
Macrogol 1500
Macrogol 4000
Macrogol 6000
Macrogol 20000
PhEur: Macrogols
USP-NF: Polyethylene Glycol

2. Структурна формула



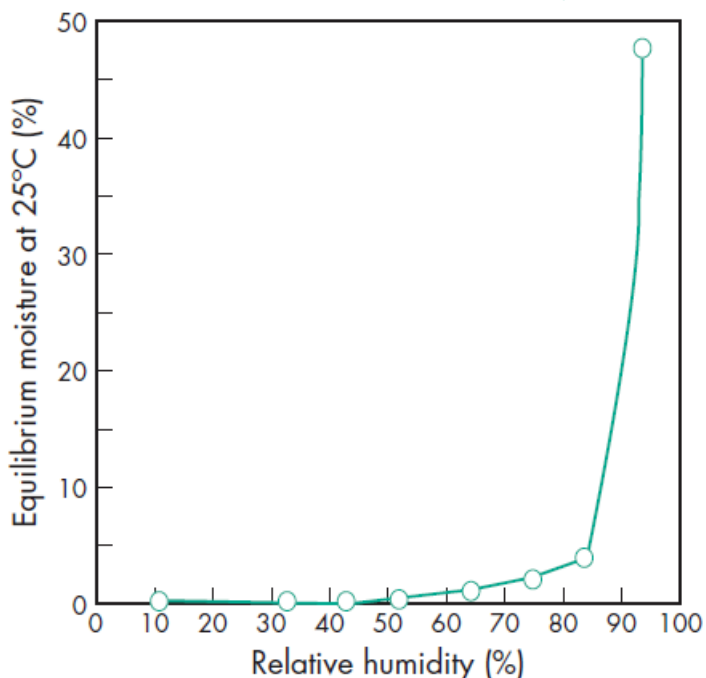
3. рН

4,0–7,0 (для 5% водного розчину)

4. Температура плавлення

55 - 63 °C

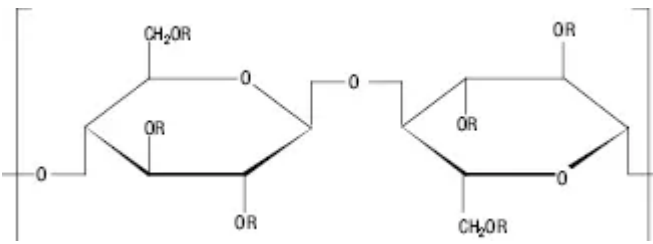
5. Гігроскопічність



6. Розчинність Добре розчинний у воді.

Усі види ПЕГ, включаючи їх етери, мають певну окисну активність (особливо при температурі $>50\text{ }^{\circ}\text{C}$) завдяки наявності пероксидних домішок і вторинних продуктів, утворених при автоокисненні. ПЕГ мають низку *позитивних властивостей*: низька токсичність, відсутність помітної побічної дії на організм, розчинність у воді та інших полярних розчинниках, стійкість до дії світла, температури, вологи, мала чутливість до зміни рН (при введенні до їх складу електролітів), стійкість до мікробної контамінації (мають у молекулі первинні гідроксильні групи, що зумовлюють слабку бактерицидну дію). ПЕГ-гелі перспективні для використання в медичній та фармацевтичній практиці; мають низьку поверхневу активність (майже у 2 рази нижче іонних ПАР) і знижують турбулентний опір рідинного потоку. Ці виняткові властивості ПЕГ пояснюються спіралеподібною **конфігурацією молекули, яка зберігається при його розчиненні.**

Гідроксипропілцелюлоза [51, 52]

1. Непатентована назва	Hydroxypropylcellulosum
2. Структурна формула	
3. Молярна маса	50 000–1 250 000 г/моль
4. рН	5,0–8,5 (для 1% водного розчину)
5. Щільність	0,5 г/см ³
6. Поверхневий натяг	12,5 мН/м
7. Температура плавлення	130 °С
8. Температура розкладання	260–275 °С
9. Гігроскопічність	Поглинає вологу із атмосфери, залежно від вихідного вмісту води, температури та відносної вологості повітря (вміст води при 25 °С становить 4% при відносній вологості повітря 50 і 12% — при відносній вологості повітря 84%).
10. Розчинність	Розчиняється в дихлоретані (1:10), спирті 95% (1:2,5), метанолі (1:2), пропан-2-олі (1:5), пропіленгліколі (1:5), воді (1:2); практично не розчиняється в аліфатичних і ароматичних вуглеводнях, гліцерині, оліях; легко розчиняється у воді при температурі нижче 38 °С (утворює однорідні колоїдні розчини). Розчиняється у багатьох холодних полярних органічних розчинниках (ДМФА, ДМСО, діоксан, 95% спирт, метанол, 95% пропан-2-олі, пропіленгліколі).

У виробництві ліків гідроксипропілцелюлоза може виконувати різні функції: плівкоутворювача, емульгатора, стабілізатора, загущувача, суспендуючої та зв'язувальної речовини при виготовленні таблеток, а також речовини, що підвищують в'язкість. Це зумовило широке використання гідроксипропілцелюлози у виробництві пероральних і місцевого призначення фармацевтичних препаратів. У виробництві пероральних ЛП

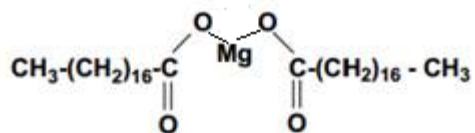
гідроксипропілцелюлоза в основному використовується як зв'язувальна, плівкотвірна речовина та пролонгатор вивільнення діючих речовин при виробництві таблеток. У концентрації 2–6 % використовується як зв'язувальна речовина при виробництві гранул сухим і вологим методами або прямим пресуванням таблетованої маси. У концентрації 15–35 % використовується у виробництві таблеток з пролонгованою дією.

Швидкість вивільнення діючих речовин сповільнюється з підвищенням в'язкості гідроксипропілцелюлози. Додавання аніонів знижує в'язкість гідроксипропілцелюлози і, відповідно, підвищує швидкість вивільнення діючих речовин. 5 % розчин гідроксипропілцелюлози використовується для покриття таблеток оболонками. Використовуються також водні або спиртові розчини рівних частин гідроксипропілцелюлози і метилцелюлози [51, 52].

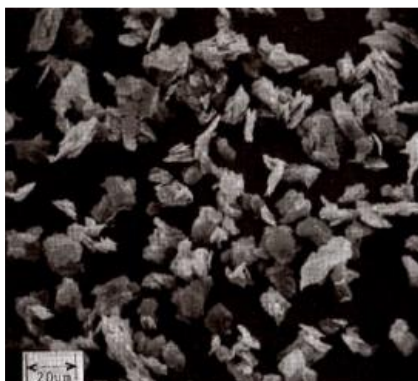
До спиртових розчинів можуть додаватися стеаринова чи пальмітинова кислоти як пластифікатори. Однак останнім часом використання етилового спирту в плівкоутворювальних розчинах значно зменшилося. Низькомолекулярні заміщені гідроксипропілцелюлози використовуються як речовини, що покращують розпадання таблеток. Використовується гідроксипропілцелюлоза також у виробництві трансдермальних пластирів і офтальмологічних препаратів.

Магнію стеарат [51, 52]

- | | |
|------------------------|---------------------|
| 1. Непатентована назва | Magnesium Stearate |
| 2. CAS № | 557-04-0 |
| 3. Молекулярна маса | 591,24 г/моль |
| 4. Емпірична формула | $C_{36}H_{70}MgO_4$ |
| 5. Структурна формула | |



6. Розчинність		Практично нерозчинний у воді, етанолі (95 %), етері; помірно розчиняється в підігрітих бензині та гарячому етанолі (95 %)
7. Насипна густина	до усадки після усадки	0,159 г/см ³ 0,286 г/см ³
8. Температура плавлення		126 – 130 °С



Мікрофотографія магнію стеарату

За зовнішнім виглядом магнію стеарат являє собою дрібний порошок світло-білого кольору з характерним смаком та слабким запахом стеаринової кислоти.

Магнію стеарат широко використовується для виробництва фармацевтичних препаратів, косметичних та харчових виробів. Входить до складу таблеток і капсул як ковзна речовина в концентрації 0,25–5,0 %. Оскільки магнію стеарат є гідрофобною речовиною, він уповільнює швидкість розчинення твердих лікарських форм, що зумовлює його використання у мінімальних концентраціях [51,52].

В ЛЗ АТОРВАСТАТИН, таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг магнію стеарат виконує функцію лубриканту (змащувальної речовини). Змащувальні речовини полегшують виштовхування таблеток із матриці, не тільки зменшуючи тертя на контактних ділянках, але і значно полегшуючи деформацію частинок унаслідок адсорбційного зниження їхньої міцності.

Також змащувальні речовини забезпечують зняття електростатичного заряду з часток порошку або грануляту, що покращує плинність останніх.

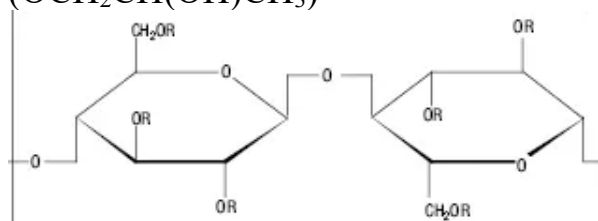
🌈 Суміш для плівкового покриття Opadry white YS-1-7040

Склад Opadry white YS-1-7040: гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь 8000, титану діоксид (E171), тальк [51,52]

Гідроксипропілметилцелюлоза

1. Непатентована назва
2. Молекулярна маса
3. Емпірична формула
4. Структурна формула

Hypromellosem
10 000–1 500 000 г/моль
(OCH₂CH(OH)CH₃)



5. pH
6. Температура самозаймання
7. Густина (bulk)
8. Густина (після усадки)
9. Густина (справжня)
10. Розчинність

5,5–8,0 для 1 % водного розчину
360 °C

0,341 г/ см³

0,557 г/ см³

1,326 г/см³

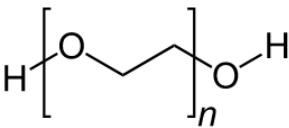
розчинна в холодній воді й утворює в'язкі колоїдні розчини; практично нерозчинна у хлороформі, спирті (95 %), етері, а також у сумішах спирту і дихлорметану, метанолу і дихлорметану, води і спирту.

Гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза) широко використовується як загусник, емульгатор, гелеутворювач, плівкоутворювач, пролонгатор та глазурувальна речовина. У ЛП для перорального застосування гіпромелоза використовується як зв'язувальна речовина, для плівкового покриття і як матриця в технології таблеток пролонгованої дії [51, 52].

При вологій і сухій грануляції як зв'язувальна речовина використовується в концентрації від 2 до 5 %. Високов'язкі види гіпромелози можуть використовуватися для контролю вивільнення речовин із матриці в концентрації 10–80 %; для плівкових оболонок – у концентрації 2–20 % залежно від типу

гіпромелози (причому з гіпромелози низької в'язкості готують водні розчини, а з гіпромелози високої в'язкості – розчини в органічних розчинниках).

Поліетиленгліколь 8000 [51, 52]

1. Непатентована назва	Polyethylene glycol
2. CAS №	25322-68-3
3. Молекулярна маса	$44.05n + 18.02$ г/моль
4. Емпірична формула	$C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$
5. Структурна формула	
6. Густина	1.125 г/см ³
7. Температура займання	182–287 °C

Для отримання плівкового покриття таблеток поліетиленгліколь використовують як гідрофільні полірувальні матеріали, або пластифікатори (допомагають уникнути руйнування плівкового покриття під час таблетування).

Титану діоксид (E171) [51, 52]

1. Непатентована назва	Titanii dioxidum
2. Молекулярна маса	79.88 г/моль
3. Емпірична формула	TiO ₂
4. Насипна густина до усадки	0,40–0,62 г/см ³
5. Насипна густина після усадки	0,625–0,830 г/см ³
6. Температура плавлення	1855 °C
7. Питома поверхня	9,90–10,77 м ² /г
8. Вологість	0,44 %
9. Середній розмір часток	1,05 мкм.

Використовується титану діоксид у фармацевтичній промисловості як пігмент та скаламутнювач. Входить до складу фармацевтичних препаратів окремо або в комбінації з іншими пігментними речовинами як компонент суспензій плівкового та дражованого покриття таблеток і капсул.

Тальк [51, 52]

1. Непатентована назва	Talcum
2. CAS №	14807-96-6
3. Молекулярна маса	379,244 г/моль
4. Емпірична формула	$\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$
5. Густина	2,6–2,8 г/см ³

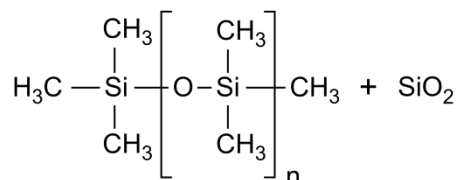
Тальк – дрібний білий або сірувато білий з зеленуватим відтінком кристалічний лускоподібний порошок без запаху, м'який і жирний на дотик. Практично нерозчинний у воді *P*. У виробництві таблеток використовується як глідант.

Склад емульсії симетикону: симетикон, емульгатор стеариновий, бензойна кислота, сорбінова кислота

Симетикон [51, 52]

1. Непатентована назва
2. Структурна формула

Simethiconum



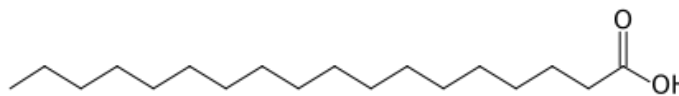
3. Температура кипіння	358 °C
4. Розчинність	Практично нерозчинний в етанолі (95 %) і воді. Рідка фаза розчинна в бензині, хлороформі і етері.
5. В'язкість	370 cSt

Симетикон переважно використовується як протипінний агент в промислових процесах.

