

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА
ДИЗАЙНУ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Яременко Володимир Володимирович

УДК 678:615.012:66.0

ДИСЕРТАЦІЯ


РОЗРОБЛЕННЯ ПОЛІМЕРНОГО КОМПОЗИЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ З
АКТИВНИМ ФАРМАЦЕВТИЧНИМ ІНГРЕДІЄНТОМ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ
ДІЇ

Спеціальність 161 Хімічні технології та інженерія

Галузь знань 16 Хімічна та біоінженерія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

 В. В. Яременко

Науковий керівник Гой Андрій Михайлович, кандидат фармацевтичних наук,
доцент

АНОТАЦІЯ

Яременко В.В. Розроблення полімерного композиційного матеріалу з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 161 – Хімічні технології та інженерія. – Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, 2026.

Робота присвячена вирішенню актуальної науково-технічної задачі підвищення розчинності та біодоступності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) протизапальної дії шляхом створення полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем (ТДС). Актуальність теми зумовлена тим, що значна частка сучасних активних фармацевтичних інгредієнтів характеризується низькою розчинністю у воді, що обмежує їхню біофармацевтичну ефективність під час перорального застосування.

У роботі узагальнено сучасний стан досліджень у галузі створення полімерних композиційних матеріалів у формі ТДС та обґрунтовано доцільність використання полімерних матеріалів для підвищення розчинності та швидкості розчинення АФІ.

Досліджено основні групи методів отримання ТДС, зокрема методи, засновані на використанні розчинників, термічні, механохімічні та волокнуотворювальні. Визначено їхній вплив на фізико-хімічні властивості отриманих полімерних композитів.

Обґрунтовано вибір мефенамінової кислоти (МК) як модельного представника важкорозчинного АФІ, для якого процес всмоктування лімітується низькою швидкістю розчинення у воді та вираженими гідрофобними властивостями. МК характеризується добре вивченими фармакологічними властивостями та тривалим застосуванням у медичній практиці, що зумовлює доцільність її використання.

Об'єкт дослідження – процеси формування властивостей полімерних композиційних матеріалів з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії – мефенаміною кислотою – у формі твердих дисперсних систем із підвищеною розчинністю.

Предмет дослідження – технології полімерних композиційних матеріалів з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії – мефенаміною кислотою – у виробництві твердих дисперсних систем з підвищеною розчинністю.

Мета дисертаційної роботи – розроблення технології полімерних композиційних матеріалів із активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії мефенаміною кислотою у формі твердих дисперсних систем з підвищеною розчинністю.

Отримані в дослідженні наукові результати у сукупності дозволили розв'язати важливе науково-прикладне завдання: розроблення технології полімерного композиційного матеріалу у формі твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти фармацевтичного призначення, які характеризуються покращеною розчинністю та придатні для впровадження у виробничі цикли хіміко-фармацевтичних підприємств.

Вперше розроблено ТДС мефенамінової кислоти із застосуванням різних технологічних підходів, зокрема вологого гранулювання, спільного подрібнення, випаровування розчинника, розпилювального сушіння, відцентрового та електро- формування волокон.

Розроблено ТДС мефенамінової кислоти методом вологого гранулювання з використанням полімерних носіїв – гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) та полівінілпіролідону (ПВП), у поєднанні з манітолом як допоміжною речовиною та твіном-80 як поверхнево-активною речовиною. Встановлено, що у складі ТДС на основі ГПМЦ і манітолу розчинність АФІ у воді зростає у 9,46 раза порівняно з вихідною субстанцією, тоді як у системі із ПВП і твіном-80 – у 1,78 раза. Досліджено фармако-технологічні показники розроблених ТДС.

Встановлено, що зразки на основі ГПМЦ із додаванням манітолу характеризуються відмінною текучістю: значення індексу Карра становлять 6,97 та 6,00, а коефіцієнта Гауснера – 1,075 та 1,064, що значно перевищує показники чистої субстанції МК. Результатами мікроскопічного аналізу підтверджено формування полімерних композиційних матеріалів зі збільшенням розміру часток порівняно з вихідним АФІ (менше 5 мкм). Встановлено, що розмір часток для ТДС на основі ПВП із твіном-80 знаходиться в межах 50–100 мкм, тоді як для композицій на основі ГПМЦ із манітолом цей показник становить 100–400 мкм.

Розроблено ТДС МК методом спільного подрібнення. Сформовано 9 композицій із використанням різних комбінацій полімерних носіїв, поверхнево-активних речовин і допоміжних компонентів. Як полімерні носії застосовано гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ), ГПМЦ та ПВП; як поверхнево-активні речовини – цетилпіридинію хлорид (ЦПХ) і твін-80; допоміжною речовиною виступав манітол. Встановлено, що найбільше підвищення розчинності мефенамінової кислоти спостерігається для систем на основі ГПМЦ та ЦПХ – у 71,24 раза порівняно з вихідною субстанцією. Для систем на основі ГПЦ та манітолу підвищення розчинності АФІ становить 59,33 раза, тоді як для композицій із ПВП і твіном-80 – лише 4,86 раза.

Методом диференціальної скануючої калориметрії (DSC) доведено зміну фазового стану АФІ в отриманих полімерних композиційних матеріалах. Відсутність характерного ендотермічного піка плавлення кристалічної МК (232 °С) свідчить про повну аморфізацію субстанції або про її молекулярне диспергування в полімерній матриці. Методом FTIR-спектроскопії встановлено ознаки стабілізації аморфного стану шляхом формування міжмолекулярних водневих зв'язків. Трансформація валентних коливань N–H групи МК ($\sim 3300 \text{ см}^{-1}$) та їх перекриття широкою смугою поглинання O–H груп полімерів можуть вказувати на утворення стабільних H-асоціатів та включення АФІ у матрицю носія на молекулярному рівні.

Розроблено ТДС МК методом електроформування волокон із використанням ПВП різної молекулярної маси (К-25 та К-30). Встановлено помірне підвищення розчинності АФІ (у 4,58–5,10 разів порівняно з вихідною субстанцією). Результати DSC та FTIR підтвердили формування ТДС, зміну структурного стану мефенамінової кислоти та ознаки стабілізації системи за рахунок міжмолекулярних взаємодій.

Розроблено 9 композиційних ТДС мефенамінової кислоти із застосуванням методів відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння на основі математичного планування експерименту. Склад систем сформований з використанням різних комбінацій полімерних носіїв і поверхнево-активних речовин, зокрема ГПМЦ, ПВП К-12 та ГПЦ як полімерних носіїв, а також ЦПХ і твін-80 як поверхнево-активних речовин.

Встановлено, що метод відцентрового формування волокон забезпечує найвище підвищення розчинності – у 38,9 разів для систем на основі ГПМЦ без ПАР та у 25,2 разів для систем на основі ГПЦ з ЦПХ. Водночас методи випаровування розчинника та розпилювального сушіння характеризуються більшою відтворюваністю результатів і технологічною універсальністю, забезпечуючи підвищення розчинності у 13,6 та 13,2 разів відповідно порівняно з вихідною субстанцією.

Методом FTIR-спектроскопії підтверджено збереження цілісності молекулярної структури АФІ у складі всіх розроблених ТДС та ідентифіковано механізми їх стабілізації. Встановлено, що перехід МК в аморфний стан супроводжується формуванням нових міжмолекулярних водневих зв'язків між аміно- та карбоксильною групами АФІ й функціональними групами полімерів (ГПМЦ, ГПЦ, ПВП). Встановлено додатковий стабілізуючий ефект за рахунок іон-дипольних взаємодій між катіонною групою ЦПХ та карбоксильною групою МК, а також можливу роль твіну-80 у пригніченні процесів рекристалізації та стабілізації аморфного стану системи.

Трансформація характеристичних смуг поглинання, зокрема зміщення та зниження інтенсивності піка C=O (з 1645 см^{-1} до $1648\text{--}1652\text{ см}^{-1}$) та розширення смуги N–H ($3200\text{--}3500\text{ см}^{-1}$), може вказувати на утворення ТДС на молекулярному рівні.

За результатами комплексного термічного аналізу (DSC, TGA) та рентгеноструктурного аналізу (XRD) доведено зміну фазового стану АФІ. Відсутність ендотермічного піка плавлення МК ($232\text{ }^\circ\text{C}$) та наявність аморфного гало на дифрактограмах підтверджують аморфізацію мефенамінової кислоти у ТДС, одержаних методами відцентрового формування волокон та розпилювального сушіння. Встановлено, що системи на основі ГПМЦ та ГПЦ мають високий поріг термічної стабільності (понад $300\text{ }^\circ\text{C}$), тоді як введення ЦПХ призводить до зниження температури деструкції до $239\text{--}279\text{ }^\circ\text{C}$. Розрахунок відносного ступеня кристалічності підтвердив переважно аморфний стан отриманих ТДС, що, ймовірно, є ключовим чинником підвищення розчинності МК.

Досліджено профілі розчинення *in vitro* мефенамінової кислоти у складі ТДС, отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння, у фізіологічному діапазоні рН $1,2\text{--}7,8$ у порівнянні з вихідною субстанцією. Встановлено, що у кислому середовищі (рН $1,2$) ступінь розчинення для всіх зразків залишається низьким ($2\text{--}3\%$), що зумовлено перебуванням мефенамінової кислоти у неіонізованій формі. При рН $4,5$ спостерігається обмежене підвищення розчинення (до $25\text{--}27\%$ для системи, отриманої методом розпилювального сушіння (ГПЦ:ЦПХ:МК)).

Найбільш виражене зростання розчинення відзначено у середовищі з рН $6,8\text{--}7,8$: система, одержана методом відцентрового формування волокон (ГПМЦ:МК), забезпечує понад 70% вивільнення при рН $6,8$, тоді як для системи, одержаної методом розпилювального сушіння (ГПЦ:ЦПХ:МК), цей показник становить $55\text{--}57\%$. При рН $7,4\text{--}7,8$ обидві системи досягають $90\text{--}92\%$ вивільнення протягом $60\text{--}90$ хвилин.

Отримані результати у 3,5–12,0 разів перевищують показники вихідної субстанції та підтверджують визначальну роль структурно-морфологічних характеристик твердих дисперсних систем у формуванні кінетики розчинення. Водночас системи, одержані методом розпилювального сушіння, характеризуються найбільш збалансованими профілями розчинення у широкому діапазоні рН.

На основі принципів Quality by Design (QbD) та ризикоорієнтованого підходу обґрунтовано склад і технологію отримання ТДС мефенамінової кислоти, визначено цільовий профіль якості ТДС і критичні характеристики якості. За допомогою методів математичного планування експерименту встановлено оптимальну композицію ТДС за типом полімеру, ПАР і технологією отримання. За результатами експериментальних досліджень та інтегральної оцінки показників якості обґрунтовано вибір оптимальної технологічно-композиційної комбінації «полімер–ПАР–технологія», що забезпечує підвищення розчинності МК та є перспективною для подальшого масштабування.

Вперше науково обґрунтовано та розроблено технологію одержання полімерних композиційних матеріалів у формі ТДС з мефенаміновою кислотою, придатну для масштабування та впровадження у промислове виробництво. Обґрунтовано вибір методу розпилювального сушіння як пріоритетної технології для промислової реалізації; визначено основні стадії виробничого процесу, підібрано високотехнологічне обладнання та сформовано технологічну схему отримання ТДС. Встановлено критичні параметри процесу та показники якості, що забезпечують відтворюваність і стабільність отриманих ТДС.

Практичне значення одержаних результатів полягає у створенні технологічних підходів до отримання полімерних композиційних матеріалів з АФІ мефенаміновою кислотою у формі ТДС, які можуть бути використані для розробки на їхній основі нових протизапальних лікарських засобів із підвищеною біодоступністю на хіміко-фармацевтичних підприємствах.

Запропоновані в роботі методи та отримані прикладні результати впроваджено в діяльність підприємств і наукових організацій України (підтверджено відповідними актами): АТ «Фармак» (м. Київ), Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (м. Київ). Розроблену технологію полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами протизапальної дії, а також результати досліджень впроваджено в освітньо-науковий процес підготовки фахівців за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія» за освітньо-професійною програмою «Європейська космецевтика» на кафедрі промислової фармації КНУТД та використовуються при підготовці кваліфікаційних робіт магістрів, а також на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка».

Ключові слова: *Тверді дисперсні системи, мефенамінова кислота, полімерні матеріали, композити, полімерна матриця, методи підвищення розчинності, активний фармацевтичний інгредієнт, полівінілпіролідон, електроформування, відцентрове формування, кінетика вивільнення, фізико-хімічні властивості, фізичні властивості, морфологія, стабільність.*

ABSTRACT

Yaremenko V. V. Development of a polymer composite material with an anti-inflammatory active pharmaceutical ingredient. – Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty 161 – Chemical Technologies and Engineering. – Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, 2026.

The dissertation is devoted to solving the relevant scientific and technical problem of increasing the solubility and bioavailability of poorly soluble anti-inflammatory active pharmaceutical ingredients (APIs) by developing polymer composite materials in the form of solid dispersion systems (SDSs). The relevance of the topic is determined by the fact that a significant proportion of modern active pharmaceutical ingredients are characterized by low water solubility, which limits their biopharmaceutical effectiveness during oral administration.

The study summarizes the current state of research in the field of development of polymer composite materials in the form of SDSs and substantiates the feasibility of using polymer materials to increase the solubility and dissolution rate of APIs.

The main groups of methods for obtaining SDSs were investigated, in particular solvent-based, thermal, mechanochemical, and fiber-forming methods. Their influence on the physicochemical properties of the obtained polymer composites was determined.

The selection of mefenamic acid (MA) as a model representative of a poorly soluble API, for which the absorption process is limited by the low dissolution rate in water and pronounced hydrophobic properties, was substantiated. MA is characterized by well-studied pharmacological properties and long-term use in medical practice, which determines the feasibility of its use.

The object of the study is the processes of formation of the properties of polymer composite materials with an anti-inflammatory active pharmaceutical

ingredient – mefenamic acid – in the form of solid dispersion systems with increased solubility.

The subject of the study is technologies of polymer composite materials with an anti-inflammatory active pharmaceutical ingredient – mefenamic acid – for the production of solid dispersion systems with increased solubility.

The aim of the dissertation is to develop a technology of polymer composite materials with the anti-inflammatory active pharmaceutical ingredient mefenamic acid in the form of solid dispersion systems with increased solubility.

The scientific results obtained in the study collectively made it possible to solve an important scientific and applied task: the development of a technology for a polymer composite material in the form of solid dispersion systems of mefenamic acid for pharmaceutical application, which are characterized by improved solubility and are suitable for implementation into the production cycles of chemical-pharmaceutical enterprises.

For the first time, solid dispersion systems containing mefenamic acid were developed using different technological approaches, in particular wet granulation, co-grinding, solvent evaporation, spray drying, centrifugal fiber formation, and electrospinning.

Solid dispersion systems containing mefenamic acid were developed by the wet granulation method using polymer carriers – hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and polyvinylpyrrolidone (PVP), in combination with mannitol as an excipient and Tween 80 as a surfactant. It was established that in SDSs based on HPMC and mannitol, the solubility of the API in water increased by 9.46 times compared with the initial API substance, whereas in the system containing PVP and Tween 80 – by 1.78 times. The pharmaco-technological properties of the developed SDSs were investigated. It was established that samples based on HPMC with the addition of mannitol were characterized by excellent flowability: Carr's index values were 6.97 and 6.00, and Hausner ratio values were 1.075 and 1.064, which significantly exceeded those of the pure MA substance. The results of microscopic analysis confirmed the formation of polymer composite materials with

an increase in their particle size compared with the initial API (less than 5 μm). It was established that the particle size for SDSs based on PVP with Tween 80 was within the range of 50–100 μm , whereas for compositions based on HPMC with mannitol this value was 100–400 μm .

SDSs of MA were developed by the co-grinding method. Nine compositions were formed using different combinations of polymer carriers, surfactants, and excipients. HPC, HPMC, and PVP were used as polymer carriers; CPC and Tween 80 were used as surfactants; mannitol served as an excipient. It was established that the greatest increase in the solubility of mefenamic acid was observed for systems based on HPMC and CPC – by 71.24 times compared with the initial API substance. For systems based on HPC and mannitol, the increase in API solubility was 59.33 times, whereas for compositions based on PVP and Tween 80 – only 4.86 times.

Differential scanning calorimetry (DSC) demonstrated the change in the phase state of the API as part of the obtained polymer composite materials. The absence of the characteristic endothermic melting peak of crystalline MA (232 $^{\circ}\text{C}$) indicates complete amorphization of the substance or its molecular dispersion in the polymer matrix. FTIR spectroscopy established signs of stabilization of the amorphous state by the formation of intermolecular hydrogen bonds. The transformation of the stretching vibrations of the N–H group of MA ($\sim 3300\text{ cm}^{-1}$) and their overlap with the broad absorption band of the O–H groups of the polymers may indicate the formation of stable H-associates and inclusion of the API into the carrier matrix at the molecular level.

SDSs of MA were developed by electrospinning using PVP of different molecular weights (K-25 and K-30). A moderate increase in API solubility was established (4.58–5.10-fold compared with the initial substance). The results of DSC and FTIR confirmed the formation of SDSs, changes in the structural state of mefenamic acid, and signs of system stabilization due to intermolecular interactions.

Nine composite SDSs of mefenamic acid were developed using centrifugal fiber formation, solvent evaporation, and spray drying methods based on mathematical planning of the experiment. The composition of the systems was formed using different combinations of polymer carriers and surfactants, in particular HPMC, PVP K-12, and HPC as polymer carriers, as well as CPC and Tween 80 as surfactants.

It was established that the centrifugal fiber formation method provides the highest increase in solubility – by 38.9 times for systems based on HPMC without surfactant and by 25.2 times for systems based on HPC with CPC. At the same time, the solvent evaporation and spray drying methods are characterized by greater reproducibility of results and technological versatility, providing an increase in solubility by 13.6 and 13.2 times, respectively, compared with the initial API substance.

FTIR spectroscopy confirmed the preservation of the integrity of the molecular structure of the API in all developed SDSs and identified the mechanisms of their stabilization. It was established that the transition of MA into the amorphous state is accompanied by the formation of new intermolecular hydrogen bonds between the amino and carboxyl groups of the API and the functional groups of the polymers (HPMC, HPC, PVP). An additional stabilizing effect due to ion–dipole interactions between the cationic group of CPC and the carboxyl group of MA was established, as well as the possible role of Tween 80 in suppressing recrystallization processes and stabilization of the amorphous state of the system.

The transformation of the characteristic absorption bands, in particular the shift and decrease in intensity of the C=O peak (from 1645 cm^{-1} to $1648\text{--}1652\text{ cm}^{-1}$) and the broadening of the N–H band ($3200\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$), may indicate the formation of SDSs at the molecular level.

Based on the results of comprehensive thermal analysis (DSC, TGA) and X-ray structural analysis (XRD), a change in the phase state of the API was demonstrated. The absence of the endothermic melting peak of MA ($232\text{ }^{\circ}\text{C}$) and

the presence of an amorphous halo on the diffractograms confirm the amorphization of mefenamic acid in SDSs obtained by centrifugal fiber formation and spray drying methods. It was established that systems based on HPMC and HPC have a high threshold of thermal stability (above 300 °C), whereas the introduction of CPC leads to a decrease in the decomposition temperature to 239–279 °C. Calculation of the relative degree of crystallinity confirmed the predominantly amorphous state of the obtained SDSs, which is probably a key factor in increasing the solubility of MA.

The *in vitro* dissolution profiles of mefenamic acid in SDSs obtained by centrifugal fiber formation, solvent evaporation, and spray drying methods were investigated in the physiological pH range of 1.2–7.8 in comparison with the initial substance. It was established that in an acidic medium (pH 1.2), the degree of dissolution for all samples remained low (2–3 %), which is due to the presence of mefenamic acid in the non-ionized form. At pH 4.5, a limited increase in dissolution was observed (up to 25–27 % for the system obtained by the spray drying method (HPC:CPC:MA)).

The most pronounced increase in dissolution was observed in a medium with pH 6.8–7.8: the system obtained by the centrifugal fiber formation method (HPMC:MA) provides more than 70 % release at pH 6.8, whereas for the system obtained by the spray drying method (HPC:CPC:MA), this value was 55–57 %. At pH 7.4–7.8, both systems achieve 90–92 % release within 60–90 minutes.

The obtained results exceed those of the initial substance by 3.5–12.0 times and confirm the decisive role of the structural and morphological characteristics of solid dispersion systems in the formation of dissolution kinetics. At the same time, systems obtained by the spray drying method are characterized by the most balanced dissolution profiles in a wide pH range.

Based on the principles of Quality by Design (QbD) and the risk-based approach, the composition and technology of obtaining SDSs of mefenamic acid were substantiated, and the target quality profile of SDSs and critical quality attributes were determined. Using methods of mathematical planning of the

experiment, the optimal composition of SDSs was established by polymer type, surfactant, and production technology. Based on the results of experimental studies and integral assessment of quality indicators, the selection of the optimal technological-compositional combination “polymer–surfactant–technology”, which ensures an increase in the solubility of MA and is promising for further scale-up, was substantiated.

For the first time, the technology of obtaining polymer composite materials in the form of SDSs with mefenamic acid, suitable for scale-up and implementation in industrial production, was scientifically substantiated and developed. The selection of the spray drying method as a priority technology for industrial implementation was substantiated; the main stages of the production process were determined, appropriate high-tech equipment was selected, and the technological scheme of obtaining SDSs was formed. Critical process parameters and quality indicators that ensure the reproducibility and stability of the obtained SDSs were established.

The practical significance of the obtained results lies in the creation of technological approaches to obtaining polymer composite materials with the API mefenamic acid in the form of SDSs, which may be used for the development of new anti-inflammatory medicinal products based on these materials with increased bioavailability at chemical-pharmaceutical enterprises.

The methods proposed in the study and the obtained applied results were implemented in the activities of enterprises and scientific organizations of Ukraine (confirmed by the relevant acts): JSC “Farmak” (Kyiv), L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine (Kyiv). The developed technology of polymer composite materials with active pharmaceutical ingredients of anti-inflammatory action, as well as the research results, were implemented in the educational and scientific process of training specialists in specialty 161 “Chemical Technologies and Engineering” under the educational and professional program “European Cosmeceutics” at the Department of Industrial Pharmacy of KNUTD and are used in the preparation of master’s

qualification works, as well as at the Department of Technology of Biologically Active Compounds, Pharmacy and Biotechnology of the Institute of Chemistry and Chemical Technologies of Lviv Polytechnic National University.

Keywords: *Solid dispersion systems, mefenamic acid, polymer materials, composites, polymer matrix, methods for solubility enhancement, active pharmaceutical ingredient, polyvinylpyrrolidone, electrospinning, centrifugal fiber formation, release kinetics, physicochemical properties, physical properties, morphology, stability.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

Публікації у фахових виданнях України та Європи

Особистий внесок здобувача: [1–3] – планування та проведення експериментальних досліджень, [1–5] – аналіз експериментальних результатів, [1–5] – узагальнення отриманих результатів та підготовка статті до публікації.

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

2. **Яременко, В.**, Чорний, О., Федоренко, В., Гой, А., Гурєєва, С., Лісовий, В. (2025). Покращення розчинення малорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів протизапальної дії методом спільного подрібнення з полімерними носіями. *Вчені записки ТНУ імені В. І. Вернадського. Технічні науки*, 36(75), (4), 260–271. <https://doi.org/10.32782/2663-5941/2025.4.1/34> (Фахове видання категорії Б).

3. **Яременко В. В.**, Гой А. М. (2024). Підвищення розчинення мефенамінової кислоти шляхом одержання полімерного композиційного матеріалу у вигляді твердих дисперсних систем. *Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки*, 337(3), 81–90. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-337-3-11> (Фахове видання категорії Б).

4. Панишева, О., Федоренко, В., **Яременко, В.**, Чорний, О., Гурєєва, С. (2025). Ризикоорієнтована стратегія розробки складу та технології твердих

дисперсних систем. *Вісник Херсонського національного технічного університету. Технічні науки*, (92), 164–177. <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2025.1.1.21> (Фахове видання категорії Б).

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

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

Особистий внесок здобувача: [1–3, 8–16, 18–22] – інформаційний пошук, [3, 4, 7, 9, 14, 16] – планування та проведення експериментальних досліджень, [1–5, 8, 10, 12, 14, 17] – узагальнення отриманих результатів та підготовка статті або тез доповіді до публікації.

1. **Яременко, В. В.**, Федоренко, В. В., Чорний, О. О., Гурєєва, С. М. (2025). Сучасні підходи до оцінювання та прогнозування біофармацевтичної поведінки аморфних твердих дисперсій з діючими речовинами БСК II у контексті настанов ІСН М13А та проєкту ІСН М13В. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 262.* https://www.kyivlvivpharma.com/files/ugd/773994_d8b80299b05440499fd14d8d19c585f8.pdf

2. Чорний, О. О., Федоренко, В. В., **Яременко, В. В.** (2025). Сучасні аспекти розробки аморфних твердих дисперсій та інноваційних систем

доставки лікарських засобів на основі технології екструзії гарячого розплаву. Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 258. https://www.kyivlvivpharma.com/files/ugd/773994_d8b80299b05440499fd14d8d19c585f8.pdf

3. Федоренко, В. В., Чорний, О. О., **Яременко, В. В.**, Бегдай, А. О. (2025). Дослідження впливу твердих дисперсних систем ривароксабану на зміну коагуляції плазми крові. Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 255. https://www.kyivlvivpharma.com/files/ugd/773994_d8b80299b05440499fd14d8d19c585f8.pdf

4. **Yaremenko, V.**, Fedorenko, V., Gureeva, S., Ishchenko, O., Plavan, V., Bessarabov, V. (2024). Dissolution enhancement of mefenamic acid using solid dispersions obtained by wet granulation technique. *Open Readings 2024: 67th International Conference for Students of Physics and Natural Sciences* (Vilnius University, Vilnius), 206. https://openreadings.eu/wp-content/uploads/2024/05/2024_abstract_book.pdf

5. Федоренко, В. В., **Яременко, В. В.**, Кузьміна, Г. І., Гурєєва, С. М. (2024). Ризико-орієнтований підхід до створення твердих дисперсних систем. *Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024): збірник тез доповідей VII*

Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених (м. Вінниця, 19–21 березня 2024 р.), с. 141. Вінниця: Донецький національний університет імені Василя Стуса. <https://jhps.donnu.edu.ua/article/view/15639>

6. Федоренко, В. В., **Яременко, В. В.**, Кузьміна, Г. І., Гурєва, С. М. (2024). Молекулярне моделювання при розробці складу аморфних твердих дисперсних систем. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали X науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті д-ра фармацевтичних наук, професора Т. А. Грошового* (м. Тернопіль, 17–18 жовтня 2024 р.). Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет, 88–89. https://test.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/29888/1/1_Sun_abstr_%D0%9D%D0%A2%D0%9F%202024.pdf

7. Zgonnik, T., Lisoviy, V., **Yaremenko, V.** (2024). Experimental research on the technological aspects of improving bioavailability mefenamic acid in solid dispersed systems. *Science, innovations and quality in modern pharmaceutical manufacturing: Proceedings of the XII Scientific and Practical Conference with International Participation of the Young Scientists School of JSC “Farmak”*, 73–74.

8. Федоренко, В. В., Гой, А. М., **Яременко, В. В.**, Кузьміна, Г. І. (2024). Полімерні композиційні матеріали в технології парентеральних лікарських засобів. *Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії* (м. Ужгород, 16–20 вересня 2024 р.), Ужгород: Ужгородський національний університет, 3-56 (237). https://drive.google.com/file/d/1kMXxNvgRmm7_b4vLvhpipPH87SqAVEZ/view

9. **Яременко, В. В.**, Гурєва, С. М., Іщенко, О. В., Гой, А. М. (2023). Отримання твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти методами вологого гранулювання. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets*. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 151–152. Tallinn: Nordic Sci Publisher.

https://www.kyivlvivpharma.com/files/ugd/773994_f550fa336a9f4832b3b73b4189352662.pdf

10. **Yaremenko, V.**, Ishchenko, O., Plavan, V. (2023). Solid dispersion systems as the basis of a successful strategy for improving the biopharmaceutical properties of active pharmaceutical ingredients. *Open Readings 2023: 66th International Conference for Students of Physics and Natural Sciences* (Vilnius University, Vilnius), 177.

<https://openreadings.eu/wp-content/uploads/2023/abstract-2023.pdf>

11. Gureyeva, S., **Yaremenko, V.**, Kovalenko, V., Malyovana, A., Novak, O. (2023). Innovative aspects and pharmaceutical technologies in the development of solid dispersion systems. *Modern vision of implementing innovations in scientific studies: Collection of scientific papers with proceedings of the II International Scientific and Theoretical Conference* (Sofia, Republic of Bulgaria, October 20, 2023), Sofia, Republic of Bulgaria: International Center of Scientific Research, 131–132. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/25649>

12. Gureyeva, S., **Yaremenko, V.**, Kovalenko, V., Malyovana, A., Novak, O. (2023). Justification of the development of solid dispersion systems for improvement of bioavailability of difficultly soluble API. *Interdisciplinary research: Scientific horizons and perspectives: Collection of scientific papers with proceedings of the VI International Scientific and Theoretical Conference* (Vilnius, Republic of Lithuania, October 13, 2023), Vilnius, Republic of Lithuania: International Center of Scientific Research, 79–80. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/25650>

13. **Яременко, В. В.**, Федоренко, В. В., Панишева, О. В. (2023). Використання методів QbD при розробці складу і технології твердих дисперсних систем. *Запорізький фармацевтичний форум – 2023: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю* (м. Запоріжжя, 23–24 листопада 2023 р.), 156. https://mphu.edu.ua/upload/intext/conf/23_6.pdf

14. Kovalenko, V., **Yaremenko, V. V.**, Gureyeva, S. M. (2023). Experimental studies on the development of the composition of solid dispersion systems based on polymers and API – mefenamic acid by the spray drying method. *Science and modern pharmaceutical manufacturing: Proceedings of the XI Scientific and Practical Conference with International Participation of the Young Scientists School of JSC “Farmak”*, 70–71.

15. Malyovana, A., **Yaremenko, V.**, Gureyeva, S. (2023). The method of obtaining solid dispersed systems from API – mefenamic acid. *Science and modern pharmaceutical manufacturing: Proceedings of the XI Scientific and Practical Conference with International Participation of the Young Scientists School of JSC “Farmak”*, 74–75.

16. Novik, O., Lisoviy, V. M., **Yaremenko, V. V.**, Goy, A. M. (2023). Experimental studies on the development of the composition of solid dispersion systems based on polymers and API – mefenamic acid by the solvent evaporation method. *Science and modern pharmaceutical manufacturing: Proceedings of the XI Scientific and Practical Conference with International Participation of the Young Scientists School of JSC “Farmak”*, 76–77.

17. **Яременко, В. В.**, Іщенко, О. В. (2022). Комерціалізовані тверді дисперсні системи як основа успішної стратегії покращення біофармацевтичних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво: збірник матеріалів X науково-практичної конференції з міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак»* (м. Київ, 27–28 жовтня 2022 р.), 81–83.

18. **Яременко, В. В.**, Іщенко, О. В. (2022). Індустріальні технології отримання твердих дисперсних систем активних фармацевтичних інгредієнтів. *Збірник наукових праць VI Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво»* (м. Шостка, 23–25 листопада 2022 р.), с. 256–260. Суми: Сумський державний університет. <https://essuir.sumdu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/b3cd-4ce1-9ab5-1df507578d6f/content>

19. Харченко А., Лісовий В., Бессарабов В., Кузьміна Г., Гой А., **Яременко В.**, Ковалевська О. (2022). Відцентрове формування полімерних волокон для потенційного використання у якості носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 74. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23255>

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

21. **Яременко, В. В.**, Щиковський, О. Е., Антоненко, П. М. (2018). Огляд сучасних тенденцій та можливостей впровадження технологій РАТ (Process Analytical Technology) для виробництва твердих лікарських форм ПАТ «Фармак». *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво: матеріали VI науково-практичної конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак»* (м. Київ, 1 листопада 2018 р.), 7–8.

22. Щиковський, О. Е., **Яременко, В. В.** (2017). Технологічні методи модифікації лікарських субстанцій, що сприяють підвищенню якості та ефективності процесу виробництва готових лікарських форм (огляд літератури). *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво: матеріали V науково-практичної конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак»* (м. Київ, 19 жовтня 2017 р.), 9–10.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати
дисертації**

Особистий внесок здобувача: [1–3] – інформаційний пошук, аналіз літературних даних, [3] – планування та проведення експериментальних досліджень, [1, 3] – узагальнення отриманих результатів та підготовка статті до публікації.

1. Chornyi, O., Fedorenko, V., **Yaremenko, V.**, Ishchenko, O., Guryeva, S. (2025). Development of a chitosan polymer based composite haemostatic agent and a method for evaluation of performance. *Technologies and Engineering*, 26(1), 67–78. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2025.1.6> (Фахове видання категорії Б).

2. Федоренко, В., Бегдай, А., **Яременко, В.**, Чорний, О., Гой, А. (2025). Розробка нефелометричної методики визначення коагуляції плазми крові. *Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки*, 349(2), 585–590. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2025-349-85> (Фахове видання категорії Б).

3. Федоренко, В. В., Бегдай, А. О., **Яременко, В. В.**, Гой, А. М., Іщенко, О. В., Бессарабов, В. І. (2025). Розроблення та валідація спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту ривароксабану у твердих дисперсних системах. *Вчені записки ТНУ імені В. І. Вернадського. Технічні науки*, 36(75), (5), 241–249. <https://doi.org/10.32782/2663-5941/2025.5.1/33>

Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	29
ВСТУП	31
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ У ГАЛУЗІ СТВОРЕННЯ ПОЛІМЕРНИХ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ З АКТИВНИМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ІНГРЕДІЄНТАМИ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ	41
1.1 Полімерні матеріали як функціональна та науково-технологічна основа хіміко-фармацевтичних технологій створення сучасних лікарських засобів	41
1.2 Застосування полімерних матеріалів у твердих дисперсних системах як інструменту підвищення розчинності АФІ	43
1.2.1 Фізико-хімічні основи формування полімерних твердих дисперсних систем	44
1.2.2 Класифікація твердих дисперсних систем та їх фізико-хімічні особливості	46
1.2.3 Полімерні носії, що використовуються для отримання твердих дисперсних систем	48
1.2.4 Стабільність полімерних твердих дисперсних систем та чинники, що на неї впливають.....	51
1.3 Технологічні методи отримання полімерних твердих дисперсних систем	54
1.3.1 Методи, засновані на використанні розчинників	55
1.3.2 Методи термічного формування твердих дисперсних систем	59
1.3.3 Волокноутворювальні методи одержання твердих дисперсних систем	62
1.3.4 Механохімічні методи одержання твердих дисперсних систем	65
1.3.5 Порівняльна характеристика методів отримання твердих дисперсних систем	67
1.4 Мефенамінова кислота як активний фармацевтичний інгредієнт протизапальної дії	69
1.4.1 Обмеження у застосуванні традиційних лікарських форм з АФІ мефенаміновою кислотою	69
1.4.2 Фізико-хімічні властивості мефенамінової кислоти	71
1.4.3 Фармакологічні властивості мефенамінової кислоти	72
1.4.4 Фармакокінетичні особливості мефенамінової кислоти.....	73
1.5 Огляд сучасних підходів до підвищення розчинності та біодоступності мефенамінової кислоти.....	74
Висновки розділу 1	77

	25
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	80
2.1 Матеріали та обладнання використані для одержання і дослідження полімерних композиційних матеріалів	80
2.2 Отримання ТДС мефенамінової кислоти методом відцентрового формування волокон	82
2.3 Отримання ТДС мефенамінової кислоти методом розпилювального сушіння	84
2.4 Отримання ТДС МК методом випаровування водного розчину	85
2.5 Отримання ТДС мефенамінової кислоти методами вологого гранулювання.....	85
2.6 Отримання ТДС мефенамінової кислоти методом спільного подрібнення.....	88
2.7 Отримання ТДС мефенамінової кислоти методом електроформування волокон	89
2.8 Сканувальна електронна мікроскопія (SEM)	90
2.9 Оптична мікроскопія.....	91
2.10 Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR)	91
2.11 Диференційна скануюча калориметрія (DSC)	91
2.12 Термогравіметричний аналіз (TGA).....	91
2.13 Порошковий рентгенодифракційний аналіз (PXRD)	92
2.14 Визначення розміру часток методом лазерної дифракції	93
2.15 Розрахунок виходу розроблених ТДС та коефіцієнту підвищення розчинності АФІ у воді.....	93
2.16 Дослідження профілю розчинення <i>in vitro</i> ТДС мефенамінової кислоти	94
2.17 Дослідження фармако-технологічних показників отриманих ТДС	97
2.18 Статистичний аналіз даних	99
Висновки до розділу 2	99
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗРОБЛЕНИХ ПОЛІМЕРНИХ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ МЕФЕНАМІНОВОЇ КИСЛОТИ У ФОРМІ ТВЕДРИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ	102
3.1 Результати дослідження ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами вологого гранулювання.....	102
3.1.1 Фармако-технологічні дослідження ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами вологого гранулювання	104
3.1.2 Мікроскопічне дослідження зразків ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами вологого гранулювання	107

3.2 Результати дослідження ТДС мефенамінової кислоти отриманих методом спільного подрібнення	109
3.2.1 DSC аналіз ТДС мефенамінової кислоти отриманих методом спільного подрібнення.....	111
3.2.2 FTIR аналіз ТДС мефенамінової кислоти отриманих методом спільного подрібнення.....	114
3.2.3 Оптична мікроскопія ТДС отриманих методом спільного подрібнення.....	117
3.3 Результати дослідження ТДС мефенамінової кислоти отриманих методом електроформування волокон	120
3.3.1 DSC аналіз ТДС мефенамінової кислоти отриманих методом електроформування волокон.....	121
3.3.2 FTIR-спектроскопічні характеристики ТДС мефенамінової кислоти отриманих методом електроформування волокон	123
3.3.3 Вивчення морфології поверхні ТДС мефенамінової кислоти отриманих методом електроформування волокон	125
3.4 Обґрунтування вибору технологій отримання та полімерних носіїв і фізико-хімічна характеристика ТДС мефенамінової кислоти на основі факторного плану експерименту	126
3.4.1 Оцінка впливу рецептури на вихід та розчинність ТДС мефенамінової кислоти.....	127
3.4.2 Вивчення морфології поверхні ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння	130
3.4.3 FTIR-спектроскопічні характеристики ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння	136
3.4.4 Аналіз даних диференціальної скануючої калориметрії ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння	141
3.4.5 Результати термогравіметричного аналізу ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння	144
3.4.6 Аналіз результатів порошкової рентгенівської дифракції ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння	147
3.4.7 Результати досліджень розміру часток ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння	151

3.4.8 Результати дослідження профілю розчинення <i>in vitro</i> ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння	152
Висновки до розділу 3	158
РОЗДІЛ 4 РИЗИКООРІЄНТОВАНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ,.....	161
ПЛАНУВАННЯ ФАКТОРНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ ТА	161
ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТДС МЕФЕНАМІНОВОЇ КИСЛОТИ	161
4.1 Ризикоорієнтований підхід до розробки складу і технології ТДС	161
4.2 Оптимізація технологічних і композиційних факторів отримання ТДС МК за результатами планування експерименту.....	169
4.3 Підтвердження оптимальної технологічно-композиційної комбінації отримання ТДС МК	181
4.3.1 Вивчення морфології поверхні та розподілу розміру часток зразків оптимальної технологічно-композиційної комбінації ТДС МК	182
4.3.2 Аналіз даних DSC зразків оптимальної технологічно-композиційної комбінації ТДС МК.....	186
4.3.3 FTIR-спектроскопічні характеристики зразків оптимальної технологічно-композиційної комбінації ТДС МК.....	188
Висновки до розділу 4	190
РОЗДІЛ 5 ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ І РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИГОТОВЛЕННЯ ТДС МК	193
5.1 Ризикоорієнтоване обґрунтування промислової технології отримання ТДС МК.....	193
5.2 Технологічна схема отримання ТДС МК методом розпилювального сушіння.....	198
5.3 Обґрунтування вибору основного технологічного обладнання для отримання ТДС МК методом розпилювального сушіння	202
5.4 Критичні технологічні параметри процесу розпилювального сушіння та підходи до їх контролю	208
Висновки до розділу 5	210
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	212
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	214
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	241
ДОДАТОК Б Результати статистичної обробки даних експерименту	248
ДОДАТОК В Проект методів контролю якості твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти.....	251
ДОДАТОК Г Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність АТ «Фармак».....	252

ДОДАТОК Д Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність АТ «Фармак»	253
ДОДАТОК Е Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України	254
ДОДАТОК Є Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації КНУТД.....	255
ДОДАТОК Ж Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в освітньо-науковому процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»	256

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

CMAs	Критичні матеріальні атрибути (Critical Material Attributes)
CQAs	Критичні атрибути якості (Critical Quality Attributes)
CPPs	Критичні параметри процесу (Critical Process Parameters)
DSC	Диференціальна сканувальна калориметрія (Differential Scanning Calorimetry)
EDS	Енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія (Energy Dispersive X-ray Spectroscopy)
FTIR	Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (Fourier Transform Infrared Spectroscopy)
PXRD	Порошкова рентгенівська дифракція (Powder X-ray Diffraction)
QbD	Якість шляхом проєктування (Quality by Design)
QTPP	Цільовий профіль якості продукту (Quality Target Product Profile)
RDC	Відносний ступінь кристалічності (Relative Degree of Crystallinity)
RPN	Пріоритетне число ризику (Risk Priority Number)
SEM	Сканувальна електронна мікроскопія (Scanning Electron Microscopy)
TGA	Термогравіметричний аналіз (Thermogravimetric Analysis)
АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт
ВР	Випаровування водного розчину
ВФВ	Відцентрове формування волокон
ГПМЦ	Гідроксипропілметилцелюлоза
ГПЦ	Гідроксипропілцелюлоза
ДФУ	Державна фармакопея України
ЄФ	Європейська фармакопея
ЛЗ	Лікарський засіб
МК	Мефенамінова кислота
ПАР	Поверхнево-активні речовини
ПВП	Полівінілпіролідон
ПКМ	Полімерний композиційний матеріал

РС	Розпилювальне сушіння
ТДС	Тверда дисперсна система
ТДС МК	Тверда дисперсна система мефенамінової кислоти
ЦПХ	Цетилпіридинію хлорид

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Полімерні матеріали широко застосовуються в різних галузях промисловості, зокрема в хіміко-фармацевтичному виробництві, де вони відіграють ключову роль у формуванні властивостей композиційних систем. Завдяки здатності впливати на структурний стан, морфологію та фізико-хімічні характеристики речовин, полімери широко використовуються при створенні сучасних лікарських засобів (ЛЗ), зокрема для підвищення розчинності, стабільності та біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Одним із перспективних напрямів застосування полімерів є створення полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем (ТДС), у яких важкорозчинний АФІ диспергується в полімерній матриці. Такий підхід дозволяє змінювати фізичний стан АФІ, зокрема, переводити його в аморфну форму, покращувати змочуваність та збільшувати швидкість розчинення, що є критичним для підвищення біодоступності лікарських засобів.

Значна частина сучасних АФІ характеризується низькою розчинністю у воді, внаслідок чого процес їх всмоктування значною мірою лімітується швидкістю розчинення. Це зумовлює необхідність розроблення ефективних технологічних підходів до створення систем із покращеними біофармацевтичними властивостями.

Незважаючи на значну кількість досліджень у цій сфері, актуальним залишається питання обґрунтування складу та вибору технології отримання ТДС, що забезпечують відтворювані показники якості та можливість подальшого масштабування. У цьому контексті доцільним є застосування методів математичного планування експерименту, які дозволяють системно оцінити вплив складу та технологічних факторів на властивості отриманих систем і визначити їх раціональне поєднання.

Водночас сучасні підходи до фармацевтичної розробки передбачають застосування системного та ризикоорієнтованого підходу, спрямованого на забезпечення якості лікарського засобу вже на етапі розроблення. Це зумовлює необхідність врахування вимог до готової лікарської форми під час вибору складу та технології отримання ТДС, що формує науково обґрунтовану основу для їх подальшого масштабування та впровадження у виробництво лікарських засобів.

Як модельну сполуку обрано мефенамінову кислоту (МК) – представника важкорозчинних нестероїдних протизапальних активних фармацевтичних інгредієнтів, для яких характерна обмежена розчинність у водному середовищі, внаслідок чого процес всмоктування значною мірою лімітується швидкістю розчинення. МК характеризується добре вивченими фармакологічними властивостями та тривалим застосуванням у медичній практиці, що зумовлює доцільність її використання для дослідження підходів підвищення розчинності.

Таким чином, розроблення полімерних композиційних матеріалів у формі ТДС МК із застосуванням сучасних технологічних і науково обґрунтованих підходів є актуальним завданням хімічної технології та фармацевтичної науки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Робота виконана відповідно до наукових напрямів КНУТД № 21/24 «Фундаментальні технології активного довголіття» та № 39/24 «Створення волокнистих композиційних матеріалів на основі природних полімерів та дослідження їх властивостей», а також у межах держбюджетної науково-дослідної роботи № 16.04.79 МВ ДБ «Розробка технології засобів первинної медичної допомоги військовослужбовцям та цивільному населенню з мінно-вибуховими травмами та опіками» (№ державної реєстрації 0125U000412), ініціативних НДР «Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР 0121U114647 (2021–2025 рр.)) та «Розробка фармацевтичних композицій з

контрольованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР 0123U102539 (2023–2028 рр.)).

Мета та завдання дослідження.

Метою дисертаційної роботи є розроблення технології полімерних композиційних матеріалів з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії мефенаміною кислотою у формі твердих дисперсних систем із підвищеною розчинністю.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

- розробити полімерні композиційні матеріали з МК у формі ТДС із застосуванням різних технологічних підходів та полімерних носіїв;
- дослідити вплив складу та способу одержання на фізичний і структурний стан ТДС із використанням комплексу сучасних фізико-хімічних методів аналізу;
- встановити закономірності формування структури та міжмолекулярних взаємодій у системах «полімер–АФІ»;
- оцінити морфологічні характеристики, дисперсність і однорідність ТДС із застосуванням методів оптичної та електронної мікроскопії, а також лазерної дифракції;
- дослідити розчинення *in vitro* та оцінити підвищення розчинності МК у складі ТДС;
- визначити фармако-технологічні властивості ТДС;
- обґрунтувати вибір складу та технології отримання ТДС на основі аналізу впливу композиційних і технологічних факторів із застосуванням методів математичного планування експерименту;
- розробити підходи до ризикоорієнтованого обґрунтування технології ТДС з урахуванням вимог до АФІ та можливості подальшого масштабування у хіміко-фармацевтичному виробництві.

Об'єкт дослідження – процеси формування властивостей полімерних композиційних матеріалів з активним фармацевтичним інгредієнтом

протизапальної дії – мефенаміною кислотою – у формі твердих дисперсних систем із підвищеною розчинністю.

Предмет дослідження – технології полімерних композиційних матеріалів з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії мефенаміною кислотою у виробництві твердих дисперсних систем із підвищеною розчинністю.

Методи дослідження. Полімерні композиційні матеріали з МК у формі ТДС одержували такими методами: вологого гранулювання, спільного подрібнення, електроформування волокон, відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння із використанням різних полімерних носіїв і поверхнево-активних речовин (ПАР). Фізико-хімічні властивості розроблених ТДС вивчали методами диференціальної сканувальної калориметрії (DSC), порошкової рентгенівської дифракції (PXRD), інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є (FTIR) та термогравіметричного аналізу (TGA). Морфологію та дисперсність систем оцінювали методами оптичної та сканувальної електронної мікроскопії (SEM), а також лазерної дифракції. Кінетику розчинення *in vitro* визначали з використанням стандартного апарату USP II, з подальшим визначенням концентрації МК методом спектрофотометрії в УФ-області. Розчинність визначали методом УФ-спектрофотометрії. Фармако-технологічні властивості оцінювали за показниками фракційного складу, плинності, насипної густини та здатності до ущільнення.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено, теоретично обґрунтовано та реалізовано технології отримання полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти із застосуванням сучасних екологічних підходів, що забезпечують суттєве підвищення її розчинності і відповідають сучасним принципам сталого розвитку у хіміко-фармацевтичній галузі.

При цьому вперше:

– проведено комплексне порівняльне дослідження широкого спектра технологічних підходів (вологе гранулювання, спільне подрібнення, електроформування, відцентрове формування волокон, випаровування розчинника та розпилювальне сушіння) до отримання ТДС мефенамінової кислоти та доведено їхній визначальний вплив на структурний стан і біофармацевтичні властивості;

– встановлено, що найвище підвищення розчинності мефенамінової кислоти забезпечує метод спільного подрібнення: для систем на основі ГПМЦ та ЦПХ показник зростає у 71,24 раза порівняно з вихідною субстанцією, для ГПЦ та манітолу – у 59,33 раза, тоді як для ПВП із твіном-80 – лише у 4,86 раза;

– експериментально доведено ефективність аеродинамічних та гідродинамічних технологій: метод відцентрового формування волокон підвищує розчинність АФІ у 38,9 раза (ГПМЦ без ПАР) та у 25,2 раза (ГПЦ з ЦПХ); випаровування розчинника та розпилювальне сушіння – у 13,6 та 13,2 раза відповідно; метод електроформування волокон (ПВП К-25 та К-30) – у 5,10 та 4,58 раза відповідно;

– доведено, що одержані ТДС значною мірою покращують кінетику розчинення *in vitro* у фізіологічному інтервалі рН 4,5–7,8, підвищуючи ступінь вивільнення АФІ у 3,5–12 разів (досягаючи 90–92% вивільнення за 60–90 хвилин при рН 7,4–7,8). При цьому системи, отримані розпилювальним сушінням, характеризуються найбільш стабільним і лінійним профілем вивільнення;

– на засадах концепції Quality by Design (QbD) та математичного планування експерименту науково обґрунтовано оптимальний склад ТДС (ГПМЦ і ЦПХ) і вперше розроблено цілісну, придатну для індустріального масштабування технологічну схему промислового виробництва полімерних композиційних матеріалів методом розпилювального сушіння.

Крім того:

1. Сукупністю методів фізико-хімічного аналізу (DSC, TGA, XRD, FTIR, SEM) доведено аморфізацію мефенамінової кислоти у складі ТДС та встановлено механізм стабілізації аморфного стану на молекулярному рівні шляхом утворення розгалуженої мережі міжмолекулярних водневих зв'язків.

2. Вирішено проблему незадовільних мікрометричних властивостей мефенамінової кислоти застосуванням методу вологого гранулювання: ТДС на основі ГПМЦ та манітолу формують гранули розміром 100–400 мкм із відмінною плинністю (індекс Карра 6,00–6,97; коефіцієнт Гауснера 1,064–1,075) та одночасним зростанням розчинності у 9,46 раза.

3. Набули подальшого розвитку підходи до створення полімерних композиційних матеріалів у формі ТДС для важкорозчинних АФІ, що базуються на встановленому взаємозв'язку «склад – технологія – структура – властивості» та реалізації принципів QbD, а також підтверджено доцільність застосування ресурсоефективних і екологічно орієнтованих методів при розробці АФІ із підвищеною біофармацевтичною ефективністю.

Практична значимість одержаних результатів. Розроблено та науково обґрунтовано технологію полімерних композиційних матеріалів з АФІ мефенаміновою кислотою у формі ТДС із підвищеною розчинністю, яку можна реалізувати на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах.

Запропонований композиційно-технологічний підхід до створення полімерних композиційних матеріалів МК у формі ТДС, що передбачає раціональний вибір полімерного носія, поверхнево-активної речовини та способу одержання, забезпечує кероване формування структурного стану МК та суттєве підвищення її розчинності і швидкості розчинення.

Обґрунтовано доцільність застосування методу розпилювального сушіння як перспективної технології для масштабування виробництва ПКМ у формі ТДС на основі ризикоорієнтованого підходу відповідно до принципів QbD, що забезпечує відтворюваність технології в умовах хіміко-фармацевтичного виробництва.

Запропоновані рішення сприяють розширенню технологічної бази створення лікарських засобів на основі важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів та формуванню доданої вартості у хіміко-фармацевтичному виробництві.

Використання методів без застосування органічних розчинників або води як безпечного розчинника відповідає принципам «зеленої» хімії та сталого розвитку й забезпечує зниження екологічного навантаження під час впровадження розроблених технологій.

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

Результати дисертаційної роботи впроваджено в освітньо-науковий процес підготовки фахівців за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія» за освітньо-професійною програмою «Європейська космецевтика» на кафедрі промислової фармації КНУТД та використовуються при підготовці кваліфікаційних робіт магістрів, а також у навчальному процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка».

Особистий внесок здобувача полягає у постановці наукової проблеми, обґрунтуванні мети та завдань дослідження, проведенні пошуку, аналізу та узагальнення науково-літературних джерел за темою дисертації, розробленні дизайну експериментальних досліджень.

Здобувачем особисто виконано експериментальні дослідження, пов'язані з розробленням складу та технологій одержання полімерних композиційних матеріалів з МК у формі ТДС, зокрема із застосуванням сучасних технологічних підходів, проведено оцінювання їх фізико-хімічних, структурних та фармако-технологічних характеристик.