Емульгатор стеариновий

1. Непатентована назва	Stearic acid
2. Молекулярна маса	284,48 г/моль
3. Емпірична формула	$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$

4. Структурна формула

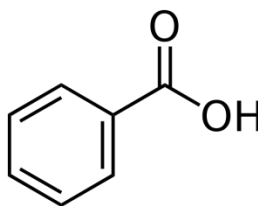


- | | |
|--------------------------|---|
| 5. pH | 5,5–8,0 для 1 % водного розчину |
| 6. Температура плавлення | 69,6 °C |
| 7. Температура кипіння | 376,1 °C |
| 8. Густина | 0,94 г/см ³ |
| 9. Розчинність | Нерозчинна в воді, але розчинна в ефірі |

Стеаринова кислота використовується як емульгуючий та солюбілізує засіб.

Бензойна кислота [51, 52]

- | | |
|------------------------|------------------------------------|
| 1. Непатентована назва | Benzoic acid |
| 2. Молекулярна маса | 122.12 г/моль |
| 3. Емпірична формула | C ₆ H ₅ COOH |
| 4. Структурна формула | |

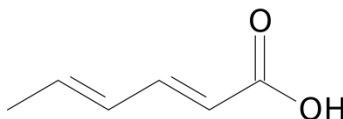


- | | |
|--------------------------|------------------------|
| 5. pH | 2,8 |
| 6. Температура плавлення | 122.4 °C |
| 7. Температура кипіння | 249.2 °C |
| 8. Густина | 1.32 г/см ³ |
| 9. Розчинність в воді | 0,29 г/100 мл |

Застосовується як антимікробний консервант.

Сорбінова кислота [51, 52]

- | | |
|------------------------|--|
| 1. Непатентована назва | Sorbic acid |
| 2. Молекулярна маса | 112,1265 ± 0,006 г/моль |
| 3. Емпірична формула | C ₆ H ₈ O ₂ |
| 4. Структурна формула | |



- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| 5. Температура плавлення | 134 С |
| 6. Температура кипіння | 228 С |
| 7. Густина | 1,204 г/см ³ |
| 8. Розчинність в воді | 0,16 (20 °С) |

Застосовується як антимікробний консервант з антимікробними і протигрибковими властивостями.

Обґрунтування вибору допоміжних речовин [51, 52]

Допоміжні речовини утворюють єдину, з діючими речовинами, систему, властивості якої спрямовані на забезпечення необхідної ефективності лікарського препарату.

Допоміжні речовини можуть змінювати хімічні, фізико-хімічні, біологічні властивості як діючих речовин, так і готового лікарського засобу.

При розробці складу препарату було враховано специфічні особливості кожної допоміжної речовини, адже відомо, що допоміжні речовини не є інертними формоутворювачами, а в значній мірі визначають швидкість вивільнення та стабільність препарату. Тобто, їх властивості спрямовані на забезпечення необхідної терапевтичної ефективності лікарського засобу.

У фармацевтичній технології кальцію карбонат використовують як наповнювач та пігмент у складі твердих лікарських форм (таблетки, капсули). Целюлозу мікрокристалічну застосовують у фармацевтичній промисловості головним чином як зв'язувальну речовину (20 – 90 %) [51, 52].

Для забезпечення міцності таблетки, а також з метою отримання таблетки з відповідною масою, необхідне використання наповнювача, який володіє зв'язувальними властивостями. Таку роль виконує лактоза моногідрат.

Вибір типу лактози моногідрату в проектуванні складу лікарського засобу обумовлюється технологією отримання препарату та особливостями фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей АФІ. Метод вологого гранулювання: як правило, допоміжні речовини використовуються для зв'язування частинок порошку. Властивості допоміжних речовин та умови процесу вологого гранулювання є визначними параметрами фізичних властивостей отриманих гранул. Перемолота α -лактоза моногідрат рекомендується до використання в процесі вологої грануляції. Частинки дрібно помолотої лактози добре змішуються з дрібними частинками лікарського засобу

та стають пластичними, дозволяючи отримати таблетки необхідної стійкості до роздавлювання [51, 52].

Натрію кроскармелоза використовується як розпушувач (дезінтегрант) при виробництві таблеток та гранул (у концентрації 0,5–5,0 %); при виробництві таблеток прямим пресуванням (у концентрації 2 %) із використанням вологої грануляції (у концентрації 3 %).

Макрогол застосовується як собілізатор . [51, 52]

У концентрації 2–6 % гідроксипропілцелюлоза використовується як зв'язувальна речовина при виробництві гранул сухим і вологим методами або прямим пресуванням таблетованої маси.

Для зменшення коефіцієнту тертя пресінструменту в процесі пресування і виштовхування таблетки із матриці використовують змащуючі речовини (лубриканти). В якості змащуючої речовини використовується магнію стеарат.

Суміш для плівкового покриття Opadry white YS-1-7040, містить у своєму складі: гідроксипропілметилцелюлозу (гіпромелоза), яка широко використовується як загусник, емульгатор, гелеутворювач, плівкоутворювач; для отримання плівкового покриття таблеток поліетиленгліколь використовують як гідрофільні полірувальні матеріали, або пластифікатори (допомагають уникнути руйнування плівкового покриття під час таблетування); титан діоксид та тальк використовуються як пігмент та скаламутнювач.

Емульсія симетикону використовується як допоміжний агент при приготуванні покриття: симетикон використовується як протипінний засіб, стеаринова кислота використовується як емульгуючий та солубілізуючий засіб, бензойна та сорбінова кислоти застосовуються як антимікробний консервант з антимікробними і протигрибковими властивостями [51, 52].

3.4. Проведення первинного загального оцінювання ризиків

Проведення *первинного загального оцінювання ризику* для визначення взаємозв'язку характеристик матеріалів та параметрів процесу з критичними показниками якості (CQAs) ЛЗ Аторвастатин, а саме:

- визначення за допомогою наявних наукових даних, експериментальних досліджень, а також загального оцінювання ризиків характеристик матеріалів та параметрів процесу, що можуть впливати на критичні показники якості (CQAs) ЛЗ Аторвастатин;

- визначення функціональних взаємозв'язків, що пов'язують характеристики матеріалів та параметри процесу з критичними показниками якості (CQAs) продукції.

Результатом первинного загального оцінювання ризику є кількісна оцінка ризику або якісний опис діапазону ризику, на підставі якого найбільш потенційно критичні властивості матеріалів або параметри процесу обирають для подальшої оцінки в експериментальних дослідженнях (DOE).

На основі ранжирування ризиків експертами групи зроблені висновки щодо зниження або прийняття ризику на основі наступних характеристик:

Таблиця 3.5.

Аналіз ризиків

Рівень ризику	Характеристика
Низький	Ризики низького рівня є прийнятними та незначними (мають низьку ймовірність впливу на критичні показники якості (CQAs) ЛЗ). Ризики низького рівня не потребують подальшого дослідження та/або розробки заходів по зниженню ризиків (коригувальних та запобіжних дій).
Середній	Ризики середнього рівня мають значний потенційний вплив на критичні показники якості (CQAs) ЛЗ. Рівень ризику є прийнятним, якщо при здійсненні або функціонуванні процесу, яких стосується даний ризик, виконуються дії щодо моніторингу та попередження виникнення ризикової ситуації або небезпеки. В кожному конкретному випадку необхідно прийняти рішення щодо прийняття або зниження ризику.
Високий	Ризики високого рівня мають найбільший потенційний вплив на критичні показники якості (CQAs) ЛЗ. Ризики високого рівня є неприйнятними та потребують зниження.

Розрахунок визначення комбінованого методу на основі методів: аналіз характеру наслідків відмов (Failure Mode Effects Analysis – FMEA).

Результати по проведенню загального оцінювання ризиків вказані у таблицях нижче

Таблиця 3.8.

Матриця впливу технологічного процесу на CQAs

Критичні показники якості продукту (CQAs)	Атрибути (властивості) технологічного процесу (Технологія вологої грануляції у змішувачі з великим зусиллям зсуву)												
	Зважування компонентів	Просіювання компонентів	Приготування тритураційної суміші	Змішування сухих компонентів	Змішування та нагрівання	Температура процесу	Охолодження маси	Сухе гранулювання	Змішування та опудрювання грануляту	Таблетування та знеплення	Зважування сировини та приготування позначки для	Нанесення плівкового покриття	Вплив параметрів мікроклімату
Опис	Низький	Середній	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Середній	Середній	Високий	Середній
Середня маса та однорідність маси	Середній	Середній	Середній	Середній	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Високий	Низький	Середній	Низький
Розпадання	Середній	Низький	Низький	Низький	Середній	Низький	Високий	Середній	Середній	Високий	Низький	Низький	Низький
Стираність	Середній	Низький	Середній	Середній	Середній	Низький	Високий	Середній	Середній	Високий	Низький	Низький	Низький
Стійкість до роздавлювання	Середній	Низький	Середній	Середній	Середній	Низький	Високий	Середній	Середній	Високий	Низький	Низький	Низький
Геометричні розміри	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Високий	Низький	Середній	Низький
Кількісний вміст Аторвастатину	Середній	Низький	Середній	Середній	Високий	Низький	Середній	Низький	Середній	Середній	Низький	Низький	Середній
ОДО	Середній	Середній	Середній	Середній	Високий	Низький	Низький	Низький	Низький	Середній	Низький	Низький	Низький
Розчинення	Середній	Низький	Середній	Середній	Високий	Низький	Середній	Середній	Середній	Високий	Низький	Середній	Низький

Критичні показники якості продукту (CQAs)	Атрибути (властивості) технологічного процесу (Технологія вологої грануляції у змішувачі з великим зусиллям зсуву)												
	Зважування компонентів	Просіювання компонентів	Приготування тригураційної суміші	Змішування сухих компонентів	Змішування та нагрівання	Температура процесу	Охолодження маси	Сухе гранулювання	Змішування та опудрювання грануляту	Таблетування та знепилення	Зважування сировини та приготування позначки для	Нанесення плівкового покриття	Вплив параметрів мікроклімату
Профіль розчинення	Середній	Низький	Низький	Середній	Середній	Низький	Середній	Середній	Середній	Високий	Низький	Середній	Низький
Супутні домішки	Низький	Низький	Низький	Низький	Середній	Низький	Середній	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Середній
Ідентифікація	Середній	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький
МБЧ	Низький	Низький	Низький	Низький	Середній	Низький	Середній	Низький	Низький	Середній	Низький	Середній	Середній

Аналіз даних у таблицях вище дає підстави визначити, що найбільш критичними є наступні фактори ризику: розмір часток, розчинність, поліморфізм, кількісний вміст АФІ; сумісність компонентів, вплив натрію кроскармелози, вплив целюлози мікрокристалічної, лактози моногідрату, гідроксипропілцелюлози, тип плівкового покриття; зважування компонентів, просіювання, змішування та зволоження, приготування тритураційної суміші, вплив сушіння маси, сухе гранулювання, таблетування та знепилення, нанесення плівкового покриття, вплив параметрів мікроклімату.

Таким чином, доцільно посилити контроль саме цих критичних факторів. Було визначено 56 з 179 факторів пов'язаних з критичними властивостями і характеристиками продукту, які у процесі фармацевтичної розробки можуть призводити до одержання неякісного, неефективного та/або небезпечного ЛЗ.

Таблиця 3.9.

№	Групування факторів за експериментами для АФІ	Опис експерименту
1	Вплив кількісного вмісту АФІ на профіль розчинення кінцевого продукту	Після отримання АФІ буде проведено ряд експериментів для визначення фізико-хімічних і фармакологічних властивостей з метою отримання якісного цільового продукту
	Вплив кількісного вмісту АФІ на кількісний вміст Аторвастатину кінцевого продукту	
2	Вплив поліморфізму на ідентифікацію кінцевого продукту	Літературний та патентний пошук показав, що АФІ володіє поліморфізмом (19 поліморфних форм), критичним є визначення поліморфної форми АФІ Аторвастатину, для цього необхідно провести рентгенографічний аналіз референтного препарату Ліпримару!
	Вплив поліморфізму АФІ на профіль розчинення кінцевого продукту	
	Вплив поліморфізму АФІ на кількісний вміст Аторвастатину в кінцевому продукті	
3	Вплив розчинності АФІ на розчинення кінцевого продукту	Проведенно ряд експериментів для визначення фізико-хімічних і фармакологічних властивостей з метою отримання якісного цільового продукту
	Вплив розчинності АФІ на кількісний вміст Аторвастатину в кінцевому продукті	
	Вплив розчинності АФІ на профіль розчинення кінцевого продукту	

4	Вплив розміру частинок АФІ на розчинення кінцевого продукту	
	Вплив розміру частинок АФІ на профіль розчинення кінцевого продукту	
5	Вплив плівкового покриття на опис кінцевого продукту	Підбір плівкового покриття та режиму покриття
6	Вплив сумісності компонентів на розчинення кінцевого продукту	Дослідження АФІ на фізико-хімічні та технологічні властивості
	Вплив сумісності компонентів на кількісний вміст в кінцевому продукті	
7	Вплив способу введення ДР на профіль розчинення кінцевого продукту	Напрацювання лабораторних серій для отримання грануляту за різними технологіями
	Вплив способу введення ДР на кількісний вміст в кінцевому продукті	
	Вплив способу введення ДР на розчинення кінцевого продукту	
8	Вплив натрію кроскармелози на профіль розчинення в кінцевому продукті	Дослідження черговості внесення ДР в таблет. масу та її кількості
	Вплив натрію кроскармелози на розчинення кінцевого продукту	
9	Вплив целюлози мікрокристалічної на розпадання кінцевого продукту	Підбір типу целюлози мікрокристалічної
	Вплив целюлози мікрокристалічної на профіль розчинення кінцевого продукту	
	Вплив целюлози мікрокристалічної на профіль розчинення кінцевого продукту	
10	Вплив лактози моногідрату на середню масу та однорідність маси кінцевого продукту	Підбір типу лактози моногідрату
11	Вплив гідроксипропілцелюлози на профіль розчинення кінцевого продукту	Підбір типу ГПЦ та її концентрації в зволожувачі