Здобувач особисто виконував експериментальні дослідження у навчально-науковій лабораторії молекулярної фармакології, хемогеноміки та біогеронтології КНУТД, а також у лабораторії технологічної розробки АТ «Фармак» під керівництвом кандидата фармацевтичних наук, доцента Гоя Андрія Михайловича.

Здобувач особисто здійснив обробку, аналіз, інтерпретацію та теоретичне узагальнення отриманих результатів, а також обґрунтування наукових положень, що виносяться на захист. Внесок здобувача у формування основних наукових результатів є визначальним.

Постановку окремих наукових завдань, обговорення результатів досліджень, формулювання висновків дисертаційної роботи здійснено спільно з науковим керівником.

Особистий внесок здобувача у наукових працях, опублікованих у співавторстві, наведено у розділі «Список публікацій здобувача». Співавторами є науковий керівник та науковці, з якими проводилися спільні експериментальні дослідження, що відображено у відповідних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: V науково-практичній конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2017); VI науково-практичній конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2018); VI Міжнародній науково-практичній конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво» (Шостка, 2022); IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2022); X науково-практичній конференції з міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2022); 66th International Conference for Students of Physics and Natural Science «Open Readings 2023» (Vilnius, 2023); II Міжнародній науково-

теоретичній конференції «Modern vision of implementing innovations in scientific studies» (Софія, Болгарія, 2023); VI Міжнародній науково-теоретичній конференції «Interdisciplinary research: Scientific horizons and perspectives» (Вільнюс, Литва, 2023); XI науково-практичній конференції з міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак» «Science and modern pharmaceutical manufacturing» (Київ, 2023); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2023» (Запоріжжя, 2023); VII Міжнародній (XVII Українській) науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024)» (Вінниця, 2024); 67th International Conference for Students of Physics and Natural Sciences «Open Readings 2024» (Vilnius, 2024); X науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті д-ра фармацевтичних наук, професора Т. А. Грошового «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2024); XXVI Українській конференції з органічної та біоорганічної хімії (Ужгород, 2024); XII науково-практичній конференції з міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак» «Наука, інновації та якість в сучасному фармацевтичному виробництві» (Київ, 2024); VII Міжнародна науково-практична конференція «KyivLvivPharma-2025. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття», присвячена 95-тій річниці від дня заснування КНУТД (Київ, 2025), та спеціалізована XIII науково-практична конференція з міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак» «Наука, інновації та якість в сучасному фармацевтичному виробництві», присвячена 100-річчю компанії Farmak (Київ, 2025).

Публікації. Результати дослідження опубліковано у 30 наукових працях, з яких: 4 статті у наукових фахових виданнях України, 1 – у виданнях, що індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus; 3 – в

інших виданнях, що додатково висвітлюють результати дослідження; тези 22 доповідей на наукових конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (182 найменувань на 27 сторінках), 8 додатків (на 16 сторінках), містить 25 таблиць та 56 рисунків. Основний текст роботи викладено на 183 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 256 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ У ГАЛУЗІ СТВОРЕННЯ ПОЛІМЕРНИХ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ З АКТИВНИМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ІНГРЕДІЄНТАМИ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

1.1 Полімерні матеріали як функціональна та науково-технологічна основа хіміко-фармацевтичних технологій створення сучасних лікарських засобів

Полімери – це хімічно великі макромолекули, утворені повторюваними структурними одиницями (мономерами), з'єднаними ковалентними зв'язками. Вони є основою сучасного матеріалознавства і завдяки своїй структурі характеризуються унікальними фізико-хімічними, механічними та електричними властивостями. Ці властивості визначають широкий спектр їх застосування в науці, сучасних технологіях та хіміко-фармацевтичній технології. Полімерні структури складаються з основних ланцюгів, зшивок та функціональних груп, які визначають їхню механічну міцність, термостійкість, розчинність і специфічні функціональні можливості, що робить їх універсальними для розробки сучасних матеріалів і лікарських форм [1].

Залежно від походження полімерні матеріали поділяють на три основні групи: природні, напівсинтетичні та синтетичні. Природні полімери мають переважно рослинне або тваринне походження; до цієї групи належать каучук, целюлоза, крохмаль, білки та інші біополімери. Напівсинтетичні полімери отримують шляхом хімічної модифікації природних полімерів, унаслідок чого утворюються матеріали з покращеними фізико-хімічними властивостями, зокрема нітрат целюлози та ацетат целюлози. Синтетичні полімери синтезуються штучно з низькомолекулярних мономерів і характеризуються широким спектром регульованих властивостей. Найбільш

поширеними синтетичними полімерами є пластмаси, які займають провідне місце за обсягами виробництва та сферою застосування [2].

Класифікацію полімерів у хіміко-фармацевтичній промисловості умовно поділяють на три основні категорії залежно від їх функціонального призначення: полімери для традиційних лікарських форм, полімери для лікарських форм із контрольованим (модифікованим) вивільненням та полімерні матеріали, що застосовуються для первинного й вторинного пакування лікарських засобів. Приклади полімерних матеріалів та їх функціональне призначення наведені в табл. 1.1 [3].

Таблиця 1.1 – Класифікація полімерних матеріалів за функціональним призначенням у лікарських формах [3]

Застосування полімерів	Функціональне призначення	Приклади полімерів
Полімери для традиційних лікарських форм	Використовують у твердих лікарських формах (таблетки, капсули, гранули, порошки) як зв'язувальні речовини, наповнювачі, дезінтегранти та плівкоутворювальні покриття	Полівінілпіролідон, гідроксипропіл-целюлоза, мікрористалічна целюлоза, лактоза, крохмаль
Полімери для лікарських форм з контрольованим вивільненням	Забезпечують контрольоване вивільнення лікарських речовин, регулюючи швидкість та ступінь доставки активного інгредієнта для досягнення оптимального терапевтичного ефекту	Етилцелюлоза, ацетат целюлози фталат, полівініловий спирт, полілактид-ко-гліколід та полі(молочна кислота)
Полімерні матеріали для пакування лікарських засобів	Захищають лікарські засоби від впливу світла, вологи, кисню та механічних пошкоджень	Поліетилен, поліпропілен, полівінілхлорид

Дослідження полімерних матеріалів сприяли створенню нових та ефективніших систем доставки лікарських засобів. Розробка й упровадження сучасних полімерних матеріалів зумовили появу полімерів із унікальними фізико-хімічними та функціональними властивостями. На початкових етапах полімери переважно застосовували як солюбілізатори, стабілізатори та механічні носії для забезпечення пролонгованого вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів. З часом їхня роль суттєво розширилася:

полімери почали цілеспрямовано синтезувати з урахуванням специфічних вимог, що дало змогу ефективно вирішувати конкретні проблеми, пов'язані з розробкою та оптимізацією систем доставки лікарських засобів [4].

Полімери широко застосовуються в медичній галузі для розробки багатьох медичних виробів, включаючи імпланти, системи доставки ліків, каркаси в тканинній інженерії тощо. Як природні, так і синтетичні полімери широко використовуються у розробці лікарських форм, що характеризуються гнучкістю, яку можна використовувати для синтезу та модифікації властивостей, завдяки яким ми можемо досягти бажаного профілю контрольованого вивільнення та біосумісності лікарських форм. Полімери працюють як основний інструмент у системі доставки ліків, який контролює швидкість вивільнення ліків в організм, щоб вони могли продовжити терапевтичний ефект [4, 5].

У біомедичному застосуванні широко використовують біорозкладні полімерні матеріали, що зумовлено їхньою доведеною біосумісністю та здатністю до контрольованої біодеградації. Очікується, що пристрої, створені на основі таких полімерів, зокрема імпланти для біологічних застосувань, забезпечуватимуть стабільне та ефективне функціонування протягом тривалого періоду експлуатації. Подальший розвиток і вдосконалення полімерних біоматеріалів та відповідних засобів сприяють підвищенню ефективності лікування, зниженню ризику розвитку ускладнень і мінімізації побічних ефектів [5, 6].

1.2 Застосування полімерних матеріалів у твердих дисперсних системах як інструменту підвищення розчинності АФІ

Застосування полімерних матеріалів у складі твердих дисперсних систем є одним із сучасних підходів до підвищення розчинності малорозчинних АФІ. Ефективність таких систем визначається фізико-хімічними особливостями їх формування, властивостями полімерних носіїв

та стабільністю отриманих композицій, що зумовлює необхідність їх детального аналізу.

1.2.1 Фізико-хімічні основи формування полімерних твердих дисперсних систем

На сучасному етапі розвитку хіміко-фармацевтичної галузі проблема низької розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) набуває особливої актуальності. За оцінками, близько 40% уже існуючих АФІ і до 90% нових хімічних сполук, що перебувають на стадії досліджень і розробок, характеризуються низькою розчинністю у воді [7, 8]. Це, своєю чергою, суттєво обмежує їхню біодоступність, знижує рівень абсорбції та може негативно впливати на фармакологічну ефективність [9].

У зв'язку з цим впровадження інноваційних підходів до солюбілізації малорозчинних сполук є одним із пріоритетних напрямів сучасної хіміко-фармацевтичної технології. Більшість нових АФІ розробляється з орієнтацією на створення твердих лікарських форм. Основними перевагами цієї лікарської форми є стабільність, точне дозування та відносна простота технології виробництва [8]. Тверді лікарські форми переважно застосовують перорально через легкість введення, зручність дозування, гнучкість рецептури тощо.

Водночас пероральний шлях введення має низку обмежень, зокрема недостатнє всмоктування АФІ з низькою розчинністю у воді в шлунково-кишковому тракті, що може призводити до зниження біодоступності та недостатньої фармакологічної ефективності. Значна кількість нових хімічних сполук належить саме до важко розчинних у воді АФІ, які характеризуються низьким рівнем абсорбції після перорального введення.

З метою подолання проблеми низької розчинності АФІ розроблено та впроваджено різні стратегії для підвищення розчинності, зокрема утворення проліків, комплексоутворення з β -циклодекстрином, використання

поверхнево-активних речовин, мікронізацію, утворення солей та інші підходи [7].

Тверді дисперсні системи (ТДС) є одним із найефективніших методів підвищення розчинності та біодоступності АФІ з низькою розчинністю у воді [8]. ТДС являє собою тверду матрицю, що містить щонайменше два компоненти: важкорозчинний АФІ та полімерний носій, переважно гідрофільного походження [10]. Крім того, можливо створювати багатокомпонентні ТДС, у яких для покращення рецептури та терапевтичної ефективності використовують більше двох компонентів одночасно [11].

Особливий інтерес становлять потрійні ТДС, що містять поверхнево-активні речовини [10]. Активна речовина може бути молекулярно диспергована у кристалічному або аморфному носії, що забезпечує збільшення площі поверхні та покращення змочуваності АФІ. У результаті це сприяє підвищенню швидкості розчинення та загальної розчинності важкорозчинних у воді лікарських речовин, що в кінцевому підсумку підвищує їхню біодоступність і фармакологічну ефективність [12].

Механізм включення АФІ в полімер під час утворення ТДС доволі простий і зрозумілий. Коли АФІ і полімер перебувають у тісному контакті, АФІ займає порожні простори між полімерними ланцюгами й робить їх відносно гнучкими. Наприклад, у процесі гарячої екструзії розплаву полімеру дозволяють нагрітися до певної міри, а виділене тепло відповідає за розпушення полімерного ланцюга та включення молекули лікарського засобу в нього. У той час як у методі розпилювального сушіння розчинник, який використовується в процесі, відповідає за слабкі когезійні між- та внутрішньомолекулярні взаємодії полімерного ланцюга, що призводить до утворення взаємодій між розчинником і полімером. Після цього молекули АФІ, розчинені в розчиннику, включаються в полімерні ланцюги [13].

1.2.2 Класифікація твердих дисперсних систем та їх фізико-хімічні особливості

Згідно з результатами сучасних наукових досліджень ТДС класифікують на перше, друге, третє та четверте покоління залежно від природи носія, фізичного стану АФІ та механізмів підвищення його розчинності й біодоступності [13].

Перше покоління ТДС

До першого покоління ТДС відносять системи, отримані з використанням кристалічних носіїв, зокрема сечовини та різних цукрів, у матриці яких АФІ перебуває у кристалічному або частково молекулярно-диспергованому стані [14]. У цьому типі утворюється термодинамічно стабільна кристалічна тверда дисперсна система, яка повільно вивільняє АФІ. Першою зареєстрованою ТДС була евтектична суміш або монотектична суміш. У випадку евтектичної суміші температура плавлення дисперсії нижча, ніж температура плавлення носія та АФІ, а температура плавлення АФІ та носія є постійною у випадку монотектичної суміші. У процесі охолодження евтектичної суміші АФІ та носій кристалізуються одночасно, тому вона є кращою за монотектичну суміш [15]. Певний склад евтектичної суміші, де кристалізується АФІ, називається евтектичною точкою, і суміш складається з дрібних кристалів двох компонентів. Малий розмір частинок призводить до збільшення питомої поверхні, що загалом покращує швидкість розчинення та пероральне всмоктування погано розчинних у воді лікарських засобів. Більше того, кількість досліджень, що мають точний евтектичний склад у твердій дисперсії, є дуже обмеженою [16].

Недоліком ТДС першого покоління є утворення кристалічних твердих дисперсій оскільки вони були отримані з використанням кристалічних носіїв, таких як сечовина та цукри. Кристалічні ТДС були більш термодинамічно стабільними, що знижує їхню швидкість розчинення порівняно з аморфними. Оконогі та інші [17] вивчали вплив сечовини та

маніту на кристалічність офлоксацину. Вища розчинність та швидкість розчинення спостерігалися у випадку ТДС на основі сечовини, ніж на основі маніту, оскільки сечовина знижувала кристалічність офлоксацину більше, ніж маніт, що підтверджено результатами порошкової рентгенівської дифракції та диференціальної скануючої калориметрії [18].

Друге покоління ТДС

ТДС другого покоління містять аморфні носії, такі як полівінілпіролідон (ПВП), поліетиленгліколь (ПЕГ), похідні целюлози тощо [19]. ТДС другого покоління виявилися ефективнішими, ніж тверді дисперсії першого покоління завдяки своїй термодинамічній стабільності. За фізичним станом ТДС можна класифікувати як аморфні тверді суспензії та аморфні тверді розчини. Аморфні тверді суспензії складаються з двох окремих фаз, тоді як аморфні тверді розчини містять молекулярно гомогенну суміш як АФІ, так і аморфних носіїв. Аморфні носії можуть бути синтетичним полімером або природним полімером [15]. Аморфні тверді суспензії можуть бути сформульовані у випадку препаратів з обмеженою розчинністю в носії або високою температурою плавлення. У випадку ТДС другого покоління, через примусову солюбілізацію АФІ в носії, препарат знаходиться в перенасиченому стані [18]. Через збільшення довжини ланцюга або молекулярних мас полімерів розчинність полімерів у воді зменшується, а в'язкість збільшується. Запобігання перекристалізації препаратів у процесі виробництва, зберігання та розчинення може бути досягнуто шляхом використання полімерів з високою в'язкістю. Крім того, використання полімеру з високою в'язкістю може уповільнити швидкість розчинення препарату у водному середовищі. Основною проблемою твердої дисперсії другого покоління є осадження та перекристалізація АФІ, які впливають на вивільнення *in vitro* або *in vivo* [15].

Третє покоління ТДС

Профіль розчинення АФІ можна покращити за допомогою ТДС третього покоління, що складаються з носіїв, що мають поверхневу

активність або емульгуючі властивості [18]. Використання спеціального типу носія для приготування твердих дисперсій дозволить подолати проблеми осадження та перекристалізації. Використання поверхнево-активних речовин або емульгаторів не тільки покращує профіль розчинення АФІ, але й покращує фізичну та хімічну стабільність у ТДС. Прикладами таких носіїв є інулін, желюцир, полоксамер та інші. Фізична та хімічна стабільність ТДС підвищується шляхом запобігання нуклеації та агломерації. Вибір поверхнево-активної речовини або іншого полімеру ґрунтується на профілі розчинення або стабільності препарату, тобто поверхнево-активна речовина використовується, коли потрібне швидше розчинення, тоді як полімер з вищою температурою склування (T_g) може бути використаний, коли потрібно запобігти перекристалізації [20].

Четверте покоління ТДС

Ці типи дисперсій називають ТДС з контрольованим вивільненням. Вони містять важко розчинний у воді АФІ з коротким біологічним періодом напіврозпаду [15]. Як носій використовується водорозчинний або водонерозчинний полімер [19]. Покращення розчинності та пролонговане вивільнення препарату контрольованим чином – це дві основні цілі ТДС з контрольованим вивільненням [14]. Водорозчинними носіями, що використовуються для ТДС з пролонгованим вивільненням є етилцелюлоза, аммонійні поліметакрилати двох видів Eudragit RS та Eudragit RL, гідроксипропіл целюлоза [19].

1.2.3 Полімерні носії, що використовуються для отримання твердих дисперсних систем

Полімерні носії є ключовими компонентами твердих дисперсних систем, оскільки вони впливають на розчинність, стабільність та біодоступність АФІ [21]. Залежно від хімічної природи та фізико-хімічних властивостей, полімери можуть бути гідрофільними, гідрофобними або

здатними до набухання у воді. Вони можуть виступати як уповільнювачі, так і підсилювачі вивільнення АФІ, а також стабілізувати діючі речовини у аморфному стані [22].

Основні критерії вибору полімерного носія включають:

- високу водорозчинність або здатність до набухання;
- розчинність у різних органічних розчинниках;
- термостабільність та хімічну сумісність з АФІ;
- фармакологічну інертність та нетоксичність;
- економічну доцільність [23].

Вибір полімеру визначає зміну фізико-хімічних властивостей препарату: він має підтримувати аморфну форму під час виробництва, зберігання та транспортування, бути легкокорозчинним у шлунково-кишковому тракті, підтримувати стан перенасиченого розчину та сприяти покращенню біодоступності шляхом посилення проникнення АФІ через мембрани [23].

Полімерні носії класифікують за хімічною структурою, а також за функціональними властивостями у ТДС [24]. Основні групи полімерів та їхні характеристики наведені в табл. 1.2.

Таблиця 1.2 – Основні полімерні носії та їх характеристики у твердих дисперсних системах [24]

Полімер	Температура склування, T _g (°C); розчинність	Функції та особливості застосування
1	2	3
Полівінілпіролідон (ПВП)	135–180 °C, водорозчинний	Аморфний гідрофільний полімер. Інгібує кристалізацію, стабілізує аморфний АФІ, використовується для гарячої екструзії, розпилювального сушіння; розчинний у воді, етанолі, ізопропанолі та хлороформі.
Коповідон (ПВП-ВА)	110–140 °C, водорозчинний	Аморфний водорозчинний кополімер ПВП та вінілацетату. Стабілізує аморфний стан АФІ, інгібує кристалізацію, сумісний із багатьма АФІ, використовується для гарячої екструзії та розпилювального сушіння.

Продовження табл. 1.2

1	2	3
Soluplus®	60–70 °С, водорозчинний	Аморфний триблоковий кополімер. Амфифільний, пластифікатор, покращує розчинення АФІ, підтримує перенасичення, застосовується у гарячій екструзії та розпилювальному сушінні.
Гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ)	65–180 °С, водорозчинний	Аморфний гідрофільний термопластичний полімер, що покращує розчинення, використовується для ліофілізації та розпилювального сушіння.
Гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ)	180 °С, водорозчинний	Інгібує кристалізацію, стабілізує аморфний АФІ, розчинний у воді та органічних розчинниках, застосовується для підтримки перенасичених розчинів та стабільності форми.
ГПМЦ-сукцинат ацетат (ГПМЦ-СА)	120–150 °С, рН > 5,5	Похідна целюлози. Підтримує перенасичення, запобігає кристалізації АФІ, а також водневій та іонній взаємодії з АФІ.
Eudragit E PO	50 °С, рН < 5,5	Амфифільний полімер, формує міцели, солюбілізує слабкі основи, стабілізує ТДС.
Eudragit L100 / L100-55	120 °С, іонізується при рН > 6 / 5,5	Ентеросолюбільне покриття, стабілізує ТДС, забезпечує цільове вивільнення у кишечнику.
Eudragit S100	120 °С, іонізується при рН > 7	Підвищує розчинність АФІ за рН ≥ 7, підтримує тривале перенасичення.
Полівінілацетат	100–120 °С, рН > 5	Швидка розчинність, підтримка стабільного перенасиченого розчину.
Поліетиленгліколь (ПЕГ)	17–60 °С, водорозчинний	Пластифікатор, прискорює зародження та ріст кристалів, підвищує швидкість розчинення.
Полоксамер	55 °С, водорозчинний	Амфифільний полімер покращує розчинність, швидкість розчинення, утворює міцели, стабілізує ТДС.

Групи полімерів та їх ключові особливості

Похідні полівініллактаму

Аморфні гідрофільні полімери, такі як ПВП, ПВП-ВА та Soluplus, широко використовуються для стабілізації аморфних форм АФІ. Вони забезпечують молекулярну дисперсію, інгібують кристалізацію та покращують розчинення. Приклади практичного застосування показують, що ПВП і ПВП-ВА завдяки високій гідрофільності підвищують змочуваність і швидкість розчинення препарату. Навіть невеликі кількості цих полімерів стабілізують аморфні АФІ (наприклад, напроксен, ацетамінофен, ніфедипін, індометацин) завдяки сильним специфічним взаємодіям. Водночас вони поглинають вологу, що може знижувати фізичну стабільність форми, але високі T_g та розчинність АФІ забезпечують стабільність ТДС за помірною поглинання води [24, 25].

Похідні целюлози

Гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) та гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ) менш гідрофільні, поглинають менше води і підтримують високі T_g . Вони стабілізують аморфний стан АФІ та перенасичені розчини, запобігаючи кристалізації під час зберігання та розчинення. Модифіковані целюлози утворюють слабші специфічні взаємодії з деякими АФІ, але мають високу стабілізуючу дію на розчинені АФІ у перенасичених водних розчинах, що продовжує підтримку перенасиченого стану у шлунково-кишковому тракті [25].

1.2.4 Стабільність полімерних твердих дисперсних систем та чинники, що на неї впливають

Перетворення твердих дисперсних систем з термодинамічно нестабільного аморфного стану в більш стабільну кристалічну форму може відбуватися в метастабільному стані системи. Специфічні міжмолекулярні взаємодії між АФІ та полімерним носієм здатні істотно знижувати

молекулярну рухливість компонентів і впливати на процеси нуклеації та росту кристалів. Таким чином, стабільність ТДС визначається сукупною дією термодинамічних чинників, відповідальних за нуклеацію та ріст кристалів, і кінетичних чинників, пов'язаних із молекулярною рухливістю системи. Важливу роль у цих процесах відіграють умови отримання та зберігання ТДС, зокрема температура та відносна вологість навколишнього середовища [26].

Термодинамічний аспект стабільності

Тверді дисперсні системи можна розглядати як склоподібні розчини погано розчинного АФІ в гідрофільному полімерному носії з високою температурою склування. У таких системах термодинамічна рушійна сила кристалізації визначається зміною вільної енергії Гіббса (ΔG) і зростає зі збільшенням ступеня переохолодження. Водночас зниження температури супроводжується зменшенням молекулярної рухливості, що призводить до зростання кінетичного бар'єра кристалізації. Таким чином, навіть за наявності значної термодинамічної рушійної сили, кристалізація може бути істотно уповільненою внаслідок кінетичних обмежень [27].

Ріст кристалів після утворення стабільного зародка відбувається під дією термодинамічної рушійної сили нуклеації та масопереносу молекул з об'ємної фази на поверхню розділу фаз. Кінетика росту кристалів, обмеженого дифузією, описується рівнянням:

$$u = \frac{k}{\delta} \left[1 - \exp\left(\frac{\Delta G}{RT}\right) \right],$$

де

u – лінійна швидкість росту кристала,

k – коефіцієнт масопереносу,

δ – товщина дифузійного прикордонного шару,

ΔG – зміна вільної енергії Гіббса кристалізації,

R – універсальна газова стала,

T – абсолютна температура.

Згідно з рівнянням, швидкість росту кристалів зростає зі збільшенням термодинамічної рушійної сили та зменшується зі збільшенням опору масопереносу. У ТДС введення полімерних носіїв сприяє зниженню швидкості росту кристалів за рахунок збільшення в'язкості середовища та товщини дифузійного шару, що забезпечує підвищення фізичної стабільності системи [28].

Кінетичний аспект: молекулярна рухливість

Перекристалізацію АФІ у твердих дисперсних системах можна значною мірою запобігти шляхом кінетичної стабілізації продукту. Кінетична стабільність зумовлена зниженням молекулярної рухливості, яка визначає здатність молекул здійснювати обертальні та трансляційні рухи, необхідні для дифузії та інтеграції на поверхні кристалічних зародків. Обмеження цих рухів істотно знижує ймовірність нуклеації та росту кристалів, навіть за наявності термодинамічної рушійної сили [29].

Вплив температури на молекулярну рухливість

Температура є одним із ключових чинників, що визначають стабільність ТДС, оскільки процеси кристалізації мають виражену температурну залежність. При підвищенні температури вище температури склування (T_g) відбувається перехід склоподібної фази в гумоподібний або рідкоподібний стан, що супроводжується різким зростанням молекулярної рухливості та, як наслідок, прискоренням фазового розділення і кристалізації [30].

Згідно з емпіричним правилом $T_g - 50\text{ }^\circ\text{C}$, тверді дисперсні системи рекомендується зберігати за температур, щонайменше на $50\text{ }^\circ\text{C}$ нижчих за їхню температуру склування. Однак це правило не є універсальним, оскільки в деяких системах кристалізація може відбуватися за рахунок α -релаксацій навіть за температур, значно нижчих за T_g . Альтернативним підходом є зберігання ТДС за температури Кауцмана, за якої молекулярна рухливість практично припиняється [31].

Вплив вологи на молекулярну рухливість

Наявність вологи суттєво впливає на стабільність ТДС через взаємодію між молекулами води, АФІ та полімерним носієм. Ці взаємодії можуть реалізовуватися шляхом адсорбції або поглинання води на поверхневому та об'ємному рівнях. Аморфні тверді дисперсні системи, як правило, характеризуються вищою кінетичною розчинністю та здатністю до поглинання вологи порівняно з кристалічними формами [32].

Вода проявляє виражений пластифікуючий ефект, знижуючи температуру склування системи, збільшуючи вільний об'єм і, відповідно, молекулярну рухливість. Це створює сприятливі умови для нуклеації та росту кристалів і призводить до зниження фізичної стабільності ТДС [33]. Полімерні носії також можуть зазнавати пластифікації в присутності вологи внаслідок утворення водневих зв'язків між молекулами води, полімером та АФІ, що додатково впливає на молекулярну рухливість. Ці процеси можуть бути досліджені з використанням спектроскопічних методів та диференціальної скануючої калориметрії [34].

1.3 Технологічні методи отримання полімерних твердих дисперсних систем

Протягом останніх кількох десятиліть було розроблено численні технології для приготування ТДС з високою продуктивністю та ефективністю. Загалом, методи приготування ТДС класифікуються на три групи, а саме: методи на основі розчинників, методи розплавлення (термічного формування) та механохімічні методи [35, 36]. Окрім цього, до перспективних сучасних підходів належить формування волокон, яке активно досліджується для покращення розчинення та біодоступності важко розчинних АФІ. Спосіб приготування може впливати на розчинення, біодоступність [37], подальшу обробку [38] та стабільність ТДС [39, 40]. Доведення ефективності та стабільності ТДС реалізується через комбінацію спектрофотометричних [41], нефелометричних [42] та структурно-

механічних методів аналізу, що дозволяє комплексно оцінити як фізико-хімічні властивості, так і прогнозовану біодоступність розроблених систем [43].

1.3.1 Методи, засновані на використанні розчинників

Серед стратегій, що дозволяють отримувати тверді дисперсні системи, часто використовуються методи з розчинниками. У цих методах АФІ і полімерний носій розчиняють у леткому розчиннику, такому як етанол або суміш метиленхлориду та етанолу [44], а потім випаровують. Це вимагає достатньої розчинності АФІ та полімерного носія в розчиннику. Крім того, тип використовуваного розчинника, температура та швидкість його випаровування мають ключове значення, оскільки концентрація залишкового розчинника після сушіння повинна бути нижчою за межу виявлення. Однією зі стратегій, що використовуються для виконання цієї вимоги, є застосування низькотоксичних сумішей розчинників, наприклад, води з етанолом, що зменшує кількість кожного розчинника в сухій формі [45]. Однак ця стратегія іноді зазнає невдачі через недостатнє розчинення компонентів у заданому співвідношенні [46]. Зазвичай для повного видалення розчинника застосовують другий етап сушіння, оскільки це може знизити температуру склування, посилюючи тенденцію до рекристалізації.

Для утворення ТДС використовуються методи з використанням розчинників, такі як, вакуумне сушіння за допомогою роторних випарників [47], розпилювальне сушіння [48] або ліофілізацію [49].

Вакуумне сушіння

Підхід з використанням розчинника передбачає розчинення АФІ та полімеру в одному розчиннику, а потім видалення його для створення твердої дисперсної системи. Цей метод дозволяє змішувати на молекулярному рівні, що є кращим для підвищення розчинності та стабільності продукту [50].

Фундаментальна перевага цього підходу полягає в тому, що він дозволяє уникнути термічної деградації АФІ та полімерів, яка є поширеним явищем під час випаровування органічних розчинників за низьких температур. Однак, використовуючи цю стратегію, вчені, що розробляють рецептури, стикаються з двома перешкодами [51]. Перша проблема полягає в поєднанні АФІ та полімерів в одному розчиннику, що може бути складним завданням, якщо різниця в полярності велика. Поверхнево-активні речовини іноді додаються для збільшення розчинності АФІ або полімерів у певних розчинниках. Крім того, цей метод є дорогим через необхідність випаровувати значну кількість розчинника [52]. Друга проблема – це розділення фаз, яке може відбуватися при видаленні розчинника. Розчин зазвичай сушать у вакуумі. Іноді для швидкого сушіння використовується роторний випарник. Використання вищих температур сушіння скорочує час розділення фаз. Висока молекулярна рухливість ліків та полімерів за високих температур може пришвидшити розділення фаз [50].

Розпилювальне сушіння

Розпилювальне сушіння стало поширеним методом обробки для створення твердих дисперсних систем. Його використовують для перетворення рідини або суспензії на сухий порошок за один крок. Цей метод дозволяє точніше контролювати фактори процесу, що призводить до отримання порошків з необхідним розміром, формою, щільністю, характеристиками текучості та кристалічними формами [53]. Під час розпилювального сушіння розчинник випаровується з високою швидкістю, що призводить до різкого збільшення в'язкості та захоплення молекул АФІ у полімерній матриці. АФІ з обмеженою розчинністю у воді можна розпилювально сушити до надзвичайно дрібних частинок, якщо вони розчинні в певних розчинниках для розпилювального сушіння [54]. Процес розпилювального сушіння наведено на рис. 1.1.

Однак хімічні властивості АФІ впливають на природу утворених твердих частинок, і розпилювальне сушіння може призвести до утворення

аморфного матеріалу, кристалічних форм, недосконалих кристалів або метастабільних кристалів. Дійсно, Махлін та Бергстром [55] вивчали різні активні фармацевтичні інгредієнти та виявили, що розвиток аморфної форми більше залежить від хімічного складу АФІ, ніж від змінних процесу.

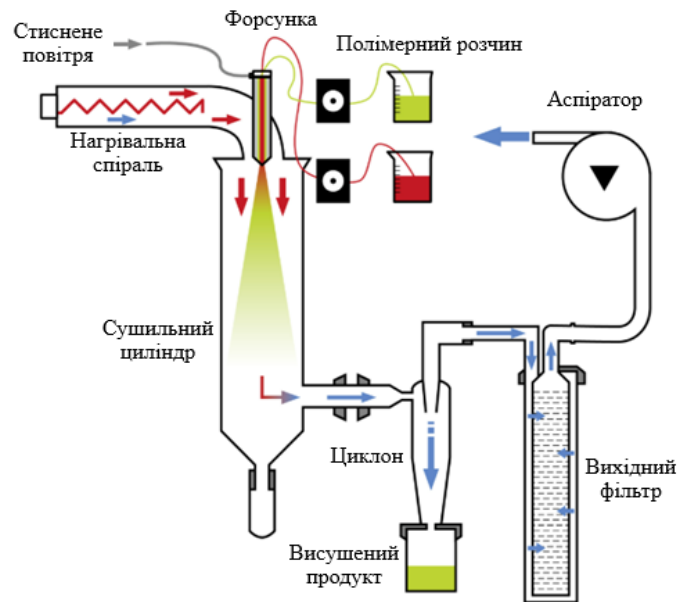


Рисунок 1.1 – Схематичне зображення процесу розпилювального сушіння [55]

Однак стабільність аморфних форм залежить від змінних процесу. Розпилювальне сушіння забезпечує чудовий контроль над характеристиками порошку та стало найпопулярнішим виробничим процесом на основі розчинників завдяки нижчим виробничим витратам, простоті масштабування та безперервному серійному виробництву.

Ліофілізація

Сублімаційне сушіння, також відоме як ліофілізація, – це низькотемпературний процес дегідратації, який включає перетворення твердої речовини на газ без перетворення її на рідину. Процес складається з трьох кроків (рис. 1.2): заморожування, первинне сушіння (сублімація льоду) та вторинне сушіння (десорбція незамерзлої води). Під час заморожування розчинені речовини кристалізуються, утворюючи евтектичний лід. Кристали льоду випаровуються під час первинного сушіння, коли тиск знижується

нижче потрійної точки води, і застосовується тепло для отримання прихованої теплоти сублімації. За допомогою молекулярної дифузії через склоподібну заморожену матрицю вторинне сушіння починає витягувати будь-яку залишкову воду із заморожених аморфних частинок, що утворилися [56].

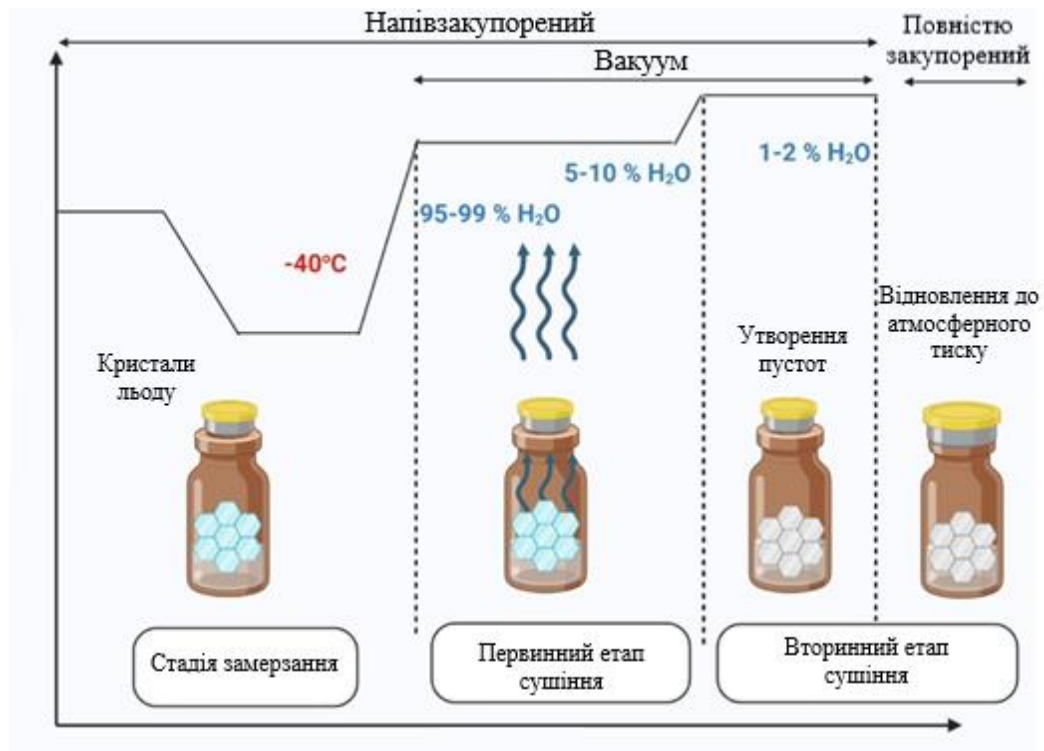


Рисунок 1.2 – Схематичне зображення процесу ліофілізації [56]

Важливою перевагою ліофілізації є усунення негативного впливу тепла на термолабільні речовини, оскільки АФІ не піддаються впливу підвищених температур. Однак найважливішою перевагою є те, що ризик розділення фаз мінімізується, щойно розчин вітрифікацією перетворюється на аморфну систему [57]. Видалення води також підвищує стабільність продукту в сухому стані [58]. Водонерозчинні АФІ, як правило, є кращими, оскільки за низької евтектичної температури замерзання водорозчинних АФІ може статися неповне замерзання або колапс. АФІ з низькою розчинністю слабо зв'язуються з розчинником і тому легше перетворюються в ліофілізовану

форму. Ліофілізовані продукти мають коротший час розчинення порівняно з іншими твердими продуктами [59, 60].

1.3.2 Методи термічного формування твердих дисперсних систем

Серед різних методів отримання ТДС особливе місце займають термічні методи, засновані на плавленні суміші активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) з полімерним носієм. До таких методів належать охолодження розплаву з гартуванням, екструзія гарячого розплаву та технологія KinetiSol®. Зазначені підходи вважаються перспективними з огляду на відсутність органічних розчинників, відносну простоту масштабування, безперервність або напівбезперервність процесу, а також високу відтворюваність результатів [61].

Основною перевагою термічних методів є можливість переведення АФІ з кристалічного в аморфний стан та формування молекулярно-диспергованих систем, що супроводжується суттєвим підвищенням розчинності та біодоступності важко розчинних у воді АФІ.

Охолодження розплаву з гартуванням

Метод охолодження розплаву з гартуванням (melting-quenching method) є одним із найпростіших і найдавніших способів отримання ТДС. Він полягає у нагріванні фізичної суміші АФІ та полімерного носія до температури плавлення одного або обох компонентів із подальшим швидким охолодженням (гартуванням) отриманого розплаву [62].

У процесі швидкого охолодження відбувається вітрифікація системи, внаслідок чого АФІ фіксується в аморфному або високодиспергованому стані в полімерній матриці. Швидке гартування обмежує молекулярну рухливість компонентів і запобігає рекристалізації АФІ, що є критично важливим для стабільності аморфних ТДС. Після затвердіння отриманий матеріал подрібнюють і просіюють до отримання порошку з необхідним розміром частинок [63].

Метод охолодження розплаву з гартуванням характеризується технологічною простотою та відсутністю розчинників, однак має певні обмеження, зокрема ризик термічної деградації АФІ та обмежену масштабованість. Тому в промислових умовах він часто поступається більш контрольованим і відтворюваним технологіям, таким як екструзія гарячого розплаву та KinetiSol®.

Екструзія гарячого розплаву

Екструзія гарячого розплаву є безперервним виробничим процесом, широко адаптованим для приготування твердих дисперсних систем. В ідеалі екструзія використовується для отримання молекулярно диспергованих ТДС, що вимагає забезпечення достатньої енергії для переходу АФІ з кристалічної форми в аморфну, а також ефективного змішування АФІ з полімерним носієм [64].

Енергія, що надходить у процесі екструзії, складається з теплової енергії, яка передається через нагрітий циліндр екструдера та шнекові елементи, і механічної енергії, яка генерується двигуном екструдера та зсувними деформаціями матеріалу. Тип і рівень підведення цих видів енергії визначають ступінь аморфізації АФІ, гомогенність системи та фізичну стабільність ТДС.

Завдяки добрій керованості параметрів процесу, високій відтворюваності та можливості масштабування екструзія гарячого розплаву є одним із найпоширеніших термічних методів у промисловому виробництві аморфних твердих дисперсій [65].

Kinetisol®

Kinetisol® є сучасною термічною технологією, розробленою для покращення розчинності та біодоступності важко розчинних АФІ [66]. Це процес на основі плавлення, який використовує енергію тертя та зсуву для швидкого переходу сумішей АФІ-полімер у розплавлений стан. Одночасно з переходом у розплавлений стан, Kinetisol® швидко та ретельно змішує АФІ з його допоміжним носієм на молекулярному рівні для досягнення однофазної

системи ТДС [67]. Полімери, такі як карборол, Eudragit, ГПМЦ, ГПМЦ-СА, коповідон, ПВС, ПВП та Soluplus® широко використовуються в процесі обробки Kinetisol® [68]. Спочатку порошкоподібну суміш переносять у камеру, яка потім герметизується. Параметри обробки попередньо встановлюються за допомогою комп'ютерного модуля/програмного забезпечення перед початком обробки. Потім лопаті обертаються протягом встановленого часу, протягом якого тепло генерується завдяки зсуву, спричиненому обертанням лопатей. Порошкоподібна суміш між обертовими лопатями та стінкою камери перетворюється на розплавлену масу завдяки теплу, що утворюється внаслідок тертя. Розплавлена маса потім вивантажується в зону гартування, утворюючи аморфний плоский диск. Ці загартовані плоскі диски додатково подрібнюються до дрібних гранул бажаних розмірів [67]. Загальний час обробки в камері може становити менше 20 секунд, а підвищені температури зазвичай спостерігаються менше 5 секунд перед вивантаженням та охолодженням. Оскільки в цій методиці для генерації тепла використовуються ненагрівальні елементи, перетворення АФІ в його аморфну форму відбувається нижче точки плавлення сполуки, що сприяє формуванню термолабільних сполук [66]. Схематичне зображення процесу Kinetisol® представлено на рисунку 1.3.

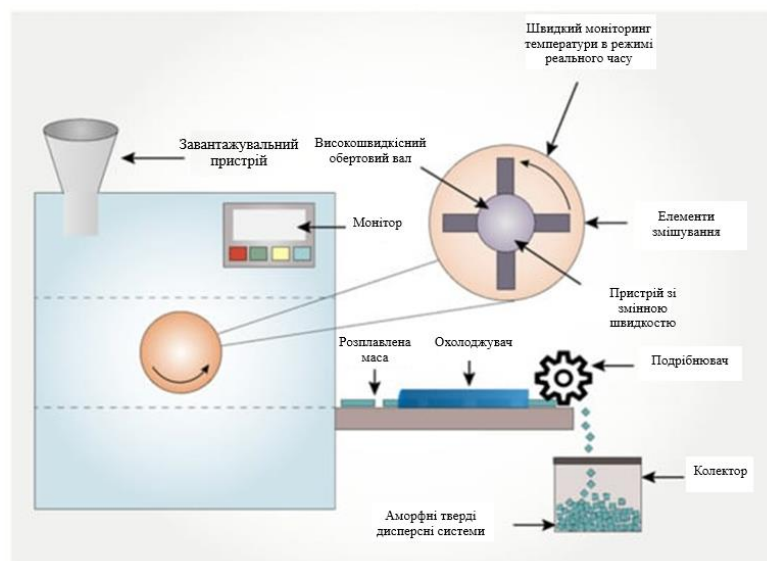


Рисунок 1.3 – Схематичне зображення отримання ТДС методом Kinetisol® [66]

Додаткова перевага цього процесу полягає в роботі без обмеження крутного моменту, що дозволяє обробляти в'язкі сполуки з високою молекулярною масою та високою температурою плавлення [69]. У лабораторному масштабі цей процес розроблений для роботи в пакетному режимі, тоді як для комерційної обробки існує можливість роботи в напівбезперервному режимі, що дозволяє досягати продуктивності продукту до 1000 кг/год [70].

1.3.3 Волокноутворювальні методи одержання твердих дисперсних систем

Перспективним підходом до підвищення розчинності важкорозчинних АФІ є отримання твердих дисперсних систем у формі волокон. Полімерні нано- та мікрОВОлокна з діаметром у межах кількох сотень нанометрів привертають значну увагу дослідників протягом останніх десятиліть завдяки сукупності унікальних властивостей, зумовлених їх малими розмірами. До таких властивостей належать висока питома поверхня, пористість, гнучкість та здатність до швидкого змочування, що робить волокнисті структури перспективними для застосування у виробництві та зберіганні енергії, фільтраційних процесах, сенсорних технологіях, як носії каталізаторів, а також у біомедичних системах [71, 72].

Особливий інтерес волокноутворювальні методи викликають у хіміко-фармацевтичній технології як спосіб підвищення розчинності та біодоступності важкорозчинних АФІ. У таких системах АФІ, як правило, перебуває в аморфному або молекулярно-дисперсному стані та стабілізується полімерною матрицею, що дозволяє віднести волокнисті структури до аморфних твердих дисперсних систем. У біомедичних застосуваннях, зокрема у ранових покриттях, тканинних каркасах та системах доставки лікарських засобів, структури на основі нано- та мікрОВОлокон розглядаються

як інноваційні платформи, про що свідчить значна кількість наукових публікацій і патентів [72].

Поширеним методом отримання полімерних нановолокон є електроформування, що зумовлено відносною простотою реалізації та доступністю обладнання [73]. Принципи процесу електроформування базуються на використанні електричного поля для формування волокон із полімерного розчину [74]. Під дією високої напруги на кінчику капіляра формується конусоподібна крапля, відома як конус Тейлора. Коли електростатичні сили відштовхування перевищують поверхневий натяг розчину, утворюється струмінь, який рухається у напрямку заземленого колектора. Під час руху струменя більша частина розчинника випаровується, внаслідок чого на колекторі осаджуються сухі полімерні волокна, що формують нетканий пористий і волокнистий матеріал [75, 76].

Електроформування дозволяє відносно легко отримувати волокна з нанометровими діаметрами, а також регулювати морфологію та діаметр волокон шляхом зміни технологічних параметрів процесу. Водночас цей метод має низку суттєвих обмежень, серед яких необхідність використання високої напруги (до 50 кВ), вимоги до електропровідності полімерного розчину та вкрай низька продуктивність. За використання одноголкової установки швидкість виробництва сухого волокна зазвичай становить лише 0,01 – 0,1 г/год [77, 78], що суттєво обмежує можливості масштабування процесу.

З метою підвищення продуктивності електроформування було розроблено низку модифікацій, спрямованих на збільшення кількості конусів Тейлора. Ці підходи умовно поділяють на багатоголкові системи та методи безголкового електроформування [79]. Багатоголкові системи передбачають використання кількох капілярів, однак це значно ускладнює конструкцію обладнання та процеси очищення [80, 81]. Безголкові методи базуються на формуванні струменів з великої відкритої поверхні полімерного розчину [82], для чого розроблено різні типи фільтрів і конструкцій [83, 84, 85]. Проте такі

системи характеризуються нестабільністю складу розчину внаслідок випаровування розчинника та поглинання вологи, що ускладнює контроль процесу формування волокон. Крім того, безголькове електроформування зазвичай потребує ще вищих значень напруги (> 50 кВ) [85]. Обмежувальним фактором також може бути електропровідність розчину, яка у випадку систем доставки ліків повинна узгоджуватися з розчинністю як АФІ, так і полімерного носія. Для корекції електропровідності часто застосовують спеціальні добавки [86], однак їх використання ускладнює склад системи та потребує додаткової оцінки токсикологічної безпеки.

Альтернативою електроформуванню є метод відцентрового прядіння, у якому формування волокон відбувається під дією відцентрових сил [87]. Принцип роботи методу полягає у використанні обертової головки, що містить полімерний розплав або високов'язку композицію полімер-АФІ та оснащена радіально розташованими капілярами (рисунок 1.4). Під час обертання зі швидкістю 3000–15 000 об/хв розплав проходить через капіляри у вигляді тонких струменів, які інтенсивно видовжуються під дією відцентрових сил [88].

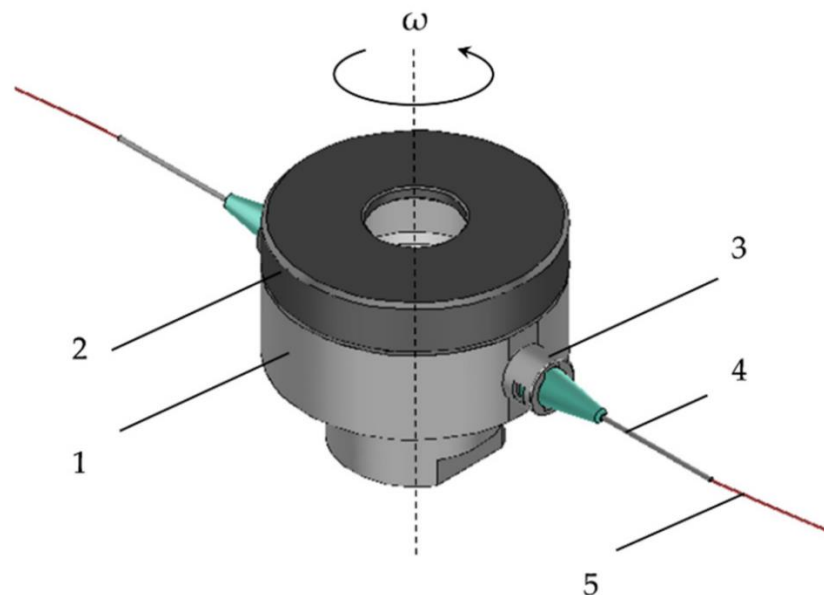


Рисунок 1.4 – Спеціально розроблена відцентрова обертальна головка: 1 – нижня частина; 2 – ковпачок; 3 – з'єднувач різьби до приманки; 4 – голка та 5 – полімерний розплав [89].

У процесі руху струменя до колектора відбувається швидке охолодження та тверднення розплаву внаслідок тепловіддачі в навколишнє середовище, що призводить до формування суцільних полімерних волокон. Утворені волокна накопичуються на колекторі у вигляді пухкої волокнистої структури, подібної до вати, що є характерною морфологічною ознакою цього методу [90].

Літературні дані свідчать, що за оптимізованих умов діаметри волокон, отриманих методом відцентрового прядіння, є порівнянними з діаметрами волокон, одержаних методом електроформування. Водночас ключовою перевагою відцентрового прядіння є значно вища продуктивність [91]. Додатковою перевагою методу є відсутність необхідності використання розчинників та вимог до електропровідності системи, що значно розширює спектр можливих композицій полімер-АФІ та спрощує розробку волокнистих твердих дисперсних систем [92].

1.3.4 Механохімічні методи одержання твердих дисперсних систем

Механохімія стосується реакцій, що зазвичай відбуваються у твердому стані, індукованих введенням механічної енергії [93]. Вона є потужним інструментом у різних галузях застосування, починаючи з матеріалознавства та закінчуючи нанонаукою. Механічне подрібнення за допомогою кульових млинів, коливальних або вібраційних млинів є найпоширенішим процесом, здатним індукувати механохімічні перетворення [94, 95].

Окрім функції зменшення розміру частинок, подрібнення активно використовується для синтезу та скринінгу різних супрамолекулярних і ковалентних матеріалів, доповнюючи традиційні методи синтезу, що базуються на розчинниках [96, 97]. Механохімічний синтез особливо ефективний у формуванні координаційних зв'язків метал-ліганд та нековалентних взаємодій, таких як водневі та галогенні зв'язки або $\pi \cdots \pi$ укладання аренів. Це дозволяє активувати малоактивні реагенти та

досліджувати ефекти утворення супрамолекулярної структури у твердому стані без застосування розчинників, що знайшло застосування у синтезі фармацевтично важливих поліморфів, кокристалів, пористих метаорганічних каркасів, полімерних дисперсій та комплексів включення [94, 97, 98].

Механізм утворення комплексу включення під час подрібнення суміші АФІ та полімерного носія ще недостатньо вивчений, але запропоновано триетапну модель, адаптовану для механохімічних реакцій [94, 99]:

Накопичення енергії та аморфізація: суміш АФІ-полімер піддається механічним ударам у млині, що призводить до утворення метастабільних структур і аморфізації поверхневих шарів кристалів. Основна частина поданої енергії перетворюється на тепло, сприяючи твердофазним взаємодіям між АФІ та полімером.

Зменшення розміру частинок і збільшення поверхні: деформаційні зони спричиняють руйнування кристалів до критичного розміру, що забезпечує більшу площу контакту для взаємодії між АФІ та носієм.

Утворення комплексу включення: активовані частинки взаємодіють на поверхні, можливо, через проміжні фази, такі як тверді дисперсії, які поступово перетворюються на повноцінні комплекси включення. Інтенсивне перемішування під час подрібнення сприяє гомогенізації реагентів та безперервній взаємодії АФІ з полімером.

Подрібнення часто демонструє вищу ефективність у досягненні повної аморфізації порівняно з методами замішування або коевопарування, наприклад, для клоназепаму, оксапрозину або напроксену у поєднанні з різними полімерними носіями [100, 101, 102]. У деяких випадках подрібнені системи показували покращену швидкість розчинення та біодоступність порівняно з продуктами, отриманими методами на основі розчинників [100, 101, 103].

1.3.5 Порівняльна характеристика методів отримання твердих дисперсних систем

Методи отримання твердих дисперсних систем характеризуються різними перевагами та обмеженнями з позицій технологічності, відтворюваності й можливості масштабування в умовах промислового хіміко-фармацевтичного виробництва. У таблиці 1.3 наведено узагальнену характеристику основних переваг і недоліків методів отримання ТДС, зокрема методів на основі розчинників, термічних, волокнуотворювальних та механохімічних підходів, з урахуванням їх технологічної доцільності та промислової реалізованості.

На підставі узагальнених даних, наведених у таблиці 1.3, можна зробити висновок щодо масштабованості процесів отримання твердих дисперсних систем.