№	Групування факторів за експериментами для технології вологої грануляції у змішувачі з великим зусиллям зсуву	Опис експерименту
1	Вплив зважування компонентів на кількісний вміст в кінцевому продукті	Дотримання прописаного в протоколі кількісного співвідношення компонентів
2	Вплив просіювання компонентів на ОДО кінцевого продукту	
3	Вплив змішування сухих компонентів на кількісний вміст в кінцевому продукті	При напрацюванні лабораторних серій буде вибрана технологія одержання маси для таблетування та оптимальні показники змішування та зволоження
4	Вплив змішування та зволоження на профіль розчинення в кінцевому продукті	
	Вплив змішування та зволоження на розчинення кінцевого продукту	
	Вплив змішування та зволоження на кількісний вміст в кінцевому продукті	
	Вплив змішування та зволоження на розпадання кінцевого продукту	
	Вплив змішування та зволоження на МБЧ в кінцевому продукті	
5	Вплив приготування тритураційної суміші на кількісний вміст кінцевого продукту	При напрацюванні лабораторних серій буде вибрана технологія одержання маси для таблетування та встановлені оптимальні показники приготування тритураційної суміші
	Вплив приготування тритураційної суміші на розчинення кінцевого продукту	
6	Вплив сушіння маси для таблетування на стійкість до роздавлювання кінцевого продукту	При напрацюванні лабораторних серій будуть встановлені оптимальні показники сушіння грануляту
	Вплив сушіння маси для таблетування на стиранисть кінцевого продукту	
	Вплив сушіння маси для таблетування на МБЧ кінцевого продукту	
	Вплив сушіння маси для таблетування на стійкість до роздавлювання кінцевого продукту	
	Вплив сушіння маси для таблетування на супутні домішки в кінцевому продукті	
	Вплив сушіння маси для таблетування на профіль розчинення кінцевого продукту	

	Вплив сушіння маси для таблетування на кількісний вміст в кінцевому продукті	
7	Вплив сухого гранулювання на стираність кінцевого продукту Вплив сухого гранулювання на розпадання кінцевого продукту Вплив сухого гранулювання на стійкість до роздавлювання кінцевого продукту Вплив сухого гранулювання на профіль розчинення кінцевого продукту	При напрацюванні лабораторних серій будуть підібрані оптимальні показники сухого гранулювання та опудрювання
8	Вплив опудрювання грануляту на розпадання кінцевого продукту	
9	Вплив таблетування та знепилення на геометричні розміри кінцевого продукту Вплив таблетування та знепилення на стираність кінцевого продукту Вплив таблетування та знепилення на опис кінцевого продукту Вплив таблетування та знепилення на розчинення кінцевого продукту Вплив таблетування та знепилення на профіль розчинення кінцевого продукту Вплив таблетування та знепилення на ОДО кінцевого продукту Вплив таблетування та знепилення на стійкість до роздавлювання кінцевого продукту Вплив таблетування та знепилення на розпадання кінцевого продукту Вплив таблетування та знепилення на середню масу та однорідність маси кінцевого продукту	При напрацюванні лабораторних серій будуть встановлені оптимальні параметри таблетування
10	Вплив нанесення плівкового покриття на опис кінцевого продукту	Підбір плівкового покриття та параметрів нанесення покриття
11	Вплив параметрів мікроклімату на МБЧ кінцевого продукту	Дослідження впливу параметрів мікроклімату та дотримання встановлених параметрів під час напрацювання лабораторних серій та масштабування

3.5. Проект та обґрунтування технології отримання ЛЗ АТОРВАСТАТИН, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг

Основними критичними факторами фармацевтичної розробки ЛЗ АТОРВАСТАТИН, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг:

Фармако-технологічні показники якості (розчинення, розпадання, стиранність, стійкість до роздавлювання, середня маса), що мають відповідати значенням фармако-технологічних показників, будуть отримані при дослідженні референтного ЛЗ.

На підставі проведеного огляду наукової літератури та патентної інформації встановлено технологію отримання ЛЗ Аторвастатина вологою грануляцією у змішувачі з великим зусиллям зсуву.

АФІ Аторвастатину має бути мікронізованою з розміром часток $D_{10} = 0,1 - 5$ мкм, $D_{50} = < 10$ мкм, $D_{90} = < 20$ мкм.

Технологія виробництва ЛЗ описана в наукових статтях містить наступні етапи виробничого процесу:

1. Відважування та просіювання

Всі інгредієнти ЛЗ зважують та просіюють через сито 0,5 мм.

2. Змішування та нагрівання

Змішування та нагрівання компонентів відбуватиметься при різних параметрах змішування та часу перемішування:

I варіант: $v_{\text{імпл.}} = 60 \text{ об/хв}$, $T = 40 - 60 ^\circ\text{C}$, $t = 20 \text{ хв}$

II варіант: $v_{\text{імпл.}} = 40 \text{ об/хв}$, $T = 50 - 60 ^\circ\text{C}$, $t = 15 \text{ хв}$

4. Охолодження маси маси для таблетування.

Після закінчення процесу зв'язуючої речовини проводять охолодження маси до кімнатної температури

5. Калібрація грануляту.

Проводять калібрування сухого грануляту з використанням ротаційного млина з ситом 1,0 мм на середній швидкості.

6. Змішування та Опудрювання.

Сухий гранулят, допоміжні речовини та просіяну опудрюючу речовину (магній стеарат) або суміш опудрюючих речовин (магнію стеарату та кроскармелози) завантажують у змішувач та перемішують.

7. Таблетування

Проводять процес таблетування з використанням відповідного пресінструменту

8. Розтарювання, відважування сировини та приготування розчину для покриття

9. Нанесення плівкового покриття

Отримані таблетки-ядра покривають плівковою оболонкою.

Отже:

При виборі варіантів технології виробництва ЛЗ АТОРВАСТАТИН, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг, були враховані:

- склад референтного ЛПРИМАР[®], таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг, *виробництва Пфайзер Інк., США*;
- дані наукової та патентної інформації щодо АФІ Аторвастатин, референтного ЛЗ та сучасних існуючих технологій виробництва таблеток;
- внутрішній досвід фармацевтичної розробки;
- результати первинного загального оцінювання ризиків;

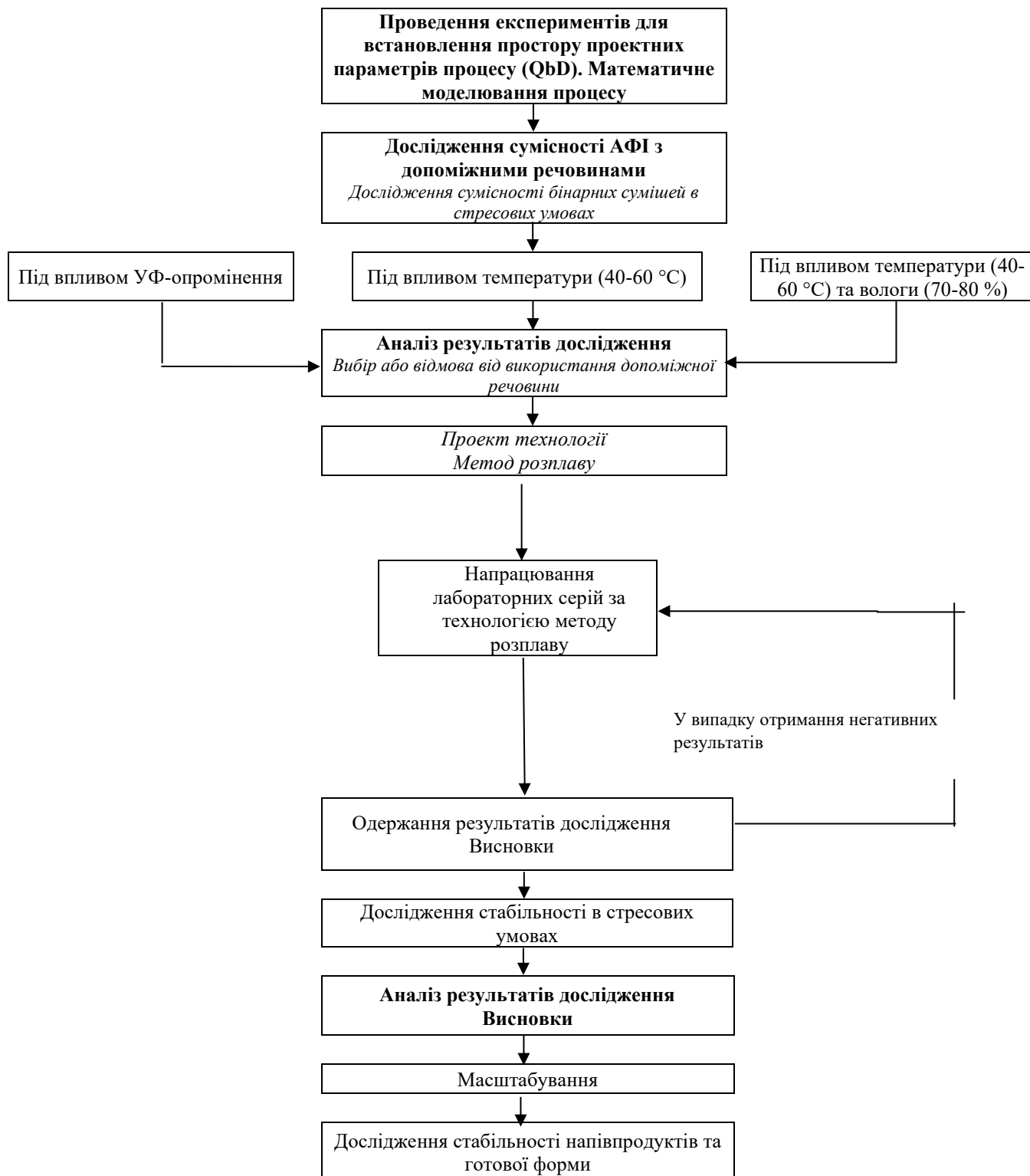
На підставі вище викладеного та стратегії фармацевтичної розробки пропонується напрацювання ЛЗ АТОРВАСТАТИН, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг з використанням методу розплаву.

Значення фактора подібності (f_2) 50 і більше (50-100)

Значення фактора подібності (f_2) 50 і більше (50-100) свідчить про подібність або еквівалентність двох кривих, тобто – про еквівалентність *in vitro* двох препаратів.

Якщо референтний і генеричний препарати дуже швидко розчинні, тобто не менше 85 % діючої речовини розчиняється протягом 15 хвилин або менше у всіх трьох середовищах, профілі розчинення порівнювати не потрібно. Загалом, ризики, пов'язані з невідповідним рішенням щодо еквівалентності препаратів, необхідно оцінювати критичніше, коли ступінь абсорбції низький (особливо, якщо $f_{\text{абс}} < 50 \%$), коли місця абсорбції обмежені близько розташованими ділянками в ШКТ та/або коли механізм абсорбції належать до примусових/конкурентних.

**Дизайн експерименту проведення апробацій технологій отримання Аторвастатину,
таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг**



Повнофакторний експеримент. Постановка задачі та вибір параметру оптимізації (відгук). Кодування факторів варіювання

В дослідженні по розробці складу ЛЗ АТОРВАСТАТИН, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг використовуємо повнофакторний експеримент.

На основі проведеного літературного пошуку наукової літератури та патентної інформації обрано наступні фактори варіювання:

A, B, C – при напрацюванні серій будуть підібрані типи кальцію карбонату, лактози та целюлози мікрокристалічної.

D, E – склад зволожувача та тип ГПЦ при виробництві ЛЗ АТОРВАСТАТИН, таблетки вкриті плівковою оболонкою 10 мг, впливають на процес гранулоутворювання, від якості якого, залежать подальші фармако-технологічні властивості маси для таблетування та кінетика вивільнення АФІ.

F – в літературних джерелах наводяться різні компоненти, що використовуються для опудрення гранул. Необхідно розглянути варіант опудрення магнієм стеаратом та сумішю магнію стеарату з кроскормелозою при послідовному завантаженні у змішувач.

В якості параметрів оптимізації обрано наступні критичні фармако-технологічні показники: розпадання, стираність, стійкість таблеток до роздавлювання, фактор подібності (f_2) > 75 %.

Вибір параметру оптимізації

Відгук (параметр оптимізації)	Характеристика параметру	Критерій прийнятності параметру оптимізації
y_1	Розпадання	≤ 30 хв
y_2	Стираність	≤ 1 % (відсутність сколів та тріщин)
y_3	Стійкість таблеток до роздавлювання	Не менше 50 Н
y_4	Фактор подібності (f_2)	$(f_2) > 75$

Кодування факторів варіювання

Фактори	Рівні факторів
<i>A – Тип кальцію карбонату</i>	<i>a₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107</i>
	<i>a₂ – MB2</i>
<i>B – Тип лактози</i>	<i>b₁ – Lactochem® Extra Fine Powder</i>
	<i>b₂ – Pharmatose® 450M</i>
<i>C – Тип целюлози мікрокристалічної</i>	<i>c₁ – VIVAPUR® 101</i>
	<i>c₂ – Ceolus™ KG-1000</i>
<i>D – Склад зволожувача</i>	<i>d₁ – Макрогол 4000</i>
	<i>d₂ – Макрогол 6000</i>
<i>E – Тип ГПЦ</i>	<i>e₁ – низької в'язкості LH-21</i>
	<i>e₂ – низької в'язкості</i>
<i>F – Температура плавлення</i>	<i>f₁ – 40 °C</i>
	<i>f₂ – 50 °C</i>
	<i>f₃ – 60 °C</i>
<i>G – Опудрюючі компоненти</i>	<i>g₁ – MgSt</i>
	<i>g₂ – MgSt + кроскармелоза</i>

Схема математичного плану експерименту:

Оскільки було виділено 7 факторів варіювання, з метою оптимізації лабораторної розробки, матриця експериментів складається з 2 етапів, на I етапі буде обрано оптимальний склад, тип та грейди допоміжних речовин; II етап націлений на оптимізацію фармако-технологічних показників та ведення технологічного процесу.

В ході проведення експериментів будуть підібрані оптимальні параметри технологічного процесу, значення що будуть відкореговані під час фармацевтичної розробки ґрунтуються на літературних даних. Серії I етапу будуть проводитися при температурі грануляту 40 °C і з застосуванням магнію стеарату, як опудрюючого компоненту, при проходжені II етапу доцільність застосування даних показників буде підтверджена, або підібрані більш оптимальні.

Також при напрацюванні серій буде встановлена залежність профілю вивільнення від форми таблеток та підібрана оптимальна (геометрія) форма таблеток. Референтний ЛЗ Ліпримар має еліптичну форму таблеток, але, оскільки. У разі відсутності значної різниці під час порівнюваних аналізів профілю вивільнення, буде обрана округла форма таблеток.

I етап:

E	D	C	A B	a ₁	a ₂
e ₁	d ₁	c ₁	b ₁	a ₁ b ₁ c ₁ d ₁ e ₁	a ₂ b ₁ c ₁ d ₁ e ₁
			b ₂	a ₁ b ₂ c ₁ d ₁ e ₁	a ₂ b ₂ c ₁ d ₁ e ₁
		c ₂	b ₁	a ₁ b ₁ c ₂ d ₁ e ₁	a ₂ b ₁ c ₂ d ₁ e ₁
			b ₂	a ₁ b ₂ c ₂ d ₁ e ₁	a ₂ b ₂ c ₂ d ₁ e ₁
	d ₂	c ₁	b ₁	a ₁ b ₁ c ₁ d ₂ e ₁	a ₂ b ₁ c ₁ d ₂ e ₁
			b ₂	a ₁ b ₂ c ₁ d ₂ e ₁	a ₂ b ₂ c ₁ d ₂ e ₁
		c ₂	b ₁	a ₁ b ₁ c ₂ d ₂ e ₁	a ₂ b ₁ c ₂ d ₂ e ₁
			b ₂	a ₁ b ₂ c ₂ d ₂ e ₁	a ₂ b ₂ c ₂ d ₂ e ₁
e ₂	d ₁	c ₁	b ₁	a ₁ b ₁ c ₁ d ₁ e ₂	a ₂ b ₁ c ₁ d ₁ e ₂
			b ₂	a ₁ b ₂ c ₁ d ₁ e ₂	a ₂ b ₂ c ₁ d ₁ e ₂
		c ₂	b ₁	a ₁ b ₁ c ₂ d ₁ e ₂	a ₂ b ₁ c ₂ d ₁ e ₂
			b ₂	a ₁ b ₂ c ₂ d ₁ e ₂	a ₂ b ₂ c ₂ d ₁ e ₂
	d ₂	c ₁	b ₁	a ₁ b ₁ c ₁ d ₂ e ₂	a ₂ b ₁ c ₁ d ₂ e ₂
			b ₂	a ₁ b ₂ c ₁ d ₂ e ₂	a ₂ b ₂ c ₁ d ₂ e ₂
		c ₂	b ₁	a ₁ b ₁ c ₂ d ₂ e ₂	a ₂ b ₁ c ₂ d ₂ e ₂
			b ₂	a ₁ b ₂ c ₂ d ₂ e ₂	a ₂ b ₂ c ₂ d ₂ e ₂

II етап:

F G	f ₁	f ₂	f ₃
g ₁	f ₁ g ₁	f ₂ g ₁	f ₃ g ₁
g ₂	f ₁ g ₂	f ₂ g ₂	f ₃ g ₂

Таблиця запланованих експериментів на основі математичного плану:

Етап І:

Композиція № 1	Композиція № 2
a ₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₁ – Макрогол 4000 e ₁ – низької в'язкості LH-21	a ₂ – MB2 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₁ – Макрогол 4000 e ₁ – низької в'язкості LH-21
Композиція № 3	Композиція № 4
a ₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107 b ₂ – Pharmatose® 450M c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₁ – Макрогол 4000 e ₁ – низької в'язкості LH-21	a ₂ – MB2 b ₂ – Pharmatose® 450M c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₁ – Макрогол 4000 e ₁ – низької в'язкості LH-21
Композиція № 5	Композиція № 6
a ₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₂ – Ceolus™ KG-1000 d ₁ – Макрогол 4000 e ₁ – низької в'язкості LH-21	a ₂ – MB2 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₂ – Ceolus™ KG-1000 d ₁ – Макрогол 4000 e ₁ – низької в'язкості LH-21
Композиція № 7	Композиція № 8
a ₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107 b ₂ – Pharmatose® 450M c ₂ – Ceolus™ KG-1000 d ₁ – Макрогол 4000 e ₁ – низької в'язкості LH-21	a ₂ – MB2 b ₂ – Pharmatose® 450M c ₂ – Ceolus™ KG-1000 d ₁ – Макрогол 4000 e ₁ – низької в'язкості LH-21
Композиція № 9	Композиція № 10
a ₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₂ – Макрогол 6000 e ₁ – низької в'язкості LH-21	a ₂ – MB2 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₂ – Макрогол 6000 e ₁ – високої в'язкості
Композиція № 11	Композиція № 12
a ₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107 b ₂ – Pharmatose® 450M c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₂ – Макрогол 6000 e ₁ – низької в'язкості LH-21	a ₂ – MB2 b ₂ – Pharmatose® 450M c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₂ – Макрогол 6000 e ₁ – низької в'язкості LH-21

Композиція № 13	Композиція № 14
a ₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₂ – Ceolus™ KG-1000 d ₂ – Макрогол 6000 e ₁ – низької в'язкості LH-21	a ₂ – MB2 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₂ – Ceolus™ KG-1000 d ₂ – Макрогол 6000 e ₁ – низької в'язкості LH-21
Композиція № 15	Композиція № 16
a ₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107 b ₂ – Pharmatose® 450M c ₂ – Ceolus™ KG-1000 d ₂ – Макрогол 6000 e ₁ – низької в'язкості LH-21	a ₂ – MB2 b ₂ – Pharmatose® 450M c ₂ – Ceolus™ KG-1000 d ₂ – Макрогол 6000 e ₁ – низької в'язкості LH-21
Композиція № 17	Композиція № 18
a ₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₁ – Макрогол 4000 e ₂ – низької в'язкості	a ₂ – MB2 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₁ – Макрогол 4000 e ₂ – низької в'язкості
Композиція № 19	Композиція № 20
a ₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107 b ₂ – Pharmatose® 450M c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₁ – Макрогол 4000 e ₂ – низької в'язкості	a ₂ – MB2 b ₂ – Pharmatose® 450M c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₁ – Макрогол 4000 e ₂ – низької в'язкості
Композиція № 21	Композиція № 22
a ₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₂ – Avicel PH-105 d ₁ – Макрогол 4000 e ₂ – низької в'язкості	a ₂ – MB2 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₂ – Avicel PH-105 d ₁ – Макрогол 4000 e ₂ – низької в'язкості
Композиція № 23	Композиція № 24
a ₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107 b ₂ – Pharmatose® 450M c ₂ – Ceolus™ KG-1000 d ₁ – Макрогол 4000 e ₂ – низької в'язкості	a ₂ – MB2 b ₂ – Pharmatose® 450M c ₂ – Ceolus™ KG-1000 d ₁ – Макрогол 4000 e ₂ – низької в'язкості
Композиція № 25	Композиція № 26
a ₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₂ – Макрогол 6000 e ₂ – низької в'язкості	a ₂ – MB2 b ₁ – Lactochem® Extra Fine Powder c ₁ – VIVAPUR® 101 d ₂ – Макрогол 6000 e ₂ – низької в'язкості

Композиція № 27	Композиція № 28
<i>a₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107</i> <i>b₂ – Pharmatose® 450M</i> <i>c₁ – VIVAPUR® 101</i> <i>d₂ – Макрогол 6000</i> <i>e₂ – низької в'язкості</i>	<i>a₂ – MB2</i> <i>b₂ – Pharmatose® 450M</i> <i>c₁ – VIVAPUR® 101</i> <i>d₂ – Макрогол 6000</i> <i>e₂ – низької в'язкості</i>
Композиція № 29	Композиція № 30
<i>a₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107</i> <i>b₁ – Lactochem® Extra Fine Powder</i> <i>c₂ – Ceolus™ KG-1000</i> <i>d₂ – Макрогол 6000</i> <i>e₂ – низької в'язкості</i>	<i>a₂ – MB2</i> <i>b₁ – Lactochem® Extra Fine Powder</i> <i>c₂ – Ceolus™ KG-1000</i> <i>d₂ – Макрогол 6000</i> <i>e₂ – низької в'язкості</i>
Композиція № 31	Композиція № 32
<i>a₁ – GCC Pharmaceutical grade 8107</i> <i>b₂ – Pharmatose® 450M</i> <i>c₂ – Ceolus™ KG-1000</i> <i>d₂ – Макрогол 6000</i> <i>e₂ – низької в'язкості</i>	<i>a₂ – MB2</i> <i>b₂ – Pharmatose® 450M</i> <i>c₂ – Ceolus™ KG-1000</i> <i>d₂ – Макрогол 6000</i> <i>e₂ – низької в'язкості</i>

Етап II:

Композиція № 33	Композиція № 34
<i>f₁ – 40 °C</i> <i>g₁ – MgSt</i>	<i>f₁ – 40 °C</i> <i>g₂ – MgSt + кроскармелоза</i>
Композиція № 35	Композиція № 36
<i>f₂ – 50 °C</i> <i>g₁ – MgSt</i>	<i>f₂ – 50 °C</i> <i>g₂ – MgSt + кроскармелоза</i>
Композиція № 37	Композиція № 38
<i>f₃ – 60 °C</i> <i>g₁ – MgSt</i>	<i>f₃ – 60 °C</i> <i>g₂ – MgSt + кроскармелоза</i>

Якісний та кількісний склад генеричного лікарського засобу

Композиція

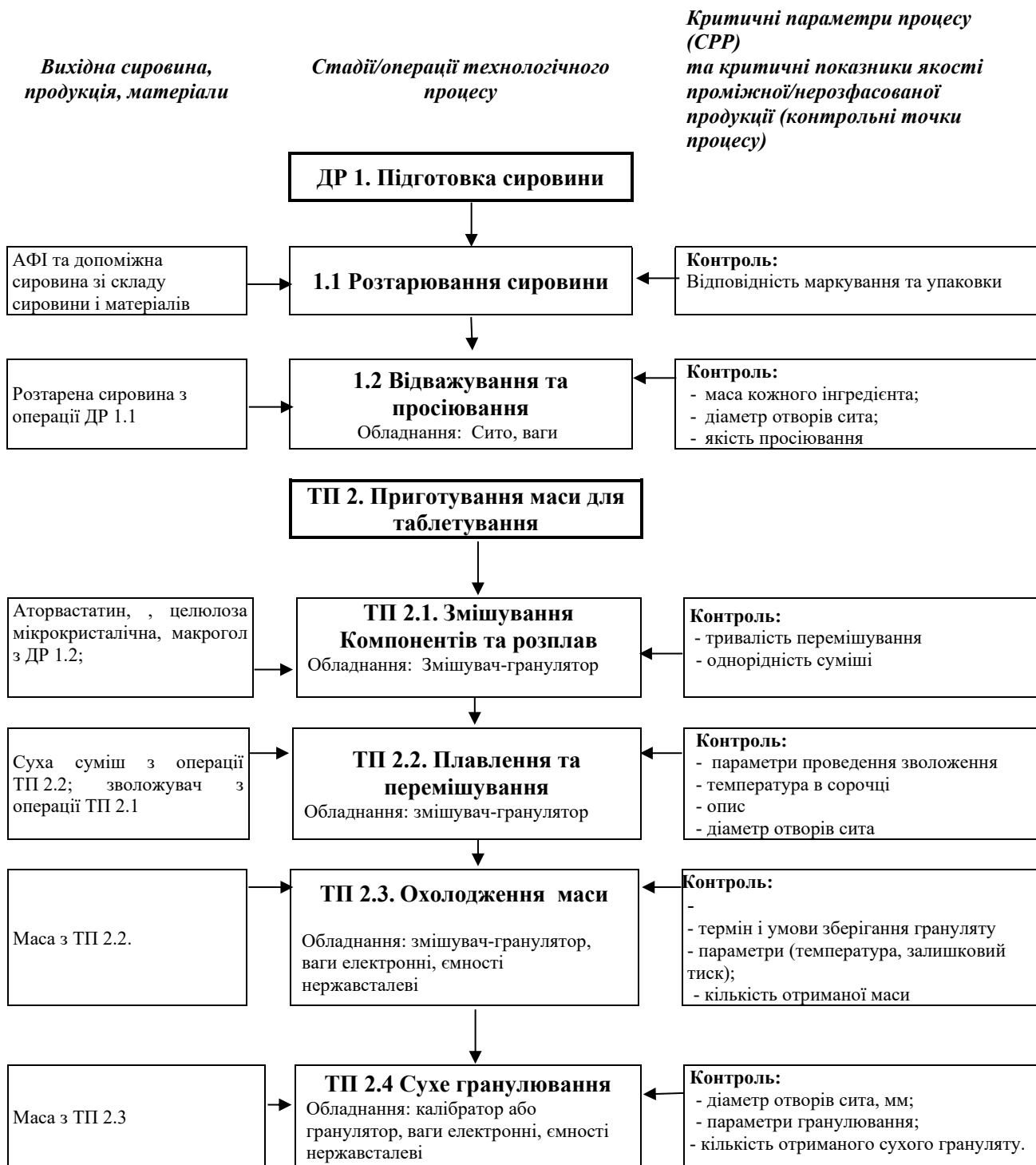
Найменування компонентів	Склад на одну таблетку	
	мг	%
Аторвастатин	10,84	10,92
Кальцію карбонат	20,00	20,15
Целюлоза	43,00	43,32
Лактози моногідрат	17,50	17,63
Натрію кроскармелоза	5,66	5,70
Гідроксипропілцелюлоза	1,00	1,01
Макрогол	0,50	0,50
Магній стеарат	0,75	0,77
Маса таблетки-ядра:	99,25 мг	100,0%
<i>Оболонка</i>		
Гідроксипропілметиоцелюлоза	1,50	н/п
Титану діоксид	0,35	
Поліетиленгліколь	0,15	
Маса таблетки, вкритою оболонкою:	101,25 мг	