Таблиця 1.3 – Узагальнена характеристика порівняння методів отримання ТДС

Методи отримання ТДС	Технологічні переваги	Технологічні недоліки
Методи на основі розчинників – вакуумне сушіння (роторний випарник), розпилювальне сушіння, ліофілізація	<ul style="list-style-type: none"> • Забезпечують молекулярне змішування АФІ та полімеру • Підходять для термолабільних АФІ • Гнучкість у виборі полімерних носіїв • Розпилювальне сушіння дозволяє отримувати порошки з контрольованими фізико-технологічними властивостями 	<ul style="list-style-type: none"> • Використання органічних розчинників • Необхідність контролю залишкових розчинників • Ризик фазового розділення та рекристалізації • Високі енерговитрати (особливо для ліофілізації)
Термічні методи формування – гартування розплаву, екструзія гарячого розплаву, KinetiSol®	<ul style="list-style-type: none"> • Відсутність органічних розчинників • Висока відтворюваність і керованість процесу • Формування стабільних аморфних ТДС • Добра сумісність з концепцією Quality by Design • KinetiSol® забезпечує короткий час термічного впливу 	<ul style="list-style-type: none"> • Ризик термічної деградації АФІ • Обмеження щодо вибору полімерів • Висока вартість спеціалізованого обладнання • Метод гартування розплаву має обмежений контроль

Продовження табл. 1.3

Волокноутворювальні методи – електроформування, відцентрове формування волокон	<ul style="list-style-type: none"> • Дуже висока питома поверхня • АФІ перебуває в аморфному або молекулярно-дисперсному стані • Можливість контролю морфології волокон • Відцентрове прядіння не потребує розчинників і високої напруги 	<ul style="list-style-type: none"> • Надзвичайно низька продуктивність електроформування • Складність масштабування • Необхідність додаткової переробки волокон у лікарські форми • Обмежений промисловий досвід
Механохімічні методи – кульові, планетарні, вібраційні млини	<ul style="list-style-type: none"> • Відсутність розчинників • Можливість аморфізації АФІ у твердому стані • Простота апаратного оформлення • Часто забезпечують високу швидкість розчинення 	<ul style="list-style-type: none"> • Обмежений контроль параметрів процесу • Ризик механічної та термічної деградації • Проблеми відтворюваності при масштабуванні • Можлива агломерація частинок

Одними з ключових критеріїв вибору методу формування ТДС є технологічна доцільність, відтворюваність і можливість масштабування процесу в умовах промислового фармацевтичного виробництва. З позицій технологічності та промислової реалізації найбільш перспективними методами отримання полімерних твердих дисперсних систем є термічні методи формування, зокрема екструзія гарячого розплаву та технологія KinetiSol[®], а також розпилювальне сушіння. Зазначені підходи поєднують високу керованість процесу, відтворюваність результатів і можливість масштабування до промислових обсягів. Водночас механохімічні та волокноутворювальні методи залишаються перспективними альтернативними напрямками, однак на сучасному етапі їх застосування переважно обмежується лабораторними та пілотними рівнями.

1.4 Мефенамінова кислота як активний фармацевтичний інгредієнт протизапальної дії

Наступним етапом дослідження в рамках аналізу літературних даних було вивчення мефенамінової кислоти як представника нестероїдних протизапальних АФІ, а також оцінка її фізико-хімічних, фармакологічних і фармакокінетичних властивостей. Особливу увагу приділено проблемам низької розчинності активного фармацевтичного інгредієнта та сучасним підходам до її підвищення, що визначає актуальність удосконалення наявних лікарських форм.

1.4.1 Обмеження у застосуванні традиційних лікарських форм з АФІ мефенаміновою кислотою

Мефенамінова кислота (2-[(2,3-диметилфеніл)аміно]бензойна кислота), похідна антранілової кислоти, є нестероїдним протизапальним АФІ, який широко використовується для полегшення легкого та помірного болю [104].

На фармацевтичному ринку України представлений обмежений асортимент лікарських засобів на основі мефенамінової кислоти, виробництво яких здійснюють кілька вітчизняних та іноземних компаній. У таблиці 1.4 систематизовано інформацію щодо лікарських засобів із мефенаміновою кислотою, зареєстрованих в Україні.

Таблиця 1.4 – Характеристика лікарських засобів на основі мефенамінової кислоти

Торгова назва	Лікарська форма	Дозування	Шлях введення	Виробник
1	2	3	4	5
Мефенамінова кислота-Дарниця	Таблетки	500 мг	Пероральний	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
Мефенамінова кислота	Таблетки	500 мг	Пероральний	АТ «Лубнифарм», Україна

1	2	3	4	5
Мефенамінова кислота	Таблетки	500 мг	Пероральний	ТОВ «Фармацевтична компанія «ФарКоС», Україна
Мефенамінова кислота	Таблетки	500 мг	Пероральний	ПрАТ «ФІТОФАРМ», Україна
Мефенамінова кислота	Капсули	250 мг та 500 мг	Пероральний	Ananta Medicare Ltd., Велика Британія
Аміфена [®] ІС	Таблетки	250 мг та 500 мг	Пероральний	Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», Україна

З аналізу даних, наведених у таблиці 1.4, встановлено, що на фармацевтичному ринку України лікарські засоби на основі мефенамінової кислоти представлені виключно твердими пероральними лікарськими формами, зокрема таблетками та капсулами. Основними вітчизняними виробниками лікарських засобів із мефенаміновою кислотою є ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», АТ «Лубнифарм», ТОВ «Фармацевтична компанія «ФарКоС» та інші. Серед іноземних виробників на ринку України представлена продукція компанії Ananta Medicare Ltd. (Велика Британія).

Традиційні лікарські форми з мефенаміновою кислотою характеризуються рядом фармакотехнологічних і біофармацевтичних обмежень. Низька розчинність у воді активного фармацевтичного інгредієнта зумовлює повільне та неповне розчинення у шлунково-кишковому тракті. Висока кристалічність і ліпофільність сполуки обмежують її абсорбцію, що призводить до зниження біодоступності. Короткий період напіввиведення мефенамінової кислоти потребує багаторазового застосування препарату протягом доби. Крім того, неселективне пригнічення циклооксигеназ (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) асоціюється з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи.

З огляду на зазначені обмеження, актуальним є створення нових лікарських форм, спрямованих на підвищення розчинності активного

фармацевтичного інгредієнта. Це дозволить підвищити біодоступність і фармакокінетичний профіль препарату, знизити частоту його застосування, а також мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.

На міжнародному фармацевтичному ринку мефенамінову кислоту випускають не лише у вигляді традиційних таблеток і капсул, а й у формі швидкокорозчинних таблеток, суспензій та мікрогранульованих систем. Відсутність таких лікарських форм на фармацевтичному ринку України підкреслює актуальність впровадження сучасних технологічних підходів для підвищення розчинності та біодоступності мефенамінової кислоти.

1.4.2 Фізико-хімічні властивості мефенамінової кислоти

Мефенамінова кислота належить до похідних антранілової кислоти та є амінобензойною кислотою, в якій один атом водню аміногрупи заміщений 2,3-диметилфенільною групою [104]. Структурну формулу мефенамінової кислоти наведено на рис. 1.5.

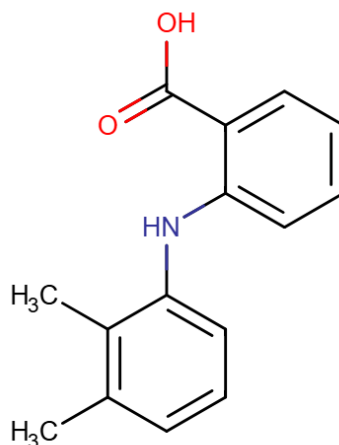


Рисунок 1.5 – Структурна формула мефенамінової кислоти [104]

Згідно з номенклатурою IUPAC, мефенамінова кислота має назву 2-(2,3-диметиланіліно)бензойна кислота. Речовина являє собою білий або злегка кремовий кристалічний порошок без запаху. Молекулярна маса становить 241,28 г/моль.

Температура плавлення мефенамінової кислоти знаходиться в межах 230–231 °С, що свідчить про її кристалічну структуру та термічну стабільність. Сполука практично нерозчинна у воді (приблизно 20 мг/л при 30 °С), проте добре розчиняється у лужних розчинах, що зумовлено наявністю карбоксильної групи. Мефенамінова кислота помірно розчинна в органічних розчинниках, таких як ефір і хлороформ, та злегка розчинна в етанолі [104, 105].

Кислотно-основні властивості мефенамінової кислоти характеризуються значенням рКа близько 4,2–4,5, що дозволяє віднести її до слабких кислот. Висока ліпофільність сполуки обумовлена наявністю ароматичних кілець і алкільних замісників, що впливає на її низьку водорозчинність та фармакокінетичні властивості [105].

Сукупність фізико-хімічних характеристик мефенамінової кислоти, зокрема низька розчинність у воді та висока ліпофільність, визначає необхідність застосування спеціальних технологічних підходів для підвищення її біодоступності при створенні лікарських форм.

1.4.3 Фармакологічні властивості мефенамінової кислоти

Мефенамінова кислота проявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Подібно до інших представників групи НПЗП, мефенамінова кислота пригнічує активність простагландинсинтетази, що зумовлює зниження синтезу простагландинів, які відіграють ключову роль у розвитку запалення, болю та гарячки [104].

Мефенамінова кислота є потужним неселективним інгібітором циклооксигенази (ЦОГ), пригнічуючи як ізоформу ЦОГ-1, так і ЦОГ-2. Її знеболювальна, протизапальна та жарознижувальна дія переважно пов'язана з інгібуванням ЦОГ-2, що призводить до блокування перетворення арахідонової кислоти на простагландини – основні медіатори запальної відповіді, больових відчуттів та підвищення температури тіла.

Окрім класичного механізму дії, у ряді досліджень зазначено, що мефенамінова кислота здатна впливати на мембранно-опосередковані процеси, пов'язані з регуляцією синтезу ейкозаноїдів. Також повідомляється про її здатність пригнічувати адгезію нейтрофілів шляхом індукції відщеплення молекул поверхневої адгезії, зокрема L-селектину, що може додатково сприяти зменшенню запальної реакції [106].

Завдяки своїм фармакологічним властивостям мефенамінова кислота застосовується для симптоматичного лікування болю слабкої та помірної інтенсивності, у тому числі при ревматичних захворюваннях, м'язовому болю, болю в хребті, запальних процесах та набряках після травм або хірургічних втручань, а також при первинній дисменореї. Препарат може застосовуватися як у дорослих, так і у дітей [107].

Як і інші НПЗП, мефенамінова кислота асоціюється з ризиком розвитку побічних реакцій, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, що зумовлено її неселективною дією щодо ізоформ циклооксигенази [108]. Вираженість протизапального ефекту зазвичай проявляється швидко, однак у разі хронічних запальних захворювань для досягнення стабільного клінічного покращення може знадобитися триваліший період застосування [109].

1.4.4 Фармакокінетичні особливості мефенамінової кислоти

Абсорбція. Мефенамінова кислота швидко абсорбується після перорального застосування. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається протягом відносно короткого часу, що забезпечує швидкий початок терапевтичної дії препарату.

Розподіл. Мефенамінова кислота характеризується високим ступенем зв'язування з білками плазми крові, що становить близько 90%. Це зумовлює її значний розподіл у тканинах та може впливати на фармакокінетичні взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Метаболізм. Метаболізм мефенамінової кислоти відбувається переважно в печінці за участю ізоферменту цитохрому P450 CYP2C9. У процесі біотрансформації утворюється основний метаболіт – 3-гідроксиметилмефенамінова кислота (метаболіт I), яка може зазнавати подальшого окиснення з утворенням 3-карбоксимефенамінової кислоти (метаболіт II).

Виведення. Елімінація мефенамінової кислоти відбувається переважно нирковим шляхом. Приблизно 52% введеної дози виводиться із сечею у вигляді глюкуронідних кон'югатів незміненого препарату (близько 6%) та його метаболітів, зокрема 3-гідроксиметилмефенамінової кислоти (25%) і 3-карбоксимефенамінової кислоти (21%). До 20% дози виводиться з організму з калом. Період напіввиведення мефенамінової кислоти становить приблизно 2 години.

Короткий період напіввиведення та переважно печінковий метаболізм зумовлюють необхідність багаторазового застосування препарату протягом доби для підтримання стабільної терапевтичної концентрації в плазмі крові [104, 105, 110].

1.5 Огляд сучасних підходів до підвищення розчинності та біодоступності мефенамінової кислоти

Згідно з даними сучасної фармацевтичної розробки, понад 50% активних фармацевтичних інгредієнтів належать до II класу за біофармацевтичною системою класифікації (БСК), який характеризується низькою розчинністю у водному середовищі за умови високої проникності через біологічні мембрани. Низька розчинність таких сполук є одним із ключових чинників, що обмежують їхню біодоступність та ефективність систем пероральної доставки лікарських засобів [111].

Мефенамінова кислота, відповідно до класифікації БСК, належить до II класу, що зумовлено її низькою водорозчинністю та високою проникністю. У

зв'язку з цим біодоступність мефенамінової кислоти значною мірою обмежується її розчинністю. Одним із ефективних підходів до підвищення біодоступності мефенамінової кислоти є підвищення її розчинності, що забезпечує збільшення концентрації активної речовини у шлунково-кишковому тракті та, відповідно, її абсорбцію.

Згідно з літературними даними, питання підвищення розчинності мефенамінової кислоти досліджувалося в обмеженій кількості наукових робіт, у яких було запропоновано декілька підходів до поліпшення її розчинних властивостей. У таблиці 1.5 узагальнено основні методи та результати підвищення розчинності мефенамінової кислоти.

Таблиця 1.5 – Технологічні підходи підвищення розчинності та кінетики вивільнення мефенамінової кислоти

№	Технологічний підхід та об'єкт дослідження	Отримані результати
1	Формування глибокоектктичних систем на основі ментолу та Miglyol® (1:1) [112].	Розчинність мефенамінової кислоти у системі зросла приблизно у 400 разів порівняно з вихідною субстанцією.
2	Утворення нановолокнистих комплексів включення на основі похідних циклодекстрину за допомогою методу безполімерного електроформування [113].	Дослідження фазової розчинності підтвердило підвищення розчинності мефенамінової кислоти; константи стабільності (K_s) комплексів становили 337,1; 684,2 та 931,5 M^{-1} для гідроксипропіл- β -циклодекстрину; метил- β -циклодекстрину та сульфобутил-етер- β -циклодекстрину відповідно.
3	Формування таблеток для розпаду в ротовій порожнині мефенамінової кислоти методом екструзії гарячого розплаву з використанням Eudragit® E PO [114].	Екструдати (20–25% АФІ) забезпечили >85% вивільнення за 40 хв; за 20% навантаження досягнуто 99% розчинення за 60 хв (контроль – субстанція <1%).
4	Отримання бінарного комплексу включення з 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрином [115].	Коефіцієнт підвищення розчинності мефенамінової кислоти становить 17,3.
5	Комплексоутворення з β -циклодекстрином методом випаровування розчинника [116].	Вивільнення мефенамінової кислоти через 120 хв склало 91,80%, що у 18 разів перевищує показник чистого АФІ (<5 %).

6	Приготування ТДС на основі PEG 4000 методом мікрохвильового опромінення [117].	ТДС на основі PEG 4000 забезпечили 61,18 % вивільнення мефенамінової кислоти <i>in vitro</i> порівняно з чистим АФІ.
7	Приготування ТДС мефенамінової кислоти методом випаровування розчинника з використанням полівінілпіролідону та супердезінтегранту – примоджел® [118].	Додавання супердезінтегранту та гідрофільного полімеру забезпечило збільшення швидкості розчинення АФІ у 4,11 раза.
8	Моделювання матричних систем, що містили оксид магнію, поліетиленгліколь та полімерні носії Kollidon® 12 PF та 17 PF методом екструзії гарячого розплаву [119].	Досягнуто швидке вивільнення (>80% за 45 хв). Виявлено синергічний вплив оксиду магнію та ПЕГ на солюбілізацію мефенамінової кислоти у полімерній матриці.

Узагальнені в таблиці 1.5 дані підтверджують значну зацікавленість дослідників у розробці технологічних підходів, спрямованих на підвищення розчинності МК. Запропоновані методи, зокрема комплексоутворення з циклодекстринами, створення твердих дисперсних систем, екструзія гарячого розплаву, формування глибокоевтектичних систем та застосування гідрофільних полімерів, продемонстрували підвищення розчинності МК.

Водночас, попри різноманіття підходів, найбільш поширеними та ефективними з точки зору підвищення біодоступності залишаються методи екструзії гарячого розплаву та випаровування розчинника. Разом з тим, не всі з наведених технологій є однаково придатними для промислового впровадження через складність апаратного оформлення, обмежену відтворюваність або труднощі масштабування. У зв'язку з цим актуальним є подальший пошук та обґрунтування оптимального, технологічно доцільного і масштабованого методу підвищення розчинності МК, який би забезпечував стабільний фармакокінетичний профіль, зниження дози та мінімізацію побічних ефектів при збереженні економічної ефективності виробництва.

Висновки розділу 1

Полімерні носії, що застосовуються у хіміко-фармацевтичній технології, відіграють важливу роль не лише як допоміжні речовини для формування лікарських форм, а й як функціональні носії, на основі яких можуть бути отримані тверді дисперсні системи. Тверді дисперсні системи є одним із найбільш ефективних підходів до підвищення розчинності та швидкості розчинення важкорозчинних АФІ.

За результатами аналізу літературних джерел встановлено, що для отримання ТДС використовуються різноманітні технологічні методи, зокрема методи на основі розчинників, методи розплавлення, механохімічні та волокноутворювальні методи. Кожен із зазначених методів має свої переваги та обмеження, що визначають їхню ефективність, відтворюваність і придатність до масштабування у промислових умовах. Це зумовлює необхідність обґрунтованого вибору оптимального методу отримання ТДС з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ та технологічних характеристик полімерного носія.

Серед існуючих методів отримання ТДС на полімерній основі технологічну перевагу утримують процеси, що базуються на термічних методах формування, зокрема екструзія гарячого розплаву, технологія KinetiSol[®] та розпилювальне сушіння. Це зумовлено можливістю чіткої верифікації критичних параметрів процесу, що є необхідною умовою для серійного виробництва. Механохімічні та волокноутворювальні методи, демонструють перспективні результати в межах лабораторних досліджень, проте потребують подальшого опрацювання аспектів апаратурного оформлення для промислового масштабування.

Мефенамінова кислота, похідна антранілової кислоти та представник фенаматів, проявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію за рахунок пригнічення активності простагландинсинтетази та зниження синтезу простагландинів, що відіграють ключову роль у розвитку запалення,

болю та гарячки. Відповідно до класифікації БСК, мефенамінова кислота належить до II класу через низьку водорозчинність та високу проникність, що обмежує її біодоступність. Одним із найбільш ефективних шляхів підвищення біодоступності є підвищення розчинності активної речовини.

У зв'язку з цим мефенамінова кислота є перспективним об'єктом для розробки та отримання ТДС, що забезпечують підвищення розчинності, швидкості розчинення та, як наслідок, фармакологічної ефективності препарату.

На основі огляду науково-літературних джерел можна сформулювати мету та основні завдання дисертаційного дослідження.

Метою дисертаційної роботи є розроблення технології полімерних композиційних матеріалів із активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії – мефенаміновою кислотою – у формі твердих дисперсних систем із підвищеною розчинністю.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

- розробити полімерні композиційні матеріали з МК у формі ТДС із застосуванням різних технологічних підходів та полімерних носіїв;
- дослідити вплив складу та способу одержання на фізичний і структурний стан ТДС із використанням комплексу сучасних фізико-хімічних методів аналізу;
- встановити закономірності формування структури та міжмолекулярних взаємодій у системах «полімер–АФІ»;
- оцінити морфологічні характеристики, дисперсність і однорідність ТДС із застосуванням методів оптичної та електронної мікроскопії, а також лазерної дифракції;
- дослідити розчинення *in vitro* та оцінити підвищення розчинності МК у складі ТДС;
- визначити фармако-технологічні властивості ТДС;

– обґрунтувати вибір складу та технології отримання ТДС на основі аналізу впливу композиційних і технологічних факторів із застосуванням методів математичного планування експерименту;

– розробити підходи до ризикоорієнтованого обґрунтування технології виготовлення ТДС з урахуванням вимог до лікарських засобів та можливості подальшого масштабування у хіміко-фармацевтичному виробництві.

Результати досліджень, на які є посилання в даному розділі, наведено в таких публікаціях: [6, 9, 10, 36, 41, 42, 43, 45, 54, 57, 64, 88, 95]

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єкт дослідження – процеси формування властивостей полімерних композиційних матеріалів з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії – мефенаміною кислотою – у формі твердих дисперсних систем із підвищеною розчинністю.

Предмет дослідження – технології полімерних композиційних матеріалів з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії мефенаміною кислотою у виробництві твердих дисперсних систем з підвищеною розчинністю.

2.1 Матеріали та обладнання використані для одержання і дослідження полімерних композиційних матеріалів

Під час проведення проведення експериментальних досліджень використовували наступні речовини: мефенамінова кислота (Shaanxi Baoxin Pharmaceutical co. ltd, Китай); полівінілпіролідон К-12 (середня молекулярна маса 2,500 Да) (ISP, США); полівінілпіролідон К-17 (середня молекулярна маса 10,000 Да) (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Німеччина) та полівінілпіролідон К-17 (середня молекулярна маса 10,000 Da) (ISP, США); полівінілпіролідон К-25 (середня молекулярна маса 30,000 Да) та полівінілпіролідон К-30 (середня молекулярна маса 40,000 Da) (Boai NKU Pharmaceuticals LTD, Китай); гідроксипропілметилцелюлоза Methocel E5 Premium LV (НПМС в'язкість 5 мПа·с) (Nutrition & Biosciences (UK) Ltd., США) та гідроксипропілметилцелюлоза Tylopur 605 (НПМС в'язкість 5 мПа·с) (SE Tylose GmbH & Co. KG, Німеччина); гідроксипропілцелюлоза (НРС-SSL) (Nippon, Японія); манітол (Pearlitol[®] 160 C Roquette Freres, Франція); твін-80 (Tween[®] 80) (Merck KGaA, Німеччина); цетилпіридинію хлорид (Unilab Chemicals & Pharmaceuticals PVT.Ltd, Індія).

Якість вихідних речовин відповідає монографіям Європейської фармакопеї (ЄФ) та Державної фармакопеї України (ДФУ) діючого видання.

Для утворення ТДС використовували наступне обладнання: розпилювальна сушарка Mini Spray Dryer B-290 (Büchi Labortechnik AG, Швейцарія), установка для виробництва цукрової вати «Cotton candy maker» (Китай), сушильна шафа СТ-100С (ТОВ «Ріва-Сталь», Україна), ультрацентрифужний млин ZM 200 (Retsch, Німеччина), сушарка псевдозрідженого шару GPCG 2 Lab Systems Fluid Bed Dryer (Glatt, Німеччина), гранулятор високого зсуву Vertical Lab Granulator VG 65/10 (Glatt, Німеччина), сито-калібратор GSF60 (Glatt, Німеччина), контейнерний змішувач CML 10 (Glatt, Німеччина), диспергатор T18 digital Ultra-Turax (ІКА, Німеччина), портативний прилад для електроспінінгу (AME Energy Co., Limited, Китай).

Під час проведення експериментальних досліджень було використано аналітичне та випробувальне обладнання для фізико-хімічного, структурного і фармако-технологічного аналізу: ваги настільні MSE3203S-000-DE (Sartorius, Німеччина); ваги аналітичні BP 221S (Sartorius AG, Німеччина, сертифікат калібрування UA/35/241031/6060 від 30.10.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»); ваги аналітичні AS 60/220. R2 (Radwag, Польща); одноканальні напівавтоматичні дозатори об'ємами 50, 200, 1000 мкл (Dragon-Lab, Китай); лабораторну установку водопідготовки RO-4 (Werner, Німеччина); рН-метр SevenCompact pH/Ion S220 (Mettler-Toledo AG, Швейцарія, сертифікат калібрування UA/36/241211/004348 від 11.12.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»); установку для отримання води високочистої Sartorius Stedimbiotech Arium H₂O pro DI-T (Sartorius, Німеччина); лабораторну мікроцентрифугу Micromed CM-8 (Shanghai Youding International Trade CO., LTD, Китай); центрифугу Micromed CM-3 (Shanghai Youding International Trade CO., LTD, Китай); магнітну мішалку Velp Arex (Velp, Італія); пробірки типу Eppendorf об'ємом 2 мл; таймер; лабораторний посуд; шафу сушильно-термостатичну СТ-100С (ТОВ «Ріва-

Сталь», Україна, сертифікат калібрування UA/24/241120/4166 від 20.11.2024 р. ДП «Укрметртестстандарт»); термостат для кювет DB-10С (Biosan, Латвія); термошейкер з охолодженням для пробірок TS-100С (Biosan, Латвія); термошейкер DLab HM 100-PRO (DLab, Китай); плитку електричну з регулятором температури Ceran 500 (Harry Gestigkeit, Німеччина); УФ-спектрофотометр OPTIZEN POP (Mecasys, Південна Корея); УФ-спектрофотометр SPECORD 200 (Analytik Jena, Німеччина); FTIR-спектрометр Nicolet IS50 з алмазним кристалом ATR (Thermo Fisher Scientific, США); кювети з кварцового скла з товщиною оптичного шару 1,0 см та 0,5 см (Agilent, США); прилад для розчинення VK7000 з термостатом VK750D (Vankel, США); диференціальний скануючий калориметр DSC Q2000 (TA Instruments, США); термогравіметричний аналізатор TGA Q500 (TA Instruments, США); порошковий дифрактометр Siemens D500 X-ray Diffractometer (Siemens, Німеччина); порошковий рентгенівський дифрактометр PROTO AXRD Benchtop (PROTO Manufacturing, США); флуоресцентний мікроскоп BX51 (Olympus, Японія); скануючий електронний мікроскоп (SEM) четвертого покоління TESCAN Mira 3 LMU (Чехія); скануючий електронний мікроскоп Inspect S (SEM) (FEI Company / Thermo Fisher Scientific, США); вологомір НВ 43 (Mettler Toledo, Швейцарія); вологомір RADWAG MA 50.R (RADWAG, Польська Республіка); вологоаналізатор MA100 (Sartorius, Німеччина); лазерний аналізатор розміру частинок Mastersizer 3000 (Malvern Panalytical, Велика Британія); прилад для визначення насипної густини SVM 202 (Erweka, Німеччина), прилад для визначення сипучості порошків GTB (Erweka, Німеччина), просіюючу машину AS 200 (Retsch, Німеччина).

2.2 Отримання ТДС мекфенамінової кислоти методом відцентрового формування волокон

Для отримання твердих дисперсних систем використовували установку

для виробництва цукрової вати «Cotton candy maker» (Китай). Вона складається з корпусу з нержавіючої сталі, колекторної чаші, обертової головки з отворами, а також панелі керування з датчиками для контролю температури та швидкості обертання головки (рис. 2.1) [120].



Рисунок 2.1 – Зовнішній вигляд експериментальної установки для виготовлення ТДС методом ВФВ [120]

В якості полімерних носіїв для формування ТДС використано фармацевтично прийнятні полімери та ПАРи. Спочатку готували фізичну суміш, змішуючи компоненти системи протягом 5 хвилин за допомогою ступки та товкачика. Отриману суміш (близько 10 г) поміщали в обертову головку установки для виробництва цукрової вати, яку нагрівали до температури 170–200 °С. Швидкість обертання головки становила приблизно 3000–3500 об/хв [121]. Волокна ТДС, які утворювалися в чаші-збірнику, збирали та поміщали в герметичну ємність для подальших досліджень.

2.3 Отримання ТДС мефенамінової кислоти методом розпилювального сушіння

Отримання ТДС методом розпилювального сушіння (РС) здійснювали таким чином. На аналітичних вагах відважували необхідну кількість МК, полімерного носія та ПАР, а потім їх послідовно поміщали в колби. До цих фізичних сумішей додавали необхідну кількість води очищеної, та ретельно перемішували до однорідності. Отримані суспензії по черзі сушили на розпилювальній сушарці Mini Spray Dryer B-290 [122]. Технологічний процес базувався на мікродисперсному розпиленні суспензії у потоці нагрітого повітря, що забезпечувало миттєве випаровування розчинника. Формування ТДС у вигляді мікронізованого порошку відбувалося під час руху крапель у сушильній камері з подальшою сепарацією та збором готового продукту в циклоні-збірнику (рис. 2.2).



Рисунок 2.2 – Зовнішній вигляд експериментальної установки для виготовлення ТДС методом розпилювального сушіння

Процес сушіння здійснювали за таких технологічних параметрів: температура повітря на вході становила 150 °С (для ПВП) та 120 °С (для ГПЦ

і ГПМЦ), на виході – 82 °С та 62 °С відповідно. Швидкість подачі повітряного потоку підтримували на рівні 33 м³/год, а швидкість подачі розчину – 8 мл/хв.

Отримані зразки ТДС зберігали в сухому та захищеному від світла місці за температури 20–25 °С.

2.4 Отримання ТДС МК методом випаровування водного розчину

Наважки АФІ, полімеру та ПАР зважували на аналітичних вагах та ретельно перемішували до отримання однорідної маси. Підготовлені фізичні суміші кількісно переносили у колбу місткістю 100 мл, після чого додавали воду очищену. Розчинення компонентів здійснювали при нагріванні на водяній бані за температури $37,0 \pm 0,5$ °С та інтенсивному перемішуванні протягом 30 хв. Одержану суспензію висувували у сушильній шафі-термостаті СТ-100С за температури $50,0 \pm 0,5$ °С до досягнення постійної маси [122].

Отримані ТДС подрібнювали, просіювали та використовували для проведення подальших досліджень; до моменту аналізу зразки зберігали в сухому, захищеному від світла місці за температури 20–25 °С.

2.5 Отримання ТДС мефенамінової кислоти методами вологого гранулювання

Для порівняльного дослідження впливу технології на властивості ТДС МК використано два типи гранулювання: у високошвидкісному змішувачі (High shear granulation) та у псевдозрідженому шарі (Fluid bed granulation) [123].

Гранулювання високого зсуву (High shear granulation). Полімерний носій вводили у воду очищену та перемішували до одержання однорідної системи. До отриманої системи додавали АФІ та допоміжні речовини, після

чого проводили інтенсивне перемішування з одночасною гомогенізацією протягом 40 хв (швидкість магнітної мішалки – 400 об/хв, гомогенізатора – 6000–6500 об/хв) до утворення однорідної суспензії.

Отриману суспензію використовували як зволожувач у процесі гранулювання. У високошвидкісний змішувач-гранулятор (рисунок 2.3) попередньо завантажували сухі компоненти, після чого здійснювали гранулювання шляхом подачі зволожувача зі швидкістю 20 г/хв за таких параметрів процесу: швидкість обертання імелера – 300 об/хв, швидкість подрібнювача (чопера) – 1000 об/хв, тривалість гранулювання – 10 хв.



Рисунок 2.3 – Зовнішній вигляд високошвидкісного змішувача-гранулятор Vertical Lab Granulator VG 65/10 (Glatt, Німеччина)

Отриманий вологий гранулят просіювали через сито з діаметром отворів 5,0 мм, після чого піддавали сушінню в сушарці псевдозрідженого шару за витрати повітря 15–20 м³/год, температури вхідного повітря 70–80 °С та температури вихідного повітря 30–35 °С. Після завершення сушіння отримували ТДС у вигляді грануляту з втратою маси під час висушування 0,7–0,8 %. Сухий гранулят додатково просіювали через роторне сито з діаметром отворів 1,0 мм за швидкості обертання ротора 250–300 об/хв.

Одержані ТДС МК за необхідності додатково подрібнювали та зберігали у сухому, захищеному від світла місці за температури 20–25 °С до проведення подальших досліджень.

Гранулювання в псевдозрідженому шарі (Fluid bed granulation).

Перед початком гранулювання необхідно підготувати гетерогенну суспензію, яку готували таким чином. Полімерний носій розчиняли у воді очищеній до однорідності. Після цього до одержаного розчину додавали АФІ та ПАР. Для забезпечення необхідного ступеня дисперсності частинок твердої фази систему гомогенізували протягом 40 хв. Процес проводили за комбінованого впливу магнітної мішалки (400 об/хв) гомогенізатора (6000–6500 об/хв) до утворення стабільної суспензії.

У камеру сушарки псевдозрідженого шару (рис. 2.4) попередньо завантажували сухі компоненти, після чого здійснювали розпилення отриманої суспензії з витратою 15,0–22,5 г/хв за таких параметрів процесу: витрата повітря 10–12 м³/год, температура вхідного повітря 70–80 °С, температура вихідного повітря 30–35 °С, тиск на форсунці 2,2–3,0 бар.



Рисунок 2.4 – Зовнішній вигляд сушарки псевдозрідженого шару GPCG 2 Lab Systems Fluid Bed Dryer (Glatt, Німеччина)

Після завершення процесу сушіння одержано порошковий матеріал із показником втрати маси при висушуванні у межах 0,7–0,8 %. Кінцевий продукт піддавали калібруванню з використанням роторного сита (діаметр отворів – 1,0 мм) при швидкості обертання ротора 250–300 об/хв.

Виготовлені ТДС МК використовували у подальших дослідженнях. Зразки зберігали в ексикаторі або герметичній тарі у сухому, захищеному від світла місці за контрольованої кімнатної температури (20–25 °С).

2.6 Отримання ТДС мефенамінової кислоти методом спільного подрібнення

ТДС МК отримували методом спільного подрібнення з використанням ультрацентрифужного млина Retsch ZM 200, робота якого ґрунтується на принципі ударного та зсувного подрібнення (рис. 2.5) [124].



Рисунок 2.5 – Зовнішній вигляд ультрацентрифужного млина ZM 200 (Retsch, Німеччина)

Процес подрібнення здійснювали шляхом подачі попередньо змішаних компонентів (наважка порошку – 150 г) у камеру подрібнення. Завдяки високій швидкості обертання ротора частинки матеріалу піддавалися інтенсивному механічному впливу об зуби ротора та внутрішню поверхню кільцевого сита. Конструкція млина забезпечувала швидке подрібнення з

мінімальним термічним впливом на зразки, що дозволило зберегти стабільність компонентів ТДС.

Технологічні параметри процесу: швидкість обертання ротора – 8000 об/хв; діаметр отворів кільцевого сита – 200 мкм; тривалість подрібнення – 60 с.

Одержані ТДС за необхідності додатково калібрували через сито та використовували для подальших досліджень. До моменту проведення аналізу зразки зберігали у сухому, захищеному від світла місці за контрольованої кімнатної температури 20–25 °С.

2.7 Отримання ТДС мефенамінової кислоти методом електроформування волокон

Формування нановолокон ТДС МК здійснювали методом електроформування з використанням портативної установки для електроспінінгу (AME Energy Co., Limited, Китай), представленій на рисунку 2.6. Робочий розчин готували шляхом розчинення полімерного носія та АФІ у 96 % етиловому спирті при постійному перемішуванні до утворення однорідної гомогенної системи. Одержаний розчин переносили у шприц, оснащений металевією голкою (фільтрною), який встановлювали у дозувальний пристрій установки.

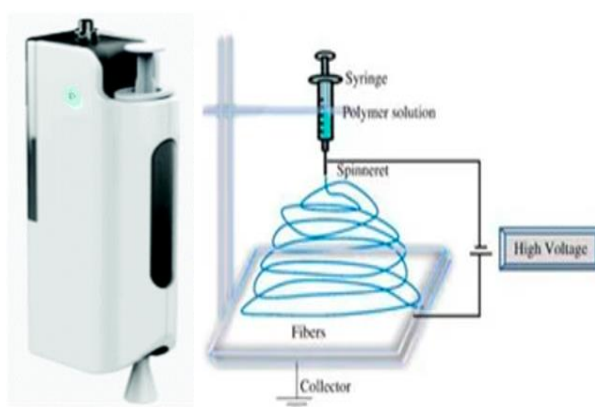


Рисунок 2.6 – Портативний прилад для електроформування

Електроформування здійснювали шляхом прикладання високої напруги (15–20 кВ) до голки шприца, що забезпечувало утворення конуса Тейлора та подолання сил поверхневого натягу розчину з подальшим формуванням безперервного струменя.

Осадження нановолокон відбувалося на заземленому колекторі, розташованому на відстані 10–15 см від голки. Процес проводили при швидкості подачі розчину 0,5–1,0 мл/год, що забезпечувало формування однорідного волокнистого полотна.

Після завершення процесу отримані нановолокна знімали з поверхні колектора та висушували до постійної маси з метою видалення залишкового розчинника. Зразки зберігали у сухому, захищеному від світла місці при температурі 20–25 °С до проведення подальших досліджень.

2.8 Сканувальна електронна мікроскопія (SEM)

Для отримання зображень методом сканувальної електронної мікроскопії проводилося розпорошення зразків ТДС на поверхню вуглецевої стрічки, яка була розміщена на столику-тримачі, з наступним притисканням. Надлишок зразків твердих дисперсій видаляли стисненим повітрям, а великі фрагменти, що виходили за межі столика, прибирали.

Дослідження зразків ТДС мефенамінової кислоти проводилося на сканувальному електронному мікроскопі (SEM) Inspect S (FEI Company/ThermoFisher Scientific, США) з використанням детекторів: низьковакуумний детектор вторинних електронів (LFD); елементний кремнієвий дрейфовий детектор (SDD) та детектор зворотних розсіяних електронів (BSED).

Елементний аналіз частинок зразків ТДС із застосуванням методу енергодисперсійної спектроскопії (EDS) для дослідження розподілу мефенамінової кислоти в ТДС за маркерним елементом азотом (N) проводили за допомогою системи EDAX Element EDS.

2.9 Оптична мікроскопія

Мікрофотографії вихідних компонентів та твердих композитів отримували за допомогою мікроскопу BX51 (Olympus, Японія) з цифровою камерою з розподільною здатністю 2560x1920 пікселів.

2.10 Інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR)

FTIR-спектри були отримані за допомогою спектрометра Nicolet IS50 (Thermo Fisher Scientific, США), оснащеного приставкою з алмазним кристалом. Усі спектри записувалися в діапазоні від 4 000 до 500 cm^{-1} з 32 накопиченнями та спектральною роздільною здатністю 2 cm^{-1} . Для кожного зразка спектри трьох повторів були автоматично усереднені, що дозволило зменшити вплив випадкових похибок і підвищити точність аналізу. Усі спектри представлені в режимі пропускання.

2.11 Диференційна скануюча калориметрія (DSC)

Дослідження термічних характеристик тестових зразків проводилося на диференціальному сканувальному калориметрі DSC Q2000 (TA Instruments, США). Зразки вагою 5 мг поміщали в алюмінієві тиглі, які закривали кришкою. Як еталон використовувався порожній алюмінієвий тигель того ж типу. Зразки нагрівали в діапазоні температур від 25 $^{\circ}\text{C}$ до 300 $^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю нагріву 10 $^{\circ}\text{C}/\text{хв}$ в атмосфері сухого азоту. Аналіз даних проводився за допомогою програмного забезпечення TA Universal Analysis.

2.12 Термогравіметричний аналіз (TGA)

Дослідження проводили на приладі TGA Q500 (TA Instruments, США). Зразки розміщувалися у стандартних алюмінієвих тиглях. Дослідження

виконували у режимі програмованого нагрівання від кімнатної температури до 500 °C зі швидкістю 10 °C/хв в атмосфері сухого азоту. Записували криві втрати маси (TGA) та швидкості розкладу (DTG). Обробку даних здійснювали в програмному забезпеченні Universal Analysis V4.5A (TA Instruments) із визначенням температури початку розкладу (T_{onset}), температури максимального розкладу (T_{max}) та залишкової маси зразків.

2.13 Порошковий рентгенодифракційний аналіз (PXRD)

Рентгенофазовий аналіз проводили на дифрактометрі PROTO AXRD Benchtop (PROTO Manufacturing, США) з лінійним детектором DECTRIS® MYTHEN2 R 1D. Використовували випромінювання $\text{CuK}\alpha_{1,2}$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) з Ni-фільтром, робочі параметри становили 30 кВ, 20 мА. Зйомку дифрактограм здійснювали в геометрії Бреґґа-Брентано (θ - 2θ) у діапазоні $2\theta = 4$ - 40° , з кроком 0.02° та експозицією 5 с. Калібрування проводили за еталоном LaB_6 (NIST SRM 660b), похибка не перевищувала $\Delta 2\theta < 0.004^\circ$. Обробку даних виконували у програмі PROTO PDAnalysis v.1.7.

Відносний ступінь кристалічності цих зразків (RDC) був розрахований за формулою 2.1:

$$\text{RDC} = \text{RI}_{\text{SD}}/\text{RI}_{\text{MA}} \quad (2.1)$$

де:

RI_{SD} – інтенсивність піку в ТДС,

RI_{MA} – інтенсивність відповідного піку мефенамінової кислоти .

Рентгеноструктурні дослідження твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти були виконані у 2025 році співробітниками Інституту фізики Національної академії наук України (м. Київ).

2.14 Визначення розміру часток методом лазерної дифракції

Визначення розподілу розмірів частинок проводили методом лазерної дифракції на аналізаторі Malvern Mastersizer 3000 (Malvern Panalytical, Велика Британія) з використанням модуля сухої дисперсії Aero-S. Зразки у вигляді порошку подавали у зону вимірювання за допомогою контрольованого потоку сухого стисненого повітря.

Аналіз проводився із застосуванням моделі Фраунгофера для обробки сигналів розсіяння. Показник заломлення дисперсійного середовища приймався рівним 1,000. Діапазон визначуваних розмірів частинок становив від 0,1 до 3500 μm . Вимірювання здійснювали при кімнатній температурі. Перед початком кожного експерименту проводилися автоматичне юстування та калібрування приладу. Отримані дані аналізували за допомогою програмного забезпечення Mastersizer Explorer Mastersizer version 3.71, яке дозволяє будувати криві розподілу та визначати статистичні характеристики частинок.

2.15 Розрахунок виходу розроблених ТДС та коефіцієнту підвищення розчинності АФІ у воді

Розрахунки відсоткового виходу ТДС мефенамінової кислоти проводили за формулою 2.2:

$$\text{Вихід (\%)} = \frac{m_{\text{утвореної ТДС}}}{m_{\text{фізичної суміші}}} \times 100\% \quad (2.2)$$

де:

$m_{\text{утвореної ТДС}}$ – маса отриманої твердої дисперсної системи, г;

$m_{\text{фізичної суміші}}$ – маса фізичної суміші до формування твердої дисперсної системи, г.

Для розрахунку коефіцієнта збільшення розчинності мефенамінової кислоти у складі твердих дисперсних систем спочатку на аналітичних вагах ВР 221S (Sartorius AG, Німеччина) відважували по 0,1 г отриманих твердих

дисперсних систем із мефенаміною кислотою у пробірку типу Eppendorf і додавали 1 мл води очищеної. Після цього здійснювали перемішування на термошейкері з охолодженням для пробірок Biosan TS-100C (Biosan, Латвія) протягом 30 хв. при температурі 20°C, кількість обертів – 1000 об/хв. Тоді пробірки центрифугували протягом 20 хв при 1000 об/хв.

Після закінчення процесу центрифугування визначали кількісний вміст мефенамінової кислоти в надосадовій рідині спектрофотометричним методом на спектрофотометрі OPTIZEN POP (Mecasys, Південна Корея) при довжині хвилі 282 нм за попередньо побудованим калібрувальним графіком ($R^2=0,997$) та порівнювали із розчинністю чистої мефенамінової кислоти у воді, яка складає 0,02 г/л.

Коефіцієнт збільшення розчинності (F) мефенамінової кислоти у складі ТДС у воді розраховували за формулою 2.3.

$$F = \frac{C_{\text{ТДС}}}{C_{\text{МК}}} \quad (2.3)$$

де:

$C_{\text{ТДС}}$ – концентрація мефенамінової кислоти вивільненої з твердої дисперсної системи у воді, г/л;

$C_{\text{МК}}$ – концентрація чистої субстанції мефенамінової кислоти у воді, г/л.

2.16 Дослідження профілю розчинення *in vitro* ТДС мефенамінової кислоти

Вивчення кінетики розчинення досліджуваних зразків здійснювали з використанням тестера розчинення Vankel VK7000 (Vankel, США), оснащеного системою автоматичного контролю та підтримки температури VK750D (Vankel, США). Для імітації фізіологічних умов ШКТ та оцінки впливу кислотності на вивільнення діючої речовини використовували

буферні розчини, що відповідають вимогам ЕР [125], з наступними значеннями рН:

- рН 1,2 (0,1 М розчин хлоридної кислоти) – моделювання середовища шлунка;
- рН 4,5 та рН 6,8 (фосфатні буферні розчини) – моделювання середовища тонкого кишечника;
- рН 7,4 та рН 7,8 – моделювання середовища дистальних відділів кишечника.

Приготування середовища з рН 1,2. Приготування модельного середовища з рН 1,2 здійснювали з використанням стандарт-титру (фіксаналу) 0,1 М хлоридної кислоти. Вміст ампули стандарт-титру кількісно переносили у мірну колбу місткістю 1000,0 мл, об'єм якої доводили до мітки водою очищеною.

Приготування фосфатного буферного розчину з рН 4,5. Наважку калію дигідрофосфату масою 6,80 г розчиняли у 800 мл води очищеної у мірній колбі місткістю 1000,0 мл. Після повного розчинення солі об'єм розчину доводили до мітки водою очищеною та ретельно перемішували. Значення рН отриманого середовища контролювали потенціометрично та, за необхідності, коригували до показника рН $4,50 \pm 0,05$ за допомогою 0,1 М розчину натрію гідроксиду або 0,1 М розчину хлоридної кислоти.

Приготування фосфатного буферного розчину з рН 6,8. Фосфатний буферний розчин з рН 6,8 готували шляхом змішування розрахованих об'ємів стандартних розчинів солі та лугу. У мірну колбу місткістю 1000,0 мл поміщали 250,0 мл 0,2 М розчину калію дигідрофосфату та додавали 112,0 мл 0,2 М розчину натрію гідроксиду. Об'єм розчину в колбі доводили до мітки водою очищеною та ретельно перемішували. Кінцевий контроль значення рН $6,80 \pm 0,05$ здійснювали потенціометричним методом. За необхідності значення рН коригували додаванням 0,2 М розчину гідроксиду натрію або 0,2 М розчину хлоридної кислоти.

Приготування буферних розчинів з рН 7,4 та 7,8. У мірну колбу місткістю 1000,0 мл вносили наважки: 0,60 г калію дигідрофосфату; 6,40 г динатрію гідрофосфату; 5,85 г натрію хлориду. Вміст розчиняли у 800 мл води очищеної. Для отримання заданих значень рН проводили потенціометричне титрування 0,1 М розчином натрію гідроксиду або 0,1 М розчином хлоридної кислоти до досягнення показників рН $7,40 \pm 0,05$ та $7,80 \pm 0,05$ відповідно. Об'єм кожного розчину доводили водою очищеною до мітки.

Параметри дослідження: тест проводили за методом «Лопать, що обертається». Об'єм середовища розчинення становив 900 мл, швидкість обертання лопаті – 50 об/хв, температура середовища – $37,0 \pm 0,5$ °С.

Проби об'ємом 5,0 мл відбирали через 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 та 90 хв. Відібраний об'єм компенсували еквівалентною кількістю відповідного буферного розчину, підігрітого до температури $37,0 \pm 0,5$ °С.

Кінетику розчинення характеризували величиною Q (ступінь розчинення), що виражає кількість діючої речовини, яка перейшла у розчин, у відсотках від номінального вмісту. Розрахунок проводили за формулою 2.4:

$$Q (\%) = \frac{C_i \times V}{m_{\text{теор}}} \times 100 \% \quad (2.4)$$

де:

C_i – концентрація мефенамінової кислоти в певній точці відбору проби, г/л;

V – загальний об'єм середовища розчинення, л;

$m_{\text{теор}}$ – теоретичний вміст діючої речовини у наважці зразка, г.

Ступінь розчинення мефенамінової кислоти у складі ТДС порівнювали з розчинністю чистої субстанції. Кількісний вміст визначали спектрофотометричним методом. Усі вимірювання проводили у 3 повтореннях ($n=3$).

2.17 Дослідження фармако-технологічних показників отриманих ТДС

Визначення втрати маси під час висушування. Для вимірювання використовували аналізатори вологості RADWAG MA 50.R (RADWAG, Польща) та Mettler Toledo NB 43 (Mettler Toledo, Швейцарія). Наважку досліджуваного зразка масою 1,0 г рівномірним шаром розподіляли на чаші приладу. Процес висушування здійснювали за температури 105 °С до досягнення постійної маси (автоматична зупинка приладу при стабілізації результату). Вимірювання проводили у трьох повторах для кожного зразка.

Визначення насипної густини. Визначення насипної густини (ρ_0) ТДС та вихідної субстанції здійснювали згідно з вимогами ДФУ (2.9.34) з використанням сухого градуйованого циліндра місткістю 100 мл. Зважування проводили на аналітичних вагах з точністю до 0,001 г. Порожній циліндр тарували, після чого досліджуваний зразок обережно, без попереднього ущільнення, засипали в циліндр через скляну лійку до позначки 100 мл (V_0). Насипну густину розраховували як відношення маси зразка до його початкового об'єму (m/V_0) та виражали в грамах на мілілітр (г/мл). Випробування проводили у трьох повторах.

Визначення насипної густини після усадки. Густину після ущільнення (усадки) досліджуваних зразків ТДС та субстанції визначали згідно з вимогами ДФУ (2.9.34) на приладі для вимірювання об'єму після ущільнення Erweka SVM 202 (ERWEKA GmbH, Німеччина). Попередньо заповнений до об'єму 100 мл градуйований циліндр із зразком закріплювали на тримачі приладу, після чого на одному зразку виконували 10, 500 та 1250 зіскоків циліндра. Після кожної серії зіскоків фіксували об'єм порошку (V_{10} , V_{500} , V_{1250}) з точністю до найближчої поділки.

Насипну густину після усадки (ρ_f) розраховували за формулою 2.5:

$$\rho_f = \frac{m}{V_f} \quad (2.5)$$

де:

m – маса досліджуваного зразка, г;

V_f – кінцевий об'єм досліджуваного зразка після усадки (V_{1250}), мл.

Дослідження проводили у трьох повторях, розраховуючи середнє значення та стандартне відхилення.

Коефіцієнт Гауснера та показник стисливості. Для комплексної оцінки характеристик текучості досліджуваних зразків використовували розрахункові показники: індекс Карра (показник стисливості) та коефіцієнт Гауснера. Ці параметри дозволяють прогнозувати поведінку порошкових мас на основі співвідношення між насипною густиною (ρ_0) та густиною після ущільнення (ρ_f).

Індекс Карра та коефіцієнт Гауснера розраховували за формулами 2.6 та 2.7 відповідно:

$$\text{Індекс Карра} = 100 \times \frac{\rho_f - \rho_0}{f} \quad (2.6)$$

$$\text{Коефіцієнт Гауснера} = \frac{\rho_f}{\rho_0} \quad (2.7)$$

де:

ρ_0 – насипна густина до ущільнення, г/мл;

ρ_f – густина після ущільнення, г/мл.

Для більш повної реологічної характеристики матеріалів отримані значення порівнювали зі шкалою текучості згідно з вимогами ДФУ (2.9.36). Такий підхід дозволив об'єктивно оцінити здатність порошкових систем до зменшення об'єму та їх схильність до утворення стабільних агломератів.

Визначення кута природного укосу та текучості. Кут природного укосу пов'язаний одночасно з внутрішнім тертям часток, їх щільністю та когезією – силовою взаємодією, що заважає роз'єднанню частинок, які стикаються між собою. Він дає безпосередню уяву про плинність порошку в стані вільної засипки, поверхня що утворюється відповідає стану динамічної рівноваги. Для грубодисперсних, незв'язаних порошоків, кут укосу приблизно дорівнює куту внутрішнього тертя.

Текучість визначали за допомогою методу швидкості течії через насадку згідно з ЄФ [126] та кута відкосу за допомогою приладу для визначення сипучості порошків ERWEKA GT Vs 1.54 (Erweka, Німеччина). Для визначення кута відкосу порошок поміщали в лійку приладу за закритої заслінці. Вмикали прилад і відкривали заслінку. Після повного висипання порошку за допомогою лазера вимірював кут, що утворився між конусом та площиною поверхні.

Проведення ситового аналізу. Ситовий аналіз виконували згідно з вимогами ЄФ [126] на приладі Retsch AS 200. В роботі використовували набір сит з діаметрами отворів 2 мм, 1 мм, 710 мкм, 500 мкм, 355 мкм, 180 мкм, 125 мкм, 90 мкм, 63 мкм і піддон. Прилад з приблизно 100 г порошку вмикали на 5 хв зі струшуванням з амплітудою 1 струшування кожні 10 с. Порошок, що залишився на кожному ситі, зважували і виражали у відсотках.

2.18 Статистичний аналіз даних

Отримані результати подано у вигляді середнього значення з відповідним стандартним відхиленням ($M \pm SD$), розрахованих на основі трьох незалежних експериментальних повторів. Статистичну обробку даних здійснювали з використанням програмного пакета Microsoft Excel. Оцінку статистичної значущості відмінностей між вибірками проводили методом одностороннього дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшим застосуванням пост-хок-тесту Tukey HSD. Рівень статистичної значущості приймали на рівні $p \leq 0,05$.