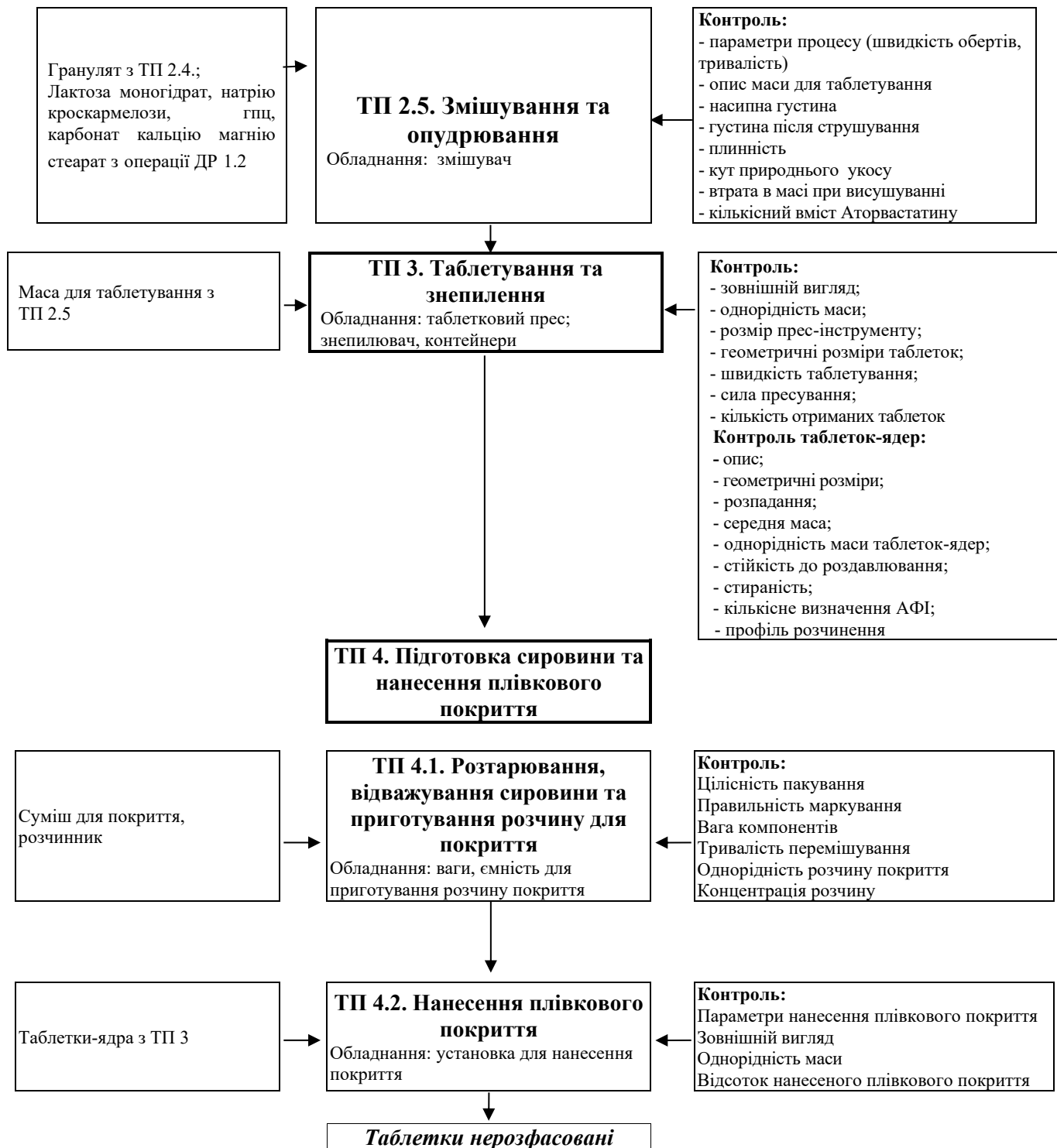
Композиція

№ п/п	Технологічний показник	Значення
1	Температура сушіння	40 -60 ⁰ C
2	Опудрюючі компоненти	MgSt та MgSt + кроскармелоза

3.6. Блок схема технологічного процесу виробництва

ЛЗ АТОРВАСТАТИН, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг





Висновки до розділу 3

На основі аналізу даних літературного та патентного пошуку, та первинного аналізу ризиків, проведеного за новим підходом, розроблені проекти складу та проектна технологія виробництва генеричного ЛЗ АТОРВАСТАТИН, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг. Огляд літератури показав основні аспекти перспективних технологій одержання високорозчинних АФІ на гідрофільних носіях. Встановлено, що такий метод одержання як грануляція розплаву може успішно використовуватися для підвищення розчинності АФІ II та IV класу БСК, без використання розчинників та з меншим ризиком деградації АФІ аторвастатину кальцію порівняно з методом вологої грануляції.

2. У результаті експериментальних досліджень встановлено, що розчинність

ТДС була значно збільшена порівняно з чистим АФІ та сумішшю (АФІ + макрогол 6000). Під час визначення ступеня вивільнення АФІ було виявлено помітне його збільшення, що свідчить про те, що ТДС із гідрофільним носієм є кращою альтернативою традиційній композиції АФІ.

3. Під час дослідження стабільності експериментальних зразків було встановлено, що виготовлена ТДС була стабільною, змін у деградації аторвастатину під час виконання досліджень не спостерігали.

4. Сформовано якісний та кількісний склад генеричного ЛЗ АТОРВАСТАТИН, таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг. Створений проєкт технологічного процесу виготовлення генеричного ЛЗ та оцінено аналіз ризиків критичних точок процесу.

Загальні висновки

У межах виконаної роботи проведено комплексне дослідження, спрямоване на розробку технології виготовлення генеричного лікарського засобу на основі аторвастатину з урахуванням сучасних підходів до покращення біодоступності важкорозчинних препаратів. Отримані результати підтверджують доцільність використання інноваційних технологій та оптимізації складу препарату для забезпечення його ефективності, стабільності та відповідності вимогам біоеквівалентності.

1. Проведено детальний аналіз фармакологічних властивостей аторвастатину, його механізму дії та фармакокінетичних характеристик. Встановлено, що основною проблемою при розробці лікарських засобів на його основі є низька водорозчинність, яка обмежує швидкість всмоктування та терапевтичну ефективність.
2. Оглянуто сучасні методи підвищення біодоступності важкорозчинних лікарських засобів, серед яких виділено перспективні підходи, зокрема використання солеутворення, мікронізації, твердих дисперсій та інших інноваційних технологій, що сприяють підвищенню розчинності та швидкості вивільнення активної речовини.
3. В експериментальній частині роботи розроблено склад і технологічний процес виготовлення генеричного препарату аторвастатину. Підібрано оптимальні допоміжні речовини, що забезпечують необхідні фармацевтичні характеристики, зокрема стабільність, розчинність та відповідність вимогам якості.
4. Проведені випробування підтвердили відповідність розробленого препарату критеріям біоеквівалентності з референтним засобом, що свідчить про його терапевтичну ефективність і безпечність.

Результати роботи мають важливе практичне значення для фармацевтичної галузі, зокрема для промислової фармації, оскільки дозволяють удосконалити технології виробництва генеричних лікарських засобів з покращеними властивостями. Використання напрацьованих підходів сприятиме підвищенню доступності якісних лікарських засобів для широких верств населення та розвитку вітчизняного фармацевтичного виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. "Державний реєстр лікарських засобів України" Інформаційний фонд <http://www.drlz.com.ua/>
2. Mach F., Baigent C., Catapano A. L. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // Eur. Heart J. – 2020. – V. 41, N 1. – P. 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
3. Aldosari B. N., Almurshedi A. S., Alfagih I. M. et al. Formulation of Gelucire®-Based Solid Dispersions of Atorvastatin Calcium: In Vitro Dissolution and In Vivo Bioavailability Study // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2021. – V. 22. – P. 161. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02019-5>
4. Alshehri S., Imam S. S., Hussain A. et al. 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. – 2020. – V. 27, N 1. – P. 1625–1643. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1846638>
5. Bhalani D. V., Nutan B., Kumar A., Singh Chandel A. K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics // Biomedicines. – 2022. – V. 10, N 9. – P. 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>
6. Slamova M., Skolakova T., Skolakova A. et al. Preparation of solid dispersions with respect to the dissolution rate of active substance // J. Drug Delivery Sci. Technol. – 2020. – V. 56. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101518>
7. Ohara T., Kitamura S., Kitagawa T., Terada K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose // Int. J. Pharm. – 2005. – V. 302, N 1–2. – P. 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.06.019>

8. Srinarong P., Waard H., Frijlink H. W., Hinrichs W. L. Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production process as starting point for formulation considerations // *Expert Opin Drug Deliv.* – 2011. – V. 8, N 9. – P. 1121–1140. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.598147>
9. Лісовий В. М., Лижнюк В. В., Костюк В. Г. та ін. Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами // *Технології та інжиніринг.* – 2023. – № 3 (14). С. 26–35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>
10. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Застосування полімерів у технології лікарських плівок / 36. наук. праць співр. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2013. – Вип. 22, Кн. 4. – С. 369–376. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2013_22%284%29__57
11. Huang Y., Dai W. G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2014. – V. 4, N 1. – P. 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>
12. Choi M. J., Woo M. R., Choi H. G., Jin S. G. Effects of Polymers on the Drug Solubility and Dissolution Enhancement of Poorly Water-Soluble Rivaroxaban // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 23, N 16. – P. 9491. <https://doi.org/10.3390/ijms23169491>
13. Frank D. S., Matzger A. J. Probing the interplay between amorphous solid dispersion stability and polymer functionality // *Mol. Pharm.* – 2018. – V. 15. – P. 2714–2720. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00219>
14. Passerini N., Calogera G., Albertini B., Rodriguez L. Melt granulation of pharmaceutical powders: a comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes // *Int. J. Pharm.* – 2010. – V. 391. – P. 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.03.013>
15. Tran P., Pyo Y. C., Kim D. H. et al. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-

- Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs // *Pharmaceutics*. – 2019. – V. 11, N 3. – P. 132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>
16. Kaushik R., Budhwar V., Kaushik D. An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion // *Recent Pat Drug Deliv Formul.* – 2020. – V. 14, N 1. – P. 63–74. <https://doi.org/10.2174/1872211314666200117094406>
 17. Tekade A. R., Yadav J. N. A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs // *Adv. Pharmac. Bull.* – 2020 – V. 10, N 3. – P. 359–369. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>
 18. Sukanya M., Kishore V. S. Design and development of solid dispersions of simvastatin for enhancing the solubility // *Am. J. Pharm. Tech. Res.* – 2012 – V. 2, N 4. – P. 733–740.
 19. Arunkumar N., Deecaraman M., Rani C. et al. Preparation and solid state characterization of atorvastatin nanosuspension for enhanced solubility and dissolution // *Int. J. Pharm. Tech. Res.* – 2009. – V. 1. – P. 1725–1730.
 20. Narasaiah V. L., Reddy B. K., Kumar M. R. et al. Improved dissolution rate of atorvastatin calcium using solid dispersion with PEG 4000 // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2010. – V. 2. – P. 304–311.
 21. Záhonyi P., Fekete D., Szabó E. et al. Integrated continuous melt granulation-based powder-totablet line: Process investigation and scale-up on the same equipment // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2023. – V. 189. – P. 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.06.005>
 22. Grymonpré W., Verstraete G., Vanhoorne V. et al. Downstream processing from melt granulation
 23. towards tablets: In-depth analysis of a continuous twin-screw melt granulation process using polymeric binders // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2018. – V. 124. – P. 43–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.12.005>

24. Vo C. L., Park C., Lee B. J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2013. – V. 85, 3 Pt B. – P. 799–813.
25. Choudhary A., Rana A. C., Aggarwal G. et al. Development and characterization of an atorvastatin solid dispersion formulation using skimmed milk for improved oral bioavailability // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2012. – V. 2. – P. 421–428. Atorvastatin Calcium Monograph for Professionals". *Drugs.com*. AHFS. Retrieved 23 December 2018.
26. Lipitor prescribing information". Pfizer. April 2019. Retrieved 29 October 2019.
27. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atorvastatin-calcium>
28. <https://www.rxlist.com/lipitor-drug.htm>
29. US005686104A - STABLE ORAL C-981 FORMULATION
30. US005273995A - 54) R-(R'R")-2-(4-FLUOROPHENYL)-g,6-DIHYDROXY-5-(1-METHYLETHYL-3-PHENYL-4-(PHENYLAMINO) CARBONYL- - 1H-PYRROLE-1-HEPTANOIC ACID
31. WO 2008/039894 A2 - ATORVASTATIN PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
32. US20090196932 - PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF ATORVASTATIN
33. US20110064816 - ATORVASTATIN COMPOSITIONS
34. US20040247673 - PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF ATORVASTATIN
35. https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/atorvastatinalcium-tabs-rb-notice-20191122.pdf
36. European Pharmacopoeia 8.0

37. Jie Jack Li; Douglas S. Johnson; Drago R. Sliskovic; Bruce D. Roth (2004). "Chapter 9. Atorvastatin Calcium (Lipitor)". Contemporary Drug Synthesis. John Wiley & Sons, Inc.
38. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. (November 2016). "Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association". Circulation. 134 (21): e468–e495.
39. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. (April 2003). "Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial". Lancet. 361 (9364): 1149–58.
40. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. — 600 с. ISBN 978-966-97390-5-6
41. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фарм. закладу / Є. В. Гладух, О. А. Рубан., І. В. Сайко та ін. Х. : НФау : Оригінал, 2016. —632 с.
42. Державна Фармакопея України: в 3 томах. 2-е вид. Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. Т. 1. 1128 с.
43. Державна Фармакопея України. 2-е вид. Доповнення 5. Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2021. 424 с.

44. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019.
45. The British Pharmacopoeia. 13th ed. London: The Stationery Office, 2016.
46. Farmakopea Polska wydanie XII suplement 2021.
47. The Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. Tokio, 2016. 2618 p.
48. The United States Pharmacopoeia. 36th ed. NF 31, 2013. 5230 p.
49. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICHQ9): Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.2:2011 [затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.10.2011 р. № 634]. – К.:МОЗ України, 2012.
50. Лебединець, В. О., Коваленко, С. М., Лебединець, В. А., & Коваленко, С. Н. (2011). Оцінювання, аналізування та управління ризиками для якості на фармацевтичному підприємстві.
51. Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn, M.E. (2009) Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition, Pharmaceutical Press, p. 888 .
52. Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., & Goldfarb, D. J. (2020). *Handbook of pharmaceutical excipients* (9th ed.). London: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists Association. P. 1262.
53. Tutunji, L. The Interchangeability of innovator and generic drugs.
54. MOJ Bioequivalence & Bioavailability. 2017, 3 (1), 1– 2.
DOI:10.15406/mojbb.2017.03.00022.
55. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book), 43rd ed. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2023.
56. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability; WHO Technical Report Series, No. 1003, Annex 6; World Health Organization, 2017.

57. ASEAN Guideline for The Conduct of Bioequivalence Studies. Association of Southeast Asian Nations, ASEAN Secretariat, 2015.
58. Zaborenko, N.; Shi, Z.; Corredor, C. C.; Smith-Goettler, B. M.; Zhang, L.; Hermans, A.; Neu, C. M.; Alam, M. A.; Cohen, M. J.; Lu, X.; Xiong, L.; Zacour, B. M. First-principles and empirical approaches to predicting in vitro dissolution for pharmaceutical formulation and process development and for product release testing. *AAPS J.* 2019, 21 (3), 32. DOI: 10.1208/s12248-019-0297-y.
59. Alvarado, A. T.; Muñoz, A. M.; Miyasato, J. M.; Alvarado, E. A.; Loja, B.; Villanueva, L.; Pineda, M.; Bendejú, M.; Palomino-Jhong, J. J.; García, J. A. In vitro therapeutic equivalence of two multisource (generic) formulations of sodium phenytoin (100 mg) available in Peru. *Dissolut. Technol.* 2020, 27 (4), 33–40. DOI: 10.14227/DT270420P33.
60. Chumpitaz-Cerrate, V.; Moreno-Exebio, L.; Ruiz-Ramirez, E.; Franco-Quino, C.; Flores-Rodríguez, M.; Chávez-Rimache, L. Therapeutic Equivalence Evaluated Through In Vitro Studies of Multi-Source Drugs: A Moxifloxacin Case Study in Lima, Peru. *Dissolut. Technol.* 2022, 29 (1), GC1–GC9. DOI: 10.14227/DT290122PGC1.
62. Ruiz-Picazo, A.; Colón-Useche, S.; Perez-Amorós, B.; González-Álvarez, M.; Molina-Martínez, I.; González-Álvarez, I.; García-Arieta, A.; Bermejo, M. Investigation to explain bioequivalence failure in pravastatin immediate-release products. *Pharmaceutics* 2019, 11 (12), 663. DOI: 10.3390/pharmaceutics11120663.
64. Adam, D. R.; Al Rayes, N.; Fatoum, R.; Arafeh, G.; Adam, T. R.; Kola-Mustapha, A. Comparative evaluation of amlodipine besylate generic tablet and capsule brands in Riyadh, Saudi Arabia. *Dissolut. Technol.* 2022, 29 (4), GC9–GC21. DOI: 14227/DT290422PGC2.

65. Alwadi, A. Y.; Arafeh, G. M.; Almeshles, M. S.; Maswadeh, H. M.; Salman, I. M.; Ameer, O. Z. Comparative analysis of commercially available acetaminophen tablets in Saudi Arabia. *Dissolut. Technol.* 2022, 29 (3), GC1–GC12. DOI: 14227/DT290322PGC2
66. Kawabata Y., Wada K., Nakatani M., Yamada S., Onoue S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *Int. J. Pharm.* 2011;420:1–10. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.08.032.
67. Hu J., Johnston K.P., Williams R.O., 3rd Nanoparticle engineering processes for enhancing the dissolution rates of poorly water soluble drugs. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2004;30:233–245. doi: 10.1081/DDC-120030422.
68. Costa P., Sousa Lobo J.M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001;13:123–133. doi: 10.1016/S0928-0987(01)00095-1.
69. Ting J.M., Porter III W.W., Mecca J.M., Bates F.S., Reineke T.M. Advances in polymer design for enhancing oral drug solubility and delivery. *Bioconjug. Chem.* 2018;29:939–952. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.7b00646.
70. Li J., Patel D., Wang G. Use of Spray-Dried Dispersions in Early Pharmaceutical Development: Theoretical and Practical Challenges. *AAPS J.* 2017;19:321–333. doi: 10.1208/s12248-016-0017-9.
71. Vialpando M, Albertini B, Passerini N, Bergers D, Rombaut P, Martens JA. et al. Agglomeration of mesoporous silica by melt and steam granulation Part I: a comparison between disordered and ordered mesoporous silica. *J Pharm Sci.* 2013;102:3966–77. doi: 10.1002/jps.23700.
72. Vialpando M, Albertini B, Passerini N, Vander Heyden Y, Rombaut P, Martens JA. et al. Agglomeration of mesoporous silica by melt and steam granulation part II: screening of steam granulation process variables using a factorial design. *J Pharm Sci.* 2013;102:3978–86. doi: 10.1002/jps.23699.

73. Maejima T, Kubo M, Osawa T, Nakajima K, Kobayashi M. Application of tumbling melt granulation (TMG) method to prepare controlled-release fine granules. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1998;46:534–6. doi: 10.1248/cpb.46.534.
74. Abberger T. Influence of binder properties, method of addition, powder type and operating conditions on fluid-bed melt granulation and resulting tablet properties. *Pharmazie*. 2001;56:949–52.
75. Passerini N, Calogera G, Albertini B, Rodriguez L. Melt granulation of pharmaceutical powders: a comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes. *Int J Pharm*. 2010;391:177–86. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.03.013.
76. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01076>
77. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atorvastatin>

ДОДАТОК А





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ



СЕРТИФІКАТ

учасника

№231

Цим засвідчується, що

Голодюк О. П.

брав(ла) участь у роботі IV Міжнародної
науково-практичної інтернет-конференції

**«ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ
СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ»**

(тривалість - 8 год)

22 березня 2024 р., м. Харків, Україна



В.о. ректора НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Проректор з НПр,
д. фарм. н., проф.

Завідувачка кафедри
біотехнології НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

Наталя ХОХЛЕНКОВА

ДОДАТОК Б

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

УДК 616.12:615.012:001.891

DOI: 10.32352/0367-3057.4.24.05

О. М. РОІК (<https://orcid.org/0000-0002-5988-6577>), канд. фарм. наук,

О. П. ГОЛОДЮК

*Київський національний університет технологій та дизайну***ТЕХНОЛОГІЯ ОДЕРЖАННЯ ВИСОКОРОЗЧИННОЇ ДИСПЕРСІЇ
АТОРВАСТАТИНУ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ**

Ключові слова: розчинність, аторвастатин кальцію, тверда дисперсна система, розчинення, активний фармацевтичний інгредієнт, біофармацевтична система класифікації, допоміжні речовини

АНОТАЦІЯ

Технологія утворення твердих дисперсних систем представляє собою технологічний підхід, що дає змогу досягти підвищення швидкості вивільнення та біодоступності погано розчинних активних фармацевтичних інгредієнтів II та IV класу біофармацевтичної системи класифікації. Аторвастатин кальцію є препаратом П/TV-го класу за цією системою класифікації, який проявляє низьку біодоступність через недостатнє розчинення.

Мета роботи – здійснити літературний та патентний пошук перспективних технологій одержання високорозчинних твердих дисперсних систем для ефективного використання з метою підвищення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів II та IV класу за біофармацевтичною системою класифікації, запропонувати методи одержання високорозчинних твердих дисперсних систем на основі гідрофільних носіїв у поєднанні з активним фармацевтичним інгредієнтом аторвастатином кальцію.

Для інформаційного пошуку використано контент-аналіз, систематизація та узагальнення даних. Об'єктами досліджень були аторвастатин кальцію, макрогол (поліетилентгліколь 4000 у вигляді дрібнодисперсного порошку). Для значного підвищення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів II та IV класу за біофармацевтичною системою класифікації використовували методи термогрануляції/грануляції розплаву у високошвидкісному змішувачі-грануляторі з великим зусиллям зсуву, який оснащений сорочкою нагріву.

Проаналізовано основні аспекти перспективних методів одержання високорозчинних твердих дисперсних систем на основі гідрофільних носіїв у поєднанні з активним фармацевтичним інгредієнтом аторвастатином кальцію. Встановлено, що термогрануляція/грануляція розплаву може успішно використовуватися для підвищення його розчинності з гідрофільним носієм з температурою плавлення 40–60 °C. У разі використання цього методу, підвищення розчинності досліджуваного активного фармацевтичного інгредієнта відбувається за рахунок формування у високошвидкісному змішувачі-грануляторі з великим зусиллям зсуву у поєднанні з сорочкою нагріву високорозчинної дисперсії, що складається з гідрофільного носія та частинок аторвастатину кальцію і допоміжних речовин, що, в свою чергу, зменшує ризик деградації аторвастатину кальцію порівняно з методом вологої грануляції. Такий метод дає змогу одержати, залежно від фізичних характеристик гідрофільних носіїв, лікарську форму з підвищеним рівнем розчинення, а також збільшити термін придатності лікарського засобу.

Отже, використання методу термогрануляції/грануляції розплаву, а саме технологія відцентрового формування високорозчинної дисперсії на основі гідрофільного носія з частинками активного фармацевтичного інгредієнта та допоміжними речовинами, може стати основою розроблення новітніх лікарських форм, що, в свою чергу, призведе до підвищення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів II та IV класу за біофармацевтичною системою класифікації. Такі методи одержання можуть бути перспективними, інноваційними та економічно доцільними для розроблення сучасних вітчизняних лікарських засобів.

© О. М. Роїк, О. П. Голодюк, 2024

O. M. ROIK (<https://orcid.org/0000-0002-5988-6577>),

O. P. HOLODIUK

Kyiv National University of Technologies and Design

TECHNOLOGY FOR OBTAINING A HIGHLY SOLUBLE DISPERSION OF ATORVASTATIN TO INCREASE BIOAVAILABILITY

Key words: solubility, atorvastatin calcium, solid dispersed system, dissolution, active pharmaceutical ingredient, biopharmaceutical classification system, excipients

ABSTRACT

The technology of formation of solid dispersed systems (SDS) is a technological approach that allows to increase the rate of release and bioavailability of poorly soluble active pharmaceutical ingredients (APIs) that belong to class II and IV of the biopharmaceutical classification system (BCS). Atorvastatin calcium is a class II/IV drug according to BCS, which exhibits low bioavailability due to insufficient dissolution.

The aim of the work was to conduct a literature and patent search for promising technologies for obtaining highly soluble SDS for effective use in order to increase the solubility of class II and IV APIs, and to propose methods for obtaining highly soluble SDS based on hydrophilic carriers in combination with the API atorvastatin calcium.

The objects of research were atorvastatin calcium (API), macrogol (polyethylene glycol 4000, in the form of a finely dispersed powder). To significantly increase the solubility of Class II and IV APIs, thermogranulation/melt granulation methods were used in a high-speed mixer-granulator with a high shear force, equipped with a heating jacket.

The main aspects of promising methods of obtaining highly soluble solid dispersion systems based on hydrophilic carriers in combination with the API atorvastatin calcium have been analyzed. It has been established that thermogranulation/melt granulation can be successfully used to increase the solubility of APIs with a hydrophilic carrier with a melting point of 40–60 °C. When using this method, API solubility is increased due to the formation of a highly soluble dispersion in a high-speed mixer-granulator with a high shear force in combination with a heating jacket, consisting of a hydrophilic carrier and calcium atorvastatin particles and excipients, which, in turn, reduces the risk of degradation of atorvastatin calcium in comparison with wet granulation method. This method makes it possible to obtain, depending on the physical characteristics of hydrophilic carriers, a dosage form with an increased level of dissolution, as well as to increase the shelf life of the medicinal product.

It has been established that the use of the thermogranulation/melt granulation method, namely, the technology of centrifugal formation of a highly soluble dispersion based on a hydrophilic carrier with API particles and excipients can become the basis for the development of novel dosage forms, which in turn will lead to an increase in the solubility of class II and IV APIs. Such methods of obtaining can be promising, innovative and economically feasible for the development of modern domestic medicinal products.

Вступ

Гіперліпідемія є відомим модифікуючим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Сучасні дані свідчать, що зниження рівня холестерину за допомогою статинотерапії є ефективною стратегією як для первинної, так і вторинної профілактики ССЗ [1].

Аторвастатин кальцію є найвживанішим препаратом серед групи статинів для лікування гіперліпідемії, який використовують для лікування помірної та важкої гіперхолестеринемії. Аторвастатин кальцію знижує рівень холестерину (ліпопротеїнів низької щільності) і тригліцеридів за підвищення рівня «хорошого» холестерину (ліпопротеїнів високої щільності).