Висновки до розділу 2

Обґрунтовано та обрано об'єкти досліджень, матеріали та сучасне приладове оснащення для вивчення фізико-хімічних і фармако-

технологічних властивостей мефенамінової кислоти та її твердих дисперсних систем.

Визначено перелік фармацевтично прийнятних полімерів для створення ТДС із заданими властивостями. Отримання дослідних зразків ТДС передбачено з використанням широкого спектра сучасних технологічних підходів: відцентрового та електроформування волокон, випаровування розчинника, спільного подрібнення, а також вологого гранулювання (високого зсуву та у псевдозрідженому шарі).

Сформовано комплексний аналітичний підхід для всебічної оцінки характеристик мефенамінової кислоти та її ТДС, що включає:

Дослідження морфології та мікроструктури: із застосуванням сканувальної електронної мікроскопії (Inspect S, США), оптичної мікроскопії (Olympus BX51, Японія) та методу лазерної дифракції (Malvern Mastersizer 3000, Велика Британія) для визначення розподілу часток за розмірами.

Підтвердження структури та взаємодії компонентів: шляхом поєднання методів FTIR-спектроскопії (Nicolet IS50, США), порошкової рентгенівської дифрактометрії (PXRD, PROTO AXRD, США) та термічного аналізу (ДСК на Q2000 та ТГА на Q500, TA Instruments, США). Такий підхід дозволяє ідентифікувати кристалічний стан діючої речовини та характер її взаємодії з полімерною матрицею.

Кількісний та функціональний аналіз: визначення вмісту мефенамінової кислоти методами УФ-спектрофотометрії (OPTIZEN POP, Південна Корея) та оцінка кінетики вивільнення *in vitro* згідно з вимогами Європейської Фармакопеї – на тестері розчинення Vankel VK7000 (США).

Для дослідження фармако-технологічних показників отриманих ТДС визначено показники: сипкості та пресованості шляхом вимірювання насипної густини до та після усадки (з розрахунком індексу Карра та коефіцієнта Гауснера) і кут природного укосу; фракційний склад із застосуванням стандартного ситового аналізу для оцінки однорідності отриманих систем, а також вмісту вологи за показником втрати маси при

висушуванні для встановлення стабільності зразків та їх відповідності вимогам ДФУ.

Використання сертифікованого обладнання провідних світових виробників (Thermo Fisher Scientific, Malvern Panalytical, TA Instruments та ін.) забезпечує високу роздільну здатність аналізу та достовірність отриманих експериментальних даних, що є необхідною умовою для розробки складів ТДС із прогнозованими властивостями.

Результати досліджень, на які є посилання в цьому розділі, наведено в таких публікаціях: [120, 122, 121, 123, 124].

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗРОБЛЕНИХ ПОЛІМЕРНИХ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ МЕФЕНАМІНОВОЇ КИСЛОТИ У ФОРМІ ТВЕДРИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ

На першому етапі розглянуто вплив методу одержання та складу полімерної композиції для ТДС МК, отриманих методом вологого гранулювання, спільного подрібнення та електроформування, з оцінкою фармако-технологічних властивостей, ступеня підвищення розчинності та фізико-хімічних характеристик систем. На другому етапі проведено комплексну порівняльну оцінку трьох обраних технологій отримання ТДС МК (відцентрове формування волокон (ВФВ), випаровування розчинника (ВР), розпилювальне сушіння (РС)) у межах плану експерименту з метою обґрунтованого підбору складу та технології. Додатково встановлено взаємозв'язок між структурним станом активного фармацевтичного інгредієнта та показниками розчинення, а також для обраних зразків проведено оцінку профілів розчинення *in vitro* у фізіологічному діапазоні рН для визначення найбільш ефективних підходів до створення ТДС МК.

3.1 Результати дослідження ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами вологого гранулювання

У результаті експериментальних досліджень отримано зразки ТДС МК з використанням різних полімерних носіїв. ТДС одержували методами вологого гранулювання із застосуванням технологій гранулювання високого зсуву (high shear) та гранулювання у псевдозрідженому шарі (fluid bed) [123]. Досліджено розчинність отриманих досліджуваних зразків та розраховано коефіцієнт підвищення розчинності. Результат наведений в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Результат підвищення розчинності ТДС МК отриманих методом вологого гранулювання

№	Склад	Спів- відношення	Метод отримання ТДС	Розчинність, г/л	Підвищення розчинності, разів
	МК	-	-	0,021	-
1	МК:ПВП К17:твін-80	(5:94,5:0,1)	Гранулювання високого зсуву (High shear)	0,037	1,78
2	МК:ПВП К17:твін-80	(5:94,5:0,1)	Гранулювання в псевдо- зрідженому шарі (Fluid bed)	0,011	0,54
3	МК:Манітол: ГПМЦ Е5	(5:10:85)	Гранулювання високого зсуву (High shear)	0,181	8,60
4	МК:Манітол: ГПМЦ Е5	(5:10:85)	Гранулювання в псевдо- зрідженому шарі (Fluid bed)	0,199	9,46

Встановлено, що ТДС складу МК:манітол:ГПМЦ Е5 у співвідношенні 5:10:85, отримані як методом гранулювання високого зсуву, так і методом гранулювання у псевдозрідженому шарі, демонструють найвищий рівень підвищення розчинності – у 8,60 та 9,46 раза відповідно.

Натомість системи МК:ПВП К17:твін-80 (5:94,5:0,1), одержані за аналогічних технологічних умов, не виявляють суттєвого зростання розчинності (коефіцієнт підвищення становить 1,78 та 0,54 відповідно) [122].

Аналіз отриманих результатів свідчить, що використання ГПМЦ Е5 як полімерного носія є більш ефективним для підвищення розчинності мефенамінової кислоти порівняно з ПВП К17 [127]. У всіх досліджених зразках із ГПМЦ Е5 спостерігається значне покращення показників розчинення, що може бути пов'язано з її здатністю до утворення стабільних аморфних дисперсій та покращенням змочуваності діючої речовини.

3.1.1 Фармако-технологічні дослідження ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами вологого гранулювання

Досліджено основні фармако-технологічні показники отриманих композиційних полімерних матеріалів з метою оцінки їх придатності до подальшого використання у технологічних процесах виготовлення ЛЗ.

До основних фармако-технологічних характеристик порошкоподібних систем віднесено: насипну густину до та після усадки, індекс стисливості (індекс Карра), коефіцієнт Гауснера, кут природного укусу, текучість, фракційний склад та втрату в масі при висушуванні.

З урахуванням результатів дослідження розчинності, для детального аналізу фармако-технологічних властивостей було обрано зразки ТДС №3 та №4, які продемонстрували найвищий рівень підвищення розчинності, а також вихідну субстанцію – МК. Результати досліджень наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Фармако-технологічні показники отриманих ТДС МК отриманих методами вологого гранулювання [127].

Показник	МК		ТДС №3 МК:Манітол: ГПМЦ Е5 мПа·с (5:10:85) Гранулювання High shear		ТДС №4 МК:Манітол: ГПМЦ Е5 мПа·с (5:10:85) Гранулювання Fluid bed		
	1	2	3		4		
Маса, г	50,00		64,06		65,00		
Насипна густина	Кількість Ударів	V, мл	ρ, г/мл	V, мл	ρ, г/мл	V, мл	ρ, г/мл
	0	0,450		100	0,641	100	0,630
	10	0,530		99	0,647	99	0,654
	500	0,621		94	0,681	94	0,692
	1250	0,660		93	0,689	93	0,701

1		2		3		4	
Індекс Карра		31,82 Погана плинність		6,97 Дуже хороша (відмінна) плинність		6,00 Дуже хороша (відмінна) плинність	
Коефіцієнт Гауснера		1,47 Погана плинність		1,075 Дуже хороша (відмінна) плинність		1,064 Дуже хороша (відмінна) плинність	
Плинність	№	с/100 г	г/с	с/100 г	г/с	с/100 г	г/с
	1	Неможливо виміряти через		10,7	9,3	10,1	9,9
	2	низьку текучість		11,9	8,4	9,9	10,1
	3	та зависання на стінках		11,9	8,4	10,3	9,7
	Середнє значення			11,5	8,7	10,1	9,9
Кут відкосу	№	Кут, °		Кут, °		Кут, °	
	1	Неможливо виміряти через		38,8		38,6	
	2	низьку текучість		38,9		38,9	
	3	та зависання на стінках		40,9		39,1	
	Середнє значення			39,6		38,9	
Фракційний склад	Сито	Розмір часток		Маса, г	%	Маса, г	%
	2 мм	D90 < 5 мкм		11,66	11,38	0,00	0,00
	1 мм			52,11	50,87	1,23	1,21
	710 мкм			14,86	14,51	3,65	3,59
	500 мкм			9,96	9,72	5,07	4,98
	355 мкм			6,03	5,89	8,54	8,39
	180 мкм			5,50	5,37	9,98	9,81
	125 мкм			1,13	1,10	28,14	27,66
	90 мкм			0,52	0,51	20,08	19,73
	63 мкм			0,40	0,39	14,05	13,81
	Піддон			0,26	0,25	11,01	10,82
	Всього			102,43	100,00	101,75	100,00
Втрата в масі при висушуванні, %				0,10		0,81	

Аналіз отриманих даних показав, що МК характеризується незадовільними реологічними властивостями: низькою текучістю, а також високими значеннями індексу Карра (31,82) та коефіцієнта Гауснера (1,47), що відповідає «поганій» плинності порошкового матеріалу.

Натомість для зразків ТДС №3 та ТДС №4 встановлено суттєве покращення фармако-технологічних характеристик. Значення індексу Карра становлять 6,97 та 6,00 відповідно, що відповідає «дуже хорошій (відмінній)» плинності (≤ 10). Коефіцієнт Гауснера для цих зразків становить 1,075 та 1,064 відповідно, що також знаходиться в межах, характерних для матеріалів із відмінною текучістю (1,00–1,11).

Результати визначення текучості підтверджують отримані розрахункові показники: для зразків ТДС №3 та ТДС №4 час витікання становить у середньому 11,5 с/100 г (8,7 г/с) та 10,1 с/100 г (9,9 г/с) відповідно, тоді як для МК текучість не визначається через агломерацію частинок та їх адгезію до поверхонь обладнання. Аналогічна тенденція спостерігається при визначенні кута природного укусу: для ТДС №3 та ТДС №4 він становить $39,6^\circ$ та $38,9^\circ$, що свідчить про задовільну сипкість, тоді як для МК цей показник не може бути визначений.

Покращення реологічних властивостей ТДС можна пояснити зміною морфології частинок, зменшенням міжчастинкових когезійних взаємодій, а також впливом полімерної матриці (ГПМЦ Е5) та наповнювача (манітолу), які сприяють формуванню більш однорідних гранул із кращими характеристиками текучості.

Ситовий аналіз показав, що зразки ТДС №3 та ТДС №4 мають більш вузький та контрольований розподіл часток за розмірами порівняно з МК, що також позитивно впливає на їх технологічні властивості. Основна частка гранул зосереджена у фракціях 125–355 мкм.

Втрата в масі при висушуванні для зразків ТДС №3 та ТДС №4 становить 0,81% та 0,75% відповідно, що свідчить про низький вміст залишкової вологи та відповідає вимогам до стабільності порошкових матеріалів. Для вихідної МК цей показник становить 0,10%.

Отримані результати свідчать, що використання технології вологого гранулювання на основі ГПМЦ Е5 та манітолу забезпечує не лише підвищення розчинності МК, але й суттєве покращення її фармако-

технологічних характеристик. Це робить отримані ТДС перспективними для подальшого використання у виробництві твердих ЛЗ.

3.1.2 Мікроскопічне дослідження зразків ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами вологого гранулювання

Мікроскопічне дослідження отриманих ТДС проводили за допомогою флуоресцентного мікроскопа ВХ51 (Olympus, Японія), фотодокументували за допомогою відеокамери з системою виводу зображення на монітор комп'ютера згідно ДФУ.

Встановлено, що МК представляє собою мікронізовані кристали, переважна кількість яких має розмір менше 5 мкм (рис. 3.1), окремі частки мають різну форму але є досить ізометричними. З огляду на розмір часток та їхню форму, подальше подрібнення діючої речовини є практично неможливим та не призведе до покращення розчинення чи поліпшення фармако-технологічних показників. Мікроскопічні дослідження зразків ТДС №1 та №2 представлено на (рис. 3.2) та (рис. 3.3). Композиційні матеріали з ПВП К17 в якості полімерного носія отримані методами вологого гранулювання характеризуються суттєвим збільшенням в розмірів часток порівняно з вихідною діючою речовиною (рис. 3.1), основна фракція утворених часток композиційного матеріалу знаходиться в межах 50–100 мкм, структура аморфна, в середині окремих часток, що в основному складаються з полімерного носія ПВП К-17, спостерігаються дрібнодисперсні включення, які можуть бути нерозчиненими кристалами МК.

Мікроскопічні дослідження зразків ТДС №3 та №4 представлено на рисунках 3.4 та 3.5. ТДС МК з ГПМЦ Е5 в якості полімерного носія отримані методами вологого гранулювання характеризуються суттєвим збільшенням розміру часток порівняно з вихідною діючою речовиною (рис. 3.1) [127].

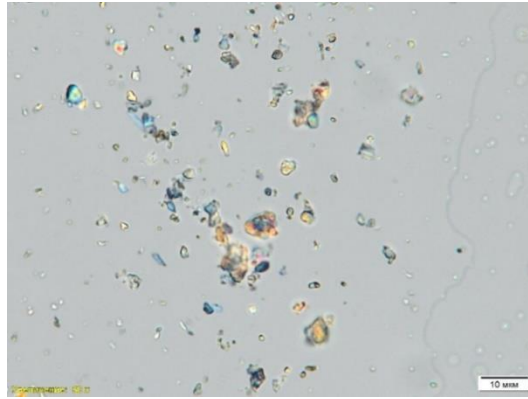


Рисунок 3.1. – Мікрофотографія (збільшення в 50 разів) – МК

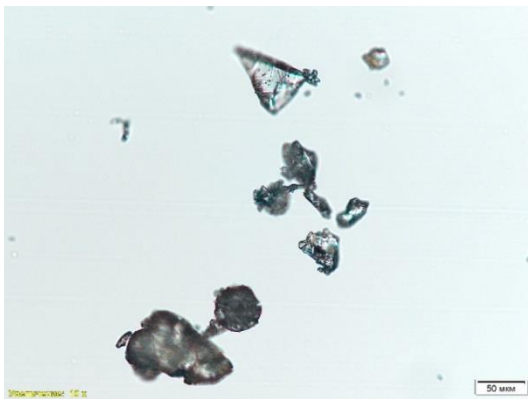


Рисунок 3.2 – Мікрофотографія (збільшення в 10 разів) – Зразок №1 МК:ПВП К-17:твін-80 (5:94,5:0,1) Гранулювання високого зсуву

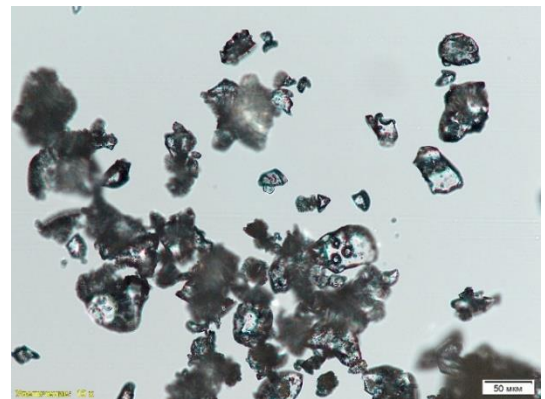


Рисунок 3.3 – Мікрофотографія (збільшення в 10 разів) – Зразок №2 МК:ПВП К-17:твін-80 (5:94,5:0,1) Гранулювання в псевдо-зрідженому шарі

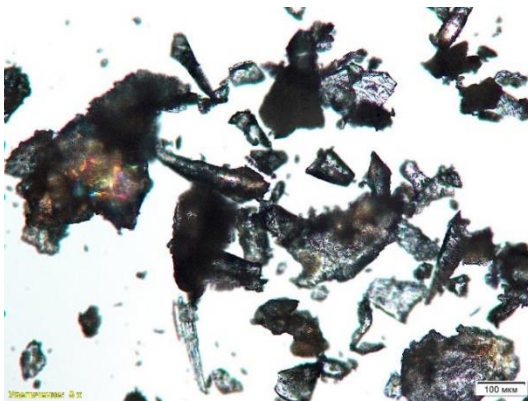


Рисунок 3.4 – Мікрофотографія (збільшення в 5 разів) – Зразок №3 МК:Манітол:ГПМЦ Е5 (5:10:85) Гранулювання високого зсуву

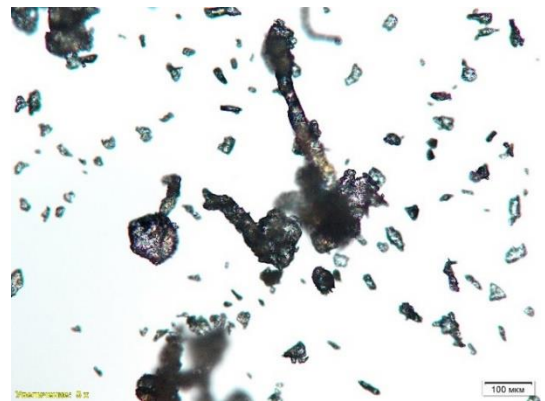


Рисунок 3.5 – Мікрофотографія (збільшення в 5 разів) – Зразок №4 МК:Манітол:ГПМЦ Е5 (5:10:85) Гранулювання в псевдо-зрідженому шарі

Зразок ТДС №3 (рис. 3.4) має найбільший розмір утворених агломератів, переважно їх розмір знаходиться в діапазоні 100–400 мкм, структура аморфна, деякі частки мають голкоподібну, уламкову або

сферичноподібну форму. Зразок ТДС №4 (рис. 3.5) має значну кількість часток з розміром від 20 до 80 мкм, окремі агломерати мають розмір значно більше 100 мкм, структура аморфна, частки мають голкоподібну, або сферичноподібну форму. Розподіл дрібної та крупної фракції є досить вдалим з точки зору покращення розчинення та забезпечення належних фармако-технологічних показників ТДС.

3.2 Результати дослідження ТДС мефенамінової кислоти отриманих методом спільного подрібнення

У результаті експериментальних досліджень було отримано ТДС МК методом спільного подрібнення. Як фармацевтично прийнятні полімерні носії було обрано ГПМЦ Е5, ГПЦ та ПВП. Для оптимізації технологічних властивостей та посилення ефекту солюбілізації до складу окремих композицій вводили допоміжні речовини: манітол, твін-80 та ЦПХ.

Загалом було виготовлено дев'ять композицій ТДС, у кожній з яких вміст активного АФІ залишався незмінним. Базові склади включали бінарні системи АФІ з кожним із полімерів. Подальші варіації передбачали додавання манітолу до кожної з трьох базових систем, а також включення ЦПХ до систем на основі похідних целюлози та твін-80 до системи з ПВП.

Для кожної отриманої системи було розраховано коефіцієнт підвищення розчинності МК у воді порівняно з розчинністю чистої субстанції. Результати експериментальних досліджень наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Результати збільшення розчинності мефенамінової кислоти у складі ТДС отриманих методом спільного подрібнення

№	Компоненти ТДС	Співвідношення компонентів, %	Коефіцієнт збільшення розчинності
1	МК:ГПМЦ	5:95	30,48 ± 0,07
2	МК:ГПМЦ:Манітол	5: 85:10	36,29 ± 0,06
3	МК:ГПМЦ:ЦПХ	5:94,9:0,1	71,24 ± 0,14
4	МК:ГПЦ	5:95	60,75 ± 0,06
5	МК:ГПЦ:Манітол	5:85:10	59,33 ± 0,06
6	МК:ГПЦ:ЦПХ	5:94,5:0,5	46,09 ± 0,08
7	МК:ПВП	5:95	37,86 ± 0,04
8	МК:ПВП:Манітол	5:85:10	23,22 ± 0,02
9	МК:ПВП:твін-80	5:94,9:0,1	4,86 ± 0,01

МК – мефенамінова кислота; ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза; ГПЦ – гідроксипропілцелюлоза; ПВП – полівінілпіролідон (K12); ЦПХ – цетилпіридинію хлорид

Аналіз бінарних систем показав, що ТДС на основі ГПМЦ та ПВП продемонстрували порівнянне зростання розчинності – у 30,48 та 37,86 разів відповідно. Водночас система на основі ГПЦ виявилася значно ефективнішою, забезпечивши збільшення розчинності у 60,75 раза, що майже вдвічі перевищує показники ГПМЦ та ПВП.

Дослідження впливу манітолу на ефективність ТДС показало різноспрямовані результати. Його введення до систем на основі похідних целюлози не спричинило суттєвих змін у солюбілізуючому ефекті, підвищивши розчинність у 36,29 та 59,33 рази відповідно. Натомість, у композиції з ПВП додавання манітолу призвело до зниження показника підвищення розчинності субстанції до 23,22 раза.

Найбільший приріст розчинності (у 71,24 раза) було зафіксовано для трикомпонентної системи МК:ГПМЦ:ЦПХ, що є найкращим результатом у цьому дослідженні. Проте, для системи з ГПЦ додавання цетилпіридинію хлориду мало протилежний ефект, знизивши коефіцієнт підвищення

розчинності до 46,09 разів порівняно з бінарною системою. Найменш ефективною виявилася система на основі ПВП з твін-80, де розчинність зросла лише в 4,86 разів, що свідчить про ймовірні негативні взаємодії між компонентами у твердому стані [124].

Проведений порівняльний аналіз ефективності дев'яти розроблених ТДС МК дозволив обрати композиції, що забезпечили найбільше підвищення розчинності АФІ. До них віднесено системи на основі похідних целюлози (ГПМЦ та ГПЦ), а також бінарну систему МК:ПВП, які забезпечують найбільш значуще підвищення розчинності МК.

3.2.1 DSC аналіз ТДС мефенамінової кислоти отриманих методом спільного подрібнення

Термічний аналіз методом DSC надає інформацію про процеси плавлення, кристалізації, розкладання або зміни кристалічної фази внаслідок дії теплової енергії. Цей метод було використано для відстеження змін теплових характеристик окремих компонентів.

DSC-термограми вихідних досліджуваних зразків мефенамінової кислоти, носіїв та допоміжних речовин показано на рис. 3.6. Термічний аналіз ТДС було проведено для відстеження фізичних та хімічних змін, що відбувалися під час процесу спільного подрібнення (рис. 3.7).

Згідно з графічними даними, кожна речовина демонструє унікальну термічну поведінку. МК показує дуже гострий та інтенсивний ендотермічний пік із максимумом приблизно при 232 °С [128]. Такий різкий пік є характерним для плавлення висококристалічної речовини та вказує на високу енергію кристалічної ґратки, що узгоджується з літературними даними щодо її температури плавлення.

ПВП демонструє дуже широкий ендотермічний перехід у діапазоні температур від 40 °С до 120 °С. Це типова поведінка для аморфних гігроскопічних полімерів, де широкий пік відповідає процесу дегідратації

(втраті зв'язаної води), а не плавленню [129]. Відсутність гострого піку плавлення підтверджує аморфну природу ПВП.

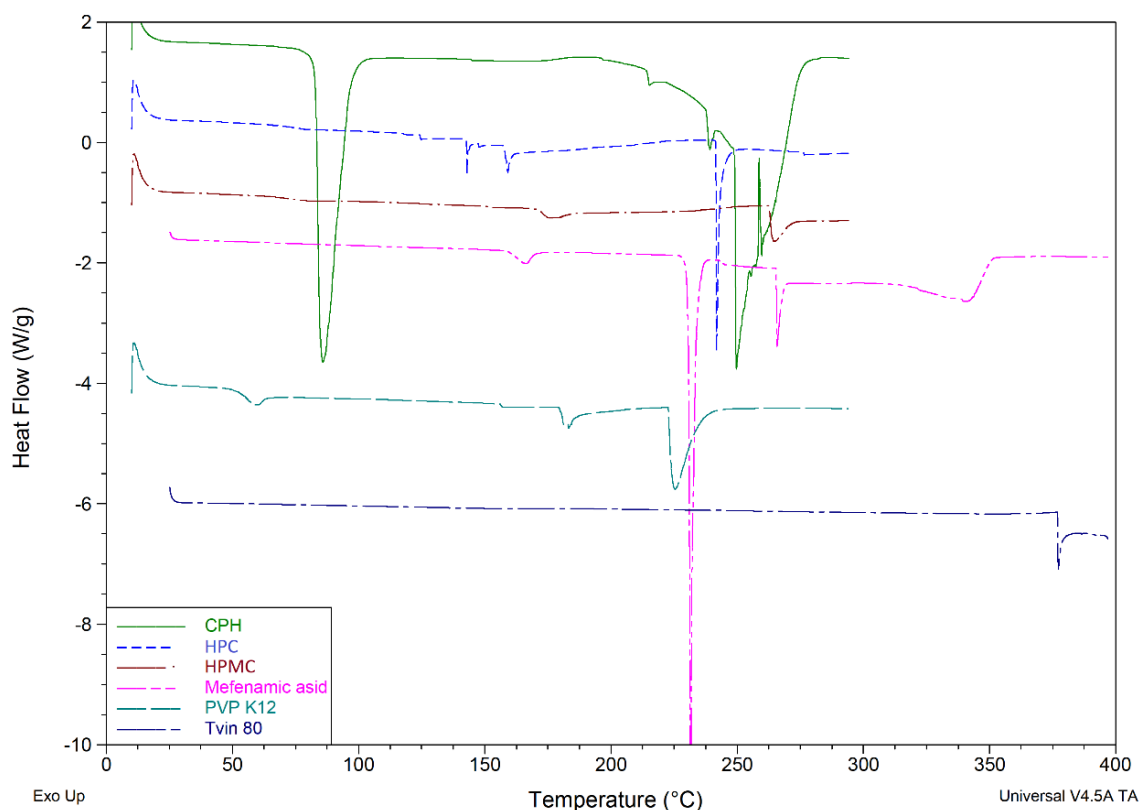


Рисунок 3.6 – DSC термограми вихідних компонентів

Цетилпіридинію хлорид (ЦПХ) має виражений ендотермічний пік плавлення при температурі близько 90 °С, що свідчить про його кристалічну природу [130]. Другий, менш інтенсивний ендотермічний ефект спостерігається при ~250 °С, що, ймовірно, пов'язано з термічним розкладанням речовини.

ГПЦ показує складний термічний профіль. Спочатку спостерігається широкий ендотермічний ефект при низьких температурах (ймовірно, дегідратація), після чого слідує серія гострих ендотермічних піків у діапазоні 230–250 °С [131, 132]. Така поведінка може свідчити про плавлення, яке супроводжується одночасним розкладанням, що характерно для складних органічних сполук.

ГПМЦ також демонструє складну термічну поведінку з кількома ендотермічними подіями, зокрема з піками біля 175 °С та 250 °С [133]. Це

може вказувати на наявність кількох фазових переходів або на те, що зразок є сумішшю чи напівкристалічним полімером.

Полісорбат-80 (твін-80) показує відносно пласку криву без значних ендотермічних піків у досліджуваному діапазоні до ~ 350 °С. Це очікувано, оскільки полісорбат-80 є рідиною за кімнатної температури і не має точки плавлення [134]. Невеликий ендотермічний зсув за високих температур (вище 370 °С) свідчить про початок термічної деградації.

Загальною рисою усіх досліджених ТДС є відсутність характерного гострого ендотермічного піка плавлення чистої кристалічної МК при 232 °С. Це може бути результатом її перетворення в аморфний стан або рівномірного молекулярного диспергування (розчинення) в полімерній матриці.

У більшості багатокомпонентних твердих дисперсій (манітолвмісних ТДС, а також системи МК:ПВП) спостерігається поява нового ендотермічного переходу, пов'язаного з температурою склування (T_g). Цей пік є характерним для аморфних матеріалів і вказує на перехід від склоподібного (жорсткого) до високорухомого (гумоподібного) стану під час нагрівання.

У зразку МК:ПВП спостерігається важлива особливість: невеликий екзотермічний пік близько 260–270 °С. Цей пік є проявом холодної кристалізації, що свідчить про те, що аморфна МК, сформована в дисперсії, починає рекристалізуватися під час нагрівання. Це критичний момент, оскільки холодна кристалізація вказує на те, що аморфна форма є кінетично стабільною, але термодинамічно нестабільною і схильна повертатися до більш стабільного кристалічного стану при певних умовах (у даному випадку – при підвищенні температури). Після екзотермічного піка холодної кристалізації може слідувати ендотермічний пік плавлення новоутворених кристалів, що підтверджує цей процес. Така поведінка є попередженням щодо довгострокової фізичної стабільності даної ТДС.

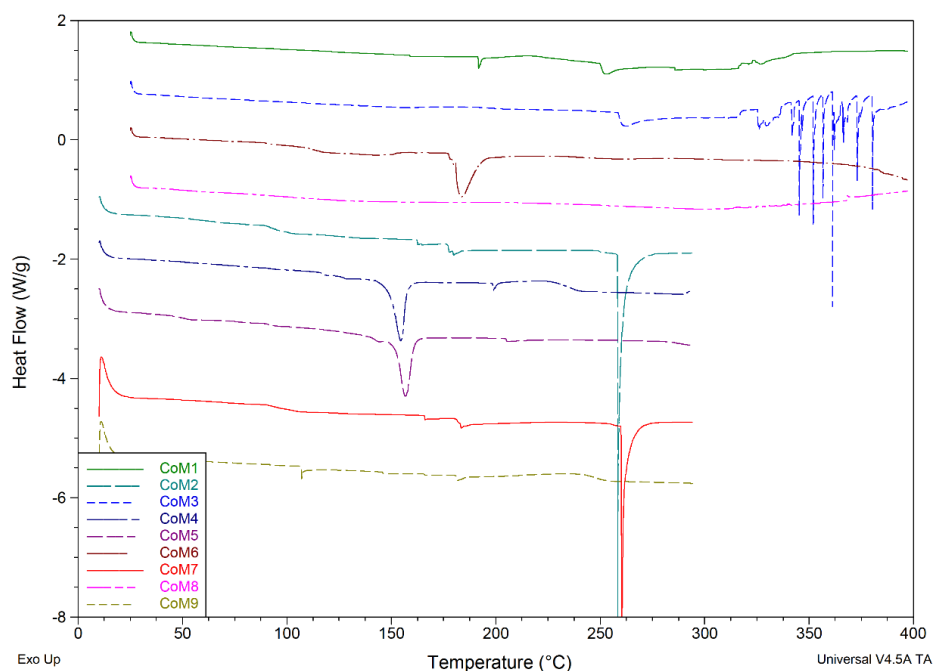


Рисунок 3.7 – Термограми DSC ТДС МК, отриманих методом спільного подрібнення

У деяких ТДС при високих температурах спостерігаються термічні події, пов'язані з розкладанням компонентів: для МК:ГПЦ:ЦПХ помітні дрібні, гострі ендотермічні піки, що починаються приблизно з 340 °С і продовжуються до 380 °С.

3.2.2 FTIR аналіз ТДС мефенамінової кислоти отриманих методом спільного подрібнення

Метод FTIR дозволяє ідентифікувати функціональні групи в молекулах та аналізувати взаємодії між ними.

Порівнюючи спектр ТДС зі спектрами вихідних компонентів (МК, полімерів тощо), можна зробити висновок про наявність або відсутність хімічних взаємодій. На спектрі окремих речовин можна виокремити ключові піки для аналізу (рис. 3.8).

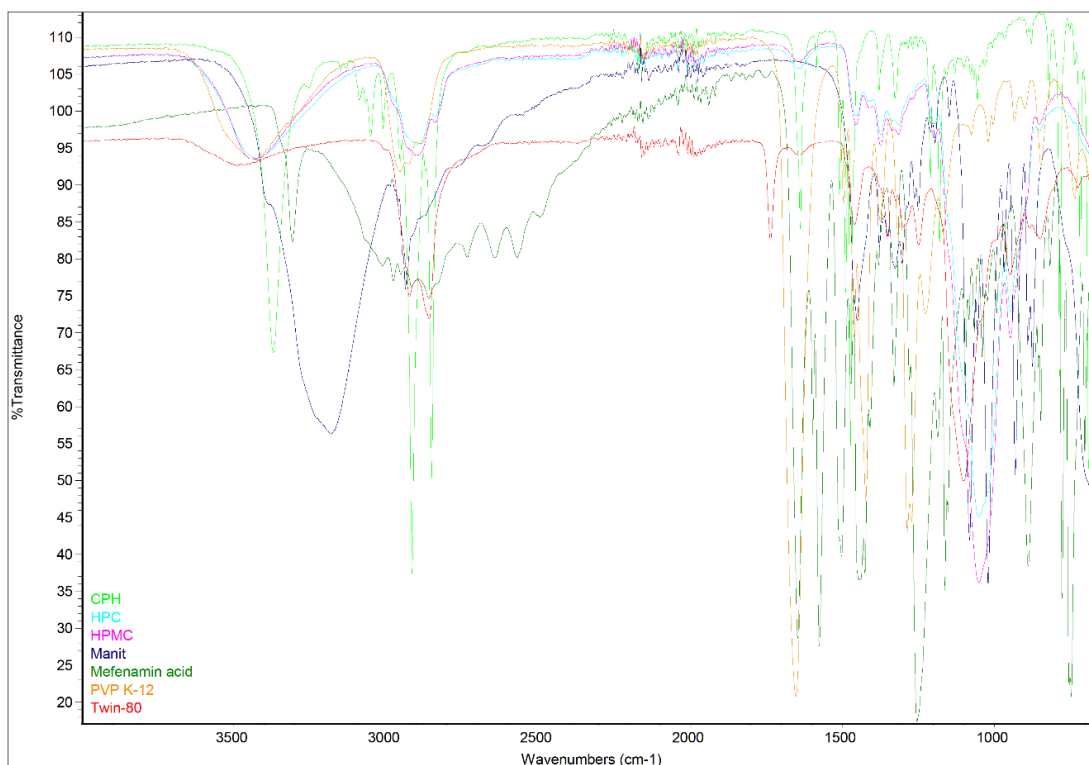


Рисунок 3.8 – FTIR-спектри вихідних компонентів

МК має чіткий, гострий пік ($\sim 3300 \text{ cm}^{-1}$), що відповідає валентним коливанням зв'язку (N–H) у вторинній аміногрупі; дуже інтенсивний пік від валентних коливань карбонільної групи (C=O) в карбоксильній кислоті ($\sim 1650 \text{ cm}^{-1}$); дуже широку смугу поглинання, характерну для водневих зв'язків (O–H) у димерах карбонових кислот ($\sim 3300\text{-}2500 \text{ cm}^{-1}$) [135].

Полімери ГПМЦ та ГПЦ мають дуже широку смугу в області $\sim 3450 \text{ cm}^{-1}$, що відповідає коливанням гідроксильних груп (-OH), а також інтенсивні піки (C–O) зв'язків в області $1200\text{--}1000 \text{ cm}^{-1}$ [136, 137].

Полімер ПВП характеризується відсутністю смуги (-OH) груп, але має дуже сильний пік поглинання карбонільної групи аміду (C=O) приблизно при 1650 cm^{-1} [138].

При порівнянні спектрів ТДС зі спектром чистої МК спостерігаються ключові зміни в усіх дев'яти зразках. Характерний гострий пік зв'язку (N–H) МК при $\sim 3300 \text{ cm}^{-1}$ зникає (рис. 3.9). Він розширюється і зливається із загальною широкою смугою поглинання (-OH) груп полімерів. Це є прямим

доказом того, що група (N–H) МК утворює водневий зв'язок з полімером.

Широка смуга поглинання карбоксильних димерів МК (3300–2500 cm^{-1}) повністю зникає у всіх спектрах твердих дисперсій. Це означає, що водневі зв'язки між молекулами самої кислоти були розірвані. Пік карбонільної групи МК ($\sim 1650 \text{ cm}^{-1}$) або зсувається, або його інтенсивність змінюється, або він перекривається інтенсивним піком (C=O) від ПВП.

Спостережувані зміни у спектрах (зникнення піків (N–H) та (O–H) димерів МК) свідчать про те, що відбулася руйнація кристалічної ґратки субстанції та утворилися нові зв'язки. Групи (–COOH) та (–NH–) МК (які є донорами протона) утворюють водневі зв'язки з атомами кисню в полімерах (які є акцепторами протона). У целюлозовмісних системах зв'язки утворюються з киснем гідроксильних (–OH) і етерних (–O–) груп. У системах з ПВП зв'язки утворюються переважно з киснем карбонільної групи (C=O).

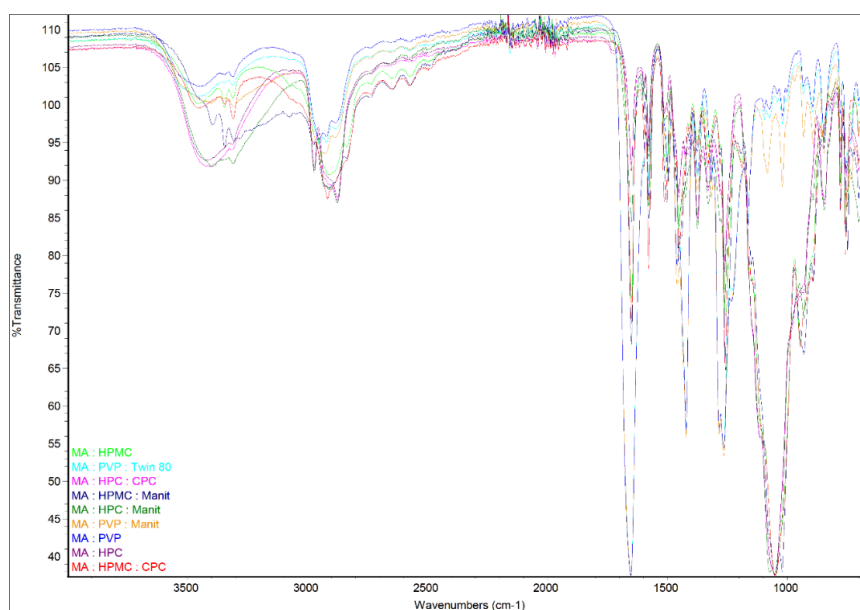


Рисунок 3.9 – FTIR-спектри ТДС отриманих методом спільного подрібнення

3.2.3 Оптична мікроскопія ТДС отриманих методом спільного подрібнення

Мікрофотографії вихідних компонентів та ТДС отримано за допомогою мікроскопу BX51 (Olympus, Японія).

Частинки субстанції МК мають неправильну, кутасту форму (рис. 3.10). Вони не є гладкими чи сферичними, що вказує на кристалічну або аморфно-кристалічну природу порошку. Спостерігається широкий розподіл частинок за розміром. Присутні як дуже дрібні частинки (кілька мікрометрів), так і значно більші агрегати. Розмір найбільших скупчень приблизно в 50-70 мкм. Частинки схильні до сильної агрегації та агломерації. Вони утворюють численні скупчення різного розміру, що складаються з менших індивідуальних кристалів.

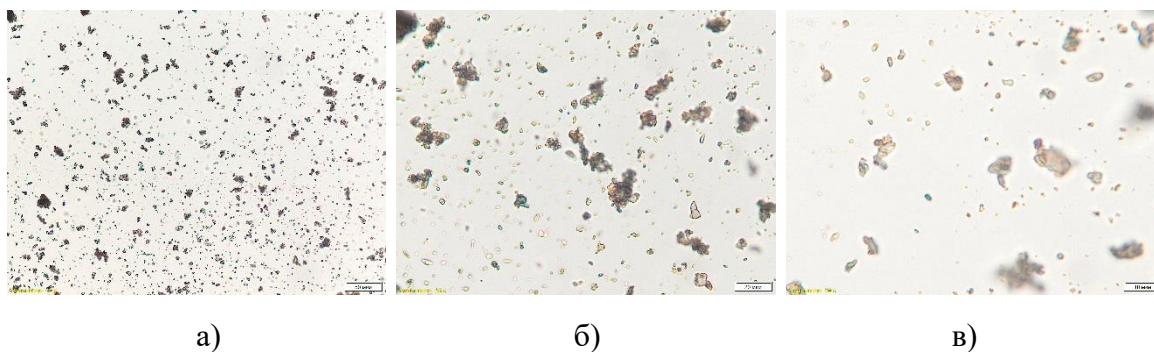


Рисунок 3.10 – Мікрофотографії МК в полях зору: а) 565x425 мкм; б) 226x170 мкм; в) 113x85 мкм

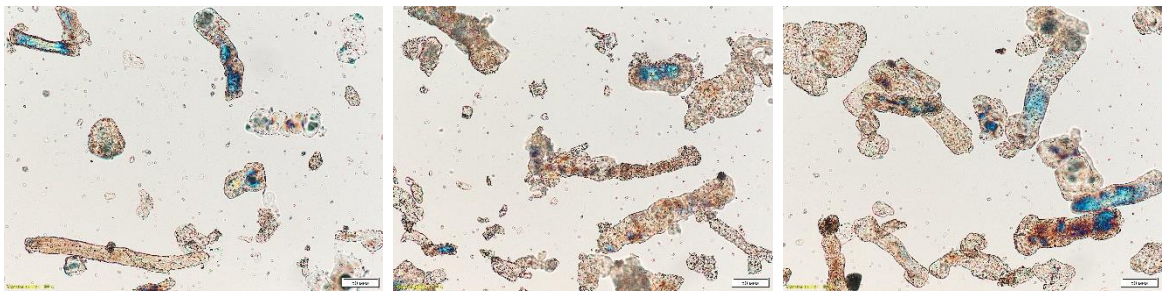
При використанні в якості носіїв похідних целюлози (ГПМЦ та ГПЦ) – були отримані ТДС зі складною гетерогенною структурою. Це свідчить про обмежену змішуваність МК з даними полімерами на молекулярному рівні. У всіх випадках АФІ існує у вигляді окремої фази, розподіленої в полімерній матриці.

ТДС на основі ГПМЦ демонструють унікальну та стабільно відтворювану морфологію у вигляді великих (часто >100 мкм) видовжених,

волокнистих або "червоподібних" композитних частинок (рис. 3.11). Структура є двофазною: напівпрозора матриця та чітко видимі включення МК у вигляді інтенсивно забарвлених скупчень. Важливо зазначити, що введення до системи третіх компонентів – манітолу чи ЦПХ – не справило суттєвого впливу на загальну морфологію та гетерогенність системи. МК, як і раніше, залишалася у вигляді окремих доменів. Це вказує на те, що в даних умовах ці допоміжні речовини не змогли подолати термодинамічну несумісність компонентів та виступити в ролі ефективних гомогенізаторів.

ТДС на основі ГПЦ також є гетерогенними, однак їхня морфологія відрізняється від систем з ГПМЦ (рис. 3.12). Частинки мають вигляд пластівчастих уламків неправильної форми. Як і у випадку з ГПМЦ, спостерігається чіткий поділ на фази: світла матриця та розподілені в ній темні включення МК. Це підтверджує, що субстанція переважно інкапсульована в полімері, а не розчинена в ньому. Додавання манітолу чи цетилпіридинію хлориду не призвело до утворення гомогенної системи.

Кардинально інша картина спостерігалася при використанні ПВП як полімеру-носія. У всіх випадках були отримані гомогенні системи, що свідчить про високу спорідненість та добру змішуваність ПВП з МК. Частинки ТДС на основі ПВП мають вигляд прозорих, склоподібних уламків з гострими краями, що є характерною ознакою аморфного твердого тіла (рис. 3.13). Відсутність видимих кристалів чи окремих фаз АФІ вказує на те, що відбулася ефективна аморфізація МК та формування твердого розчину, де молекули АФІ розподілені в полімерній матриці на молекулярному рівні. Ймовірно, це зумовлено утворенням міцних міжмолекулярних зв'язків (наприклад, водневих) між карбонільними групами ПВП та функціональними групами МК.



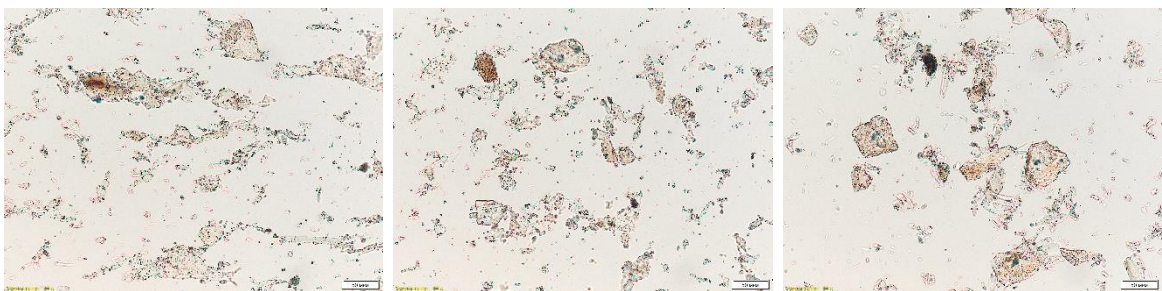
а)

б)

в)

Рисунок 3.11 – Мікрофотографії ТДС в полі зору 565x425 мкм:

а) МК:ГПМЦ; б) МК:ГПМЦ:Манітол; в) МК:ГПМЦ:ЦПХ



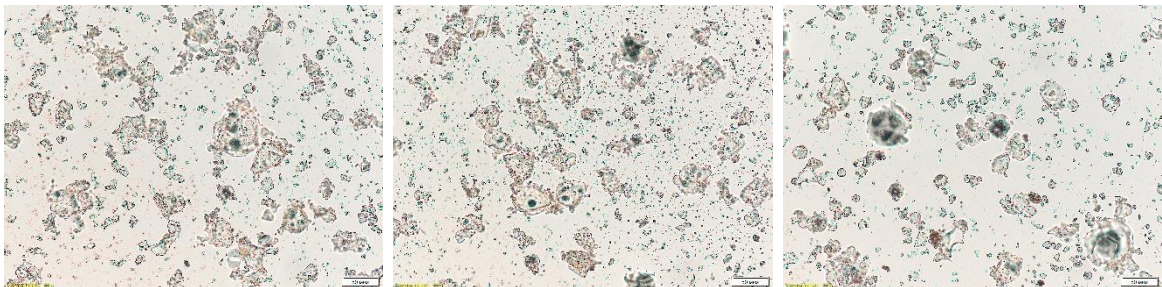
а)

б)

в)

Рисунок 3.12 – Мікрофотографії ТДС в полі зору 565x425 мкм:

а) МК:ГПЦ; б) МК:ГПЦ:Манітол; в) МК:ГПЦ:ЦПХ



а)

б)

в)

Рисунок 3.13 – Мікрофотографії ТДС в полі зору 565x425 мкм:

а) МК:ПВП; б) МК:ПВП:Манітол; в) МК:ПВП:твін-80

Введення манітолу, або полісорбату-80 не порушило однорідності системи, а лише інтегрувалося в загальну аморфну матрицю.

Проведене мікроскопічне дослідження показало, що вибір полімеру-носія є вирішальним фактором, який визначає фізичний стан та структуру ТДС МК. Похідні целюлози формують гетерогенні системи, де МК

інкапсульована у вигляді окремої фази. При цьому морфологія частинок залежить від типу полімеру (видовжена для ГПМЦ і пластівчаста для ГПЦ). ПВП виступає як ефективний носій для повної аморфізації мефенамінової кислоти з утворенням гомогенного твердого розчину, що має вигляд прозорих склоподібних частинок [124].

3.3 Результати дослідження ТДС мефенамінової кислоти отриманих методом електроформування волокон

У таблиці 3.4 представлено результати дослідження впливу молекулярної маси полімерного носія (ПВП різних марок, що відрізняються середньою молекулярною масою та в'язкісними характеристиками) на розчинність ТДС МК, виготовлених методом електроформування волокон. Аналіз отриманих даних дозволяє встановити чітку залежність між фізико-хімічними властивостями полімеру та ефективністю процесу сольобілізації, а також можливістю формування волокнистих структур.

Таблиця 3.4 – Результати підвищення розчинності ТДС мефенамінової кислоти, отриманих методом електроформування волокон

Шифр ТДС	Компоненти ТДС			Коефіцієнт збільшення розчинності
	Полімер	АФІ	Співвідношення, %	
SDS MES01	ПВП К-30	МК	95:5	4,58
SDS MES02	ПВП К-25		95:5	5,10
SDS MES03	ПВП К-17		95:5	Волокна не сформовано

Порівняння успішно отриманих зразків свідчить про те, що використання ПВП забезпечує помірне підвищення розчинності АФІ (4,5–5 разів) порівняно з вихідною субстанцією. При цьому спостерігається тенденція до зростання сольобілізуючої здатності зі зниженням молекулярної маси носія. Для зразка SDS MES02 коефіцієнт збільшення розчинності становить 5,10, що незначно перевищує показник для зразка SDS MES01 –

4,58. Така різниця може пояснюватися швидшою гідратацією та розчиненням полімерної матриці з меншою довжиною ланцюга, що прискорює вивільнення диспергованої речовини.

Окремої уваги заслуговує результат для композиції SDS MES03 на основі низькомолекулярного ПВП К-17. У ході експерименту досягти стабільного процесу волокноутворення не вдалося. Це пояснюється недостатньою в'язкістю розчину та низьким ступенем переплетення полімерних ланцюгів, що є критичним параметром для електроформування. Через неможливість отримання кондиційного зразка цю композицію було виключено з подальших етапів фізико-хімічного аналізу.

Отримані результати підвищення розчинності для зразків SDS MES01 та SDS MES02, хоч і є позитивними, потребують глибшого пояснення механізмів, що лежать в їх основі. Необхідно з'ясувати, чи пов'язаний цей ефект виключно зі збільшенням площі поверхні волокнистого матеріалу, чи має місце зміна фазового стану АФІ (аморфізація). Для підтвердження формування аморфної системи, оцінки якості волокон та характеру взаємодії між МК і ПВП було проведено комплекс досліджень методами диференціальної скануючої калориметрії, ІЧ-спектроскопії з перетворенням Фур'є та оптичної мікроскопії.

3.3.1 DSC аналіз ТДС мефенамінової кислоти отриманих методом електроформування волокон

Термограма зразка SDS MES01 (рисунок 3.14) демонструє два характерні ендотермічні ефекти. Перший широкий пік зафіксовано при температурі 169,94 °С (1,581 Дж/г), що відповідає процесу втрати зв'язаної вологи (дегідратації), характерному для гігроскопічного ПВП, а також переходу до в'язкотекучого стану.

Другий, глибокий та інтенсивний ендотермічний пік, спостерігається при температурі 221,01 °С. Незважаючи на те, що ця температура близька до

точки плавлення мефенамінової кислоти, значна величина ентальпії цього процесу (28,97 Дж/г) за низького вмісту АФІ (5%) однозначно вказує на те, що цей тепловий ефект належить до перетворень полімерної матриці (термічна деструкція), а не до плавлення АФІ. Відсутність окремого піку плавлення МК (який для 5% суміші мав би значно меншу інтенсивність) підтверджує, що АФІ повністю диспергований у матриці ПВП К-30 в аморфному стані.

Для зразка SDS MES02 (рисунок 3.14) спостерігається аналогічна термічна поведінка зі зміщенням максимумів у область нижчих температур, що обумовлено меншою молекулярною масою полімеру. Пік дегідратації зафіксовано при 162,11 °С (0,7701 Дж/г). Основний пік термічної деструкції полімерної основи зміщений до 220,89 °С і характеризується високою ентальпією (40,45 Дж/г). Відсутність характерних піків плавлення кристалічної фази в районі 231 °С підтверджує формування аморфної твердої дисперсії.

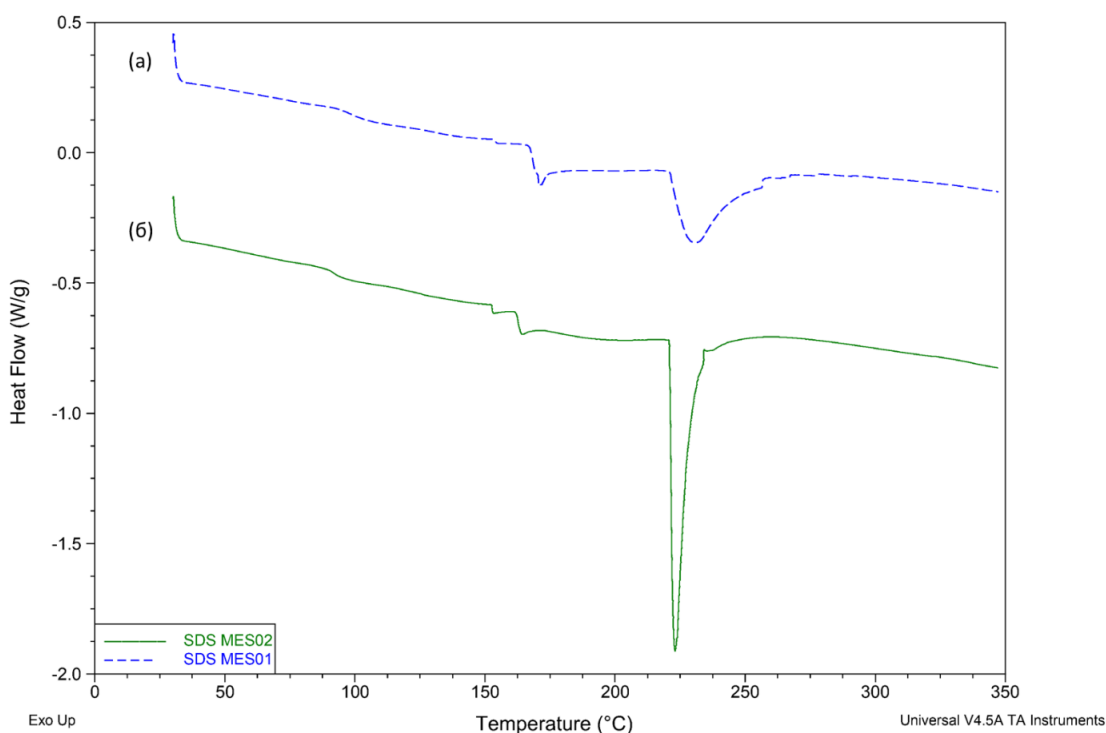


Рисунок 3.14 – DSC термограми ТДС SDS MES01 (а) та SDS MES02 (б)

Загалом, результати DSC свідчать про те, що зниження молекулярної маси полімеру (перехід від ПВП К-30 до ПВП К-25) призводить до закономірного зниження термічної стійкості композиції (зсув піків деструкції з 221,01 °С до 220,89 °С), при цьому ефективність аморфізації АФІ зберігається для обох носіїв.

3.3.2 FTIR-спектроскопічні характеристики ТДС мефенамінової кислоти отриманих методом електроформування волокон

На спектрі зразка SDS MES01 (рис. 3.15) у високочастотній області спостерігається широка смуга поглинання з максимумом при 3431,46 cm^{-1} , яка охоплює область валентних коливань –O–H груп полімеру (що містять зв'язану воду) та –N–H групи мефенамінової кислоти. Порівняно зі спектром чистої МК, де пік вторинної аміногрупи є гострим і знаходиться при 3306 cm^{-1} , у цій системі цей пік нівелюється та перекривається широкою смугою полімеру. Таке розширення та зміщення свідчать про залучення аміногрупи АФІ до утворення міжмолекулярних водневих зв'язків із карбонільними групами піролідонного кільця.

В області поглинання карбонільних груп зразок із ПВП К-30 демонструє інтенсивний пік при 1658,55 cm^{-1} , що відповідає валентним коливанням зв'язку C=O в амідному фрагменті полімеру. Зсув цієї смуги у бік вищих хвильових чисел (порівняно з чистою кислотою – 1645 cm^{-1} , та типовим значенням для чистого ПВП ~1650 cm^{-1}) вказує на зміну електронного оточення групи C=O. Це підтверджує взаємодію карбоксильної групи мефенамінової кислоти з полімерною матрицею, ймовірно, через руйнування димерів кислоти та утворення водневих зв'язків типу «полімер-АФІ». Також на спектрі присутні характерні для ПВП смуги деформаційних коливань СН-груп при 1492,28 cm^{-1} та 1460,67 cm^{-1} , а смуга при 1286,71 cm^{-1} відповідає коливанням C–N, що підтверджує збереження хімічної структури полімеру в процесі електроформування.

Спектр зразка SDS MES02 (рис. 3.15) демонструє подібну картину, проте з певними відмінностями у положенні максимумів, зумовленими іншою молекулярною масою полімеру. Широка смуга валентних коливань – O–H та –N–H має максимум при $3425,67\text{ см}^{-1}$. Пік карбонільної групи C=O фіксується при $1655,70\text{ см}^{-1}$, що дещо відрізняється від зразка з ПВП К-30, вказуючи на незначні відмінності в силі або щільності водневих зв'язків у матриці ПВП К-25. Чітко виражені піки валентних коливань C–H алкільних груп спостерігаються при $2950,52\text{ см}^{-1}$ та $2951,62\text{ см}^{-1}$. Смуги в області відбитків пальців ($1492,51\text{ см}^{-1}$, $1460,56\text{ см}^{-1}$, $1286,08\text{ см}^{-1}$) корелюють зі структурою піролідонного кільця.

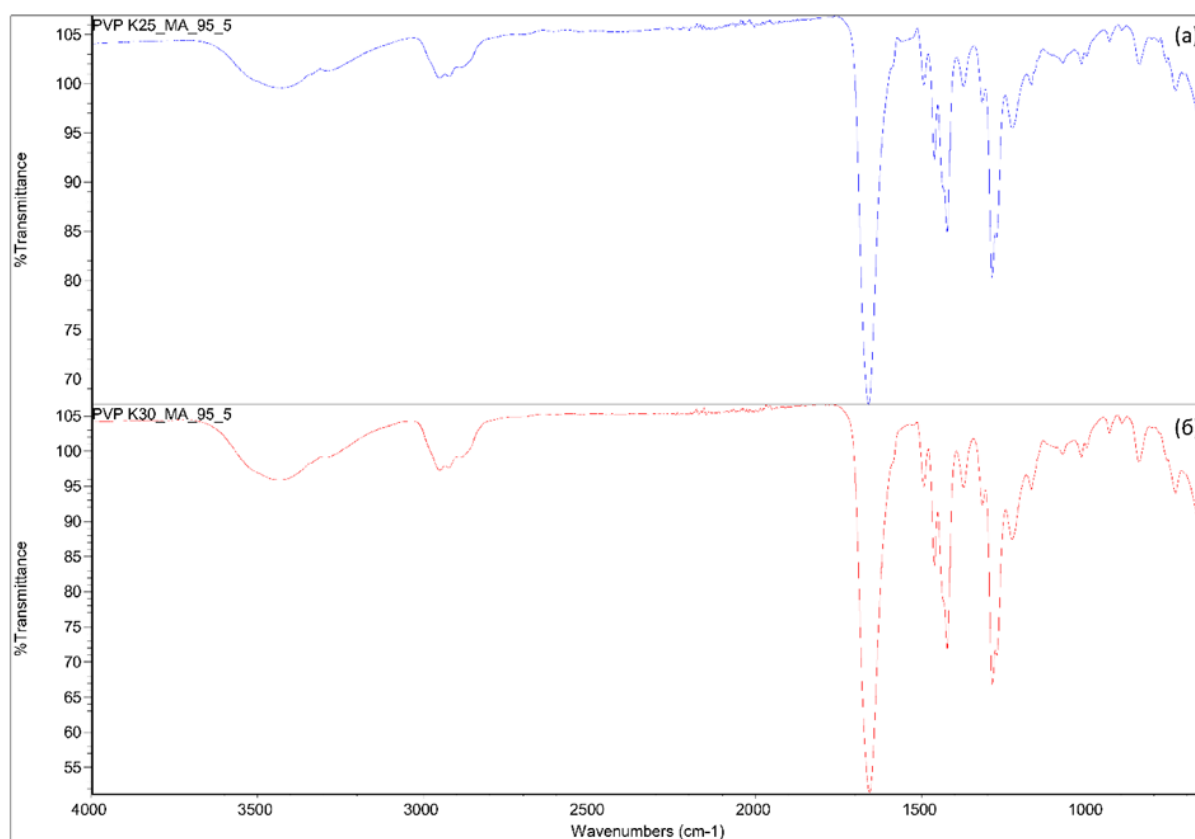


Рисунок 3.15 – FTIR-спектри ТДС мефенамінової кислоти SDS MES01 (б) та SDS MES02 (а)

Результати FTIR-спектроскопії для обох зразків (SDS MES01 та SDS MES02), демонструють відсутність характерних гострих піків кристалічної мефенамінової кислоти (зокрема, ізольованого піку при 3306 см^{-1} та характерних смуг в області $1600\text{--}1500\text{ см}^{-1}$). Це, разом зі зміщенням смуг

карбонільних груп (1658 cm^{-1} та 1655 cm^{-1}), свідчить про перехід АФІ в аморфний стан та його молекулярну дисперсію в полімерній матриці.

3.3.3 Вивчення морфології поверхні ТДС мекенамінової кислоти отриманих методом електроформування волокон

Дослідження мікроструктури отриманих зразків проводили для оцінки якості формування волокон та характеру розподілу МК в полімерній матриці. Результати мікроскопічного аналізу наведено на рисунку 3.16.

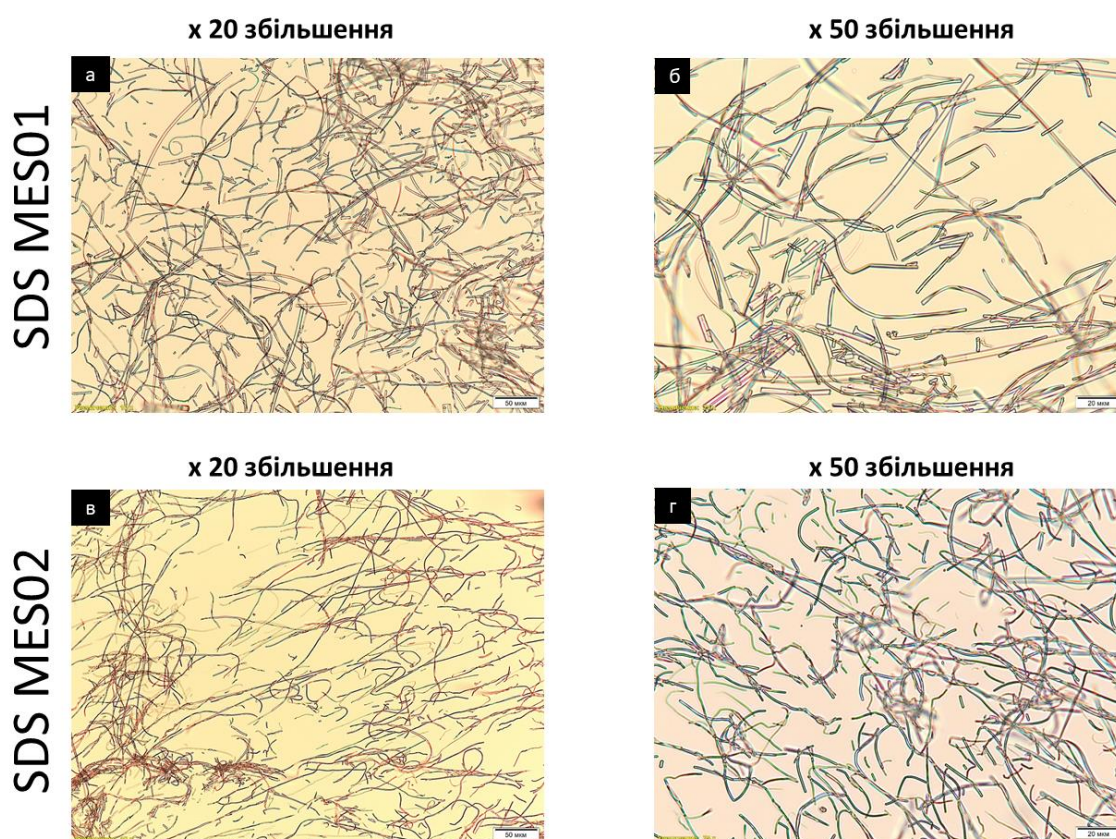


Рисунок 3.16 – Мікрофотографії твердих дисперсних систем SDS MES01 (а, б) та SDS MES02 (в, г)

Мікроскопічний аналіз зразка SDS MES01 демонструє утворення характерної для методу електроформування волокнистої структури. На мікрофотографіях візуалізується неупорядкована мережа довгих волокон циліндричної форми, що утворюють нетканий мат. Поверхня волокон виглядає гладкою та однорідною, без видимих дефектів, тріщин, або пор.

Критично важливим є факт відсутності на поверхні чи в об'ємі волокон окремих кристалічних включень або агломератів мефенамінової кислоти. Це візуально підтверджує дані DSC та FTIR про те, що АФІ повністю інтегрований у структуру полімерного волокна.

Морфологія зразка SDS MES02 також характеризується наявністю розвиненої системи мікрОВОЛОКОН. Попри меншу молекулярну масу полімеру ПВП К-25, процес волокнуутворення відбувся успішно. Структура зразка є гомогенною, волокна мають чіткі контури. Як і у випадку з попереднім зразком, не спостерігається відокремлення фази АФІ у вигляді кристалів. Однорідність оптичної щільності волокон по всій довжині свідчить про рівномірний розподіл МК в матриці носія.

Результати оптичної мікроскопії підтверджують ефективність застосування методу електроформування для отримання твердих дисперсних систем МК з ПВП. Для обох марок полімеру (К-30 та К-25) зафіксовано утворення морфологічно однорідних волокнистих структур. Відсутність кристалічних частинок АФІ на мікрофотографіях корелює з відсутністю піків плавлення на термограмах DSC, що дозволяє стверджувати про успішну стабілізацію МК в аморфному стані всередині полімерних волокон. Велика сумарна площа поверхні отриманих волокнистих матів є додатковим фактором, що може сприяти підвищенню розчинності.

3.4 Обґрунтування вибору технологій отримання та полімерних носіїв і фізико-хімічна характеристика ТДС мефенамінової кислоти на основі факторного плану експерименту

На другому етапі проведено комплексну порівняльну оцінку трьох обраних технологій отримання ТДС МК (ВФВ, ВР, РС) у межах плану експерименту з метою обґрунтованого підбору складу та технології. Встановлено взаємозв'язок між структурним станом АФІ та показниками розчинення, а також для обраних зразків оцінено профілі розчинення *in vitro*

у фізіологічному діапазоні рН з метою визначення найбільш ефективних підходів до створення ТДС МК.

3.4.1 Оцінка впливу рецептури на вихід та розчинність ТДС мефенамінової кислоти

У результаті експериментальних досліджень було розроблено матрицю, що складається з 9 тестових зразків композиційних систем із різним складом полімерних компонентів та допоміжних речовин, з яких методами ВФВ, ВР та РС були сформовані ТДС МК [36, 139]. Результати розрахунків виходу ТДС МК представлено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Результати відсоткового виходу утворених ТДС МК, отриманих методами ВФВ, ВР та РС

Шифр ТДС	Метод отримання ТДС	Компоненти ТДС				Вихід ТДС, %
		Полімер	ПАВ	АФІ	Вміст, %	
SDS M01	ВФВ	ГПМЦ Е5	-	МК	95:5	84,5 ± 0,5
SDS M02		ПВП К-12	твін-80	МК	94,9:0,1:5	85,7 ± 0,4
SDS M03		ГПЦ	ЦПХ	МК	94,5:0,5:5	81,3 ± 0,3
SDS M04	ВР	ГПМЦ Е5	твін-80	МК	94,9:0,1:5	88,5 ± 0,5
SDS M05		ПВП К-12	ЦПХ	МК	94,5:0,5:5	90,5 ± 0,6
SDS M06		ГПЦ	-	МК	95:5	87,5 ± 0,5
SDS M07	РС	ГПМЦ Е5	ЦПХ	МК	94,5:0,5:5	64,7 ± 0,4
SDS M08		ПВП К-12	-	МК	95:5	57,4 ± 0,2
SDS M09		ГПЦ	твін-80	МК	94,9:0,1:5	75,3 ± 0,3

*Примітка: ВФВ – відцентрове формування волокон; ВР – випаровування розчинника; РС – розпилювальне сушіння

Згідно з отриманими даними, можна стверджувати, що найвищі показники виходу ТДС були отримані при використанні методу ВР, де ТДС характеризуються приблизно однаковим відсотковим виходом в діапазоні від 87,5% до 90,5%. Зокрема, максимальний вихід (90,5%) продемонструвала система, отримана методом випаровування водного розчину зі таким складом ПВП К-12:ЦПХ:МК.

Метод ВФВ також забезпечив стабільно високі результати з виходом продукту на рівні від $81,3 \pm 0,3$ % до $85,7 \pm 0,5$ %. Максимальний вихід ($85,7$ %) для даного методу продемонструвала система ПВП К-12:твін-80:МК.

Суттєво інша картина спостерігається для систем, отриманих методом РС. Цей метод характеризується найнижчими показниками виходу, які не перевищували $75,3 \pm 0,3$ %. На відміну від раніше розглянутих методів, система на основі ПВП К-12 продемонструвала найменше значення виходу ($57,4 \pm 0,2$ %) без додавання ПАР. Введення до складу твін-80 або ЦПХ для систем, отриманих цим методом, дещо покращує вихід (до $75,3 \pm 0,3$ % та $64,7 \pm 0,4$ % відповідно), однак він все одно залишається значно нижчим порівняно із ТДС, отриманими іншими розглянутими методами. Такі результати для методу ВР, вірогідно, викликані специфікою процесу та лабораторним масштабом розпилювальної сушарки.

На наступному етапі було досліджено вплив композитної рецептури ТДС на розчинність АФІ. Для цього було розраховано коефіцієнт збільшення розчинності ТДС МК, отриманих методом ВФВ, ВР та РС. Результати розрахунків наведено в таблиці 3.6

Таблиця 3.6 – Показники ТДС мефенамінової кислоти різного складу та способу одержання

Шифр ТДС	Метод отримання ТДС	Компоненти ТДС				Коефіцієнт збільшення розчинності
		Полімер	ПАВ	АФІ	Вміст, %	
SDS M01	ВФВ	ГПМЦ Е5	-	МК	95:5	$38,9 \pm 0,3$
SDS M02		ПВП К-12	твін-80	МК	94,9:0,1:5	$5,9 \pm 0,4$
SDS M03		ГПЦ	ЦПХ	МК	94,5:0,5:5	$25,2 \pm 0,4$
SDS M04	ВР	ГПМЦ Е5	твін-80	МК	94,9:0,1:5	$6,6 \pm 0,3$
SDS M05		ПВП К-12	ЦПХ	МК	94,5:0,5:5	$13,6 \pm 0,1$
SDS M06		ГПЦ	-	МК	95:5	$11,4 \pm 0,2$
SDS M07	РС	ГПМЦ Е5	ЦПХ	МК	94,5:0,5:5	$11,4 \pm 0,5$
SDS M08		ПВП К-12	-	МК	95:5	$8,7 \pm 0,4$
SDS M09		ГПЦ	твін-80	МК	94,9:0,1:5	$13,2 \pm 0,3$

*Примітка: ВФВ – відцентрове формування волокон; ВР – випаровування розчинника; РС – розпилювальне сушіння

Аналіз отриманих результатів показує, що ступінь збільшення розчинності залежить від обраного методу отримання ТДС і взаємодії компонентів системи. Встановлено, що найбільш суттєве покращення розчинності досягається за допомогою методу ВФВ. Зокрема, для композиції SDS M01 (ГПМЦ:МК) коефіцієнт збільшення розчинності становить $38,9 \pm 0,3$ рази, що є найвищим показником. Висока ефективність даного методу, ймовірно, зумовлена значним збільшенням питомої поверхні контакту та аморфізацією АФІ у структурі волокон [147].

Разом з тим, результати ВФВ демонструють високу чутливість до складу системи: використання комбінації ПВП К-12 та твін-80 (зразка SDS M02) призвело до мінімального зростання розчинності (лише у 5,9 рази), що може вказувати на переважання гідрофобних взаємодій за цієї швидкості формування волокон. Таким чином, результати, отримані за допомогою ВФВ [88], відрізняються значною мінливістю, що підкреслює чутливість методу до складу системи.

На відміну від ВФВ, методи ВР та РС показали більш стабільні результати. Для методу ВР збільшення розчинності варіювалося в межах 6,6–13,6 рази. Одержані дані корелюють із літературними джерелами щодо ефективності ПВП К-12 у системах, виготовлених методом ВР та РС, проте підтверджують, що рівень солюбілізації при використанні ВР та РС є помірним порівняно з успішними зразками ВФВ.

Дослідження показали, що навіть без використання полімерного носія, мікрочастинки, отримані методом РС (з використанням ізопропілового спирту та води як розчинників), демонструють значне покращення швидкості розчинення порівняно з чистим АФІ, але теж відсутні дослідження щодо збільшення розчинності [140]. У проведеному дослідженні результати демонструють 8,7–13,2-кратне збільшення розчинності за методом РС. Це свідчить про те, що, хоча методи ВР та РС можуть не досягати екстремальних значень, характерних для найбільш успішних зразків, утворених методом ВФВ, вони забезпечують надійний, помірний ефект

підвищення розчинності для широкого спектра композицій. Така стабільність може бути зумовлена меншою залежністю процесів ВР та РС від конкретних поверхневих і в'язкісних властивостей розчинів.

Аналіз даних також дозволяє оцінити вплив ПАР. Використання твін-80 у композиціях призвело до найменш задовільних результатів, тоді як ЦПХ сприяв одному з найкращих показників та забезпечував помірний ефект в інших випадках. Ці спостереження підтверджують гіпотезу, що вплив ПАР на розчинність ТДС є залежним від його природи та синергетичних ефектів з полімером, і що він не завжди є позитивним. У деяких випадках, як це було продемонстровано для композиції SDS M01, найкращий результат може бути досягнутий за повної відсутності ПАР.

Проведене дослідження підтвердило, що метод отримання ТДС, тип полімеру та наявність допоміжних компонентів є критичними для досягнення максимального підвищення розчинності АФІ. Метод ВФВ є найбільш перспективним для досягнення значного покращення розчинності АФІ у складі ТДС, однак він потребує ретельного підбору компонентів. Комбінація ГПМЦ без ПАР при використанні методу ВФВ показала найкращий результат, серед досліджених зразків, що вказує на її значний потенціал використання для подальших розробок. Методи ВР та РС є більш надійними, забезпечуючи стабільне, хоча й помірне, підвищення розчинності. Також варто зазначити, що саме метод РС є придатним для подальшого масштабування та індустріалізації. Отримані результати можуть слугувати основою для оптимізації процесів та складу ТДС з метою подолання проблеми низької розчинності лікарських субстанцій.

3.4.2 Вивчення морфології поверхні ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння

Для характеристики та порівняння морфології обраних 4 складів

твердих дисперсних систем МК були отримані загальні оптичні зображення структур одразу після приготування, а також SEM-зображення кожного зразка, які представлені на рисунку 3.17.

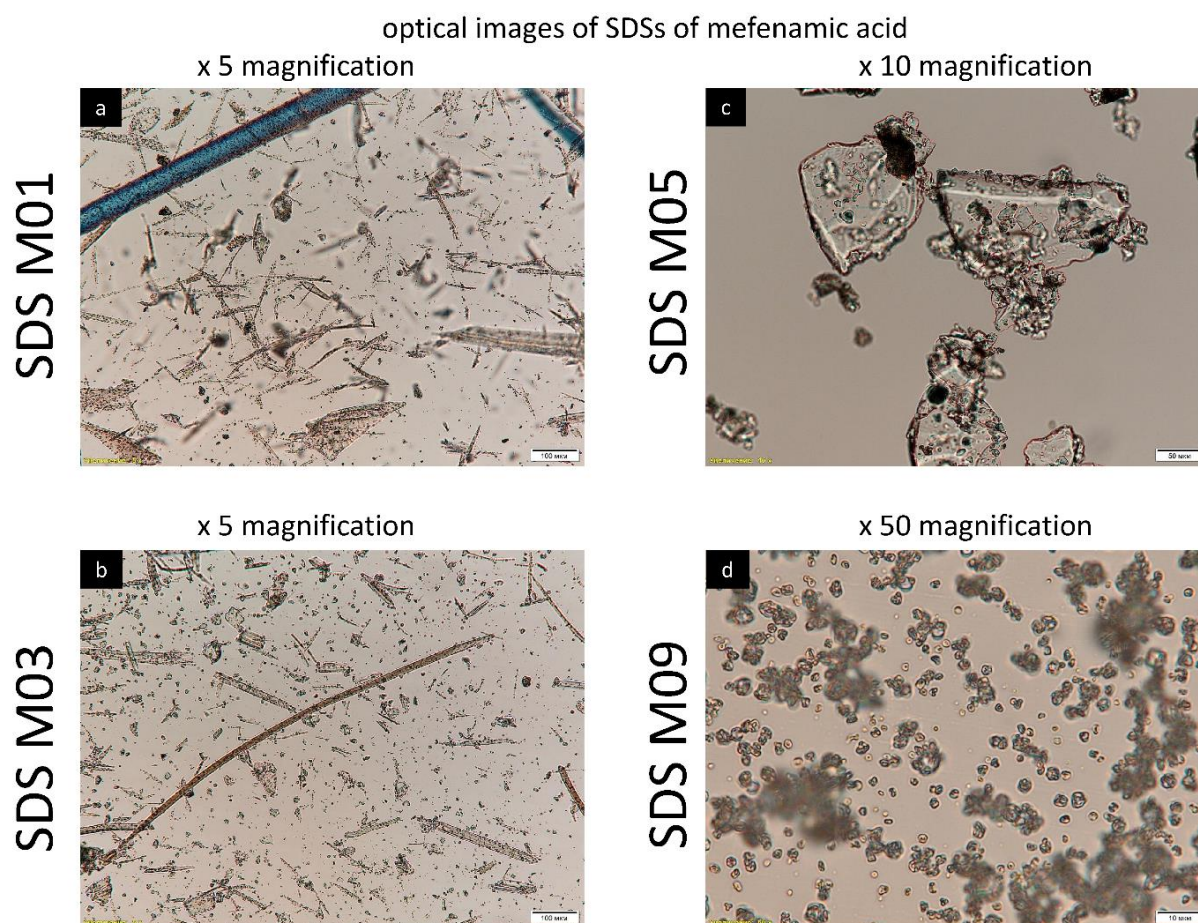


Рисунок 3.17 – SEM зображення досліджуваних зразків отриманих різними методами

Зразок SDS M01 є морфологічно неоднорідною системою, в якій ідентифікуються два основні структурні компоненти: волокна та уламкоподібні частинки. Композиція SDS M03 є волокнистою твердою дисперсною системою з шорсткою поверхнею та відсутністю вільних кристалів, створює значно більшу площу поверхні контакту речовини з розчинником. Можна припустити, що розвинена поверхня є додатковим фактором значного збільшення розчинності (у $25,2 \pm 0,4$ раза), яке було зафіксовано для цієї композиції в попередніх дослідженнях. Волокниста морфологія зразків SDS M01 та SDS M03 є впізнаваною для методу ВФВ та

водночас є унікальною та нехарактерною для інших методів приготування ТДС.

Морфологія зразка композиції SDS M05 має склоподібний характер частинок. Зображення для ТДС МК, отриманих методом випаровування розчинника, не були представлені в наявних джерелах. Однак, виходячи з природи процесу, кінцева морфологія частинок є неправильною, гострокутною та/або агломерованою, оскільки вона є результатом не первинного процесу формування, а вторинного механічного подрібнення. Уламкова форма також сприяє збільшенню ефективної площі поверхні, що позитивно впливає на підвищення розчинності (13,6-кратне для даної композиції) порівняно з вихідною кристалічною субстанцією.

Аналіз морфології показує, що цей метод призводить до утворення сферичних або "зруйнованих сферичних" (collapsed spherical) частинок. Це значно відрізняється від голчастої кристалічної форми вихідної речовини. Зразок композиції SDS M09 являє собою мікросферичну ТДС, морфологія якої повністю відповідає методу її отримання – розпилювальному сушінню. Формування таких дрібних, пористих частинок та їх агломератів створює надзвичайно велику площу поверхні. Ця високорозвинена поверхня, у поєднанні з імовірним аморфним або мікрокристалічним станом АФІ, є причиною ефективного підвищення швидкості розчинення та ступеня розчинності (у 13,2 рази), що було показано для цієї композиції. Така структура є дуже сприятливою для покращення біофармацевтичних характеристик важкорозчинних субстанцій.

Електронно-мікроскопічні зображення ТДС (рис. 3.18) демонструють результати, подібні до тих, що отримуються оптичною мікроскопією.

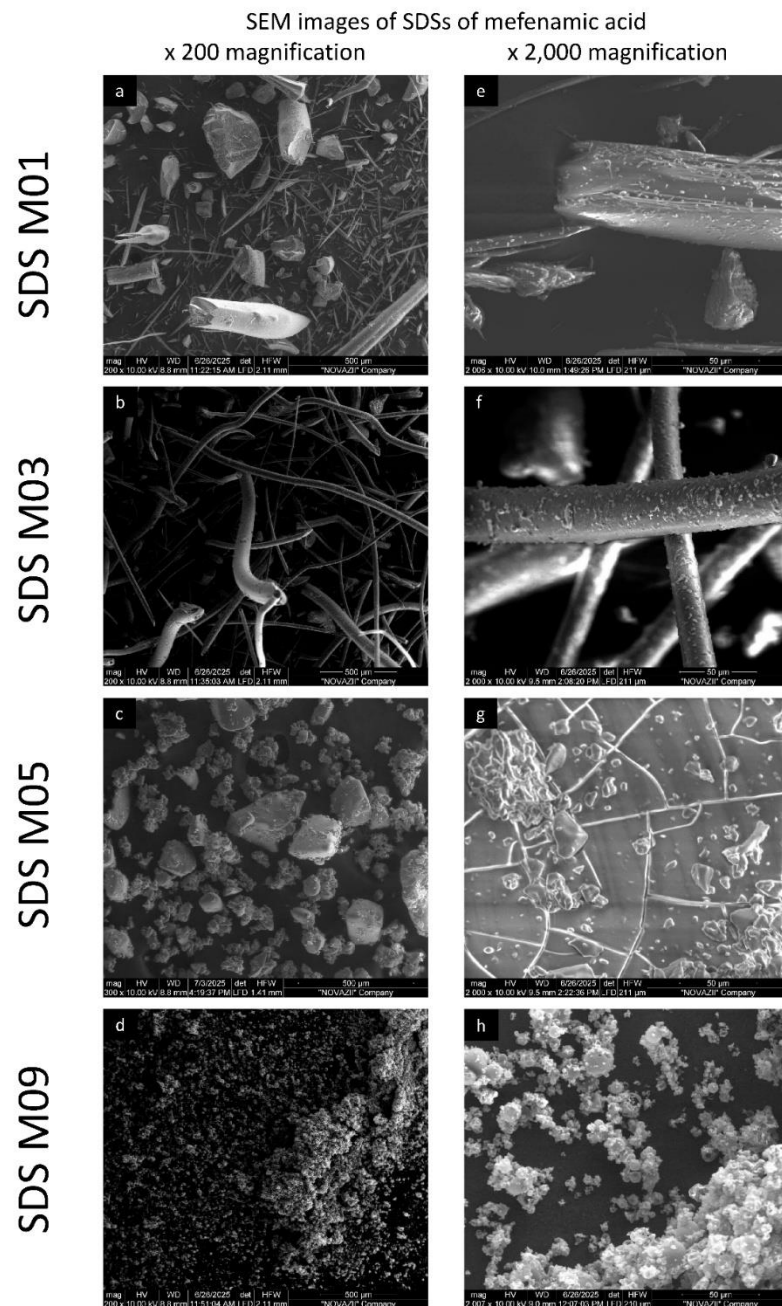


Рисунок 3.18 – Електронно-мікроскопічні зображення ТДС МК

Композиція SDS M01 має у своєму складі декілька типів частинок – волокна різної довжини та діаметра та уламки волокон. Основні частинки мають вигляд волокон з гладкою поверхнею. На поверхні частинок помітні численні дрібні частинки різної форми. Діаметр волокон варіюється в межах 24–290 мкм, що вказує на значну репрезентативність за поперечним діаметром, довжину волокон неможливо достовірно дослідити за допомогою

електронної мікроскопії, оскільки значна кількість волокон є довшими ніж розмір кадру.

Композит SDS M03 складається з волокон різної довжини та діаметра, а також уламків волокон. Волокна даної ТДС виглядають більш однорідними порівняно зі зразком SDS M01, проте структура частинок зразка нагадує структуру композиту SDS M01. На поверхні волокон помітні численні частинки різної форми. За зображеннями зразка SDS M03 поперечний діаметр волокон змінювався від 25,44 мкм до 148,82 мкм. Довжину волокон неможливо достовірно оцінити, оскільки волокна мають варіабельні розміри та знаходяться за полем зору. Розміри частинок АФІ у зразку мають довжину 20–300 мкм, а розміри фрагментів полімеру – 100–450 мкм.

Зразок SDS M05 являє собою частинки дрібнодисперсної, нерівномірної форми, що мають широку репрезентативність за розмірами. Композит містить частинки двох типів: окремі великі та середні частинки з дрібними частинками на поверхні та агломерати, що складаються з багатьох частинок. Великі частинки зразка з гладкою поверхнею, вкритою численними маленькими частинками та борознами. Дрібні частинки формують агломерати з численними вторинними структурами на поверхні. Частинки даної дисперсії представлені широким розмірним діапазоном і варіюють від дрібних мікрочастинок до великих окремих частинок розміром понад 500 мкм. Агломерати дрібних частинок мають закруглену форму та розмір 5–110 мкм. Поверхня частинок неоднорідна, більші частинки мають на своїй поверхні частинки зі значно меншими розмірами.

Зображення зразка SDS M09 вказує на наявність дрібних частинок, спостерігається висока дисперсність. Частинки мають сферичну форму: деякі мають гладку поверхню, а в інших спостерігаються заглиблення. Дрібні частинки зразка різних розмірів утворюють агломерати. Поверхня частинок не має видимих дефектів чи пор. Розмір більших частинок – близько 20 мкм. На зображенні з високою роздільною здатністю видно, що розміри дрібних частинок починаються від 1–2 мкм.

У ході аналізу твердих дисперсних систем методами оптичної та електронної мікроскопії встановлено чотири різні морфологічні типи, які безпосередньо визначають ефективність підвищення розчинності АФІ: морфологічно неоднорідна система (SDS M01), волокниста система (SDS M03), дрібнодисперсна система (SDS M05), мікросферична система (SDS M09).

Для речовин кожного з обраних зразків ТДС було проведено аналіз елементного складу з метою оцінки можливості використання мапінгу для визначення розподілу МК по частинках зразка (рис. 3.19).

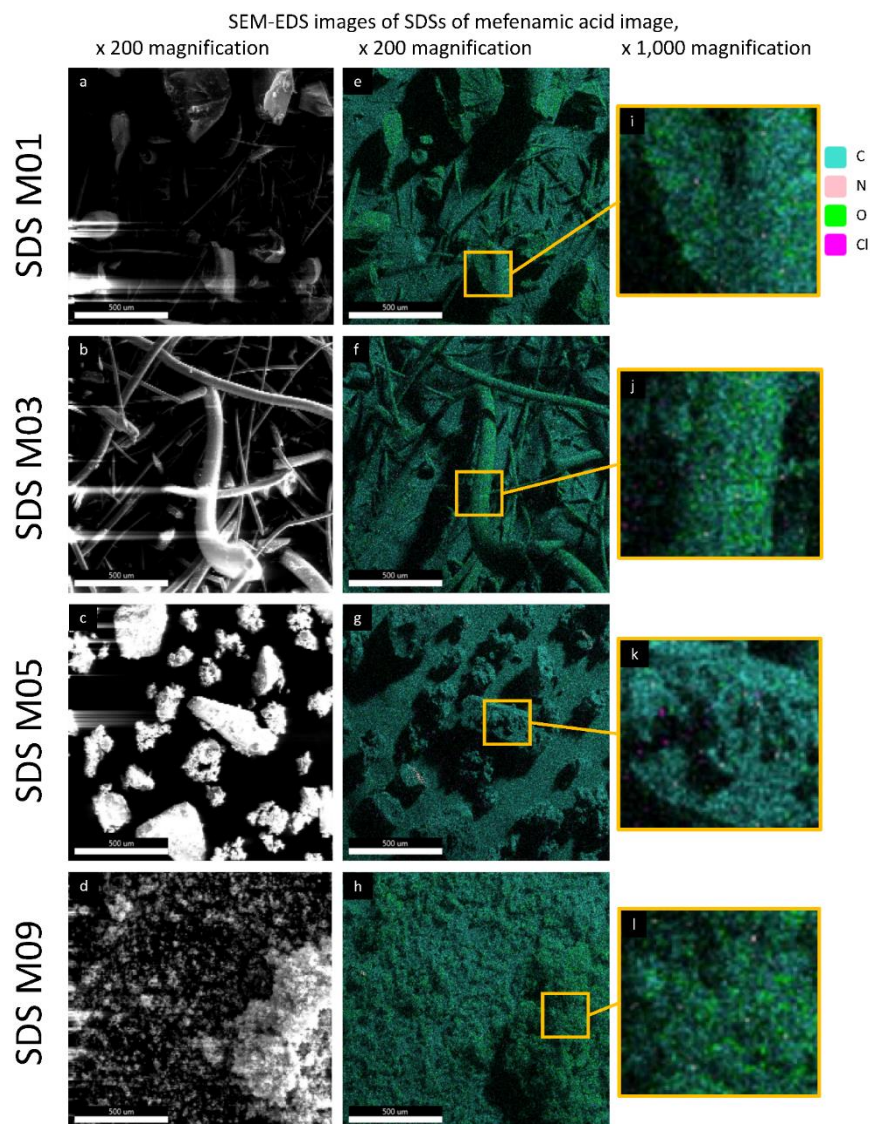


Рисунок 3.19 – SEM-мікрофотографії та EDS-карти розподілу елементів у зразках ТДС

Складові елементи зразків:

МК – С, N, O.

ГПМЦ – С, O.

ГПЦ – С, O.

ПВП – С, N, O.

ЦПХ – С, Cl, N, O.

твін-80 – С, O.

Враховуючи елементний склад АФІ та допоміжних речовин, дослідження розподілу МК у даних зразках ТДС можливі з використанням маркерного елемента – азоту (N), який є у складі МК.

Однак у випадку зразка SDS M05 дві речовини, МК та полівінілпіролідон, мають однаковий маркерний елемент – азот, тому EDS-аналіз для даного зразка неінформативний і не проводився.

Зразок SDS M03 містить у своєму складі ЦПХ, що також має маркерний атом азоту, проте кількість ЦПХ в 10 разів нижча за вміст МК, а вміст атомів азоту відповідно у 14 разів нижчий. Таким чином, можна вважати, що наявність ЦПХ в складі ТДС суттєво не впливає на картографування зразка.

Аналіз елементного складу композитів SDS M01, SDS M03 та SDS M09 продемонстрував рівномірний розподіл атомів азоту (N) по поверхні частинок. Це дає змогу припустити, що АФІ повністю або частково молекулярно диспергується в полімерній матриці.

3.4.3 FTIR-спектроскопічні характеристики ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння

ІЧ-спектроскопію з перетворенням Фур'є було використано для ідентифікації функціональних груп та аналізу можливих молекулярних взаємодій між АФІ, полімерним носієм і поверхнево-активною речовиною,

утворених у результаті формування ТДС. Спектри всіх складових компонентів ТДС мефенамінової кислоти наведені на рисунку 3.20.

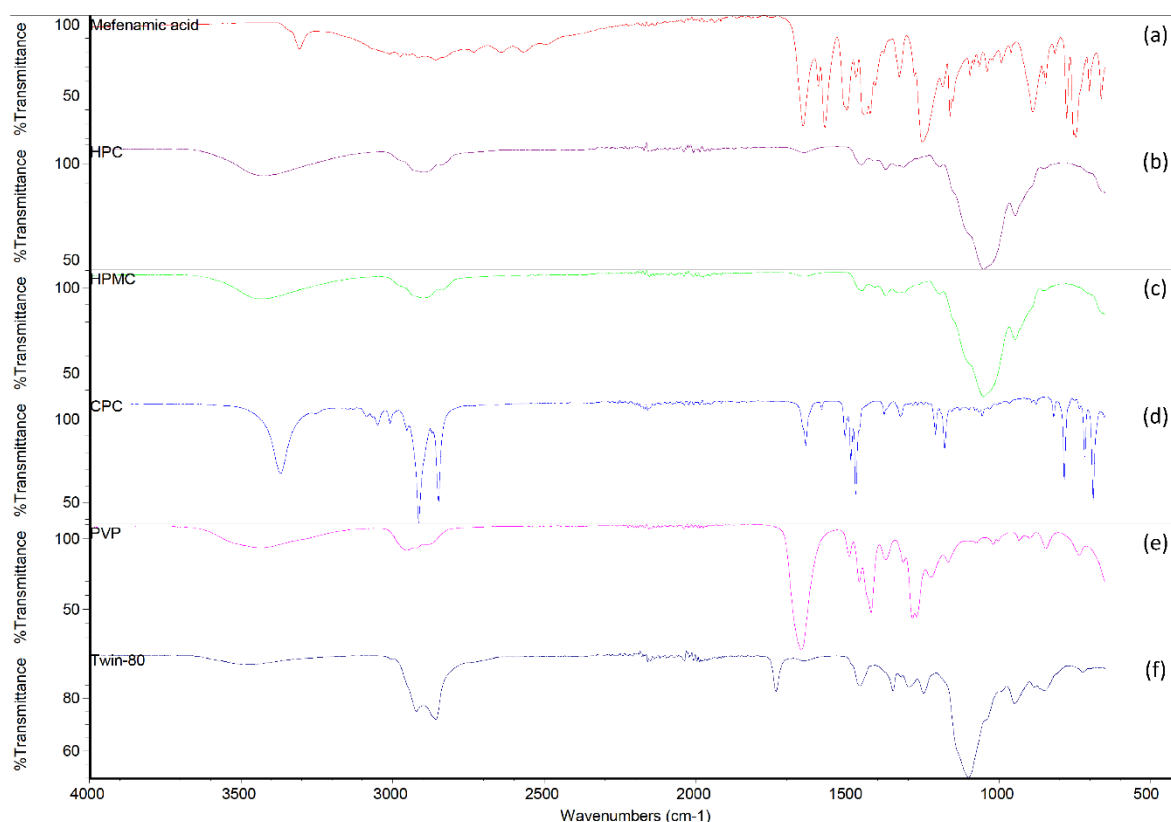


Рисунок 3.20 – ІЧ-спектри пропускання індивідуальних компонентів досліджуваних ТДС: (a) – мефенамінова кислота; (b) – гідроксипропілцелюлоза; (c) – гідроксипропілметилцелюлоза; (d) – цетилпіридинію хлорид; (e) – полівінілпіролідон К-12; (f) – твін-80

На FTIR-спектрі порошкового зразка мефенамінової кислоти спостерігається гострий пік при 3306 cm^{-1} , що належить до валентних коливань -N-H вторинної ароматичної аміногрупи. Пік при 2858 cm^{-1} відповідає валентним коливанням зв'язків C-H алкільних груп. У зоні 1645 cm^{-1} фіксується інтенсивна смуга поглинання, що належить до коливань карбонільної групи -C=O , зсунута до нижчих частот через водневі зв'язки та кон'югацію з ароматичним кільцем. У діапазоні $1600\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ спостерігаються виразні смуги, характерні для ароматичних коливань -C=C . В області відбитків пальців присутні смуги, що відповідають коливанням –

C–N та –C–O, а також іншим деформаційним коливанням ароматичного ядра. У зоні 900–650 cm^{-1} фіксуються позаплощинні коливання C–H, що підтверджують наявність заміщених бензольних кілець.

Для полімерів ГПЦ та ГПМЦ характерною на FTIR-спектрі є широка інтенсивна смуга з максимумами 3425 cm^{-1} та 3427 cm^{-1} , яка відповідає валентним коливанням –O–H груп, що утворюють внутрішні та міжмолекулярні водневі зв'язки. Максимуми поглинання 2897 cm^{-1} та 2900 cm^{-1} , які мають менш інтенсивні смуги – належать до валентних коливань –C–H. Деформаційні коливання, що мають максимуми для ГПЦ 1644 cm^{-1} , а для ГПМЦ 1638 cm^{-1} пов'язані з деформаційними коливаннями води, адсорбованої на гідрофільних ділянках полімеру, або з коливаннями –O–H у водневих зв'язках. Смуги середньої інтенсивності з максимумами 1453 cm^{-1} та 1373 cm^{-1} належать до деформаційних коливань –CH₃, характерних для замісників у структурі полімерів. Найбільш інтенсивні смуги спостерігаються в області відбитків пальців, з максимумами 1050 cm^{-1} та 947 cm^{-1} для обох зразків, що відповідають коливанням зв'язків –C–O–C та –C–O.

На FTIR-спектрі зразка ПВП К-12 спостерігається виразна інтенсивна смуга поглинання, що має максимум 3427 cm^{-1} належить до валентних коливань –O–H груп. У зоні 2953 cm^{-1} фіксується смуга, що відповідає валентним коливанням –C–H. Найбільш характерною є інтенсивна смуга при 1651 cm^{-1} , яка належить до валентних коливань карбонільної групи –C=O в амідному фрагменті. У діапазоні 1494–1373 cm^{-1} спостерігаються смуги середньої інтенсивності, що відповідають деформаційним коливанням –CH₂ та –CH₃. В області 1285 cm^{-1} присутня смуга, що належить до коливань зв'язку –C–N. У зоні 845–734 cm^{-1} фіксуються позаплощинні коливання –C–H.

У високочастотній області досліджуваного спектру твін-80 спостерігається широка смуга, що належить до валентних коливань гідроксильних груп, зумовлених наявністю поліоксиетиленових ланцюгів і водневих зв'язків. Далі, при 2857 cm^{-1} , фіксується смуга, яка відповідає

валентним коливанням зв'язків C-H у вуглеводневих ланцюгах естерних фрагментів. У середній частині спектра виділяється смуга при 1735 см^{-1} , що відображає валентні коливання карбонільних груп естерів. У зоні 1458 см^{-1} присутні деформаційні коливання груп -CH_2 та -CH_3 . Нижче, в діапазоні $1349\text{--}1248\text{ см}^{-1}$, спостерігаються смуги, пов'язані з коливаннями зв'язків C-O та C-O-C , характерними для естерних і поліетиленгліколевих фрагментів. Найбільш інтенсивні смуги розташовані в області $1100\text{--}947\text{ см}^{-1}$, що належать до коливань зв'язку C-O-C у поліоксиетиленових ланцюгах. В області низьких хвильових чисел, при 847 см^{-1} , виявляється смуга, що відповідає позаплощинним коливанням C-H .

Досліджувані спектри ТДС (SDS M01, SDS M03, SDS M05, SDS M09) зберігають основні ділянки поглинання, характерні для мефенамінової кислоти. Що підтверджує присутність АФІ у складі досліджуваних зразків. Також порівняно з гострим піком N-H чистого зразка МК спостерігається розширення смуги поглинання та зниження інтенсивності в області $3200\text{--}3500\text{ см}^{-1}$. Це свідчить про утворення нових водневих зв'язків за участю аміногрупи АФІ та функціональних груп полімерів. Крім того, можливі іон-дипольні взаємодії між катіонною групою ЦПХ та карбоксилатом МК, що додатково стабілізують аморфну структуру. А наявність твін-80 у складі SDS M09 може сприяти зниженню енергії кристалізації за рахунок поверхнево-активних властивостей, що узгоджується з незначним розширенням смуг у високочастотній області. Спектри досліджуваних ТДС МК наведені на рисунку 3.21.

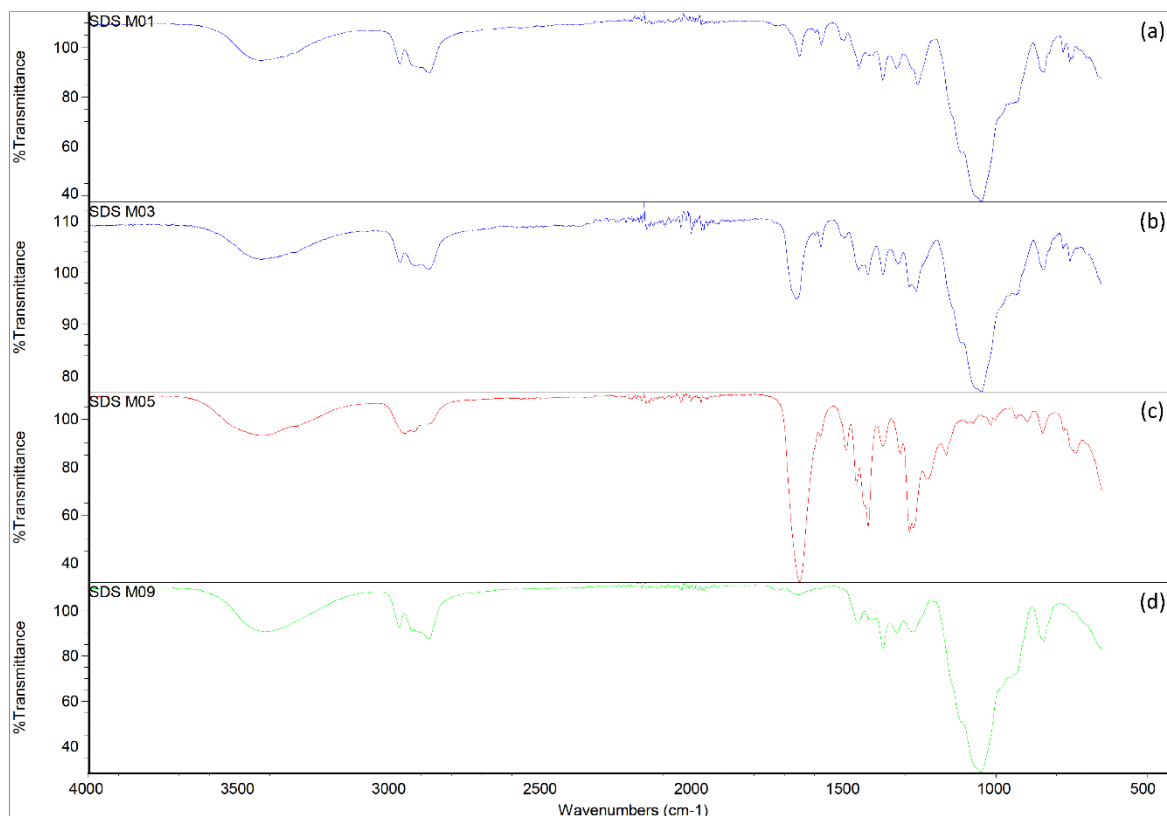


Рисунок 3.21 – ІЧ-спектри пропускання одержаних ТДС МК: (а) – зразок SDS M01 (на основі ГПМЦ); (б) – зразок SDS M03 (на основі ГПЦ та ЦПХ); (с) – зразок SDS M05 (на основі ПВП К-12 та ЦПХ); (д) – зразок SDS M09 (на основі ГПЦ та твін-80).

Також спостерігаються суттєві зміни у положенні та формі деяких смуг. Зокрема, у зразках SDS M01 та SDS M09 пік C=O зміщується з 1645 cm^{-1} до $1648\text{--}1652\text{ cm}^{-1}$, а його інтенсивність зменшується. Це може свідчити про утворення водневих зв'язків між карбоксильною групою мефенамінової кислоти та гідроксильними групами полімерних носіїв. Подібні зміни вказують на часткову дестабілізацію внутрішньомолекулярних зв'язків АФІ та формування міжмолекулярних асоціатів. Подібні спостереження були зроблені в дослідженні, де зміщення карбонільного піку мефенамінової кислоти в твердих дисперсіях з ПВП було прямо пов'язане з утворенням водневих зв'язків між карбоксильною групою кислоти та

карбонільною групою ПВП. Для зразків SDS M03 та SDS M05 характерний пік коливання зв'язків C=O є гострим та інтенсивним, що вказує на відсутність, або недостатню кількість водневих зв'язків між карбоксильними та гідроксильними групами.

Результати FTIR-аналізу показали, що в зразках SDS M01 та SDS M09 відбувається утворення водневих та іон-дипольних взаємодій між АФІ та полімерними носіями, що підтверджується зсувами та зміною інтенсивності характеристичних смуг. Ці взаємодії сприяють стабілізації аморфної форми та потенційному підвищенню розчинності АФІ. Це узгоджується з висновками роботи, які продемонстрували, що сильні специфічні взаємодії, такі як водневі зв'язки між АФІ та полімером, є ключовими факторами для інгібування кристалізації та стабілізації аморфної форми АФІ [141]. Водночас для зразків SDS M03 та SDS M05 характерний пік коливань зв'язків C=O є гострим та інтенсивним, що вказує на обмежений рівень молекулярних взаємодій. Це може свідчити про те, що МК існує переважно у кристалічній формі всередині полімерної матриці, як це було показано для систем з низькою спорідненістю компонентів у дослідженні, що також підтверджує важливість правильного підбору полімеру для досягнення аморфізації [142].

3.4.4 Аналіз даних диференціальної скануючої калориметрії ТДС мекенамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння

Метод DCS є важливим інструментом термічного аналізу полімерних речовин, що дозволяє реєструвати тепловий потік, який характеризує фазові переходи в речовині внаслідок зміни температури. Він використовується для отримання інформації про такі теплові події, як склування, кристалізація, плавлення та реакції розкладання. Тому даний метод було застосовано для визначення змін термічних характеристик розроблених твердих дисперсних

систем щодо окремих компонентів (термограми представлено на рисунках 3.22 та 3.23 відповідно).