Незважаючи на статус аторвастатину як одного з найзатребуваніших статинів, які використовують для профілактики первинних і вторинних серцево-судинних захворювань, його обмежене пероральне всмоктування зменшує його повну терапевтичну ефективність. Субстанція аторвастатину є погано розчинним у воді препаратом, який демонструє низьку біодоступність за перорального прийому [2]. Тому, існує необхідність у розробленні твердих дисперсних систем доставки зі застосуванням певних технологічних прийомів, що призводять до підвищення розчинності та пероральної біодоступності.

Тверді дисперсні системи (ТДС) представляють собою іммобілізовані системи доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які одержують шляхом сплавлення або розчинення їх у твердій полімерній матриці. У таких системах АФІ перебувають в дисперсному стані, який сприяє суттєвому підвищенню швидкості її розчинення.

Технологія створення ТДС представляє собою технологічний підхід, що дає змогу досягти підвищення швидкості вивільнення та біодоступності погано розчинних АФІ II та IV класу біофармацевтичної системи класифікації (БСК) [3, 4, 5].

В основі підвищення швидкості розчинення АФІ за допомогою технології утворення твердих дисперсних систем лежать такі фактори: розмір частинок, пористість, змочуваність та розчинність.

Для утворення ТДС важливим є вибір гідрофільного носія, функціональний потенціал якого визначається такими характеристиками: розчинність у полярних і неполярних розчинниках, розподіл за молекулярною масою, структура бічних ланцюгів, біосумісність та здатність до біодеградації [6].

Взаємодія АФІ з полімерним носієм є фундаментальною для розуміння найважливіших питань, які виникають при створенні твердої дисперсії, а саме: співвідношення АФІ та носія, сумісність компонентів, стабільність системи та швидкість її розчинення [7, 8, 9].

Так, поверхнево-активні речовини (ПАР) широко використовують для додаткового підвищення розчинності лікарського засобу [10]. Як носіїв для виготовлення ТДС найчастіше застосовують такі полімерні сполуки: полівінілпіролідон (ПВП), поліетиленгліколь (ПЕГ) та полівініловий спирт (ПВС) [11, 2]. Застосування саме цих полімерів для утворення ТДС зумовлено їхніми фізико-хімічними та термохімічними характеристиками, а саме: низькою температурою плавлення, низькою токсичністю та широкою лікарською сумісністю [12]. Композиції твердих дисперсних систем, окрім полімерних носіїв, також можуть містити додаткові допоміжні речовини.

Наразі відомо про існування великої кількості способів утворення твердих дисперсних систем [13, 14, 15], серед яких найпоширенішими є методи випаровування розчинника, екструзія гарячого розплаву, сушіння розпиленням, термогрануляція/грануляція розплаву. Проте, щороку з'являються все більш нові та сучасні технології приготування твердих дисперсій, які мають великий потен-

ціал для збільшення розчинності нерозчинних АФІ з кращою фізичною стабільністю утворених ТДС.

До однієї із таких стратегій належить технологія виготовлення твердих дисперсій на основі гідрофільних носіїв методом відцентрового формування, яка представляє собою альтернативний метод для одержання твердих дисперсних систем.

Завданням нашої роботи стало виконання літературного та патентного пошуку перспективних технологій одержання високорозчинних ТДС для ефективного використання з метою підвищення розчинності АФІ II та IV класу за БСК. Такі технології дають можливість одержати, залежно від фізичних характеристик гідрофільних носіїв, стабільну ТДС та збільшити термін придатності лікарського засобу.

Матеріали та методи дослідження

Для інформаційного пошуку використано контент-аналіз, систематизація та узагальнення даних.

Для експериментальної частини як об'єкти досліджень використовували аторвастатин кальцію (АФІ), макрогол 6000 (у вигляді дрібнодисперсного порошку), целюлозу мікрокристалічну, лактози моногідрат. Для значного підвищення розчинності АФІ II та IV класу за БСК використовували методи термогрануляції/грануляції розплаву у високошвидкісному змішувачі-грануляторі з великим зусиллям зсуву, який оснащений сорочкою нагріву Rotolab виробництва компанії Zanchetta (Romaco Group), Італія. Дослідження розчинення здійснювали на тестері для розчинення ERWEKA, серія DT 128 light, країна Німеччина, використовуючи 8-позиційний апарат USP типу II із лопатями, у фосфатному буфері pH 6,8 за температури $37 \pm 0,5$ °C.

Результати дослідження та обговорення

Перед початком експериментальних досліджень було виконано огляд літератури щодо пошуку перспективних технологій одержання високорозчинних ТДС для ефективного використання з метою підвищення розчинності АФІ II та IV класу за БСК.

Згідно з даними літератури, грануляція розплаву або термопластична грануляція – це метод виготовлення твердої лікарської форми, який має уніфікований підхід для переходу твердої фази у рідку, які плавляться або розм'якшуються за відносно низької температури (40–60 °C) з утворенням ТДС із подальшим внесенням допоміжних речовин та охолодженням [16].

Для приготування ТДС передбачається звичайний метод плавлення. Суть методу зводиться до нагрівання макро голу до розплавленого стану при 55–60 °C та подальшого додавання до цієї маси відваженої кількості АФІ за безперервного перемішування до повного розчинення [17, 18, 19].

Охолодження агломерованого порошку та наступне затвердіння розплавленої або розм'якшеної зв'язуючої речовини завершує процес гранулювання [20, 21]. Схематичне зображення процесу гранулювання з розплаву наведено на рис. 1.

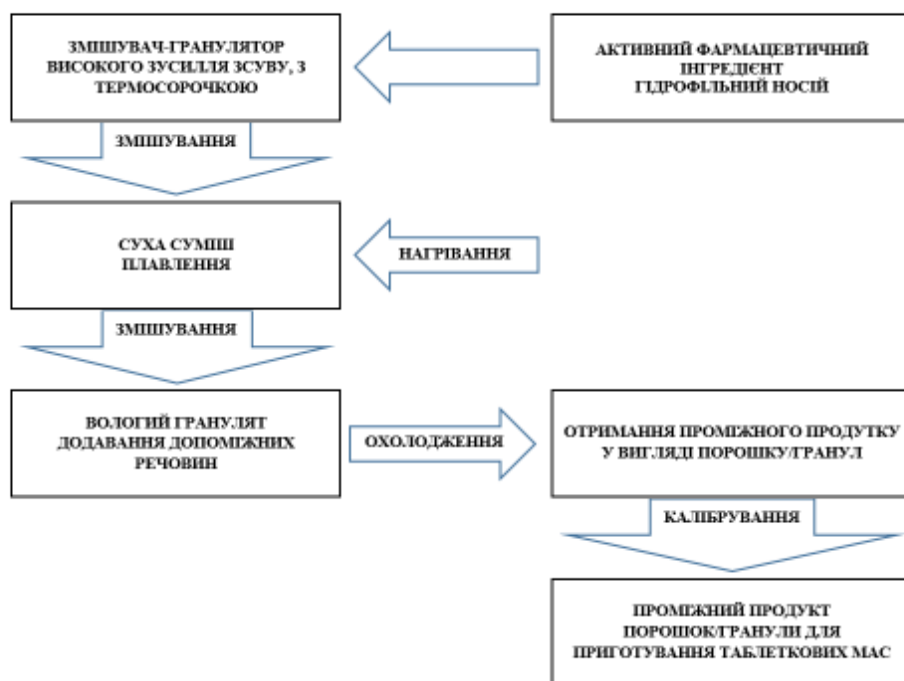


Рис. 1. Схема грануляції розплаву або термопластичної грануляції

Дослідження розчинності

Під час проведення літературного пошуку ми звернули увагу на дослідження вчених, які вивчали розчинність фізичних сумішей АФІ з макроголом різних типів із різною молекулярною масою [17, 18, 19].

Тому, після інформаційного пошуку було виконано низку експериментальних досліджень. Так, на першому етапі досліджень вивчали розчинність АФІ у воді, а саме чистої АФІ аторвастатину, суміші (АФІ аторвастатину та макрогону 6000) та твердої дисперсії (АФІ аторвастатину, макрогону 6000).

Так, на рис. 2 подано результати дослідження розчинності АФІ аторвастатину у воді.

Згідно з результатами досліджень встановлено, що розчинність чистої АФІ у воді становила 22,1 мг/мл, розчинність суміші (АФІ + макрогол 6000) у воді становила 60,3 мг/мл. Розчинність твердої дисперсії у воді (АФІ + макрогол 6000) становила 83,5 мг/мл. Одержані результати вказують на те, що розчинність АФІ в твердій дисперсії з використанням макрогону 6000 була вищою по-

рівняно з чистим АФІ та з простою сумішшю компонентів (АФІ + макрогол 6000) [21].

Отже, на основі одержаних результатів було обрано метод виготовлення твердої дисперсії, заснований на грануляції розплаву з наступним додаванням компонентів, які дають змогу покращити розчинність АФІ.

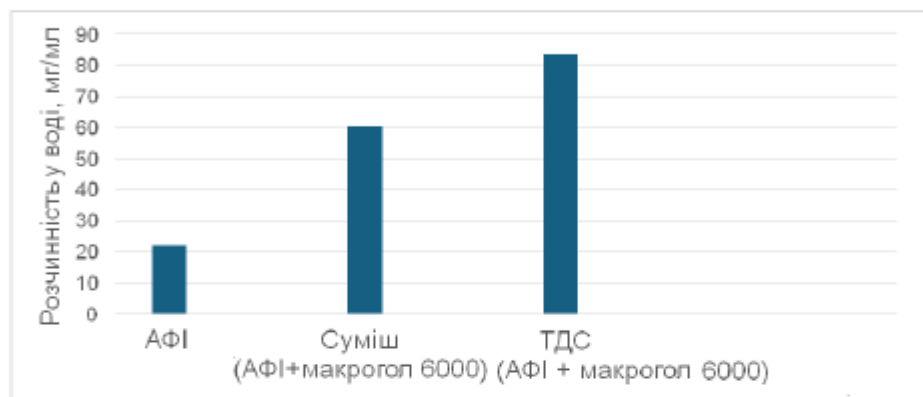


Рис 2. Дослідження розчинності АФІ аторвастатину у воді

Обраний технологічний процес одержання включає такі операції:

- завантаження гідрофільного носія макро голу (у вигляді дрібнодисперсного порошку);
- плавлення;
- додавання АФІ за безперервного перемішування, додавання допоміжних речовин – мікрокристалічної целюлози, лактози моногідрату.

На другому етапі досліджень розробили експериментальні зразки технологічного процесу у високошвидкісному змішувачі-грануляторі з великим зусиллям зсуву при заданих параметрах: операція «змішування» – швидкість імPELLера 30 об/хв, температура продукту 40–60 °С, час експозиції 40 хв. До одержаної дисперсії по чергово додавали допоміжні речовини та ретельно перемішували при заданих параметрах процесу. Одержану суміш охолоджували. Готовий напівпродукт має виражену сферичну морфологію та відмінну текучість.

Завершальним етапом роботи було дослідження розчинності, розчинення та стабільності одержаної ТДС. На рис. 3 подано результати порівняння розчинності чистої АФІ у фосфатному буферному розчині (рН 6,8), та у формі твердої дисперсії, приготованої з використанням гідрофільного носія, в фосфатному буферному розчині (рН 6,8). Встановлено, що розчинність чистої АФІ становить 51,0 мг/мл, розчинність АФІ у формі твердої дисперсії, приготованої з використанням гідрофільного носія, становить 95,0 мг/мл відповідно.

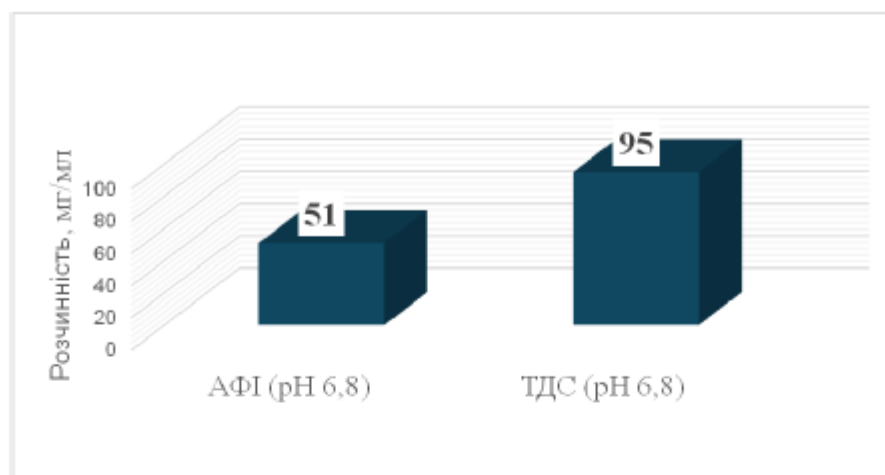


Рис 3. Дослідження розчинності АФІ в чистому вигляді та у формі твердої дисперсії

Отже, розчинність АФІ у вигляді твердої дисперсії з використанням гідрофільного носія та допоміжних речовин була вищою порівняно з чистим АФІ. Використаний метод одержання ТДС – грануляція розплаву в змішувачі-грануляторі з великим зусиллям зсуву, повною мірою задовольняє умови та параметри проведення технологічного процесу.

Дослідження розчинення in vitro

Швидкість розчинення одержаної суміші у формі таблеток визначали у фосфатному буфері рН 6,8 при $37 \pm 0,5$ °С, використовуючи 8-позиційний апарат USP типу II з лопатями [22]. Дослідження ступеня вивільнення АФІ аторвастатину (у чистому вигляді) та ТДС наведено на рис. 4.

Швидкість розчинення значно зростала за співвідношення АФІ:макрогол 1:3. Середній ступінь вивільнення АФІ з ТДС (АФІ + макрогол 6000) за 45 хв становив 99,4% порівняно з чистим АФІ.