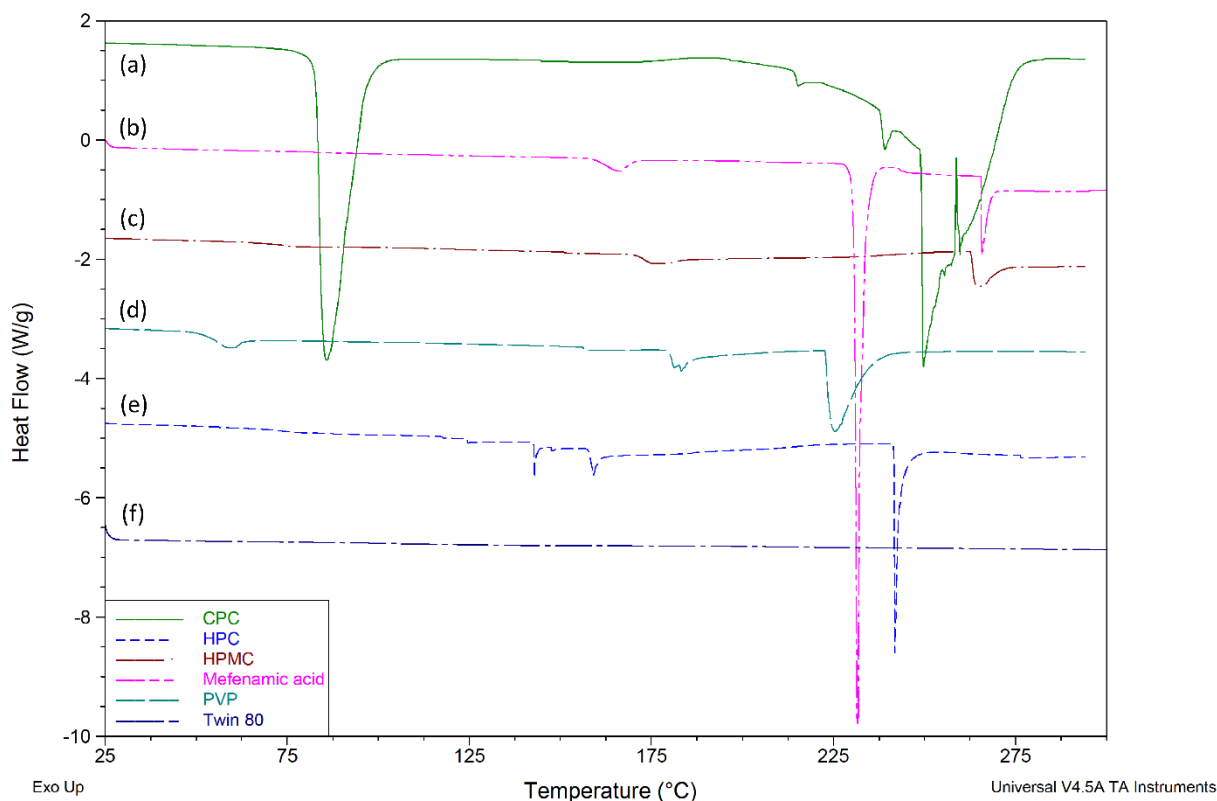


Рисунок 3.22 – DSC-термограми вихідних компонентів досліджуваних ТДС: (a) – ЦПХ; (b) – МК; (c) – ГПМЦ; (d) – ПВП К-12; (e) – ГПЦ; (f) – твін-80.

Відповідно до отриманих даних термічного аналізу зразок МК має гострий ендотермічний пік при 231,66 °С, що є характерною температурою плавлення кристалічної форми даного АФІ. Інші піки при 165,83 °С та 265,74 °С можуть бути пов'язані з поліморфними переходами, або початком термічної деструкції. Термограми зразків ГПМЦ та ГПЦ мають широкі, нечіткі піки теплових ефектів при температурах 168,29 °С і 247,48 °С, та 142,96 °С, 159,06 °С, 241,85 °С відповідно. Що є типовим для аморфних полімерів та пов'язано з процесами дегідратації, а за вищих температур (>240 °С) – з термічною деструкцією. Зразок ПВП К-12 має широкий ендотермічний пік при температурі 59,98 °С, який характерний для втрати адсорбованої води, а теплові ефекти, що мають піки, 183,25 °С та 225,45 °С

спричинені деструкцією. Результати дослідження ЦПХ показують широкий та глибокий пік теплового ефекту при температурі 83,84 °С, що відповідає його температурі плавлення та вказує на кристалічну природу. Пік при 242,00 °С демонструє процес розкладання. Термограма твін-80 дає змогу побачити широкий ендотермічний ефект при температурі 377,41 °С, що відповідає його температурі кипіння та термічній деструкції.

Результати дослідження ТДС, що містять МК (SDS M01, SDS M03, SDS M09) демонструють відсутність гострого ендотермічного піку плавлення АФІ при температурі, близькій до 231 °С. Це свідчить про відсутність кристалічної фази МК або її незначний залишковий вміст та підтверджує перехід в аморфний стан, чи молекулярне диспергування в полімерній матриці. Подібні результати наведено у роботах, де застосування екструзії гарячого розплаву з Soluplus[®] або ГПМЦ-AS HG призвело до аморфізації АФІ та підвищення розчинності. Аналогічно, використання ПВП та ГПМЦ у ТДС забезпечувало зникнення піку плавлення та значне покращення швидкості розчинення [143].

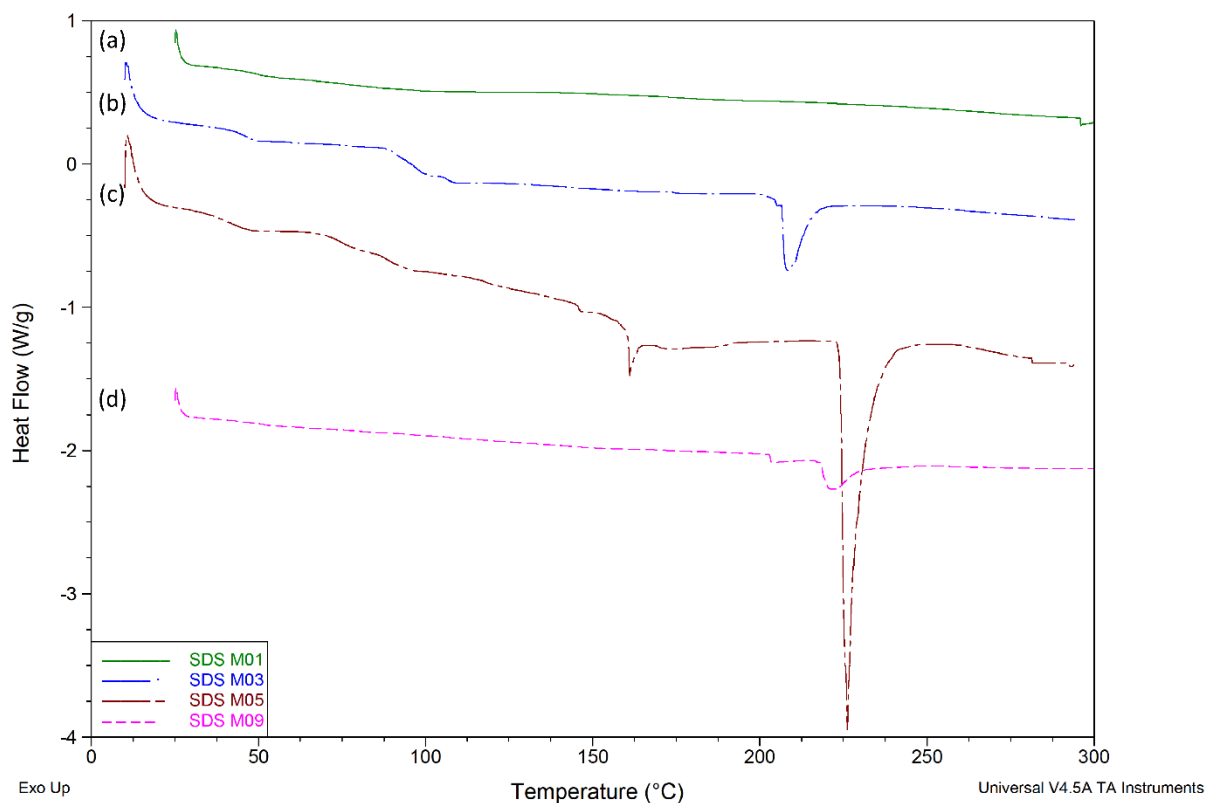


Рисунок 3.23 – DSC-термограми одержаних ТДС МК: (a) – зразок SDS M01 (на основі ГПМЦ); (b) – зразок SDS M03 (на основі ГПЦ та ЦПХ); (c) – зразок SDS M05 (на основі ПВП К-12 та ЦПХ); (d) – зразок SDS M09 (на основі ГПЦ та твін-80).

На відміну від попередніх зразків, термограма зразка SDS M05 має чітко виражений ендотермічний пік при 226,10 °С, що свідчить про збереження кристалічної форми МК. Це означає, що перехід до аморфного стану не відбувся, або відбувся частково, і може бути наслідком недостатньої кількості полімеру чи неефективної взаємодії допоміжних речовин з АФІ.

3.4.5 Результати термогравіметричного аналізу ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння

Для поглибленого вивчення термічних властивостей та стабільності розроблених твердих дисперсних систем було застосовано метод

термогравіметричного аналізу (рис. 3.24). Вивчення отриманих термограм дозволяє зробити висновки про характер термічної деструкції, температурні діапазони стабільності та взаємодію компонентів у межах кожної системи.

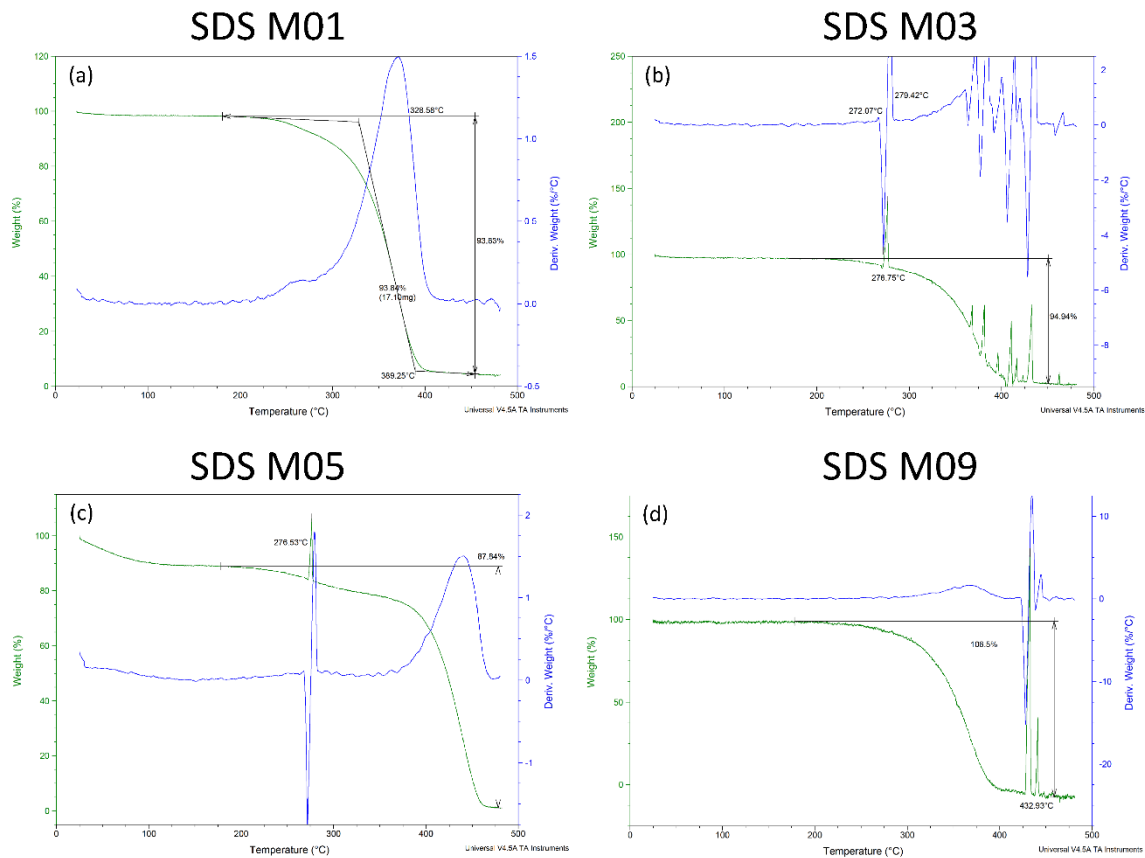


Рисунок 3.24 – Термограми TGA отриманих зразків ТДС (а) – зразок SDS M01; (b) – зразок SDS M03; (c) – зразок SDS M05; (d) – зразок SDS M09.

Зразок SDS M01 демонструє високу термічну стабільність та починає деградувати в одну чітко виражену стадію при діапазоні температур 328-389 °С, що видно з відсутності значної втрати маси до цієї точки. Крива похідної термогравіметрії має один симетричний пік з максимумом при 328,58 °С, що вказує на однорідний механізм розкладання. Відсутність інших значних піків деструкції свідчить про високу сумісність між АФІ та полімером, що, ймовірно, призвело до утворення гомогенної твердої дисперсії, у якій компоненти розкладаються як єдине ціле. Загальна втрата маси становить 93,63%, що залишає мінімальну кількість нелеткого залишку.

Тверда дисперсна система SDS M03 демонструє наявність низькотемпературної стадії розкладу, пов'язаної з ЦПХ. Крива похідної термогравіметрії показує надзвичайно різку та інтенсивну втрату маси в вузькому інтервалі 272–279 °С. Подальший процес деструкції, який можна віднести до розкладу ГПЦ та МК, є складним і багатоступеневим, про що свідчить наявність кількох піків на кривій похідної термогравіметрії в діапазоні 350–450 °С. Це може вказувати на меншу гомогенність системи порівняно з SDS M01 або на складніші процеси взаємодії між продуктами розкладу. Загальна втрата маси для цієї системи склала 94,94%.

Термограми ТДС, що містять ЦПХ, мають складніший, багатостадійний характер деструкції. Зразок SDS M05 показує незначну втрату маси до 100 °С, що, ймовірно, пов'язано з видаленням адсорбованої води, характерної для гігроскопічного ПВП К-12. Перший значний етап деструкції спостерігається у вигляді дуже гострого та інтенсивного піку на кривій похідної термогравіметрії за температури 276,53 °С. Ця температурна подія, ймовірно, відповідає розкладанню ЦПХ, що є термічно менш стабільним. Другий етап деструкції є значно плавнішим і характеризується розкладом полімерної матриці ПВП. Чітке розділення цих двох етапів свідчить про те, що компоненти системи розкладаються незалежно одне від одного. Загальна втрата маси становить 87,84%.

Тверда дисперсна система SDS M09 характеризується найвищою початковою температурою деструкції серед досліджуваних зразків, залишаючись стабільною приблизно до 300 °С. Основна втрата маси відбувається в одну широку стадію, що завершується при 450 °С. Однак крива похідної термогравіметрії має дуже складний профіль з кількома гострими піками, що накладаються один на одного, з основним максимумом при 432,93 °С. Така складна кінетика розкладу, ймовірно, зумовлена одночасним або послідовним руйнуванням різних структурних фрагментів молекули твін-80 (поліоксиетиленових ланцюгів та залишку жирної кислоти), а також полімеру ГПЦ та АФІ. Незважаючи на складний механізм, висока

температура початку розкладу вказує на значну термічну стабільність цієї композиції.

Проведений термогравіметричний аналіз показав, що вибір допоміжних речовин суттєво впливає на термічну стабільність твердих дисперсних систем. Найвищу стійкість продемонстрували системи SDS M09 та SDS M01, деструкція яких починається при температурах вище 300 °С, що узгоджується з даними, отриманими для полімерних носіїв ПВП та ГПМЦ у роботах [144]. Навпаки, введення до складу цетилпіридинію хлориду (SDS M03 та SDS M05) знижує температурний поріг стабільності до 239–279 °С, що підтверджено у дослідженні [145].

Крім того, характер деструкції вказує на різний ступінь гомогенності систем. Так, одностадійний процес для SDS M01 свідчить про високу сумісність компонентів, тоді як багатадійні профілі інших зразків вказують на незалежну деградацію їх складових. Отримані результати є критично важливими для подальшої розробки, оскільки вони визначають вибір оптимальних технологічних параметрів виробництва та дають змогу прогнозувати стабільність кінцевого продукту.

3.4.6 Аналіз результатів порошкової рентгенівської дифракції ТДС меканамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння

Рентгеноструктурний аналіз дозволяє детально охарактеризувати внутрішню будову речовини, її фазовий склад та фізико-хімічні властивості. Згідно з літературними даними, МК може існувати щонайменше в трьох кристалічних поліморфних формах. Тому для ідентифікації використовуваного зразка АФІ було проведено аналіз рентгенівських дифрактограм із застосуванням методу Рітвельда для уточнення структурних параметрів. Дифрактограми компонентів твердих дисперсних систем МК наведені на рисунку 3.25.

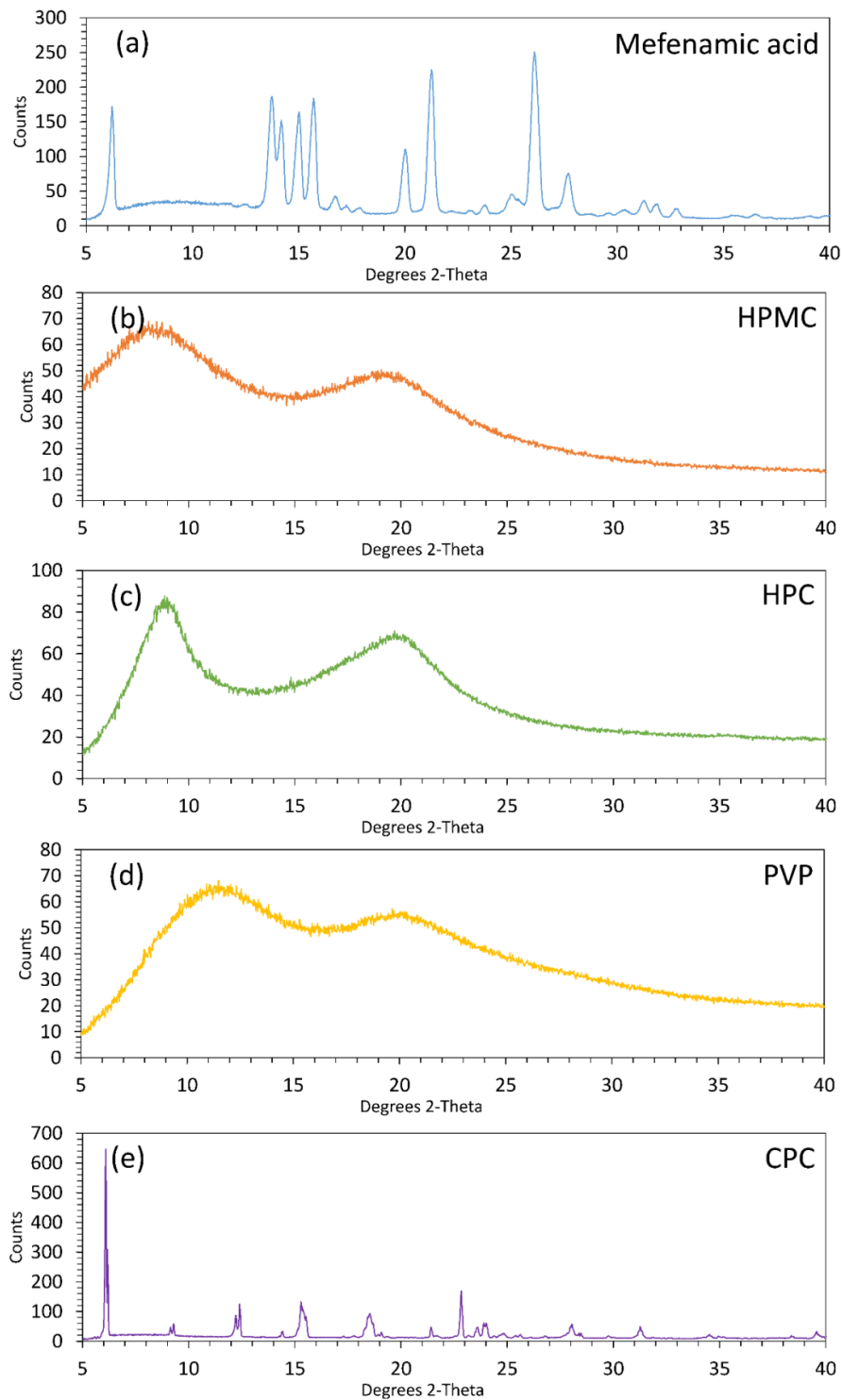


Рисунок 3.25 – Дифрактограми вихідних компонентів: (a) – МК; (b) – ГПМЦ; (c) – ГПЦ; (d) – ПВП К-12; (e) – ЦПХ

Дифрактограма порошкового зразка МК демонструє характерні дифракційні максимуми при 2θ , що дорівнюють 6.20° , 13.72° , 14.16° , 14.98° , 15.69° , 16.73° , 20.01° , 21.25° , 25.05° , 25.36° , 26.11° , 27.69° , 31.25° , 31.83° та

32.77°. Це дозволяє однозначно ідентифікувати порошковий зразок МК, як найбільш стабільну поліморфну форму I (триклінна сингонія з просторовою групою P-1). А розраховані параметри кристалічної ґратки порошкового зразка ($a = 14.618 \text{ \AA}$, $b = 6.832 \text{ \AA}$, $c = 7.685 \text{ \AA}$; $\alpha = 119.76^\circ$, $\beta = 104.17^\circ$, $\gamma = 91.04^\circ$) практично збігаються з параметрами референтної монокристалічної структури Кембриджської кристалографічної бази даних, що додатково підтверджує ідентифікацію. Структура поліморфної форми I характеризується наявністю сильних водневих зв'язків з утворенням симетричних димерів, між якими додатково спостерігаються C-H \cdots π взаємодії.

Рентгенівські дифрактограми трьох зразків полімерних носіїв (ГПМЦ, ГПЦ і ПВП) характеризуються наявністю широких максимумів на кутах $2\theta \sim 20^\circ$, що свідчить про аморфну структуру досліджених речовин. Натомість цетилпіридинію хлорид дає чіткі дифракційні максимуми, що підтверджує його кристалічну структуру.

Дифрактограми твердих дисперсних систем МК наведені на рисунку 3.26.

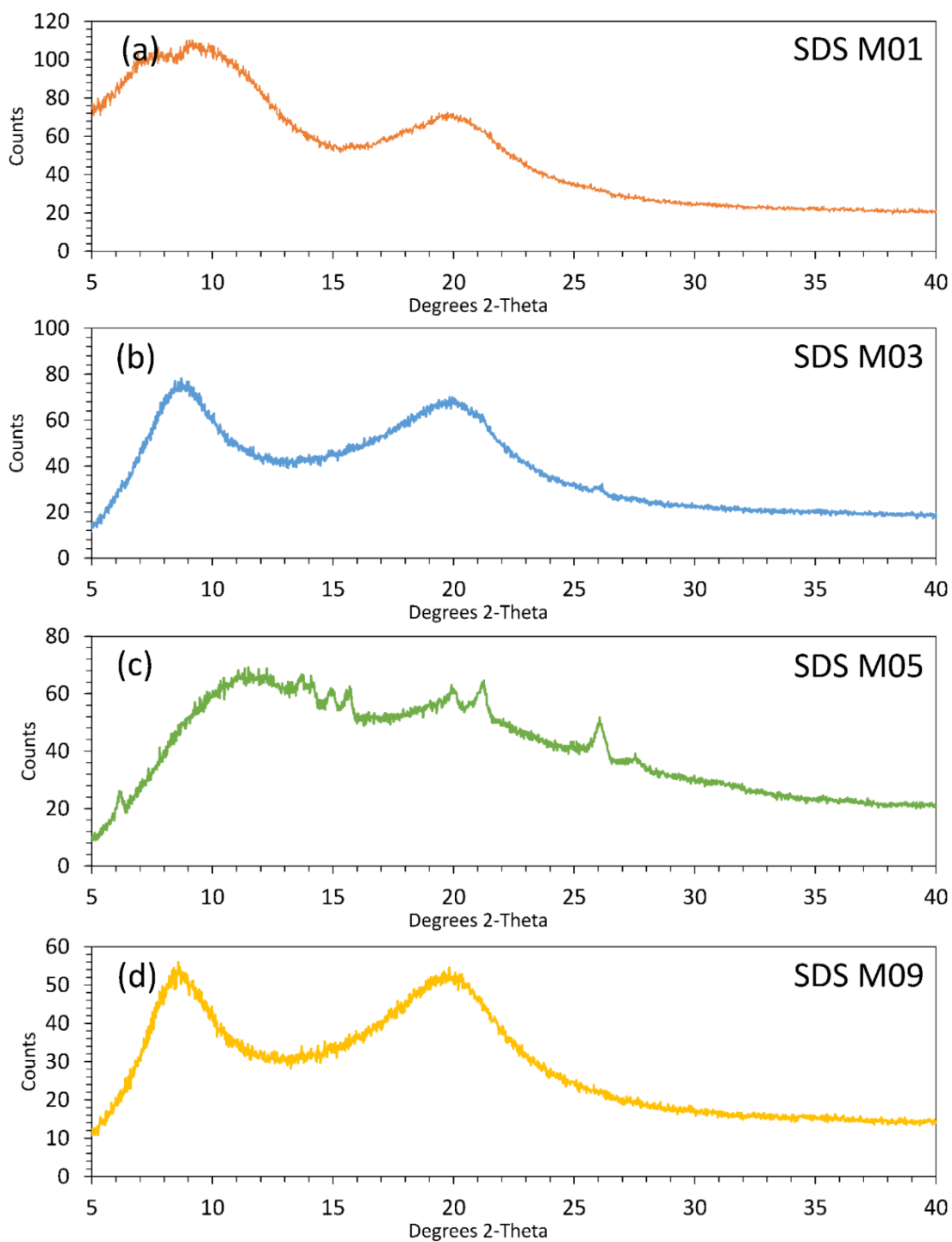


Рисунок 3.26 – Дифрактограми розроблених ТДС МК: (а) – SDS M01; (б) – SDS M03; (в) – SDS M05; (г) – SDS M09.

Результати дифракційного аналізу показали суттєві відмінності у фазовому стані мефенамінової кислоти різних ТДС. Зразки SDS M01 та SDS M09 характеризуються наявністю лише одного широкого максимуму, що

свідчить про повну аморфізацію мефенамінової кислоти. Натомість на рентгенівській дифрактограмі зразка SDS M05 ідентифіковано вісім кристалічних піків при кутах 13.75° , 14.20° , 14.96° , 15.69° , 20.04° , 21.24° , 26.08° та 27.59° , які відповідають основним максимумам поліморфної форми I. У зразку SDS M03 також виявлено кристалічні домішки, проте їх кількість та інтенсивність піків значно менші, зафіксовано лише чотири піки: 13.66° , 14.91° , 15.72° та 26.05° .

Розрахунок відносного ступеня кристалічності (RDC) доповнив отримані результати. Для зразка SDS M05 обчислення проводили за чотирма піками (13.75° , 14.20° , 15.69° , 26.08°), отримавши значення в діапазоні від 0,042 до 0,059. А для зразка SDS M03 – по одному найбільш інтенсивному максимуму ($26,05^\circ$), де RDC становив 0,014, що вказує на переважно аморфний стан.

Аналіз отриманих даних відносного ступеня кристалічності та співвідношення кристалічної і аморфної фаз АФІ в різних ТДС показав, що зразки SDS M01 і SDS M09 мають 100 % МК в аморфному (або молекулярно-диспергованому в полімерному носії) стані. У зразку SDS M05, АФІ повністю перебуває в кристалічній фазі, а в зразку SDS M03, співвідношення аморфної і кристалічної фаз становить 72% : 28% відповідно.

3.4.7 Результати досліджень розміру часток ТДС мефенамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння

Для характеристики та порівняння часток за розміром у композиціях МК були проведені дослідження методом лазерної дифракції. Визначення розмірів частинок методом лазерної дифракції проводили тільки для композитів зі сферично-подібною формою частинок (SDS M05 та SDS M09). Визначення розміру волокнистих частинок методом лазерної дифракції не має сенсу, оскільки цей метод базується на припущенні, що частинки є

сферичними, а розсіяння світла залежить лише від їхнього діаметра. Для волокнистих частинок, які мають значну довжину і малий діаметр, метод не може точно визначити обидва параметри одночасно. Він видає єдине значення, яке є усередненим, так званим еквівалентним сферичним діаметром. Це значення не відображає реальних розмірів волокна і не надає інформації про його довжину або аспектне співвідношення.

Визначені значення розмірів часток, а саме $D(10)$, $D(50)$, $D(90)$ та $D(100)$, а також значення питомої площі поверхні наведені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 – Результати розмірів часток та питомої площі поверхні отриманих ТДС, отриманих методом ВР та РС

№ ТДС	$D(10)$, мкм	$D(50)$, мкм	$D(90)$, мкм	$D(100)$, мкм	Питома площа поверхні, м ² /кг
SDS M05	16,6	92,3	463	1430	274,0
SDS M09	2,03	7,47	22,7	85,2	1756

Композит SDS M05 має значно менший розмір частинок порівняно зі зразком SDS M09. Через значно менший розмір частинок, зразок SDS M09 має набагато більшу питому площу поверхні (1756 м²/кг) порівняно зі зразком SDS M05 (274,0 м²/кг). Це може впливати на швидкість вивільнення АФІ. Відмінності в розмірі частинок і площі поверхні, ймовірно, пов'язані з різними методами виробництва та використаними компонентами.

3.4.8 Результати дослідження профілю розчинення *in vitro* ТДС мейфенамінової кислоти отриманих методами відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння

Результати проведення тесту розчинення *in vitro* для ТДС МК, отриманих методом ВФВ (SDS M01), ВР (SDS M05) та РС (SDS M09) наведені на рисунках 3.27–3.31.

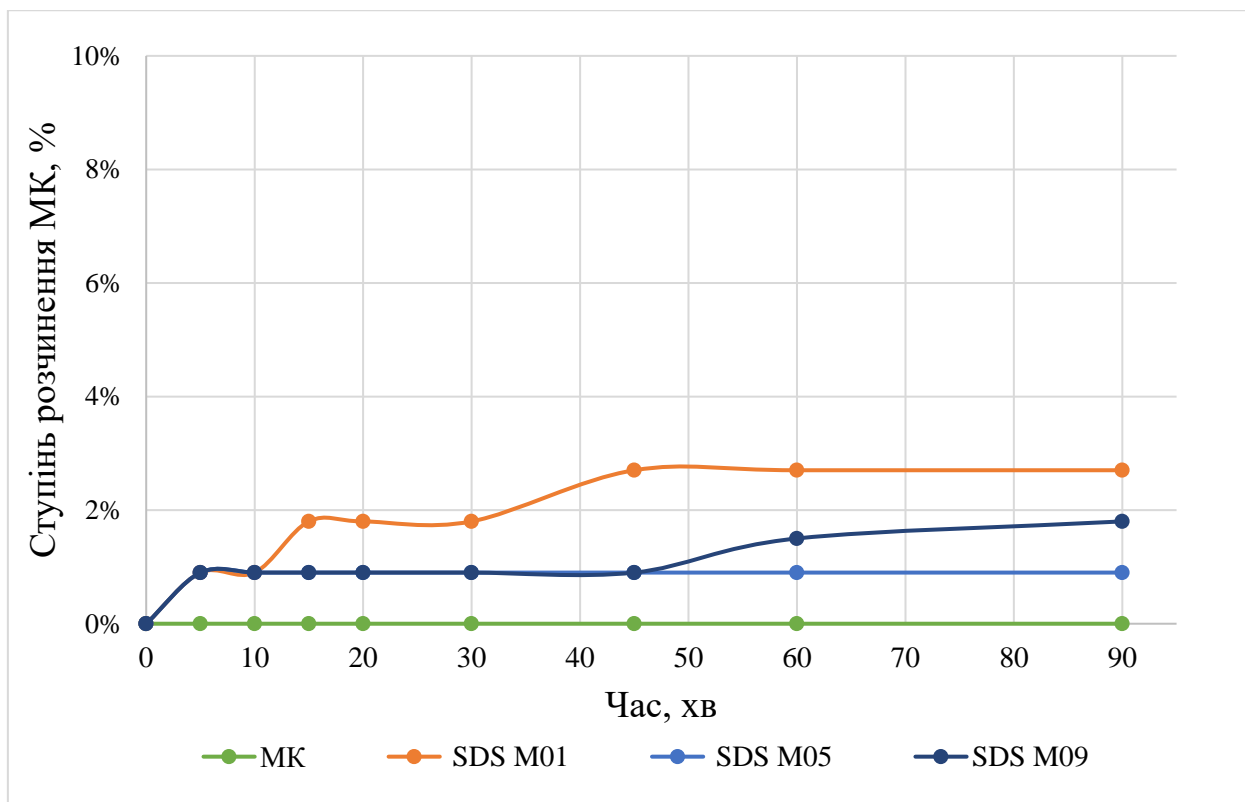


Рисунок 3.27 – Результати дослідження кінетики розчинення мекенамінової кислоти та її ТДС у кислому середовищі рН 1,2

Аналіз отриманих даних свідчить про залежність ступеня розчинення МК від рН середовища, а також від методу отримання твердих дисперсних систем та їх складу.

Згідно з отриманими даними (рис. 3.27), у кислому середовищі (рН 1,2), спостерігається низький ступінь розчинення як для вихідної МК, так і для всіх типів ТДС. Протягом 90 хв дослідження ступінь розчинення не перевищував 2–3 %. Це зумовлено природою МК як слабкої кислоти ($pK_a = 4,2$), яка у сильнокислому середовищі перебуває переважно у неіонізованій формі, що критично обмежує її розчинність незалежно від способу технологічної модифікації.

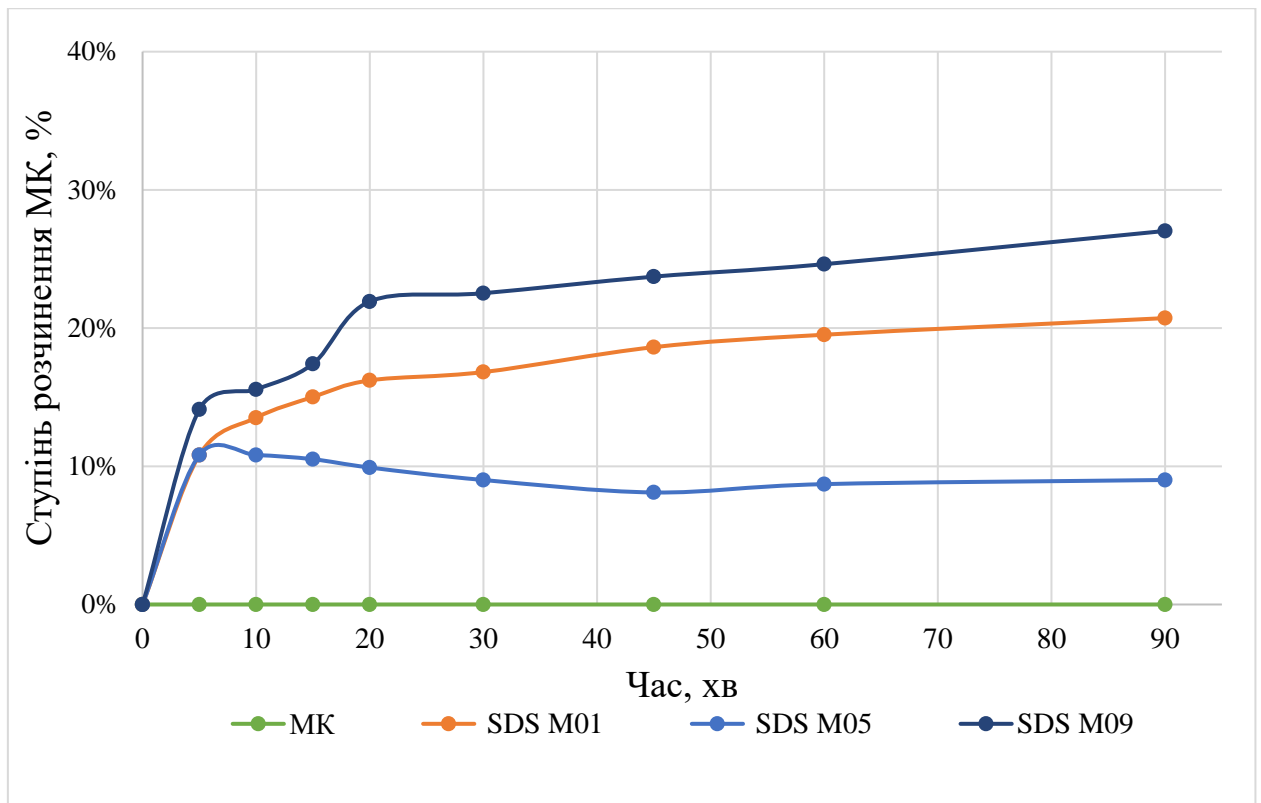


Рисунок 3.28 – Результати дослідження кінетики розчинення МК та її ТДС у буферному середовищі рН 4,5

При підвищенні рН до 4,5 (рис. 3.28) відмічається незначне підвищення профілів розчинення залежно від способу одержання ТДС. Найкращу динаміку продемонстрував зразок SDS M09 (PC) – 25–27 % за 90 хв, що перевищує показники SDS M01 (20 %). Зразок SDS M05 продемонстрував помірне зростання (8–10 %), тоді як вихідна МК лишалася практично нерозчинною. Висока ефективність SDS M09 на цій стадії може бути пов'язана з високою питомою поверхнею часток, отриманих шляхом розпилення.

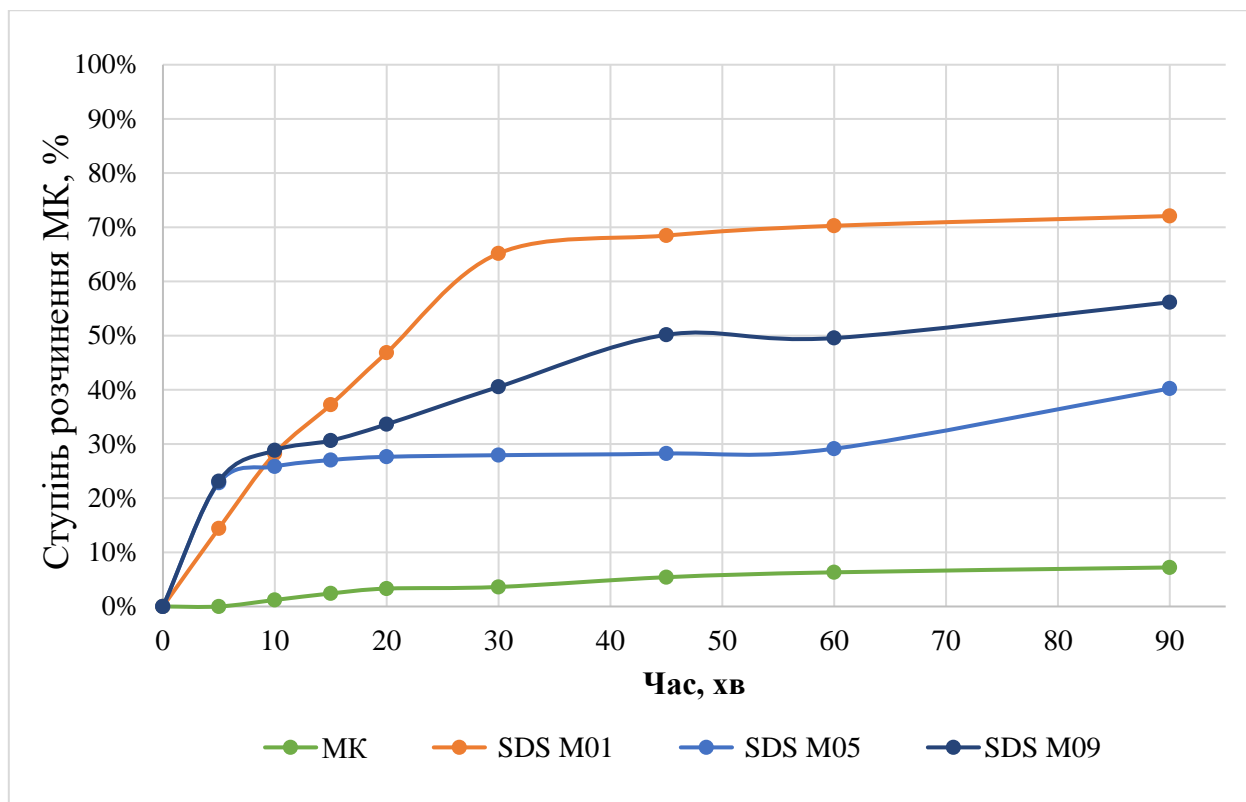


Рисунок 3.29 – Результати дослідження кінетики розчинення МК та її ТДС у буферному середовищі рН 6,8

У буферному середовищі з рН 6,8 (рис. 3.29), що відповідає умовам тонкого кишківника, спостерігається значне зростання ступеня розчинення. У цьому середовищі найвищі значення характерні для зразка SDS M01 (ВФВ), де вже на 30-й хвилині вивільнялося близько 65 % МК, а до кінця випробування – понад 70 %. Це у 10 разів перевищує розчинність чистої МК (до 7 %).

Переважа SDS M01 над SDS M09 (55–57 %) та SDS M05 (40 %) пояснюється унікальною архітектурою волокон, які забезпечують миттєву гідрофілізацію поверхні та швидкий перехід аморфної фази речовини у розчин. Нижчі показники зразка SDS M05 корелюють із даними рентгеноструктурного аналізу щодо його часткової кристалічності, що створює додатковий енергетичний бар'єр для розчинення.

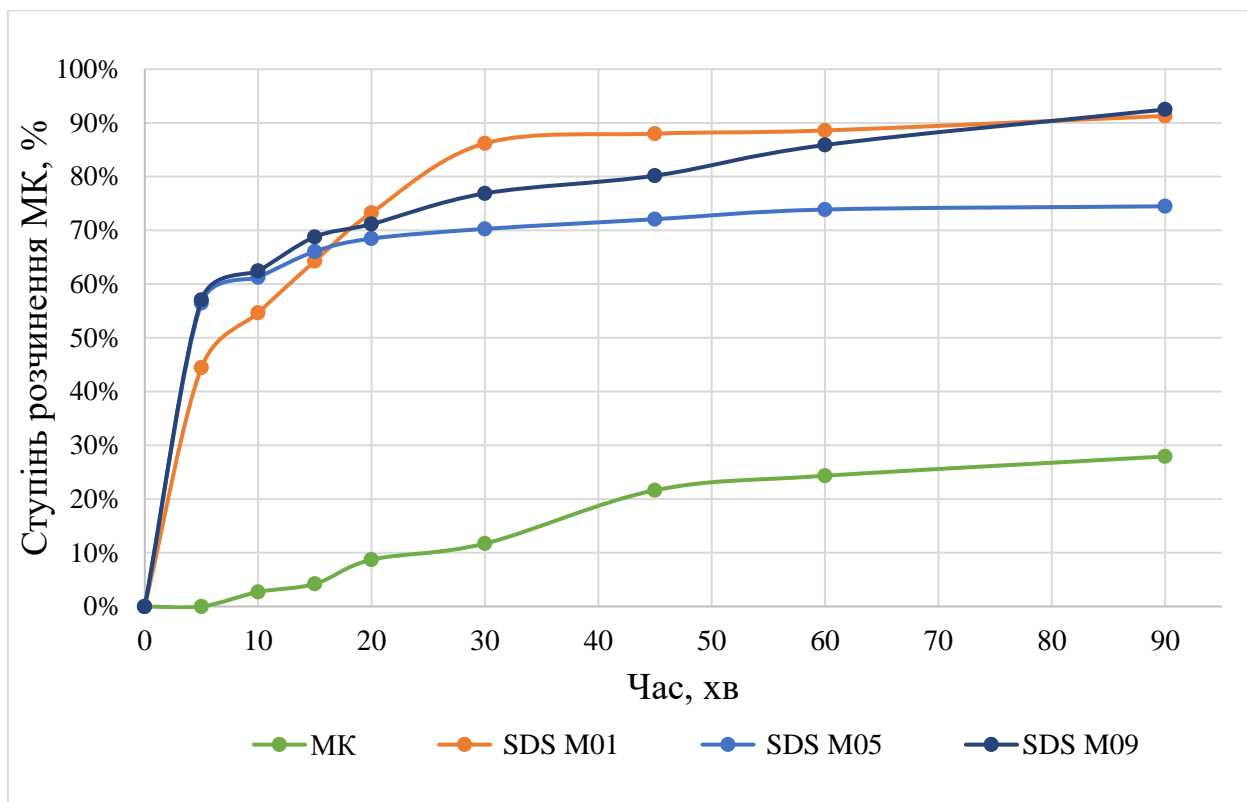


Рисунок 3.30 – Результати дослідження кінетики розчинення МК та її ТДС у буферному середовищі рН 7,4

Результати розчинення при рН 7,4 (рис. 3.30) демонструють стрімке зростання вивільнення МК для всіх зразків ТДС вже на перших хвиликах тесту. Зразки SDS M01 та SDS M09 показують ефект швидкого розчинення: протягом перших 30 хвилин вивільняється понад 85% та 75% діючої речовини відповідно. До 90-ї хвилини обидва зразки досягають плато на рівні 91–92%. Слід відзначити, що профіль розчинення чистої МК за цього значення рН також покращується порівняно з кислим середовищем, досягаючи майже 30%, проте залишається втричі нижчим за показники ТДС.

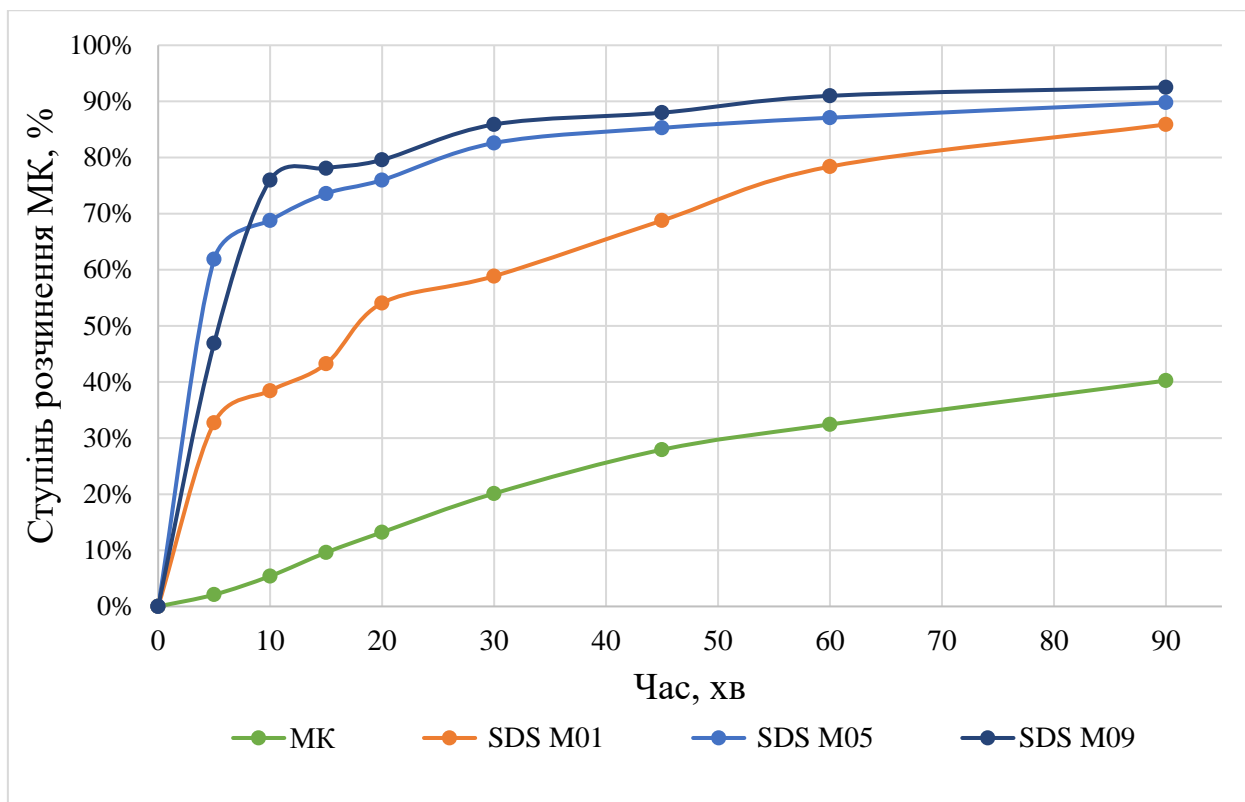


Рисунок 3.31 – Результати дослідження кінетики розчинення мейфенамінової кислоти та її ТДС у буферному середовищі рН 7,8

При рН 7,8 (рис. 3.31), що відповідає умовам дистальних відділів кишечника, спостерігається максимальне зростання ступеня розчинення. У цьому середовищі зразок SDS M09 проявляє найвищий ступінь розчинення – 92% за 90 хв, хоча профілі розчинення зразків SDS M05 та SDS M09 є досить близькими. Зразок SDS M01 демонструє дещо уповільнену динаміку порівняно з рН 7,4, але все одно забезпечує високий ступінь вивільнення понад 85%. Вихідна субстанція МК при рН 7,8 досягає максимуму – 40%, що ще раз підтверджує критичну залежність розчинності молекули від ступеня її іонізації.

Проведені дослідження *in vitro* підтвердили високу ефективність усіх розроблених ТДС у подоланні бар'єру низької розчинності МК. Встановлено, що модифікація фазового стану діючої речовини шляхом включення у полімерні матриці забезпечує стабільне підвищення ступеня її вивільнення у 3,5–12 разів (залежно від рН) порівняно з вихідною субстанцією.

Найбільш перспективним методом одержання ТДС для подальшого впровадження у промислове виробництво є РС (SDS M09). Дана технологія забезпечує стабільно високі показники розчинення у всьому фізіологічному діапазоні рН кишківника (до 92% вивільнення при рН 7,4–7,8).

Висновки до розділу 3

1. Встановлено, що ефективність підвищення розчинності ТДС МК визначається методом одержання та складом полімерної композиції. Для ТДС, отриманих методом вологого гранулювання, максимальний ефект досягнуто для системи МК:манітол:ГПМЦ (5:10:85) – 8,60 та 9,46 рази, тоді як системи на основі ПВП:твін-80 характеризувалися значно нижчою ефективністю (1,78 та 0,54 рази). Показано, що гранульовані системи забезпечують суттєве покращення фармако-технологічних властивостей (індекс Карра до 6,00–6,97, коефіцієнт Гауснера до 1,064–1,075), що свідчить про формування сипких, технологічно придатних матеріалів.

2. Встановлено, що при спільному подрібненні максимальний солюбілізуючий ефект досягається для систем на основі похідних целюлози: для МК:ГПМЦ:ЦПХ – 71,24 рази, МК:ГПЦ – 60,75 рази, МК:ГПЦ:манітол – 59,33 рази, що є найвищими значеннями серед досліджених технологій. Водночас введення твін-80 у системи на основі ПВП знижує ефективність у 4,86 рази, що свідчить про важливу роль міжмолекулярних взаємодій та складу системи у твердому стані.

3. Показано, що можливість формування ТДС методом електроформування залежить від молекулярної маси полімеру: системи на основі ПВП забезпечують підвищення розчинності на рівні 4,58–5,10 рази, тоді як використання ПВП К-17 не дозволяє забезпечити стабільний процес волокноутворення. За результатами DSC, FTIR та мікроскопії підтверджено формування аморфного стану МК у полімерних волокнах.

4. Встановлено за результатами комплексної порівняльної оцінки трьох обраних технологій отримання ТДС МК (ВФВ, ВР, РС), що найвищі значення підвищення розчинності забезпечує метод відцентрового формування волокон (SDS M01 – 38,9 разів; SDS M03 – 25,2 разів) для систем на основі ГПМЦ без додавання ПАР та ГПЦ з ЦПХ відповідно. Водночас встановлено, що цей метод є чутливим до складу композиції. Методи ВР (SDS M05) та РС (SDS M09) для систем на основі ПВП К-12 з твін-80 та ГПЦ з ЦПХ відповідно забезпечують більш відтворювані, хоча й помірні результати (13,6 та 13,2 разів відповідно) для ширшого спектра систем.

5. Результати тесту розчинення *in vitro* продемонстрували суттєве підвищення ступеня розчинення ТДС МК у фізіологічному діапазоні рН 4,5–7,8 порівняно з вихідною субстанцією, з найбільш вираженим ефектом у нейтральному та слаболужному середовищах. Найвищі значення розчинення спостерігаються при рН 6,8–7,8, де система SDS M01 забезпечує понад 70 % вивільнення при рН 6,8, тоді як для SDS M09 цей показник становить 55–57 %, а при рН 7,4–7,8 обидві системи досягають 90–92 % вивільнення діючої речовини протягом 60–90 хвилин. Отримані значення у декілька разів (3,5–12 разів, залежно від рН) перевищують показники вихідної МК. У кислому середовищі (рН 1,2) розчинення залишається низьким (2–3 %), що зумовлено хімічною природою МК як слабкої кислоти. Встановлено, що ефективність підвищення розчинення визначається як методом отримання ТДС, так і її структурно-морфологічними характеристиками; при цьому система, одержана методом РС (SDS M09), характеризується найбільш збалансованими профілями розчинення в широкому діапазоні рН.

6. Застосовані підходи до розробки ТДС включають методи без застосування органічних розчинників або води як безпечного розчинника та безрозчинникові технології, що узгоджується з принципами «зеленої хімії» та сталого виробництва. Мінімізація або відмова від використання органічних розчинників дозволяє знизити екологічне навантаження, спростити технологічний процес та підвищити безпечність виробництва.

Отримані результати підтверджують можливість створення ефективних ТДС МК із суттєвим підвищенням розчинності та швидкості розчинення, що відкриває перспективи для подальшого промислового впровадження.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях: [36, 88, 122, 123, 124, 127, 146, 147].

РОЗДІЛ 4

РИЗИКООРІЄНТОВАНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ, ПЛАНУВАННЯ ФАКТОРНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТДС МЕФЕНАМІНОВОЇ КИСЛОТИ

У цьому розділі наведено ризикоорієнтоване обґрунтування складу та технології отримання ТДС МК відповідно до принципів Quality by Design (QbD). Проведено ідентифікацію критичних характеристик якості продукту та матеріалів, а також оцінено вплив технологічних і композиційних факторів на властивості систем [148]. На основі планування факторного експерименту здійснено оптимізацію складу і технології отримання ТДС. Для підтвердження оптимальної технологічно-композиційної комбінації отримання ТДС проведено комплекс фізико-хімічних досліджень, спрямованих на оцінку морфологічних, термічних та структурних характеристик отриманих зразків.

4.1 Ризикоорієнтований підхід до розробки складу і технології ТДС

На початковому етапі розроблення складу та технології отримання ТДС МК дослідження проводили із застосуванням ризикоорієнтованого підходу відповідно до рекомендацій ICH Q8 (R1) [149, 150], ICH Q9 [151] та концепції QbD [152-163]. Такий підхід дає змогу системно оцінити фактори, що можуть впливати на якість ТДС, а також визначити ключові фактори складу та метод її отримання. При цьому застосування ризикоорієнтованого підходу було інтегроване з результатами експериментальних досліджень, що дозволило не лише ідентифікувати потенційні фактори впливу, а й підтвердити їх критичність на основі отриманих даних [164].

Алгоритм проведення досліджень на етапі обґрунтування складу і технології включав такі основні етапи:

1. Визначення цільового профілю якості ТДС (Quality Target Product Profile, QTPP).
2. Ідентифікація критичних показників якості ТДС (Critical Quality Attributes, CQAs) та оцінка їхнього впливу на розчинність, швидкість розчинення та фізичну стабільність систем.
3. Ідентифікація критичних характеристик якості матеріалів (Critical Material Attributes, CMAs).
4. Виявлення критичних етапів технологічного процесу отримання ТДС.
5. Ідентифікація потенційних ризиків із застосуванням методу причинно-наслідкового аналізу (діаграма Ішикави).
6. Кількісна оцінка ризиків за допомогою FMEA-аналізу (Failure Mode and Effects Analysis).
7. Планування експерименту (Design of Experiments, DoE) та дослідження впливу факторів складу і технології на CQAs ТДС.
8. Формування стратегії контролю та розробка коригувальних і запобіжних заходів (CAPA) для мінімізації ризиків у критичних точках технологічного процесу.

Застосування такого алгоритму дозволяє систематизувати процес розроблення складу і технології ТДС, визначити фактори, що мають найбільший вплив на якість твердих дисперсних систем, та сформуванню науково обґрунтовану стратегію контролю технологічного процесу [165].

Визначення цільового профілю якості ТДС (адаптованого на основі підходу QTPP). У процесі розроблення складу та технології ТДС МК вивчали фізико-хімічні характеристики АФІ, а також проводили аналіз асортименту лікарських засобів, до складу яких входить МК і які представлені на фармацевтичному ринку України [166]. У ході інформаційного пошуку особливу увагу приділяли фармацевтично прийнятним полімерам, технологіям отримання ТДС [167] та методам їх дослідження.

З метою підвищення розчинності МК та швидкості її розчинення запропоновано створення ТДС на основі гідрофільного полімерного носія.

Для забезпечення належної якості твердих дисперсних систем відповідно до рекомендацій ІСН Q8 (R1) визначено цільові характеристики ТДС та сформовано QTPP, представлений у таблиці 4.1, який є основою подальшої розробки складу і технології ТДС.

Таблиця 4.1 – Цільовий профіль якості ТДС МК (QTPP)

Елемент цільового профілю якості	Критерій
Об'єкт	Тверда дисперсна система мефенамінової кислоти
Функціональне призначення	Підвищення розчинності та швидкості розчинення мефенамінової кислоти
Тип системи	Тверда дисперсна система на основі полімерного гідрофільного носія
Склад	Мефенамінова кислота, гідрофільний полімер, поверхнево-активна речовина (опційно)
Фізичний стан АФІ	Переважно аморфний або частково аморфізований стан
Залишкова кристалічність	Мінімізована; відсутність або зниження інтенсивності виражених кристалічних фаз за даними DSC/PXRD
Розчинність	Підвищена порівняно з вихідною АФІ; очікуване зростання у декілька–десятки разів залежно від складу та методу отримання
Швидкість розчинення	Підвищення швидкості розчинення з досягненням значно більшого ступеня розчинення порівняно з вихідною АФІ протягом перших 30–60 хв залежно від складу та методу отримання ТДС у середовищах з фізіологічно релевантним діапазоном рН
Механізм покращення розчинності та швидкості розчинення	Аморфізація, підвищення змочуваності, диспергування АФІ у полімерній матриці та зменшення проявів кристалічності
Морфологія частинок	Характерна для методу отримання морфологія частинок/агломератів із рівномірним розподілом компонентів; без виражених ознак окремих кристалічних включень за результатами мікроскопічного аналізу
Вологовміст	Контрольований для зниження ризику рекристалізації та збереження фізичної стабільності ТДС
Фізична стабільність	Мінімізація рекристалізації АФІ при зберіганні
Взаємодія АФІ–полімер	Наявність або можливість формування міжмолекулярних взаємодій, зокрема водневих зв'язків, за даними FTIR
Відтворюваність	Стабільні властивості ТДС при варіюванні складу та методу отримання
Технологічна придатність	Придатність технології отримання ТДС до масштабування та подальшого промислового впровадження

Зазначену послідовність етапів реалізовано з урахуванням попередніх експериментальних результатів, що забезпечило узгодженість планування з оптимізацією складу та технології ТДС.

Цільові характеристики QTRP сформовані з урахуванням експериментально встановлених показників підвищення розчинності та швидкості розчинення МК, отриманих у розділі 3. Це забезпечує узгодженість цільового профілю якості з фактичними властивостями розроблених систем.

Ступінь впливу CQAs на властивості ТДС. Після визначення QTRP наступним етапом є ідентифікація критичних показників якості (CQAs) ТДС. Згідно з рекомендаціями ІСН Q8 (R1), CQAs – це фізичні, хімічні, біологічні або мікробіологічні властивості чи характеристики, які повинні перебувати в межах встановлених специфікацій або допустимих діапазонів для забезпечення необхідної якості продукту [151].

Визначення та контроль CQAs дозволяють встановити взаємозв'язок між властивостями ТДС, їхнім складом і методом отримання. Контроль цих характеристик на етапах розроблення складу, дослідження фізичної стабільності та подальшого масштабування є важливим для забезпечення відтворюваності властивостей ТДС, зокрема розчинності, швидкості розчинення та фізичної стабільності. Зокрема, встановлено, що ступінь аморфізації АФІ є визначальним фактором підвищення розчинності та швидкості розчинення, що підтверджено результатами досліджень профілів розчинення в розділі 3.

На CQAs ТДС суттєво впливають склад і метод отримання. Композиційний склад визначається якісним і кількісним співвідношенням АФІ, полімерного носія та допоміжних речовин. Вибір методу отримання (зокрема відцентрове формування волокон, випаровування розчинника, розпилювальне сушіння) визначає морфологічні та фізико-хімічні властивості ТДС і, відповідно, їхній вплив на розчинність і швидкість розчинення.

Крім того, на збереження показників якості під час зберігання впливають умови та система упаковки, зокрема тип пакувальних матеріалів. Для контролю CQAs необхідним є розроблення відповідних методик контролю якості [168, 169].

У процесі розроблення ТДС МК, використовуючи літературні дані, попередній досвід та результати експериментальних досліджень, визначено основні характеристики якості ТДС: ступінь аморфізації (залишкова кристалічність) АФІ, морфологія частинок, розчинність та швидкість розчинення, кількісний вміст АФІ, а також вологовміст.

Визначення CMAAs ТДС. На етапі розроблення складу та технології ТДС визначають властивості АФІ та полімерних носіїв, які можуть впливати на CQAs ТДС і є важливими для забезпечення відтворюваності технології та стабільності отриманих систем. Ідентифікація та попередній скринінг таких CMAAs є основою для подальшого оцінювання їхнього впливу на CQAs ТДС. Визначення критичності цих характеристик здійснюється із застосуванням інструментів ризикоорієнтованого аналізу. Раціональний вибір матеріалів і їх співвідношення забезпечують отримання ТДС із заданими показниками якості. Розуміння взаємозв'язку між CMAAs та CQAs є важливим елементом реалізації концепції QbD під час розроблення ТДС.

Під час створення ТДС важливим є вивчення фізико-хімічних властивостей АФІ та полімерних носіїв. До потенційних CMAAs можуть належати розмір частинок порошкових матеріалів (АФІ та полімеру), їх текучість, тип полімерного носія, фізичний стан полімеру (аморфний, кристалічний або напівкристалічний), температура плавлення або температура склування компонентів, розчинність АФІ та його сумісність із полімерним носієм, а також вологовміст матеріалів. Дослідження та характеристика цих параметрів дають змогу оцінити їхній потенційний вплив на формування CQAs ТДС. За результатами попередніх досліджень встановлено, що найбільш значущими CMAAs для ТДС МК є тип полімерного носія, його кількісний вміст, а також наявність і концентрація поверхнево-

активної речовини, що визначають ступінь аморфізації АФІ та характеристики його розчинення [170].

Визначення CQAs ТДС. На наступному етапі дослідження було визначено критичні показники якості (CQAs) твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти. Ідентифікацію CQAs здійснювали з урахуванням QTPP, даних літератури та результатів експериментальних досліджень. Основною метою цього етапу було визначення характеристик якості, що можуть впливати на розчинність, швидкість розчинення та фізичну стабільність ТДС. Результати оцінювання наведено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Критичні показники якості (CQAs) ТДС МК

Показник якості	Критерій	CQA	Обґрунтування
Ступінь аморфізації (залишкова кристалічність) АФІ	Аморфний або переважно аморфний стан	Так	Визначає розчинність та швидкість розчинення АФІ
Розчинність	Підвищена порівняно з вихідною АФІ	Так	Ключовий функціональний показник ТДС
Швидкість розчинення	Підвищена у перші 30–60 хв залежно від складу	Так	Визначає ефективність підвищення розчинення
Вологовміст	Контрольований (мінімальний)	Так	Впливає на фізичну стабільність та ризик рекристалізації
Кількісний вміст АФІ	В межах заданого діапазону	Так	Забезпечує відтворюваність результатів
Морфологія частинок	Характерна для методу отримання морфологія частинок/агломератів; без виражених ознак окремих кристалічних включень	умовно (допоміжний показник)	Впливає на диспергування та розчинення

Для досліджуваних твердих дисперсних систем як CQAs визначено ступінь аморфізації (залишкову кристалічність) АФІ, розчинність, швидкість

розчинення, кількісний вміст АФІ та вологовміст, оскільки варіабельність цих показників безпосередньо впливає на функціональні властивості ТДС, зокрема їх здатність підвищувати розчинність і швидкість розчинення АФІ, а також на фізичну стабільність систем.

Інші показники, такі як морфологія частинок, не віднесені до критичних, проте враховуються при інтерпретації результатів досліджень, оскільки можуть опосередковано впливати на CQAs (зокрема, швидкість розчинення) через зміну площі поверхні та ступеня дисперсності системи. Контроль зазначених характеристик здійснюється із застосуванням валідованих аналітичних методів відповідно до сучасних фармакопейних і літературних підходів [171-176].

Первинне визначення впливу факторів формуляції на CQAs ТДС. Після визначення CQAs твердих дисперсних систем було проведено первинну оцінку ризиків впливу факторів складу на CQAs ТДС. Оцінювання здійснювали з урахуванням результатів попередніх досліджень, літературних даних та наявного досвіду розроблення ТДС.

Метою цього етапу було визначення потенційного впливу варіацій складу твердих дисперсних систем на CQAs. Оцінювання ризиків проводили відповідно до принципів управління ризиками для якості (ICH Q9) [168]. Первинне оцінювання здійснювали експертним методом із використанням якісної шкали ризику (низький, середній, високий). Результати первинної оцінки ризиків наведено у таблиці 4.3.

На основі проведеної оцінки ризиків було заплановано подальші експериментальні дослідження (DoE) з метою зниження середнього та високого рівнів ризику до прийняттого рівня. Проведений аналіз показав, що критичні характеристики якості ТДС значною мірою залежать від природи та кількості полімерного носія, який визначає формування ТДС, ступінь аморфізації АФІ та характеристики його розчинення. Вплив природи та кількості поверхнево-активної речовини (ПАР) оцінювали за результатами досліджень розчинності та швидкості розчинення, оскільки вони можуть

впливати на змочуваність частинок, а також на розчинність і швидкість розчинення АФІ.

Таблиця 4.3 – Первинна оцінка ризиків впливу факторів складу на CQAs ТДС МК

CQA	Природа та кількість полімеру	Природа та кількість ПАР
Вологовміст	Середній	Низький
Ступінь аморфізації (залишкова кристалічність) АФІ у ТДС	Високий	Низький
Розчинність	Високий	Середній
Швидкість розчинення	Високий	Середній
Кількісний вміст АФІ	Середній	Низький

Оцінювання рівнів ризику здійснювали з урахуванням експериментальних даних щодо впливу складу на ступінь аморфізації та розчинність АФІ, а також літературних даних, що дозволило обґрунтувати віднесення окремих факторів до високого або середнього рівня ризику.

Виявлення критичних етапів технологічного процесу отримання ТДС. Якість твердих дисперсних систем значною мірою залежить від технології їх отримання. Для формування ТДС можуть застосовуватися різні технологічні підходи, зокрема розпилювальне сушіння, відцентрове формування волокон, метод випаровування розчинника тощо. Вибір методу отримання ТДС здійснюється з урахуванням літературних даних, попереднього досвіду та результатів експериментальних досліджень [177].

На наступному етапі роботи було проведено первинну оцінку ризиків впливу основних стадій технології отримання ТДС на раніше визначені CQAs ТДС. Оцінювання проводили відповідно до принципів управління ризиками для якості (ICH Q9) [168] із застосуванням якісної шкали ризику (низький, середній, високий). Результати оцінювання впливу ключових стадій технологічного процесу на CQAs ТДС наведено у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Первинна оцінка ризиків впливу технологічних і післяпроцесних факторів на CQAs ТДС МК

CQA	Підготовка сировини	Технологія отримання ТДС	Умови зберігання
Вологовміст	Низький	Середній	Високий
Ступінь аморфізації (залишкова кристалічність) АФІ у ТДС	Низький	Високий	Середній
Розчинність	Середній	Високий	Середній
Швидкість розчинення	Середній	Високий	Середній
Кількісний вміст АФІ	Низький	Середній	Низький

Встановлено, що стадія формування твердих дисперсних систем є найбільш критичною з точки зору впливу на CQAs, що обґрунтовує необхідність вибору технології отримання ТДС, яка забезпечує контроль умов формування частинок і їхніх фізико-хімічних властивостей.

Отримані результати оцінювання ризиків дозволили визначити найбільш критичні стадії технології отримання ТДС, зокрема етап формування твердих дисперсних систем, та стали основою для подальшого планування експериментальних досліджень і обґрунтування вибору оптимальної технології отримання ТДС МК [178].

4.2 Оптимізація технологічних і композиційних факторів отримання ТДС МК за результатами планування експерименту

На основі отриманих результатів ризикоорієнтованого аналізу, в якому встановлено визначальний вплив складу та технології отримання на CQAs ТДС, для подальшого дослідження було обрано основні фактори А, В і С. Для розроблення ТДС МК вивчали вплив технології отримання, типу полімерного носія та ПАР на показники якості ТДС. Вибір зазначених факторів обумовлений результатами попередніх досліджень та аналізу ризиків, які показали їхній найбільший вплив на ступінь аморфізації АФІ, розчинність і швидкість розчинення ТДС.

Досліджувані фактори були згруповані у три фактори, кожен з яких вивчали на 3 рівнях. Вибір трьох рівнів для кожного фактора дозволяє оцінити можливий нелінійний характер їх впливу на CQAs та забезпечує виявлення оптимальних умов формування ТДС.

Для планування експерименту використано ортогональний план типу Тагучі (L9), що дозволяє дослідити вплив трьох факторів на трьох рівнях при мінімальній кількості експериментів. Досліджувані фактори та їх рівні наведено у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Фактори та їх рівні, що вивчалися при розробці ТДС МК

Фактор	Рівень фактору
А – технологія отримання ТДС	a ₁ – ВФВ
	a ₂ – ВР
	a ₃ – РС
В – тип полімеру	b ₁ – ГПМЦ Е5
	b ₂ – ПВП К12
	b ₃ – ГПЦ НРС-SS
С – тип ПАР	c ₁ – без ПАР
	c ₂ – полісорбат 80
	c ₃ – ЦПХ

У кожену серію вводили 5,0 % АФІ МК, різну кількість фактора С (0 % без ПАР; 0,1 % полісорбату 80 або 0,5 % ЦПХ) та для досягнення 100 % суміші відповідну кількість фактора В (95,0 %; 94,9 % або 94,5 %). Відповідно до рівня фактора А ТДС отримували за одним із досліджуваних методів. План експерименту проводили на основі матриці Тагучі, зокрема 3×3 гіпер-греко-латинського квадрата другого порядку [179], показаного в таблиці 4.6.

Паралельно з отриманням ТДС готували фізичні суміші відповідного складу, які досліджували на розчинність МК у 2-кратних повтореннях. Отримані ТДС аналізували за розчинністю МК, кількістю виходу, втратою в масі при висушуванні, насипною густиною, густиною після ущільнення, індексом Карра, на кривих DSC визначали відхилення основного піку ТДС від піку АФІ МК ($|\Delta T|$) і зміну його ентальпії (ΔH). Результати дослідження фізичних сумішей та ТДС МК наведено у таблиці 4.6.

Експериментальні дані піддавали статистичній обробці методом дисперсійного аналізу [179]. Результати статистичної обробки наведено в додатку Б.

Розрахунок узагальнених значень показників здійснювали у два етапи. На першому етапі для кожної серії експерименту визначали середні значення відгуків як середнє арифметичне результатів двох паралельних визначень (y та y'). На другому етапі отримані середні значення групували відповідно до рівнів факторів А, В і С та обчислювали середні значення для кожного рівня фактора шляхом усереднення трьох відповідних серій експерименту. Отримані таким чином значення використовували для формування ранжованих рядів переваг та інтерпретації впливу факторів на досліджувані показники.

На підставі дисперсійного аналізу експериментальних даних склали ранжовані ряди переваг і робили висновок про вплив вивчених факторів на показники якості фізичних сумішей і отриманих ТДС МК.

Під час проведення дисперсійного аналізу експериментальних даних встановлено, що для розчинності МК у фізичній суміші (y_1) $F_{\text{експериментальне}}$ було більшим за $F_{\text{табличне}}$ (при $p = 0,05$). Це свідчить про значимість факторів С, В і А для результатів розчинності МК у фізичній суміші. Серед ПАР ЦПХ (c_3) забезпечує найвищі результати розчинності на рівні 0,2885 г/л. Фізичні суміші без ПАР (c_1) і з полісорбатом 80 (c_2) характеризувалися дещо нижчими показниками (0,1098 г/л і 0,0921 г/л відповідно). Ранжований ряд переваг полімерів за впливом на розчинність МК у фізичній суміші можна подати у вигляді нерівності: ГПМЦ Е5 (0,2080 г/л) > ГПЦ НРС-SS (0,1559 г/л) > ПВП К12 (0,1265 г/л). При використанні технології РС спостерігали найкращі значення розчинності МК у фізичній суміші (0,1842 г/л). Вплив методу ВФВ (0,1571 г/л) на цей показник близький до впливу технології випаровування розчинника (0,1490 г/л).

Таблиця 4.6 – Матриця планування експерименту і результати дослідження

Серія	A	B	C	y_1	y_1'	y_2	y_2'	y_3	y_3'	y_4	y_4'	y_5	y_5'	y_6	y_6'	y_7	y_7'	y_8	y_8'	y_9	y_9'	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	0,1173	0,1300	0,8040	0,8040	84,5	83,5	1,88	2,00	0,160	0,162	0,215	0,224	25,58	27,73	65,06	64,30	2,61	2,62	0,206	0,190
2	a ₁	b ₂	c ₂	0,0787	0,0780	0,1233	0,1580	85,7	84,3	1,65	1,62	0,145	0,148	0,195	0,193	25,64	23,39	31,38	32,24	23,84	23,72	0,221	0,247
3	a ₁	b ₃	c ₃	0,2707	0,2680	0,5220	0,5520	81,3	80,7	1,69	1,77	0,215	0,218	0,280	0,277	23,21	21,20	24,34	23,36	10,39	10,44	0,441	0,479
4	a ₂	b ₁	c ₂	0,1180	0,1160	0,1353	0,1300	88,5	87,5	2,11	2,04	0,430	0,424	0,510	0,530	15,69	20,15	30,91	31,76	49,78	49,53	0,455	0,446
5	a ₂	b ₂	c ₃	0,2013	0,2240	0,2810	0,2770	90,5	89,5	2,44	2,32	0,375	0,383	0,445	0,432	15,73	11,30	6,76	5,56	43,41	43,63	0,333	0,385
6	a ₂	b ₃	c ₁	0,1127	0,1220	0,2360	0,2290	87,5	86,5	1,76	1,80	0,405	0,401	0,470	0,463	13,83	13,39	25,13	22,01	14,10	14,03	0,420	0,404
7	a ₃	b ₁	c ₃	0,3547	0,4120	0,2363	0,2750	64,7	63,3	2,37	2,49	0,250	0,247	0,315	0,324	20,63	23,57	68,48	67,69	18,99	19,08	0,463	0,413
8	a ₃	b ₂	c ₁	0,0887	0,0880	0,1813	0,1840	57,4	56,6	2,12	2,34	0,230	0,227	0,290	0,287	20,69	21,01	24,25	23,72	32,31	32,15	0,305	0,247
9	a ₃	b ₃	c ₂	0,0780	0,0840	0,2723	0,2720	75,3	74,7	2,52	2,47	0,205	0,209	0,265	0,274	22,64	23,61	12,45	9,98	11,52	11,58	0,136	0,148

Примітки: y_1, y_1' – розчинність МК у фізичній суміші першого і другого повтору відповідно, г/л; y_2, y_2' – розчинність МК у ТДС першого і другого повтору відповідно, г/л; y_3, y_3' – вихід ТДС першого і другого повтору відповідно, %; y_4, y_4' – втрата в масі при висушуванні першого і другого повтору відповідно, %; y_5, y_5' – насипна густина першого і другого повтору відповідно, г/мл; y_6, y_6' – густина після ущільнення першого і другого повтору відповідно, г/мл; y_7, y_7' – індекс Карра першого і другого повтору відповідно; y_8, y_8' – модуль відхилення основного піку ТДС від піку АФІ МК на DSC першого і другого повтору відповідно ($|\Delta T|$), °C; y_9, y_9' – зміна ентальпії основного піку ТДС на DSC першого і другого повтору відповідно (ΔH), Дж/г; **D, D'** – функція бажаності першого і другого повтору відповідно

Встановлена статистична значущість фактора А для розчинності МК у фізичних сумішах (y_1) обумовлена особливостями експериментального плану (ортогональним розміщенням факторів) і не відображає реального фізико-хімічного впливу, оскільки фізичні суміші не піддавалися технологічній обробці. Тому при інтерпретації результатів цей ефект не враховували. Оскільки фізичні суміші не піддавалися технологічному впливу, що відповідає фактору А, отриманий ефект не мав фізико-хімічного змісту і не враховувався при інтерпретації результатів. Реальний вплив на розчинність МК у фізичних сумішах зумовлений факторами В і С.

Результати статистичної обробки даних дослідження розчинності МК у ТДС (y_2) показали статистичну значущість факторів А, С і В. Для технології отримання ТДС ранжований ряд переваг за впливом на розчинність МК у ТДС має такий вигляд: a_1 (0,4939 г/л) > a_3 (0,2368 г/л) > a_2 (0,2147 г/л). Це свідчить про переваги методу ВФВ. Вплив природи ПАР на розчинність МК у ТДС відображає нерівність без ПАР (0,4064 г/л) > ЦПХ (0,3572 г/л) > полісорбат 80 (0,1818 г/л). Серед досліджуваних полімерів найкращу розчинність МК у ТДС забезпечує ГПМЦ Е5 (0,3974 г/л). За впливом на цей показник якості ГПЦ НРС-SS має переваги порівняно з ПВП К12, що характеризується розчинністю МК у ТДС на рівні 0,3472 г/л та 0,2008 г/л відповідно.

В результаті аналізу встановлено, що за впливом на вихід ТДС (y_3) вивчені фактори можна проранжувати таким чином: А > С > В. Найбільш виражений вплив на цей показник має технологія отримання ТДС.

При отриманні ТДС методом ВР спостерігали найбільший вихід ТДС (88,3 %). Використання методу ВФВ забезпечувало вихід ТДС 83,3 %, що має переваги порівняно з РС (65,3 %). Допоміжні речовини з групи ПАР впливають на вихід ТДС таким чином: полісорбат 80 (82,7 %) > ЦПХ (78,3 %) > без ПАР (76,0 %). Експериментальні результати підтверджують, що ГПЦ НРС-SS призводить до виходу ТДС у середньому на 81,0 %. ГПМЦ Е5

забезпечує цей показник на рівні 78,7 %. Це значення незначно знижується (77,3 %) при додаванні до складу ПВП К12.

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних втрати маси при висушуванні (у4) показали значущість усіх досліджуваних факторів: $A > C > B$. Результати втрати маси при висушуванні ТДС МК найбільше залежать від використаної технології. ТДС, отримана методом ВФВ, мала втрату маси при висушуванні на рівні 1,77 %. Використання випаровування розчинника спричиняло збільшення цього показника до 2,08 %. ТДС, виготовлені методом РС, зумовлювали отримання значення втрати в масі при висушуванні у середньому 2,39 %. За впливом на втрату в масі при висушуванні ПАР можна проранжувати таким чином: $c_1 (1,98 \%) < c_2 (2,07 \%) < c_3 (2,18 \%)$, що вказує на переваги ТДС без ПАР. Найнижчою середньою втратою в масі при висушуванні на рівні 2,00 % характеризувалися ТДС на основі ГПЦ НРС-SS. ПВП К12 забезпечував цей показник на рівні 2,08 %, а ГПМЦ Е5 – 2,14 %.

Результати статистичної обробки показників насипної густини (у5) ілюструє ряд переваг: $A > B > C$. Найбільшу статистичну значимість на насипну густину проявляє технологія отримання ТДС методом ВР. РС має значні переваги над ВФВ за впливом на цей показник – рисунок 4.1.

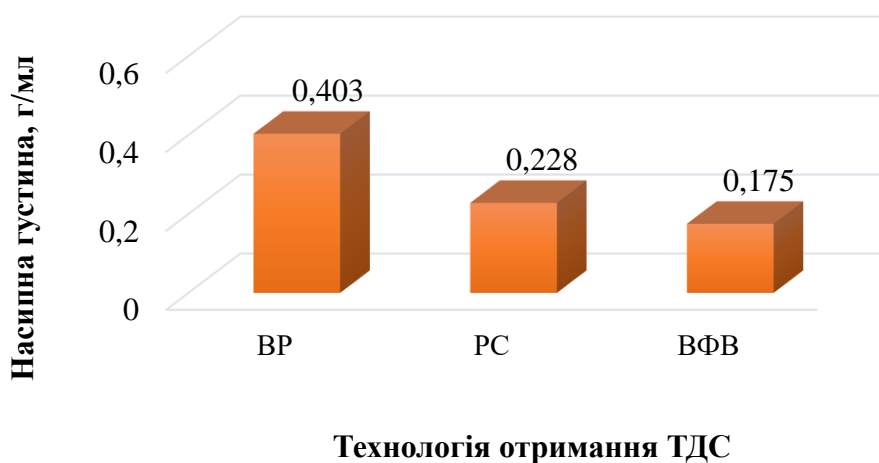


Рисунок 4.1 – Діаграма залежності насипної густини від технології отримання ТДС МК

Серед досліджуваних типів полімеру ГПМЦ Е5 та ГПЦ НРС-SS забезпечують значення цього показника на рівні 0,279 г/мл і 0,276 г/мл відповідно. Їм поступається ПВП К12, який призводить до отримання насипної густини у середньому 0,251 г/мл. При додаванні до складу ЦПХ ТДС характеризувалися найвищою насипною густиною (0,281 г/мл) порівняно з ТДС без ПАР (0,264 г/мл) і з полісорбатом 80 (0,260 г/мл).

Вплив досліджуваних груп на густину після ущільнення (y_6) демонструє нерівність: $A > B > C$. Найвищі результати цього показника на рівні 0,475 г/мл відмічено під час отримання ТДС методом випаровування розчинника. Використання РС за показником густини після ущільнення має переваги перед методом ВФВ (0,293 г/мл проти 0,231 г/мл відповідно). Ранжований ряд фактора В за цим показником відображає нерівність: b_1 (0,353 г/мл) $>$ b_3 (0,338 г/мл) $>$ b_2 (0,307 г/мл). Це свідчить, що найвища густина після ущільнення спостерігається при використанні ГПМЦ Е5, а найменша – ПВП К12. Серед досліджуваних типів ПАР додавання ЦПХ забезпечує густину після ущільнення у середньому на рівні 0,346 г/мл. Серії з полісорбатом 80 за цим показником не мають суттєвих переваг порівняно з серіями без використання ПАР (0,328 г/мл проти 0,325 г/мл відповідно).

В результаті досліджень індексу Карра (y_7) встановлено статистичну значущість лише фактора А. Вплив технології отримання ТДС відображає ранжований ряд переваг: ВФВ (24,46) $>$ РС (22,03) $>$ ВР (15,02). На основі статистичної обробки даних відхилення основного піку ТДС від піку АФІ МК на DSC (y_8) встановлено, що на цей показник впливають фактори С, А і В. Домінуючий вплив на цей показник проявляють ПАР, серед яких ЦПХ має суттєві переваги – рисунок 4.2.

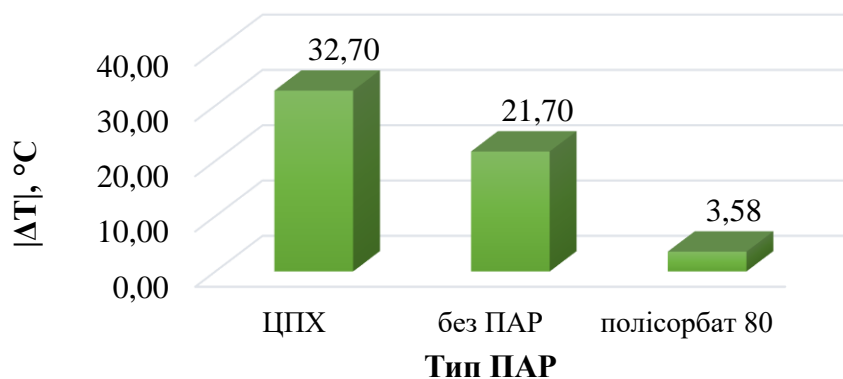


Рисунок 4.2 – Діаграма впливу природи ПАР на відхилення основного піку ТДС МК від піку АФІ МК на DSC

Вплив технології отримання ТДС на відхилення основного піку ТДС МК від піку АФІ МК на DSC показано на рисунку 4.3. З рисунка видно, що у цій групі найбільше значення відхилення основного піку ТДС від піку АФІ МК на DSC отримали при використанні методу ВФВ.

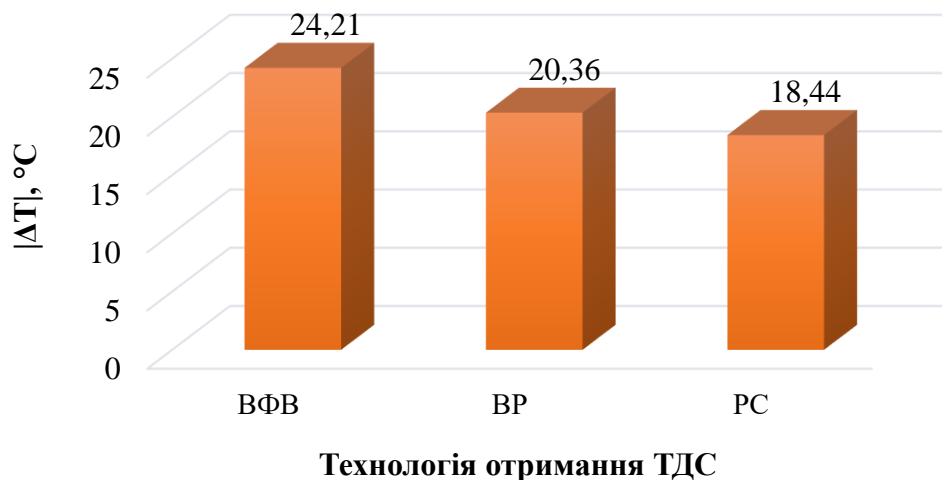


Рисунок 4.3 – Діаграма залежності відхилення основного піку ТДС МК від піку АФІ МК на DSC від технології отримання ТДС

За впливом на відхилення основного піку ТДС від піку АФІ МК на DSC полімери можна проранжувати у наступній послідовності: b_3 (117,27 °C) > b_2 (99,27 °C) > b_1 (69,48 °C), що свідчить про переваги ГПЦ НРС-SS (рис. 4.4).

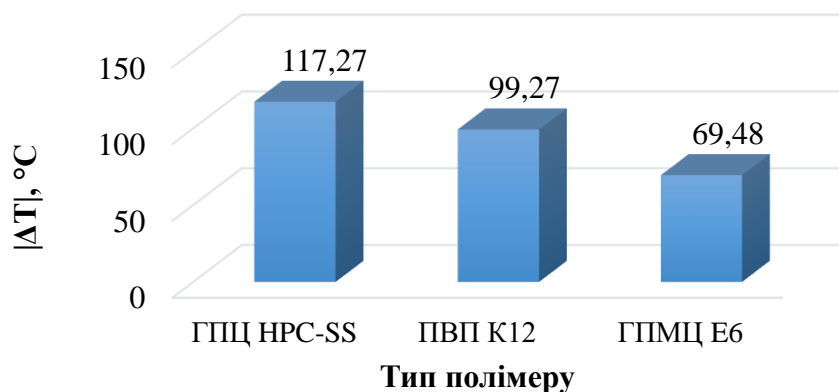


Рисунок 4.4 – Вплив типу полімеру на відхилення основного піку ТДС МК від піку АФІ МК на DSC

За зміною ентальпії основного піку ТДС на DSC (y_9) будували ранжований ряд переваг для вивчених факторів: $A > B > C$. Серед технологій отримання ТДС ВР забезпечує найбільшу зміну ентальпії основного піку в порівнянні з РС та ВФВ (рис. 4.5).

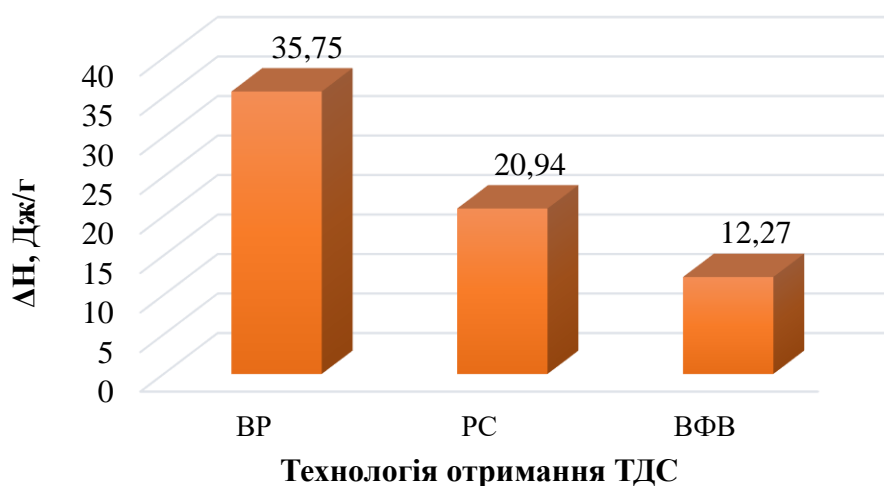


Рисунок 4.5 – Діаграма впливу технології отримання ТДС МК на зміну ентальпії основного піку на DSC

Лідером серед полімерів за впливом на цей показник є ПВП К12 (рис. 4.6).

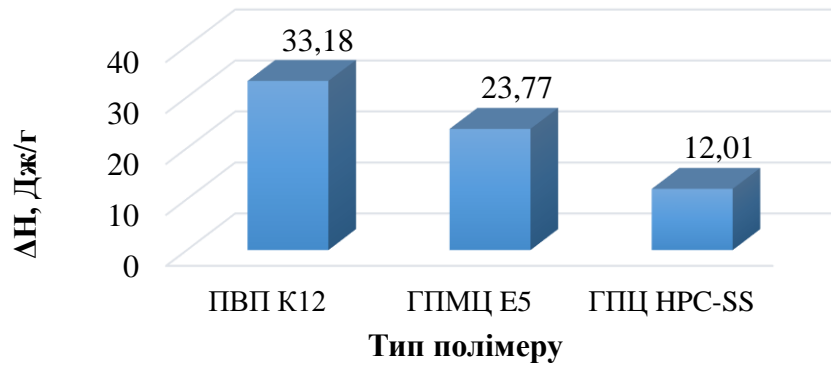


Рисунок 4.6 – Діаграма залежності зміни ентальпії основного піку ТДС МК на DSC від типу полімеру

Вплив ПАР на цей показник показано на рис. 4.7. Під час додавання до складу ТДС полісорбату 80 відмічено найбільшу зміну ентальпії основного піку на DSC.

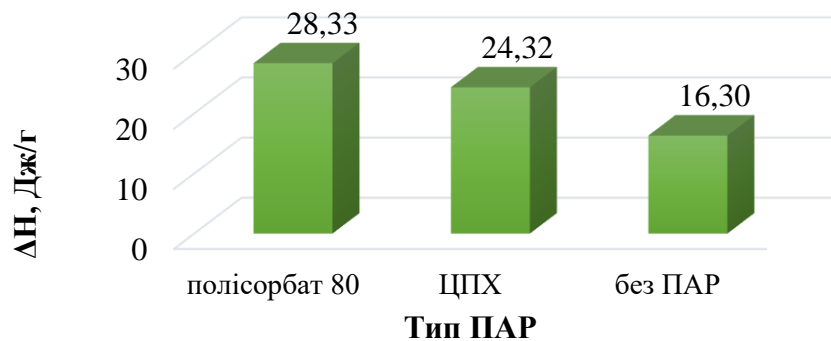


Рисунок 4.7 – Діаграма залежності зміни ентальпії основного піку ТДС МК на DSC від типу ПАР

Проведені дослідження дозволили встановити вплив технології отримання ТДС і допоміжних речовин на показники якості. За кожним відгуком отримали ряди переваг, які в більшості випадків мали в якості лідерів різні рівні досліджуваних факторів.

Під час вибору кращих рівнів факторів використовували функцію бажаності [246] (рис. 4.8).

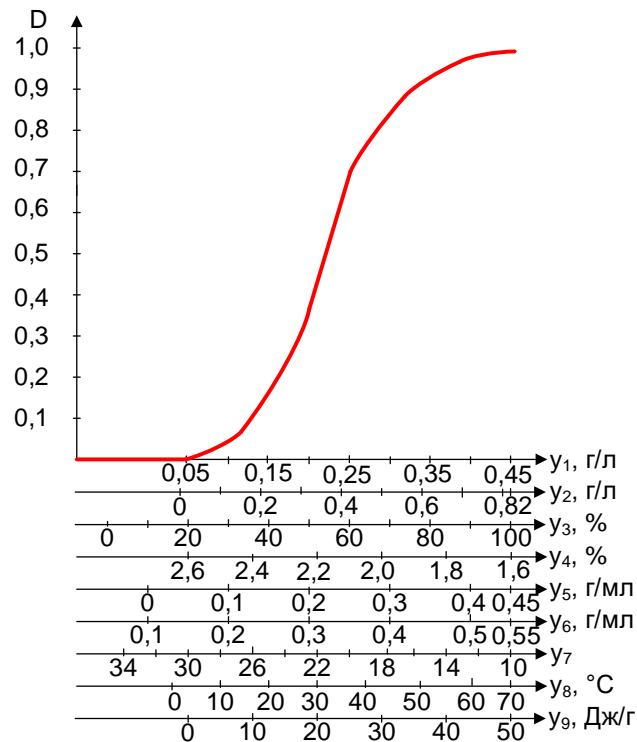


Рисунок 4.8 – Функція бажаності ТДС МК

Отримані результати свідчать, що окремі відгуки характеризуються різними оптимальними рівнями факторів, що унеможлиблює вибір раціональної технологічно-композиційної комбінації за одним показником. У зв'язку з цим подальшу оптимізацію здійснювали із застосуванням інтегрального підходу на основі функції бажаності.

За допомогою шкали переводили експериментальні результати в безрозмірні величини від 0 до 1. Корінь 9 ступеня добутку отриманих значень (D , D' у таблиці 4.6) піддавали статистичній обробці. Застосування геометричного середнього (кореня n -го ступеня) дозволяє врахувати однакову вагомість усіх досліджуваних відгуків та уникнути домінування окремих показників під час інтегральної оцінки якості. Результати статистичної обробки даних узагальненого показника наведено в додатку Б.

За допомогою обчислень встановили значущість усіх досліджуваних факторів, які можна проранжувати у вигляді нерівності: $C > A > B$. Серед типів ПАР лідируючу позицію займає ЦПХ зі значенням 0,42. Серії без ПАР

характеризуються величиною D на рівні 0,30, а з полісорбатом 80 – 0,28. Найвищі узагальнені результати отримали при використанні технології ВР ($D = 0,40$) і РС ($D = 0,38$) порівняно з ВФВ ($D = 0,30$). Перші дві технології мають подібний принцип формування системи, однак метод випаровування розчинника є лабораторним і не придатний до масштабування. Незважаючи на вищі значення розчинності для ВФВ, ця технологія характеризується складністю контролю процесу формування волокон і обмеженою відтворюваністю. Натомість технологія розпилювального сушіння забезпечує відтворюване формування частинок, контроль дисперсності та придатність до масштабування, що обґрунтовує її вибір як оптимальної. Незважаючи на вищі значення розчинності для ВФВ, ця технологія характеризується складністю контролю процесу формування волокон і обмеженою відтворюваністю. Натомість технологія розпилювального сушіння забезпечує відтворюване формування частинок, контроль дисперсності та придатність до масштабування, що обґрунтовує її вибір як оптимальної. Експериментальні дані свідчать про переваги ГПМЦ Е5 ($D = 0,36$) серед досліджуваних полімерів. ПВП К12 за впливом на узагальнений показник поступається ГПЦ НРС-SS ($D = 0,29$ і $D = 0,34$ відповідно). Отже, використання ЦПХ, РС і ГПМЦ Е5 забезпечують найкращі узагальнені показники якості.

Таким чином, за результатами багатофакторного аналізу встановлено раціональну технологічно-композиційну комбінацію, яка включає використання ГПМЦ Е5 як полімерного носія, ЦПХ як ПАР та технологію розпилювального сушіння як оптимальний метод отримання ТДС МК. Отримані результати потребують експериментального підтвердження, що наведено у наступному підрозділі.

4.3 Підтвердження оптимальної технологічно-композиційної комбінації отримання ТДС МК

На наступному етапі роботи проведено експериментальне підтвердження раціональної технологічно-композиційної комбінації ТДС МК. У таблиці 4.7 наведено результати вивчення розчинності ТДС, отримані методом РС, у порівнянні з чистою МК. Аналіз отриманих даних свідчить про те, що використання ГПМЦ Е5 у поєднанні з ЦПХ дозволяє суттєво підвищити розчинність діючої речовини. Для всіх досліджуваних зразків (SDS M10, SDS M11, SDS M12) зафіксовано зростання розчинності МК більш ніж у 10 разів.

Таблиця 4.7 – результати підвищення розчинності оптимальної технологічно-композиційної комбінації ТДС МК

№ ТДС	Компоненти ТДС				Коефіцієнт збільшення розчинності
	Полімер	ПАР	АФІ	Вміст, %	
SDS M10	ГПМЦ Е5	ЦПХ	МК	94.5 : 0.5 : 5	10.97±0.03
SDS M11				89.5 : 0.5 : 10	11.13±0.04
SDS M12				84.5 : 0.5 : 15	11.77±0.05

При детальному порівнянні зразків спостерігається така закономірність: підвищення концентрації АФІ не призводить до пропорційного зростання коефіцієнта розчинності. Зокрема, показники для систем SDS M11 та SDS M12 є близькими за значенням. Відсутність суттєвого приросту коефіцієнта при збільшенні навантаження у 1,5 раза свідчить про досягнення ефекту насичення сольобілізуючої ємності полімерного носія.

Це дозволяє припустити, що в діапазоні концентрацій 10-15 % система виходить на плато ефективності: наявна кількість полімеру та ПАР все ще здатна утримувати високу розчинність АФІ, проте подальше збільшення вмісту діючої речовини вже не супроводжується додатковим

термодинамічним виграшем у розчинності. Така поведінка є типовою для систем, де механізм вивільнення лімітується швидкістю розчинення самої полімерної матриці, або досягненням граничної концентрації молекулярно-диспергованої речовини, яку може стабілізувати дана кількість носія.

Для з'ясування механізмів, що забезпечують такий високий рівень розчинності, та пояснення стабільності показників за збільшення навантаження необхідно дослідити фазовий стан речовини та характер міжмолекулярних взаємодій у твердому стані. Саме збереження аморфної структури та наявність специфічних зв'язків між компонентами можуть бути ключовими факторами, що визначають солюбілізуючі властивості отриманих композитів.

Для підтвердження цих припущень на наступних етапах роботи було проведено комплексний фізико-хімічний аналіз зразків із залученням методів DSC, FTIR та оптичної мікроскопії.

4.3.1 Вивчення морфології поверхні та розподілу розміру часток зразків оптимальної технологічно-композиційної комбінації ТДС МК

Для оцінки однорідності розподілу компонентів та характеру формування частинок ТДС МК (SDS M12, SDS M11 та SDS M10) були отримані загальні оптичні зображення структур відразу після приготування, які представлені на рисунку 4.9.

За результатами оптичної мікроскопії встановлено, що всі досліджувані зразки представлені частинками з широким розподілом за розмірами та поєднанням різних морфологічних типів, серед яких спостерігаються як поодинокі частинки, так і їх агрегати.

Для значної частини частинок характерна форма, близька до сферичної або квазісферичної, із відносно згладженими контурами. Така морфологія є типовою для матеріалів, отриманих методом розпилювальної сушки, та

узгоджується з формуванням частинок із крапель розчину під час їх висушування.

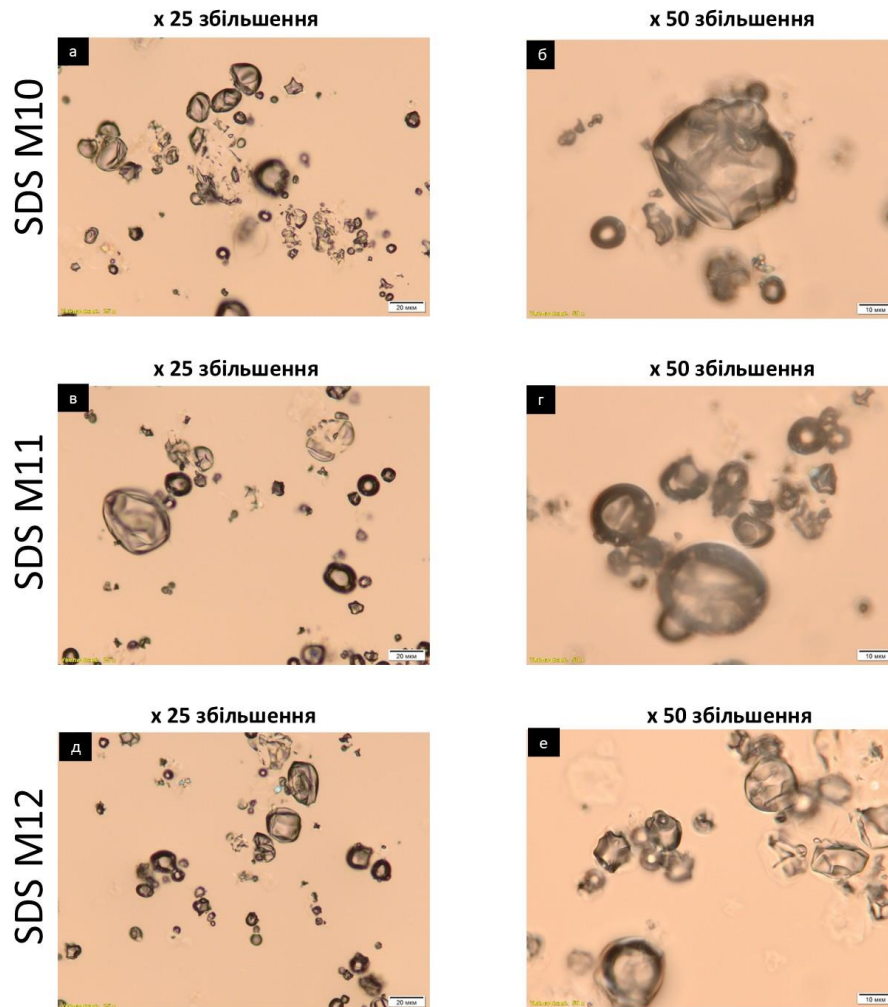


Рисунок 4.9 – Мікрофотографії ТДС МК SDS M10 (а, б), SDS M11 (в, г) та SDS M12 (д, е)

Поряд із цим у зразках також присутні деформовані частинки нерегулярної форми, що в межах одного зразка формують гетерогенну морфологічну картину з поєднанням квазісферичних та деформованих структур.

Чітко виражених геометрично правильних граней частинок у досліджуваних зразках не спостерігається. Частинки мають переважно нерегулярну або квазісферичну форму зі згладженими контурами. Поверхня частинок виглядає оптично однорідною без виражених морфологічних ознак, характерних для кристалічних частинок.

З урахуванням складу досліджуваних систем (ГПМЦ Е5, ЦПХ та МК) візуально не спостерігається фазового розділення, характерного для механічних сумішей компонентів. Натомість частинки мають єдиний оптичний вигляд, що може свідчити про їх формування як композиційних структур під час розпилювальної сушки.

Для всіх зразків спостерігається формування агрегатів, що складаються з декількох первинних частинок, серед яких можуть поєднуватися частинки різного розміру та форми.

Порівняльний аналіз показує, що зразок SDS M10 характеризується більшою часткою деформованих та агрегованих частинок, тоді як у зразках SDS M11 та SDS M12 більш чітко виражені квазісферичні частинки із згладженими контурами. Водночас загальний тип морфології для всіх зразків залишається подібним.

Отримані результати свідчать про формування дисперсних систем із гетерогенною морфологією, що поєднує квазісферичні частинки, характерні для розпилювальної сушки, та їхні агрегати різного ступеня щільності.

Відсутність принципових відмінностей у морфології частинок між зразками SDS M10–SDS M12, а також збереження квазісферичної форми частинок у всьому досліджуваному діапазоні вмісту МК свідчить про відтворюваність процесу формування частинок. Це може свідчити про стабільність технологічного режиму розпилювальної сушки та відтворюваність процесу формування частинок, що є важливою передумовою для подальшого масштабування.

Для характеристики та порівняння часток за розміром для досліджуваних композицій ТДС МК було проведено визначення розподілу розміру часток методом лазерної дифракції. Отримані результати наведені в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8 – Результати розподілу розміру часток оптимальної технологічно-композиційної комбінації ТДС МК

№ ТДС	D(10), мкм	D(50), мкм	D(90), мкм	D(100), мкм	Питома площа поверхні, м ² /кг
SDS M10	2,37	9,64	27,83	108,6	1384,7
SDS M11	2,81	10,92	31,47	124,3	1268,5
SDS M12	3,18	11,76	34,92	139,8	1142,9

Аналіз отриманих даних показує, що всі зразки характеризуються полідисперсним розподілом часток із наявністю як дрібних фракцій, так і більш крупних частинок, що узгоджується з результатами оптичної мікроскопії та свідчить про широкий діапазон розмірів часток у системі.

Для зразка SDS M10 медіанний розмір часток (D(50)) становить 9,64 мкм, тоді як для SDS M11 та SDS M12 цей показник поступово зростає до 10,92 мкм і 11,76 мкм відповідно. Аналогічна тенденція спостерігається і для показників D(90) та D(100), що свідчить про збільшення частки крупніших частинок у системі зі зростанням вмісту МК.

Показник питомої площі поверхні зменшується від 1384,7 м²/кг для SDS M10 до 1142,9 м²/кг для SDS M12, що є очікуваним з огляду на збільшення середнього розміру часток.

Отримані результати узгоджуються з морфологічними даними: наявність квазісферичних частинок малого розміру відповідає значенням D(10) у діапазоні 2,37–3,18 мкм, тоді як присутність агрегатів відображається у значеннях D(90) та D(100).

За порядком величин отримані значення узгоджуються з даними для споріднених систем, отриманими методом РС, що додатково свідчить про відтворюваність процесу формування частинок.