Результати підтверджують коректність вибору методу одержання твердої дисперсії, заснованого на грануляції розплаву з наступним додаванням компонентів, які дають змогу покращити розчинність АФІ [23].

Дослідження стабільності

У розроблених експериментальних зразках ТДС у формі таблеток (після 6 місяців зберігання) визначали розчинність та вміст домішок і порівнювали одержані результати з вихідними даними. У результаті зробленого аналізу значних відхилень не виявлено, приготована ТДС є стабільною в умовах прискореного зберігання. Дані наведено в таблиці.

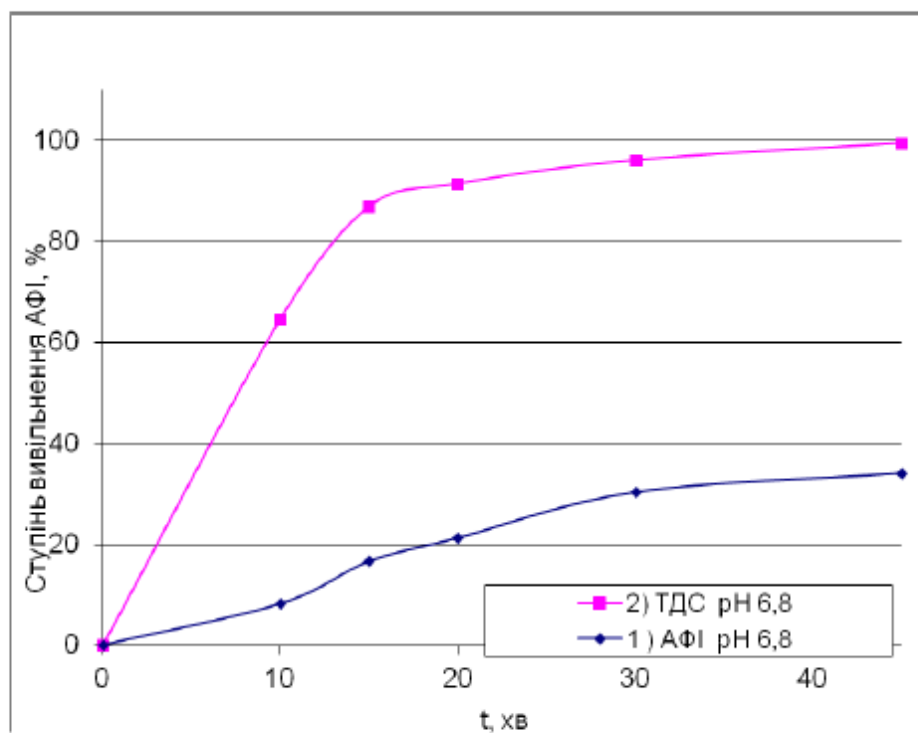


Рис. 4. Дослідження вивільнення аторвастатину *in vitro* у фосфатно-сольовому буферному розчині

Таблиця

Стабільність твердої дисперсії за температури 40 °С та 75% вологості

Показник	Специфікація	Результати (вихідні дані)	Результати (точка 6 місяців)
Розчинність, %	Не менше 85%	95,0	92,0–93,5
Домішки			
– А	Не більше 0,3%	0,0%	< 0,1%
– В	Не більше 0,3%	0,0%	< 0,1%
– С	Не більше 0,3%	< 0,1%	0,1%
– D	Не більше 0,3%	0,1%	0,1%
– Н	Не більше 0,3%	0,1%	0,1%
Будь-якої іншої домішки	Не більше 0,2%	< 0,1%	< 0,1%
Сума домішок	Не більше 1,5%	0,2%	0,4%

Примітка: $p < 0,05$.

Висновки

1. Огляд літератури показав основні аспекти перспективних технологій одержання високорозчинних АФІ на гідрофільних носіях. Встановлено, що такий метод одержання як грануляція розплаву може успішно використовуватися для підвищення розчинності АФІ II та IV класу БСК, без використання розчинників та з меншим ризиком деградації АФІ аторвастатину кальцію порівняно з методом вологої грануляції.

2. У результаті експериментальних досліджень встановлено, що розчинність ТДС була значно збільшена порівняно з чистим АФІ та сумішшю (АФІ + макрогол 6000). Під час визначення ступеня вивільнення АФІ було виявлено помітне його збільшення, що свідчить про те, що ТДС із гідрофільним носієм є кращою альтернативою традиційній композиції АФІ.

3. Під час дослідження стабільності експериментальних зразків було встановлено, що виготовлена ТДС була стабільною, змін у деградації аторвастатину під час виконання досліджень не спостерігали.

Список використаної літератури

1. Mach F., Baigent C., Catapano A. L. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur. Heart J.* – 2020. – V. 41, N 1. – P. 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
2. Aldosari B. N., Almurshedi A. S., Alfagih I. M. et al. Formulation of Gelucire®-Based Solid Dispersions of Atorvastatin Calcium: In Vitro Dissolution and In Vivo Bioavailability Study // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2021. – V. 22. – P. 161. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02019-5>
3. Alshelhi S., Imam S. S., Hussain A. et al. 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.* – 2020. – V. 27, N 1. – P. 1625–1643. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1846638>
4. Bhalani D. V., Nutan B., Kumar A., Singh Chandel A. K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics // *Biomedicines*. – 2022. – V. 10, N 9. – P. 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>
5. Slamova M., Skolakova T., Skolakova A. et al. Preparation of solid dispersions with respect to the dissolution rate of active substance // *J. Drug Delivery Sci. Technol.* – 2020. – V. 56. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101518>
6. Ohara T., Kitamura S., Kitagawa T., Terada K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose // *Int. J. Pharm.* – 2005. – V. 302, N 1–2. – P. 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.06.019>
7. Srinarong P., Waard H., Frijlink H. W., Hinrichs W. L. Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production process as starting point for formulation considerations // *Expert Opin Drug Deliv.* – 2011. – V. 8, N 9. – P. 1121–1140. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.598147>
8. Лісовий В. М., Лижнюк В. В., Костюк В. Г. та ін. Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами // *Технології та інженіринг*. – 2023. – № 3 (14). С. 26–35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>
9. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Застосування полімерів у технології лікарських плівок / 36. наук. праць співр. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2013. – Вип. 22, Кн. 4. – С. 369–376. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2013_22%284%29_57
10. Huang Y., Dai W. G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2014. – V. 4, N 1. – P. 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>
11. Choi M. J., Woo M. R., Choi H. G., Jin S. G. Effects of Polymers on the Drug Solubility and Dissolution Enhancement of Poorly Water-Soluble Rivaroxaban // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 23, N 16. – P. 9491. <https://doi.org/10.3390/ijms23169491>

12. Frank D. S., Matzger A. J. Probing the interplay between amorphous solid dispersion stability and polymer functionality // *Mol. Pharm.* – 2018. – V. 15. – P. 2714–2720. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00219>
13. Passerini N., Calogera G., Albertini B., Rodriguez L. Melt granulation of pharmaceutical powders: a comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes // *Int. J. Pharm.* – 2010. – V. 391. – P. 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.03.013>
14. Tran P., Pyo Y. C., Kim D. H. et al. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs // *Pharmaceutics*. – 2019. – V. 11, N 3. – P. 132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>
15. Kaushik R., Budhwar V., Kaushik D. An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion // *Recent Pat Drug Deliv Formul.* – 2020. – V. 14, N 1. – P. 63–74. <https://doi.org/10.2174/1872211314666200117094406>
16. Tekade A. R., Yadav J. N. A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs // *Adv. Pharmac. Bull.* – 2020. – V. 10, N 3. – P. 359–369. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>
17. Sukanya M., Kishore V. S. Design and development of solid dispersions of simvastatin for enhancing the solubility // *Am. J. Pharm. Tech. Res.* – 2012. – V. 2, N 4. – P. 733–740.
18. Arunkumar N., Deecaraman M., Rani C. et al. Preparation and solid state characterization of atorvastatin nanosuspension for enhanced solubility and dissolution // *Int. J. Pharm. Tech. Res.* – 2009. – V. 1. – P. 1725–1730.
19. Narasaiah V. L., Reddy B. K., Kumar M. R. et al. Improved dissolution rate of atorvastatin calcium using solid dispersion with PEG 4000 // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2010. – V. 2. – P. 304–311.
20. Záhonyi P., Fekete D., Szabó E. et al. Integrated continuous melt granulation-based powder-to-tablet line: Process investigation and scale-up on the same equipment // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2023. – V. 189. – P. 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.06.005>
21. Grymonpre W., Verstraete G., Vanhoorne V. et al. Downstream processing from melt granulation towards tablets: In-depth analysis of a continuous twin-screw melt granulation process using polymeric binders // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2018. – V. 124. – P. 43–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.12.005>
22. Vo C. L., Park C., Lee B. J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2013. – V. 85, 3 Pt B. – P. 799–813.
23. Choudhary A., Rana A. C., Aggarwal G. et al. Development and characterization of an atorvastatin solid dispersion formulation using skimmed milk for improved oral bioavailability // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2012. – V. 2. – P. 421–428.

References

1. Mach F., Baigent C., Catapano A. L. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur. Heart J.* – 2020. – V. 41, N 1. – P. 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
2. Aldosari B. N., Almurshedi A. S., Alfagih I. M. et al. Formulation of Gelucire®-Based Solid Dispersions of Atorvastatin Calcium: In Vitro Dissolution and In Vivo Bioavailability Study // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2021. – V. 22. – P. 161. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02019-5>
3. Alshehri S., Imam S. S., Hussain A. et al. 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.* – 2020. – V. 27, N 1. – P. 1625–1643. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1846638>
4. Bhalani D. V., Nutan B., Kumar A., Singh Chandel A. K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics // *Biomedicines*. – 2022. – V. 10, N 9. – P. 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>
5. Slamova M., Skolakova T., Skolakova A. et al. Preparation of solid dispersions with respect to the dissolution rate of active substance // *J. Drug Delivery Sci. Technol.* – 2020. – V. 56. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101518>
6. Ohara T., Kitamura S., Kitagawa T., Terada K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose // *Int. J. Pharm.* – 2005. – V. 302, N 1–2. – P. 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.06.019>

7. Srinarong P., Waard H., Frijlink H. W., Hinrichs W. L. Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production process as starting point for formulation considerations // *Expert Opin Drug Deliv.* – 2011. – V. 8, N 9. – P. 1121–1140. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.598147>
8. Lisovyi V. M., Lyzhniuk V. V., Kostyuk V. H. *ta in.* Tekhnologii otrymannia vysokorozchynnykh polimernykh kompozytsiynykh materialiv z aktyvnymy farmatsevtichnymy inhredientamy // Tekhnologii ta inzhynirynh. – 2023. – № 3 (14). S. 26–35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>
9. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Zastosuvannia polimeriv u tekhnologii likarskykh plivok / Zb. nauk. prats spivv. NMAPO imeni P. L. Shupyka. – K., 2013. – Vyp. 22, Kn. 4. – S. 369–376. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2013_22%284%29__57
10. Huang Y., Dai W. G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2014. – V. 4, N 1. – P. 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>
11. Choi M. J., Woo M. R., Choi H. G., Jin S. G. Effects of Polymers on the Drug Solubility and Dissolution Enhancement of Poorly Water-Soluble Rivaroxaban // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 23, N 16. – P. 9491. <https://doi.org/10.3390/ijms23169491>
12. Frank D. S., Matzger A. J. Probing the interplay between amorphous solid dispersion stability and polymer functionality // *Mol. Pharm.* – 2018. – V. 15. – P. 2714–2720. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00219>
13. Passerini N., Calogera G., Albertini B., Rodriguez L. Melt granulation of pharmaceutical powders: a comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes // *Int. J. Pharm.* – 2010. – V. 391. – P. 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.03.013>
14. Tran P., Pyo Y. C., Kim D. H. *et al.* Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs // *Pharmaceutics.* – 2019. – V. 11, N 3. – P. 132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>
15. Kaushik R., Budhwar V., Kaushik D. An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion // *Recent Pat Drug Deliv Formul.* – 2020. – V. 14, N 1. – P. 63–74. <https://doi.org/10.2174/1872211314666200117094406>
16. Tekade A. R., Yadav J. N. A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs // *Adv. Pharmac. Bull.* – 2020 – V. 10, N 3. – P. 359–369. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>
17. Sukanya M., Kishore V. S. Design and development of solid dispersions of simvastatin for enhancing the solubility // *Am. J. Pharm. Tech. Res.* – 2012 – V 2, N 4. – P. 733–740.
18. Arunkumar N., Deecaraman M., Rani C. *et al.* Preparation and solid state characterization of atorvastatin nanosuspension for enhanced solubility and dissolution // *Int. J. Pharm. Tech. Res.* – 2009. – V. 1. – P. 1725–1730.
19. Narasiah V. L., Reddy B. K., Kumar M. R. *et al.* Improved dissolution rate of atorvastatin calcium using solid dispersion with PEG 4000 // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2010. – V. 2. – P. 304–311.
20. Záhonyi P., Fekete D., Szabó E. *et al.* Integrated continuous melt granulation-based powder-to-tablet line: Process investigation and scale-up on the same equipment // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2023. – V. 189. – P. 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.06.005>
21. Grymonpré W., Verstraete G., Vanhoorne V. *et al.* Downstream processing from melt granulation towards tablets: In-depth analysis of a continuous twin-screw melt granulation process using polymeric binders // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2018. – V. 124. – P. 43–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.12.005>
22. Vo C. L., Park C., Lee B. J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2013. – V. 85, 3 Pt B. – P. 799–813.
23. Choudhary A., Rana A. C., Aggarwal G. *et al.* Development and characterization of an atorvastatin solid dispersion formulation using skimmed milk for improved oral bioavailability // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2012. – V. 2. – P. 421–428.

Надійшла до редакції 30 липня 2024 р.

Прийнято до друку 16 серпня 2024 р.

Електронна адреса для листування з авторами: alena_08@ukr.net

(Роїк О. М.)