Отримані морфологічні та дисперсні характеристики частинок дозволяють оцінити їхню геометрію, розмір та ступінь агрегованості, однак не дають можливості зробити достовірні висновки щодо фазового стану МК у складі ТДС. У зв'язку з цим для подальшої оцінки фазового стану АФІ та

можливих міжмолекулярних взаємодій було проведено дослідження із застосуванням методів DSC та FTIR.

4.3.2 Аналіз даних DSC зразків оптимальної технологічно-композиційної комбінації ТДС МК

Термограма зразка SDS M10 (рисунок 4.10а), що містить мінімальну кількість АФІ (5 %), характеризується наявністю широкого ендотермічного ефекту з піком при температурі 167,96 °С. Цей пік, згідно з даними літератури та попередніми дослідженнями чистого полімеру, відповідає фазовому переходу ГПМЦ (склуванню або дегідратації) і не пов'язаний із плавленням АФІ. За вищих температур спостерігається інтенсивний ендотермічний пік при 276,10 °С, що свідчить про початок процесів термічної деструкції компонентів суміші. Важливо зазначити відсутність характерного гострого піку плавлення кристалічної МК в області 231 °С, що свідчить про відсутність вираженої кристалічної фази МК у межах чутливості методу або про її молекулярне диспергування в полімерній матриці.

Зразок SDS M11 зі збільшеним вмістом АФІ (10 %), демонструє схожий термічний профіль. На кривій DSC (рисунок 4.10в) присутній ендотермічний пік при 168,95 °С, що корелює з тепловими ефектами полімерної матриці, спостережуваними у попередньому зразку. Процес термічної деструкції для цієї системи починається раніше, що свідчить пік при 258,99 °С. Як і у випадку з SDS M10, на термограмі не реєструється ендотермічний ефект плавлення МК. Це вказує на те, що навіть при підвищенні концентрації, АФІ не утворює кристалічної фази і залишається в аморфному стані, стабілізована полімером та ПАР.

Термограма зразка SDS M12 (рисунок 4.10б) з найвищим досліджуваним вмістом АФІ показує домінування процесів термічного розкладання з піком при 272,84 °С. В області температур, характерних для

фазових переходів полімеру (близько 168 °С), вираженого піку не зафіксовано, проте загальний профіль кривої зберігає тенденції, властиві попереднім зразкам. Ключовим результатом для цієї системи є відсутність ендотермічного піку плавлення в районі 231 °С. Це дозволяє стверджувати, що межа розчинності МК в матриці ГПМЦ у присутності 0,5% ЦПХ не була перевищена навіть за вмісту АФІ 15%, і система успішно зберігає структуру аморфної дисперсії.

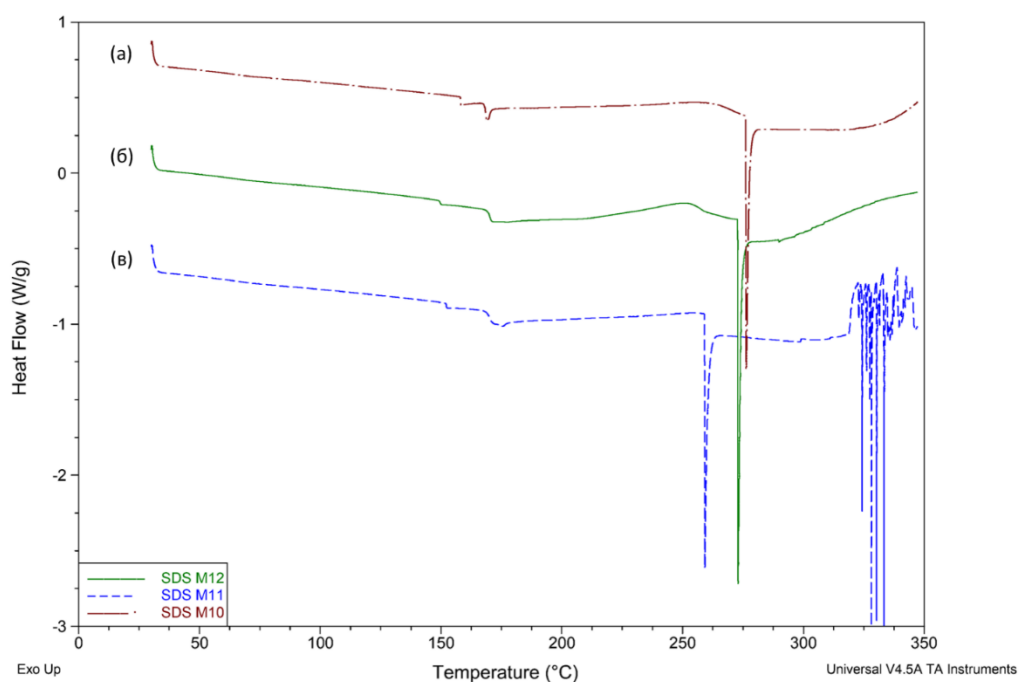


Рисунок 4.10 – Термограми DSC МК SDS M10 (а), SDS M11 (в) та SDS M12 (б)

Отримані результати свідчать, що обрана технологія отримання ТДС та композиція допоміжних речовин забезпечують ефективну аморфізацію МК у досліджуваному діапазоні концентрацій (від 5% до 15%). Відсутність піків плавлення кристалічної фази на всіх термограмах підтверджує формування однорідних дисперсних систем, що є передумовою для підвищення розчинності та швидкості розчинення АФІ.

4.3.3 FTIR-спектроскопічні характеристики зразків оптимальної технологічно-композиційної комбінації ТДС МК

На FTIR-спектрах досліджуваних зразків SDS M10 (рисунок 4.11в), SDS M11 (рисунок 4.11б) та SDS M12 (рисунок 4.11а) чітко ідентифікуються характеристичні смуги поглинання МК на тлі широких смуг полімерної матриці. У високочастотній області спостерігається цікава закономірність для валентних коливань вторинної аміногрупи $-N-H$. Для зразка SDS M10 пік фіксується при $3306,54 \text{ см}^{-1}$, що практично збігається з положенням піку в чистій кристалічній кислоті. Однак зі збільшенням вмісту АФІ спостерігається поступове зміщення цього максимуму в бік вищих хвильових чисел: $3307,07 \text{ см}^{-1}$ для зразка SDS M11 та $3308,40 \text{ см}^{-1}$ для зразка SDS M12. Таке зміщення на тлі загальної широкої смуги гідроксильних груп ГПМЦ може свідчити про зміну оточення аміногрупи та її залучення до формування водневих зв'язків з киснем етерних або гідроксильних груп полімеру, що стає більш вираженим за вищих концентрацій.

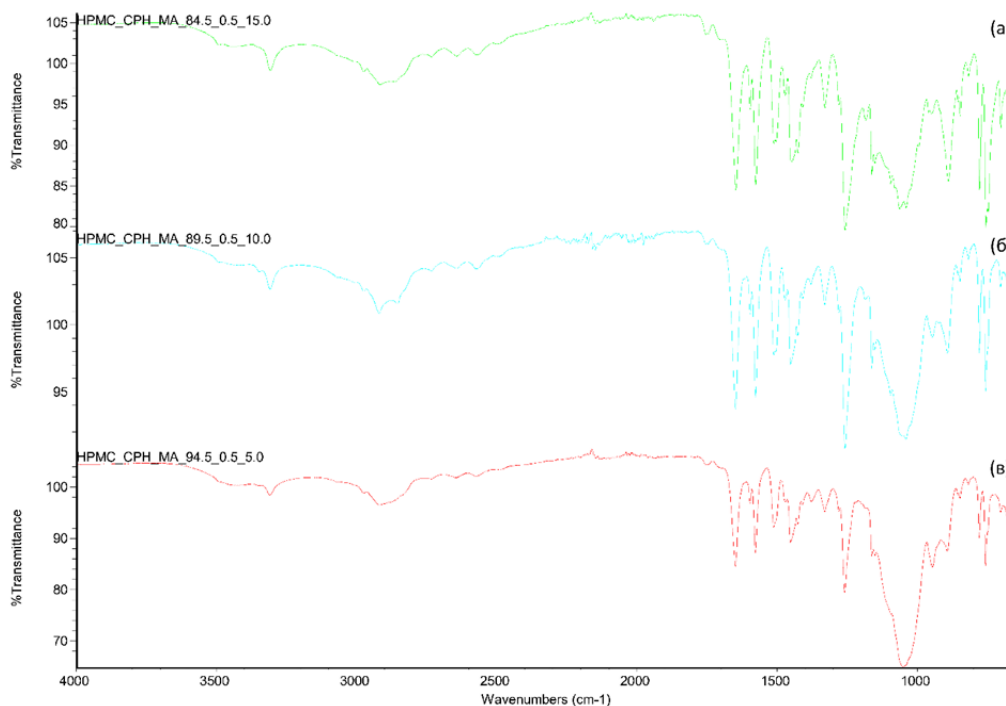


Рисунок 4.11 – FTIR-спектри ТДС МК SDS M10 (в), SDS M11 (б), SDS M12 (а)

Особливу увагу привертає область валентних коливань карбонільної групи $\text{C}=\text{O}$, яка є чутливим індикатором міжмолекулярних взаємодій. У порівнянні з чистою МК (1645 см^{-1}), у всіх зразках ТДС спостерігається зсув цієї смуги у бік вищих частот (гіпсохромний зсув). Для зразка SDS M10 максимум знаходиться при $1646,33\text{ см}^{-1}$, для SDS M11 – при $1647,51\text{ см}^{-1}$, а для SDS M12 – зміщується до $1647,93\text{ см}^{-1}$. Така тенденція вказує на руйнування сильних внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, характерних для димерів кристалічної МК, та утворення нових, ймовірно, слабших водневих зв'язків між карбоксильною групою АФІ та функціональними групами ГПМЦ. Зростання величини зсуву зі збільшенням концентрації АФІ може пояснюватися насиченням доступних сайтів взаємодії на полімерному ланцюгу.

В області відбитків пальців зберігаються смуги, притаманні ароматичній структурі МК, що підтверджує хімічну стабільність речовини під час отримання ТДС. Зокрема, чітко простежуються скелетні коливання бензольного кільця при $1593,54\text{--}1576,58\text{ см}^{-1}$ та $1510,47\text{--}1511,28\text{ см}^{-1}$, а також коливання зв'язків $\text{C}-\text{N}$ при $1256,27\text{--}1258,29\text{ см}^{-1}$. Також присутні смуги валентних коливань $\text{C}-\text{H}$ алкільних груп (близько $2915\text{--}2918\text{ см}^{-1}$), які є суперпозицією сигналів полімеру та АФІ. Відсутність появи нових неідентифікованих піків свідчить про відсутність хімічної деструкції компонентів.

Тож, згідно з отриманими результатами, в зразках SDS M10, SDS M11, SDS M12 відбувається ефективна взаємодія між компонентами на молекулярному рівні. Отримані спектральні зсуви, особливо карбонільної групи, корелюють із даними DSC про аморфний стан АФІ, підтверджуючи, що МК утримується в полімерній матриці за рахунок водневих зв'язків, які перешкоджають рекристалізації навіть за збільшення вмісту АФІ до 15%. Відсутність виражених морфологічних ознак окремих кристалічних частинок за даними оптичної мікроскопії, у поєднанні з результатами DSC, додатково

підтверджує переважно аморфний або молекулярно-дисперсний стан МК у складі ТДС.

В результаті проведених досліджень запропоновано оптимальний склад ТДС, до складу якої входять МК в кількості 15 %, ЦПХ – 0,5 % та ГПМЦ Е5 – 84,5 %, а також вибрано раціональну технологію РС.

Висновки до розділу 4

1. На основі принципів QbD та рекомендацій ICH Q8 (R1) і ICH Q9 обґрунтовано ризикоорієнтований підхід до розроблення ТДС МК. Визначено цільовий профіль якості ТДС, ідентифіковано CQAs та CMAs, а також встановлено ключові стадії технології отримання, що формують якість ТДС.

2. Показано, що до основних CQAs ТДС належать ступінь аморфізації АФІ у ТДС, розчинність, швидкість розчинення, кількісний вміст та вологовміст, оскільки саме ці показники визначають функціональні властивості, фізичну стабільність і відтворюваність ТДС.

3. За результатами первинної оцінки ризиків встановлено, що найбільший вплив на CQAs ТДС мають природа та кількість полімерного носія, наявність і тип поверхнево-активної речовини, а також метод отримання ТДС. Показано, що найбільш критичною стадією є етап формування твердих дисперсних систем.

4. У результаті планування факторного експерименту для ТДС МК встановлено статистично значущий вплив технології отримання, типу полімерного носія та типу ПАР на показники якості ТДС. Для інтегральної оцінки композицій застосовано функцію бажаності, що дозволило врахувати сукупний вплив досліджуваних факторів на цільові характеристики системи.

5. За результатами аналізу встановлено, що внесок факторів у формування узагальненого критерію оптимізації зменшується в послідовності $C > A > B$, що свідчить про домінуючий вплив фактора С на

кінцеві властивості композицій. Згідно з максимальним значенням узагальненої функції бажаності, оптимальною визначено комбінацію компонентів ЦПХ – РС – ГПМЦ, яка забезпечує найкращий баланс між досліджуваними показниками якості та є перспективною для подальшого масштабування.

6. Показано, що за окремими відгуками оптимальні рівні факторів не збігаються: для розчинності МК у ТДС найкращі результати забезпечував метод ВФВ (0,4939 г/л), для виходу ТДС – ВР (до 90,5 %), тоді як для інтегральної оцінки якості та з урахуванням перспектив масштабування найбільш раціональною визнано технологію РС. Це підтверджує доцільність використання багатокритеріального підходу при виборі оптимальної технологічно-композиційної комбінації.

7. Експериментально підтверджено, що оптимальна технологічно-композиційна комбінація на основі ГПМЦ, ЦПХ та РС забезпечує підвищення розчинності МК більш ніж у 10 разів; для зразків SDS M10, SDS M11, SDS M12 коефіцієнт підвищення розчинності становив $10,97 \pm 0,03$; $11,13 \pm 0,04$ та $11,77 \pm 0,05$ відповідно. При цьому збільшення вмісту АФІ від 5 до 15 % не супроводжувалося пропорційним зростанням розчинності, що свідчить про наближення до межі солюбілізуючої здатності полімерної матриці.

8. За результатами DSC, FTIR-спектроскопії та оптичної мікроскопії встановлено, що в оптимізованих системах МК перебуває переважно в аморфному або молекулярно-диспергованому стані. Відсутність піку плавлення кристалічної МК на термограмах SDS M10, SDS M11, SDS M12 та спектральні зсуви в області карбонільної групи узгоджуються з формуванням міжмолекулярних взаємодій між МК і ГПМЦ E5 та підтверджують стабілізацію системи за вмісту АФІ до 15 %.

9. Установлено, що одним із раціональних варіантів складу ТДС МК для подальшого розроблення є композиція: МК – 15,0 %; ЦПХ – 0,5 %; ГПМЦ E5 – 84,5 %, а як перспективну технологію її одержання визначено

розпилювальне сушіння, що забезпечує досягнення необхідних показників якості, підвищення розчинності та придатність до подальшого масштабування.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях: [148, 164, 165, 167, 170, 177, 178].

РОЗДІЛ 5

ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ І РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИГОТОВЛЕННЯ ТДС МК

У цьому розділі наведено науково-технологічне обґрунтування промислової технології отримання полімерних композиційних матеріалів мефенамінової кислоти у формі твердих дисперсних систем та розроблено технологічну схему їх отримання. Розроблення технології здійснювали із застосуванням ризикоорієнтованого підходу, спрямованого на ідентифікацію факторів, що можуть впливати на формування критичних показників якості ТДС. Обґрунтовано вибір технології отримання ТДС методом розпилювального сушіння, визначено та науково обґрунтовано основне технологічне обладнання для реалізації процесу. У результаті ризикоорієнтованого аналізу ідентифіковано критичні параметри процесу (СРР) та критичні характеристики матеріалів (СМА), що впливають на формування властивостей ТДС, а також запропоновано підходи до їх контролю для забезпечення відтворюваності технології та стабільності показників якості.

5.1 Ризикоорієнтоване обґрунтування промислової технології отримання ТДС МК

Після визначення критичних показників якості твердих дисперсних систем CQAs та критичних характеристик матеріалів SMAs проведено аналіз факторів технологічного процесу, що можуть впливати на їх формування, із застосуванням методів оцінки ризиків відповідно до принципів управління ризиками для якості (ІСН Q9), зокрема діаграми Ішикави. Діаграма причинно-наслідкових зв'язків дозволяє систематизувати фактори, що впливають на формування CQAs ТДС. Її графічне зображення наведено на рисунку 5.1.

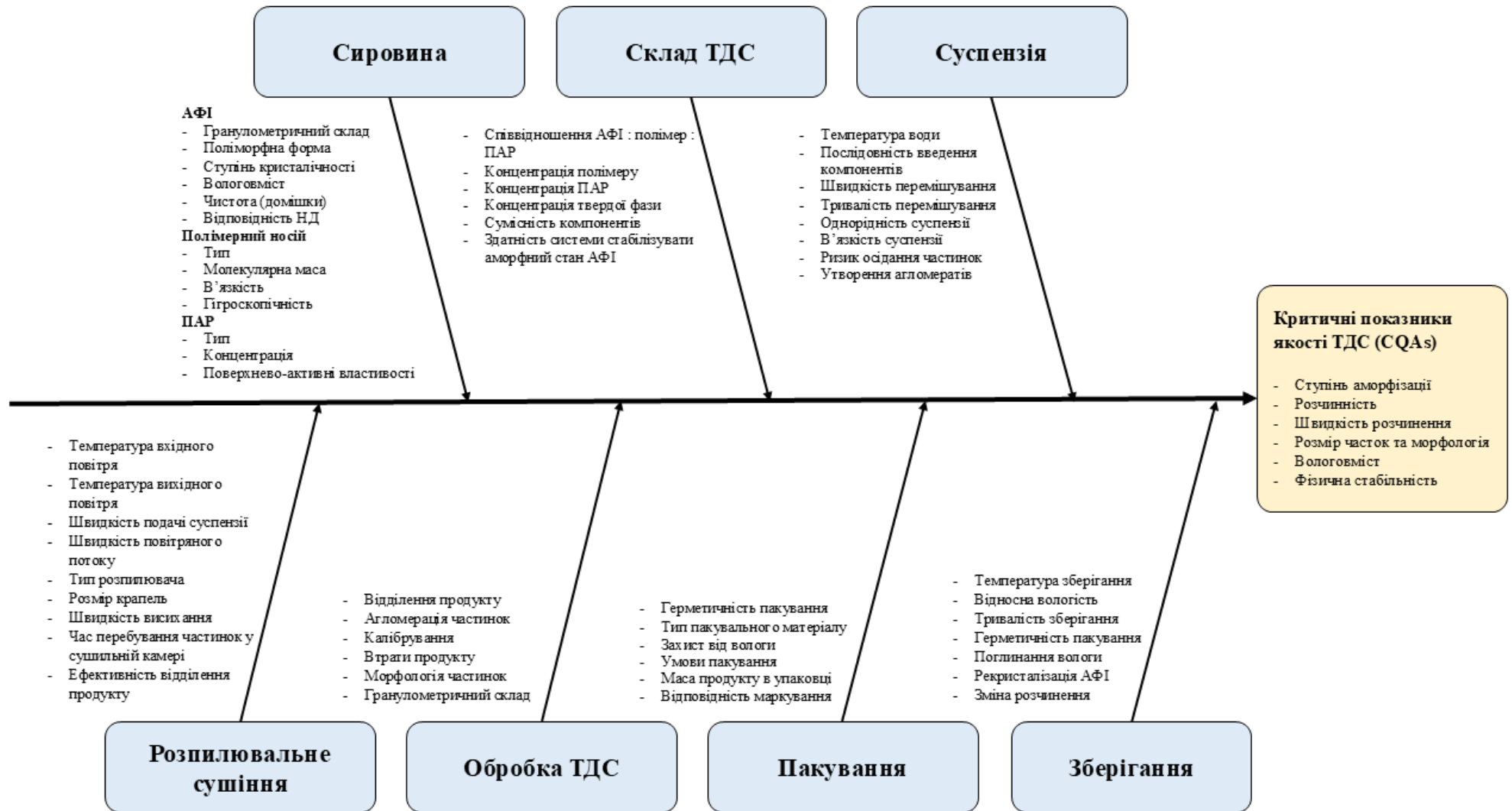


Рисунок 5.1 – Діаграма Ішикави оцінювання ризиків виготовлення ТДС МК

Аналіз діаграми Ішикави показав, що основними джерелами потенційного ризику під час отримання ТДС МК є властивості вихідних матеріалів (СМAs), склад системи, параметри технологічного процесу, а також умови проведення процесу та зберігання отриманого матеріалу.

Особливу роль відіграють параметри процесу розпилювального сушіння, оскільки варіації температури вхідного та вихідного повітря, швидкості подачі розчину/суспензії та умов формування частинок можуть суттєво впливати на ступінь аморфізації АФІ, морфологію частинок, вологовміст та розчинність отриманих ТДС.

Після ідентифікації потенційних джерел ризику їх ранжовано за ступенем впливу на СQAs ТДС. Для цього використано матрицю оцінювання ризику, яка враховує три основні параметри: тяжкість можливих наслідків (Severity, S), ймовірність виникнення ризику (Occurrence, O) та ймовірність його своєчасного виявлення (Detection, D). Такий підхід дозволяє кількісно оцінити потенційні ризики та визначити етапи технологічного процесу з підвищеним рівнем ризику, що потребують найретельнішого контролю.

Для більш детального аналізу ризиків застосовано метод FMEA (Failure Mode and Effects Analysis), що дозволяє ідентифікувати можливі відхилення технологічного процесу отримання ТДС, оцінити їхній потенційний вплив на СQAs та визначити заходи щодо запобігання або мінімізації цих ризиків. У рамках FMEA-аналізу кожному потенційному ризику було присвоєно значення показників тяжкості (S), ймовірності виникнення (O) та ймовірності виявлення (D), на основі яких розраховано пріоритетне число ризику (Risk Priority Number, RPN).

Результати кількісного оцінювання ризиків основних етапів технологічного процесу отримання ТДС наведено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Кількісний FMEA-аналіз ризиків технологічного процесу отримання ТДС МК

Критична точка	Можливі ризики	Обґрунтування	Запобіжні та коригувальні заходи (метод контролю)	Ризик			RPN
				S	O	D	
Підготовка сировини	Невідповідність сировини вимогам нормативної документації	Впливає на формування CQAs ТДС (ступінь аморфізації, розчинність, стабільність)	Вхідний контроль якості, контроль умов зберігання	4	4	3	48
	Невідповідний гранулометричний склад	Впливає на формування ТДС та морфологію частинок	Контроль гранулометричного складу, просіювання	4	3	3	36
Приготування суспензії	Неоднорідність системи	Впливає на рівномірність розподілу АФІ	Контроль режиму перемішування	4	3	3	36
	Невідповідна концентрація суспензії	Впливає на формування частинок та ефективність сушіння	Контроль концентрації та складу суспензії	4	3	3	36
Отримання ТДС (метод РС)	Відхилення температури (вхідна/вихідна)	Впливає на ступінь аморфізації та вологовміст ТДС	Контроль температурних режимів процесу	5	3	3	45
	Невідповідна швидкість подачі суспензії	Впливає на морфологію та розмір частинок	Контроль швидкості подачі	4	3	3	36
	Нестабільне розпилення	Впливає на формування частинок ТДС	Контроль параметрів розпилення	4	3	3	36
Відділення та обробка ТДС	Втрати продукту	Впливає на вихід та відтворюваність процесу	Оптимізація умов відділення та збору продукту	3	3	3	27
	Агломерація частинок	Впливає на морфологію та розчинення ТДС	Контроль умов відділення та обробки	4	3	3	36
Фасування, пакування та маркування ТДС	Порушення герметичності пакування	Може призвести до поглинання вологи та рекристалізації	Контроль герметичності, контроль вологості	4	2	3	24
Зберігання ТДС	Поглинання вологи та фізична нестабільність	Впливає на CQAs ТДС (ступінь аморфізації, розчинність, вологовміст)	Контроль температури, вологості та герметичності пакування	5	3	3	45

До критичних показників якості (CQAs) ТДС МК віднесено: ступінь аморфізації (залишкову кристалічність), швидкість та повноту розчинення, розмір і розподіл часток, морфологію частинок, вологовміст та фізичну стабільність системи. Обрані CQAs безпосередньо визначають біофармацевтичні властивості та стабільність ТДС і є чутливими до змін параметрів технологічного процесу.

Проведений аналіз показав, що найбільший вплив на CQAs ТДС мають стадії підготовки сировини, приготування суспензії та отримання ТДС методом розпилювального сушіння. Основні ризики на цих етапах пов'язані з якістю АФІ та допоміжних речовин, гранулометричним складом, однорідністю та концентрацією суспензії, варіабельністю параметрів технологічного процесу, а також формуванням фізичного стану АФІ у полімерній матриці.

Стадії відділення та обробки ТДС, а також фасування, пакування та маркування ТДС МК характеризуються помірним рівнем ризику щодо формування CQAs, оскільки можуть впливати на морфологію частинок, вологість та фізичну стабільність системи. Водночас стадія зберігання ТДС МК має суттєвий вплив на стабільність отриманого матеріалу внаслідок можливого поглинання вологи та рекристалізації АФІ.

На основі результатів оцінювання ризиків визначено ключові фактори, що впливають на CQAs ТДС, та розроблено запобіжні й коригувальні заходи для їх мінімізації. Запропоновані підходи до контролю параметрів процесу та характеристик матеріалів дозволяють здійснювати моніторинг критичних етапів технологічного процесу й забезпечувати відтворюваність отримання ТДС МК.

Таким чином, проведене ризикоорієнтоване оцінювання дозволило визначити етапи технологічного процесу з підвищеним рівнем ризику під час отримання ТДС МК і сформуванню наукове підґрунтя для розроблення промислової технології та побудови технологічної схеми отримання ТДС [178, 180].

5.2 Технологічна схема отримання ТДС МК методом розпилювального сушіння

На основі результатів експериментальних досліджень було обґрунтовано застосування методу розпилювального сушіння (РС) для отримання ТДС МК. З метою отримання ТДС МК розроблено технологічну схему процесу, наведену на рисунку 5.2. У схемі відображено основні стадії процесу, проміжні продукти та контроль під час його отримання; критичні стадії технологічного процесу позначено сірим кольором [167].

Відповідно до розробленої технологічної схеми процес отримання ТДС МК включає такі основні стадії:

- підготовка сировини;
- отримання ТДС (*операції: приготування суспензії, розпилювальне сушіння, калбрування*);
- фасування пакування та маркування ТДС;

Кожна стадія супроводжується контролем у процесі виробництва відповідно до вимог нормативної документації.

Відповідно до розробленої технологічної схеми наведено опис основних стадій технологічного процесу.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Перевіряють відповідність вихідної сировини вимогам нормативної документації.

Проводять перерахунок мефенамінової кислоти (МК) на 100 % безводну речовину з урахуванням вмісту вологи та кількісного вмісту діючої речовини в субстанції відповідно до аналітичного протоколу.

Після розрахунку здійснюють зважування компонентів у відповідні ємності відповідно до складу технологічної композиції: мефенамінової кислоти (МК), гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ Е5) та цетилпіридинію хлориду (ЦПХ).

Кожний компонент просіюють через сито-калібратор з діаметром отворів 1,0 мм з метою забезпечення однорідності та усунення агломератів. Після просіювання проводять контроль маси сировини.

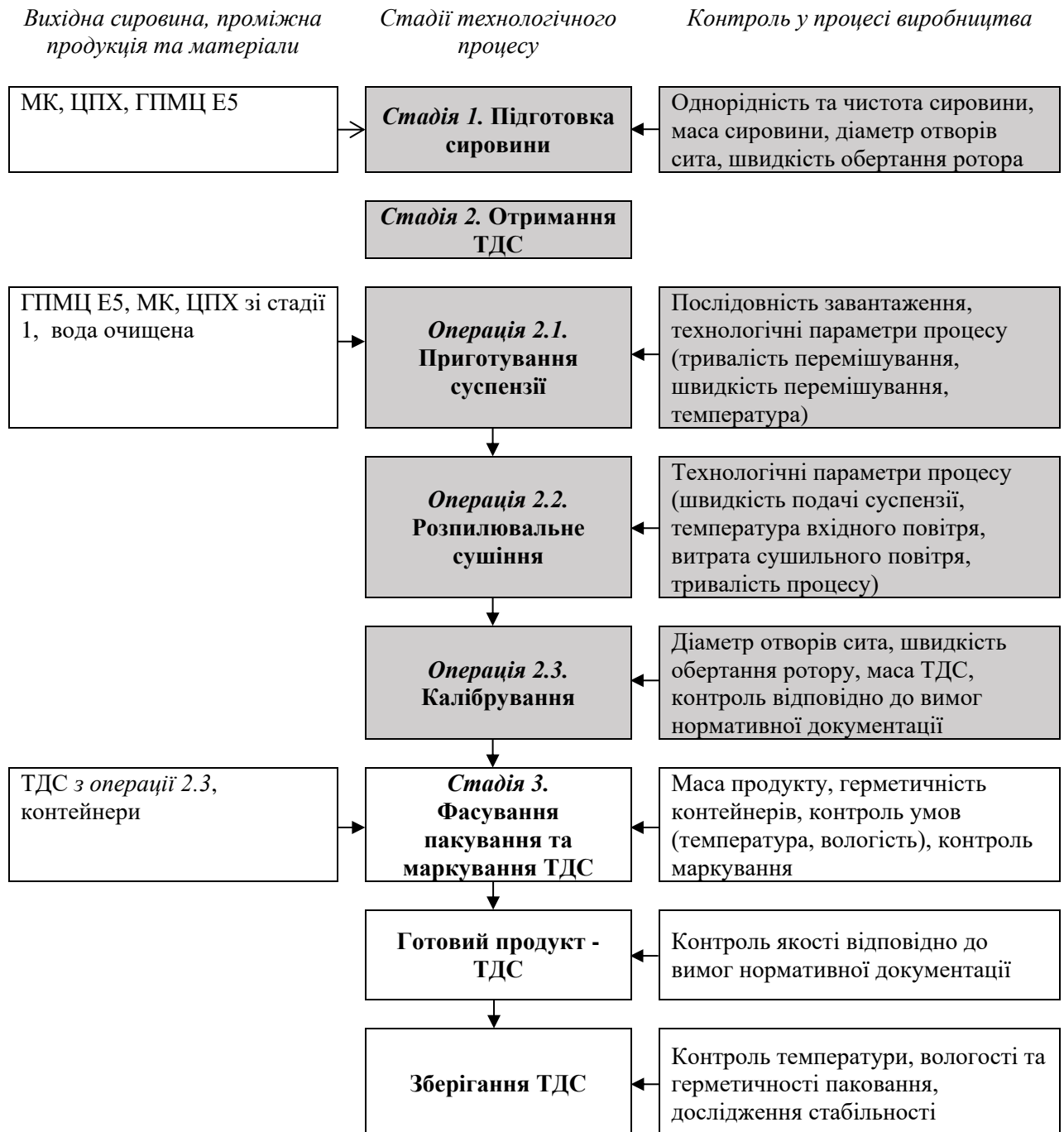


Рисунок 5.2 – Технологічна схема процесу отримання ТДС МК методом розпилювального сушіння

Підготовлену сировину передають на стадію 2, операція 2.1 «Приготування суспензії».

Стадія 2. Отримання ТДС.

Ця стадія включає отримання ТДС МК методом розпилювального сушіння (РС). Процес реалізується із застосуванням розпилювальної сушарки та включає такі основні операції: приготування суспензії, розпилювальне сушіння та калібрування ТДС МК.

Операція 2.1. Приготування суспензії.

У реактор дозують необхідну кількість очищеної води, частину якої попередньо нагрівають до температури 80–90 °С. При постійному перемішуванні у нагріту воду диспергують ГПМЦ Е5 з метою запобігання утворенню агломератів, після чого додають решту очищеної води температури 20–25 °С для забезпечення повної гідратації полімеру. Далі, при безперервному перемішуванні, послідовно завантажують підготовлені компоненти в такій послідовності: МК та ЦПХ. Перемішування проводять відповідно до встановлених параметрів технологічного процесу з контролем швидкості та тривалості до отримання однорідної суспензії, придатної для подальшого розпилювального сушіння.

Операція 2.2. Розпилювальне сушіння.

Отриману суспензію подають у розпилювальну сушарку. Під час процесу суспензію у живильній ємності постійно перемішують для забезпечення її однорідності та запобігання осіданню частинок. Сушіння проводять відповідно до встановлених параметрів процесу, контролюючи швидкість подачі суспензії, температуру вхідного повітря, витрату сушильного повітря та тривалість процесу. У результаті розпилювального сушіння отримують сухий порошкоподібний матеріал – ТДС МК.

Операція 2.3. Калібрування.

Отриману ТДС МК пропускають через сито-калібратор з діаметром отворів 1,0 мм з метою забезпечення однорідності гранулометричного складу.

Після завершення процесу відбирають пробу ТДС МК та проводять контроль відповідно до вимог нормативної документації (додаток В). Одержану ТДС МК зважують на вагах і передають на подальші стадії фасування та зберігання.

Стадія 3. Фасування, пакування та маркування ТДС

Отриману ТДС МК фасують у герметичні контейнери, що забезпечують захист від впливу вологи та зовнішніх факторів.

Фасування проводять з контролем маси продукту, а також умов навколишнього середовища (температури та відносної вологості), що можуть впливати на фізичну стабільність ТДС.

Пакування здійснюють із забезпеченням герметичності контейнерів та відповідності вимогам нормативної документації.

Готовий продукт ТДС

Після завершення стадії фасування пакування та маркування здійснюють контроль показників якості ТДС МК відповідно до вимог нормативної документації. За результатами контролю підтверджують відповідність ТДС МК встановленим вимогам, після чого матеріал передають на склад для подальшого зберігання за встановленими умовами.

Зберігання ТДС

ТДС МК зберігають у герметично закритих контейнерах за контрольованих умов температури та вологості.

Дотримання умов зберігання є критично важливим для запобігання поглинанню вологи та рекристалізації АФІ, що може призвести до зміни фізичного стану системи та погіршення її функціональних характеристик.

Для підтвердження стабільності ТДС МК проводять дослідження відповідно до вимог нормативної документації, оцінюючи зміну показників якості системи під час зберігання.

Таким чином, розроблена технологічна схема забезпечує послідовну реалізацію основних стадій отримання ТДС МК методом розпилювального сушіння та визначає порядок виконання технологічних операцій і контролю у

процесі отримання. Запропонована схема є основою для обґрунтування вибору основного технологічного обладнання, що наведено далі.

5.3 Обґрунтування вибору основного технологічного обладнання для отримання ТДС МК методом розпилювального сушіння

Основне технологічне обладнання для розроблення ТДС МК методом розпилювального сушіння обрано відповідно до розробленої технологічної схеми процесу, яка включає стадії підготовки сировини та отримання ТДС МК (приготування суспензії, розпилювальне сушіння, калібрування).

Вибір обладнання здійснювали з урахуванням фізико-хімічних властивостей компонентів (розчинності, кристалічного стану, гігроскопічності), особливостей формування твердих дисперсних систем, а також необхідності контролю критичних параметрів процесу (CPPs), що визначають критичні показники якості (CQAs) ТДС МК, зокрема ступінь аморфізації, розмір часток та морфологію, вологовміст та розчинення.

Перелік обладнання, використаного на лабораторному етапі розроблення технологічного процесу отримання ТДС МК, наведено в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Основне технологічне обладнання, використане при розробленні технології отримання ТДС МК методом розпилювального сушіння

Стадія технологічного процесу	Технологічне обладнання, виробник	Основні характеристики технологічного обладнання
1	2	3
<i>Стадія 1.</i> Підготовка сировини	Аналітичні ваги MSE225S-000-DU, Sartorius AG, Німеччина	Максимальне навантаження: 220 г Дискретність: 0,01 мг Потужність: 0,012 кВт Габаритні розміри (Д×Ш×В): 364 × 249 × 370 мм
	Ручне сито Tescoma, Чехія	Діаметр отворів: 1,0 мм

Продовження табл. 5.2

1	2	3
Стадія 2. Отримання ТДС МК	Магнітна мішалка AREX, VELP Scientifica Srl, Італія	Діапазон швидкостей: 50–1300 об/хв Температурний діапазон нагріву: до 370 °С Потужність: 0,65 кВт Габаритні розміри (Д×Ш×В): 280 × 165 × 115 мм
<i>Операція 2.1.</i> Приготування суспензії		
<i>Операція 2.2.</i> Розпилювальне сушіння	Розпилювальна сушарка Mini Spray Dryer B-290, Büchi Labortechnik AG, Швейцарія	Тип розпилення: двофлюїдне сопло (co-current spray drying) Діапазон температури вхідного повітря: 40–220 °С Діапазон температури вихідного повітря: приблизно 40–120 °С Продуктивність випаровування: до 1,0 л/год (води) Подача розчину/суспензії: 0,15–1,0 л/год (перистальтичний насос) Аспірація повітря: до 35 м ³ /год Електроживлення: 230 В, 50/60 Гц Потужність: ≈ 2,3 кВт
<i>Операція 2.3.</i> Калібрування	Ручне сито Tescoma, Чехія	Діаметр отворів: 1,0 мм
Стадія 3. Фасування, пакування та маркування ТДС	Лабораторні контейнери (полімерні)	Герметичні контейнери для фасування ТДС; забезпечують захист від впливу зовнішнього середовища

З метою підтвердження відтворюваності технологічного процесу отримання ТДС МК методом розпилювального сушіння та забезпечення стабільності критичних показників якості (CQAs) при переході від лабораторного до промислового рівня проведено масштабування основних стадій процесу, зокрема приготування суспензії, розпилювального сушіння та обробки ТДС [181].

При цьому вибір промислового обладнання здійснювали з урахуванням необхідності відтворення критичних параметрів процесу (CPPs) та забезпечення відповідності характеристик отриманих ТДС лабораторним зразкам.

Характеристика технологічного обладнання, використаного для масштабування процесу, наведена в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 – Основне технологічне обладнання, використане для масштабування процесу отримання ТДС МК методом розпилювального сушіння

Стадія технологічного процесу	Технологічне обладнання, виробник	Основні характеристики технологічного обладнання
1	2	3
<i>Стадія 1.</i> Підготовка сировини	Ваги електронні платформенні PFK989-AB15, Mettler-Toledo International Inc., США	Межа зважування: 15 кг Дискретність: 0,5 г Розмір платформи: 350 × 280 мм Оснащення: термінал та принтер
	Роторне сито GSF 180, Glatt Ingenieurtechnik GmbH, Німеччина	Умовний діаметр сита: 400 мм Продуктивність: 100–1500 кг/год Число обертів: 0–1800 об/хв Отвори ситових вставок: Ø 1,0; 1,2; 1,5; 2,0 мм (фрикційна вставка Ø 3 мм) Електроживлення: 3ф / 400 В / 50 Гц Потужність: 3,0 кВт Рівень шуму: ≤ 72 дБ Ступінь захисту: IP55
<i>Стадія 2.</i> Отримання ТДС МК	Реактор Fimatec, Фінляндія	Тип: мобільний, з магнітною мішалкою, донним клапаном та рубашкою Об'єм реактора: 600 л Електроживлення: 220 В / 50 Гц, потужність: 0,75кВт, Ступінь захисту: IP65
<i>Операція 2.1.</i> Приготування суспензії		
<i>Операція 2.2.</i> Розпилювальне сушіння	Розпилювальна сушарка Niro Atomizer FU-11 BAA06, Niro Atomizer (нині частина GEA Group), Данія	Тип розпилення: відцентровий атомайзер Швидкість обертання: 15 000–24 000 об/хв Потужність приводу: 2,2 кВт Температура вхідного повітря: до 250 °C Випарна продуктивність: 10–55 кг/год Система уловлювання продукту: циклон
<i>Операція 2.3.</i> Калібрування	Роторне сито GSF 180, Glatt Ingenieurtechnik GmbH, Німеччина	Умовний діаметр сита: 400 мм Продуктивність: 100–1500 кг/год Число обертів: 0–1800 об/хв Отвори ситових вставок: Ø 1,0; 1,2; 1,5; 2,0 мм (фрикційна вставка Ø 3 мм) Електроживлення: 3ф / 400 В / 50 Гц Потужність: 3,0 кВт Рівень шуму: ≤ 72 дБ Ступінь захисту: IP55

Продовження табл. 5.3

1	2	3
Стадія 3. Фасування пакування та маркування ТДС	Система фасування порошоків SmartFil M1, GEA Group, Німеччина/Данія	Продуктивність: до 120 мішків/год (до 3,0 т/год при фасуванні 25 кг) Точність дозування: 30 г (1 SD, залежно від продукту) Тип дозування: шнековий або вібраційний Тип продукту: сухі, вільноплинні порошки Тип тари: мішки, коробки, барабани Розміри барабанів: Ø 300–400 мм; висота 300–800 мм Матеріал виконання: нержавіюча сталь (Ra ≤ 0,8 мкм) Система наповнення: герметична (sealed filling head) Система аспірації: інтегрована

Масштабування процесу розпилювального сушіння супроводжувалося переходом від двофлюїдного сопла лабораторної установки до відцентрового атомайзера промислової сушарки. Такий перехід є технологічно обґрунтованим для збільшення продуктивності процесу за умови збереження критичних показників якості (CQAs) ТДС МК, що забезпечувалося контролем параметрів процесу та оцінкою відповідності отриманих зразків.

Вибір методу розпилювального сушіння для отримання ТДС МК обґрунтовано результатами експериментальних досліджень, які підтвердили його ефективність з точки зору забезпечення необхідних показників якості та можливості подальшого масштабування. Процес РС забезпечує швидке видалення розчинника з формуванням дрібнодисперсних частинок, що сприяє фіксації аморфного стану та мінімізує ризик рекристалізації. Висока інтенсивність тепло- та масообміну сприяє формуванню частинок з розвиненою питомою поверхнею, що є ключовим фактором підвищення швидкості розчинення.

Використання лабораторної сушарки Mini Spray Dryer B-290 (Büchi, Швейцарія) дозволяє варіювати основні параметри процесу (температуру вхідного та вихідного повітря, швидкість подачі суспензії, витрату сушильного повітря) та цілеспрямовано впливати на CQAs, зокрема ступінь

аморфізації, розмір та морфологію частинок, залишкову вологість і однорідність системи. Контроль зазначених параметрів забезпечує формування частинок у мікрометровому діапазоні з керованим розподілом за розмірами, що є критичним для відтворюваності технологічного процесу та стабільності властивостей ТДС.

Масштабування процесу реалізовано із застосуванням розпилювальної сушарки Niro Atomizer FU-11 ВАА06 (GEA Group, Данія), оснащеної відцентровим атомайзером. Перехід від двофлюїдного сопла до відцентрового розпилення є типовим інженерним рішенням під час переходу до промислового масштабу та забезпечує стабільність процесу зі збільшенням продуктивності. Загальний вигляд розпилювальної сушарки Niro Atomizer FU-11 ВАА06 наведено на рисунку 5.3.



Рисунок 5.3 – Розпилювальна сушарка Niro Atomizer FU-11 ВАА06

Ключові параметри процесу (температура вхідного та вихідного повітря, швидкість подачі матеріалу, витрата повітря), наведені в таблиці 5.4, мають визначальний вплив на властивості ТДС. Таким чином, обране технологічне обладнання забезпечує ефективне масштабування процесу зі збереженням критичних показників якості продукту.

Таблиця 5.4 – Ключові параметри процесу розпилювального сушіння та їх масштабування

Параметр процесу	Лабораторний масштаб (Büchi B-290)	Промисловий масштаб (Niro Atomizer FU-11)	Принцип масштабування	Обґрунтування
Температура вхідного повітря	120–180 °С	150–220 °С	Збереження температурного профілю	Визначає інтенсивність випаровування та формування частинок; впливає на аморфізацію
Температура вихідного повітря	60–90 °С	70–110 °С	Контроль кінцевого вологовмісту продукту	Відображає ефективність сушіння та стабільність ТДС
Швидкість подачі суспензії (продуктивність)	0,15–1,0 кг/год	10–55 кг/год	Масштабування за тепловим балансом	Впливає на висушування, вологу та стабільність процесу
Тип розпилення	Двофлюїдне сопло (пневматичне)	Відцентровий атомайзер (роторний диск)	Зміна механізму диспергування	Забезпечує стабільність процесу при масштабуванні та контроль розміру крапель
Розмір крапель / частинок	1–50 мкм (результат процесу)	10–100 мкм (типово)	Контроль енергії диспергування; гідродинамічні умови	Визначає площу поверхні та швидкість розчинення
Параметри диспергування	Витрата розпилювального газу: 200–800 л/год; тиск 5–8 бар	15 000–25 000 об/хв	Забезпечення енергії диспергування	Визначає розмір і однорідність частинок
Витрата повітря (аспірація)	до 35 м³/год	1 500 – 8 000 м³/год	Масштабування за продуктивністю випаровування	Забезпечує видалення вологи та стабільність процесу
Концентрація твердої фази	Фіксована (згідно рецептури)	Зберігається без змін	Збереження концентрації твердої фази	Визначає в'язкість і стабільність розпилення
Час перебування частинок	1,0–1,5 секунд	5–20 секунд	Збереження короткого часу перебування	Критично для аморфізації та запобігання рекристалізації

Таким чином, визначені параметри процесу та принципи їх масштабування забезпечують відтворюваність процесу розпилювального сушіння під час переходу від лабораторного до промислового рівня. Збереження ключових термодинамічних та гідродинамічних умов процесу дозволяє підтримувати стабільність критичних показників якості ТДС МК, зокрема ступеня аморфізації, розміру та морфології частинок, вологовмісту та характеристик розчинення.

5.4 Критичні технологічні параметри процесу розпилювального сушіння та підходи до їх контролю

За результатами розроблення технології отримання ТДС МК методом розпилювального сушіння проведено ідентифікацію критичних параметрів процесу (CPPs), що мають визначальний вплив на критичні показники якості (CQAs) продукту. Встановлено робочі діапазони параметрів, що забезпечують відтворюваність процесу та стабільність властивостей ТДС.

Оцінку ризиків технологічного процесу здійснено відповідно до принципів ризик-орієнтованого управління якістю (Quality Risk Management, ICH Q9), з урахуванням результатів експериментальних досліджень та аналізу впливу окремих параметрів на CQAs. Результати оцінювання наведено в таблиці 5.7.

На відміну від причинно-наслідкового аналізу (діаграма Ішикави), наведена таблиця відображає результати пріоритизації факторів та ідентифікації критичних параметрів процесу з урахуванням їхнього впливу на CQAs.

Проведений аналіз показав, що найбільш критичними стадіями процесу є приготування суспензії та розпилювальне сушіння, параметри яких (температурні режими, швидкість подачі, гідродинамічні умови диспергування) безпосередньо визначають формування ключових CQAs, зокрема ступеня аморфізації, розміру часток та вологовмісту.

Таблиця 5.7 – Ідентифікація та оцінка ризиків технологічного процесу отримання ТДС МК методом розпилювального сушіння

№	Етап процесу	Критичні параметри CPPs	Потенційний вплив на CQAs	Обґрунтування ризику	Рівень ризику
1	Вхідний контроль сировини	Відповідність специфікації	Фізичний стан, стабільність, розчинення	Невідповідність властивостей сировини впливає на стабільність ТДС	Середній
2	Підготовка сировини	Зважування, розмір часток, однорідність	Однорідність, розмір часток	Визначає відтворюваність складу	Середній
3	Приготування суспензії	Температура, перемішування, в'язкість	Однорідність, розмір часток	Впливає на стабільність суспензії та ефективність розпилення	Високий
4	Розпилювальне сушіння	Температура вхідного та вихідного повітря, швидкість подачі суспензії, витрата повітря	Аморфізація, розмір часток, морфологія, вологовміст	Основний етап формування властивостей ТДС	Високий
5	Калібрування	Сито, швидкість ротора	Розмір часток, однорідність	Формує кінцевий розподіл частинок	Низький / Середній
6	Фасування	Герметичність	Вологовміст, стабільність	Впливає на збереження властивостей	Середній
7	Зберігання	Температура, вологість	Аморфізація, розчинення, вологовміст	Може спричинити рекристалізацію та зміну показників розчинення	Високий

Таким чином, встановлено причинно-наслідковий зв'язок між CPPs та CQAs, що є основою для забезпечення відтворюваності процесу.

Стадія калібрування відіграє важливу роль у формуванні кінцевого гранулометричного складу, тоді як стадії фасування та зберігання визначають стабільність отриманого продукту, зокрема, ризик поглинання вологи та рекристалізації.

Таким чином, ідентифікація критичних параметрів процесу (CPPs) та обґрунтування підходів до їх контролю забезпечують реалізацію принципів Quality by Design і формування науково обґрунтованої стратегії управління

технологічним процесом [182]. Встановлені робочі діапазони параметрів дозволяють гарантувати відтворюваність процесу отримання ТДС МК під час масштабування та забезпечують стабільність критичних показників якості (CQAs), зокрема ступеня аморфізації, розміру та морфології частинок, вологовмісту та характеристик розчинення. Це створює основу для надійного впровадження розробленої технології у промислових умовах.

Висновки до розділу 5

1. На основі ризикоорієнтованого аналізу із застосуванням підходів Quality by Design (QbD), діаграми Ішикави та методу FMEA встановлено, що найбільш критичними стадіями процесу отримання ТДС МК є підготовка сировини, приготування суспензії та розпилювальне сушіння. Для цих стадій ідентифіковано основні ризики, пов'язані з якістю сировини, втратами АФІ, стабільністю ТДС та однорідністю розподілу АФІ; значення RPN для окремих факторів досягало 48, що обґрунтовує необхідність контролю критичних параметрів процесу (CPPs) для забезпечення CQAs.

2. Обґрунтовано технологічну схему отримання ТДС МК методом розпилювального сушіння, яка включає послідовні стадії підготовки сировини, приготування суспензії, розпилювального сушіння, за необхідності – додаткової обробки (калібрування), фасування, пакування та зберігання. Для кожної стадії визначено критичні та контрольовані параметри процесу (CPPs), що забезпечують відтворюваність процесу та стабільність показників якості.

3. Аргументовано вибір технологічного обладнання для лабораторного та промислового рівнів, зокрема застосування розпилювальної сушарки Mini Spray Dryer B-290 на етапі відпрацювання та Niro Atomizer FU-11 ВАА06 при масштабуванні, а також відповідного обладнання для інших стадій технологічного процесу отримання ТДС МК, що забезпечує

можливість масштабування процесу, відтворення критичних параметрів процесу (CPPs) та відповідність критичних показників якості (CQAs).

4. Показано, що основні параметри процесу розпилювального сушіння, зокрема температура вхідного та вихідного повітря, швидкість подачі суспензії, витрата сушильного повітря та параметри диспергування, суттєво впливають на показники якості ТДС, включаючи ступінь аморфізації АФІ, розмір і морфологію частинок, залишкову вологість та швидкість і ступінь розчинення. Встановлені закономірності покладено в основу підходів до масштабування процесу, що базуються на забезпеченні подібності тепломасообмінних і гідродинамічних умов та забезпечують відтворюваність процесу і збереження критичних показників якості (CQAs) при переході до промислового масштабу.

5. Показано, що застосування ризикоорієнтованого підходу до ідентифікації та контролю критичних параметрів процесу (CPPs) і критичних показників якості (CQAs) забезпечує науково обґрунтований підхід до контролю та забезпечення відтворюваності технологічного процесу отримання ТДС МК. Встановлено, що стадія розпилювального сушіння є найбільш критичною для формування властивостей ТДС, тоді як інші стадії процесу характеризуються контрольованим рівнем ризику за умови дотримання встановлених технологічних параметрів.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях: [178, 180, 182].

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено важливе науково-технічне завдання розроблення технології отримання полімерних композиційних матеріалів у формі ТДС мефенамінової кислоти фармацевтичного призначення, які характеризуються покращеною розчинністю та придатні для впровадження у виробничі цикли хіміко-фармацевтичних підприємств.

При цьому отримано такі результати:

1. Вперше проведено комплексне порівняльне дослідження широкого спектра технологічних підходів (вологе гранулювання, спільне подрібнення, електроформування, відцентрове формування волокон, випаровування розчинника та розпилювальне сушіння) до отримання ТДС мефенамінової кислоти та доведено їхній визначальний вплив на структурний стан і біофармацевтичні властивості.

2. Вперше встановлено, що найвище підвищення розчинності мефенамінової кислоти забезпечує метод спільного подрібнення: для систем на основі ГПМЦ та ЦПХ показник зростає у 71,24 раза порівняно з вихідною субстанцією, для ГПЦ та манітолу – у 59,33 раза, тоді як для ПВП із твіном-80 – лише у 4,86 раза.

3. Доведено ефективність аеродинамічних та гідродинамічних технологій: метод відцентрового формування волокон підвищує розчинність АФІ у 38,9 раза (ГПМЦ без ПАР) та у 25,2 раза (ГПЦ з ЦПХ); випаровування розчинника та розпилювальне сушіння – у 13,6 та 13,2 раза відповідно; метод електроформування волокон (ПВП К-25 та К-30) – у 5,10 та 4,58 раза відповідно.

4. Сукупністю методів фізико-хімічного аналізу (DSC, TGA, XRD, FTIR, SEM) доведено аморфізацію мефенамінової кислоти у складі ТДС та встановлено механізм стабілізації аморфного стану на молекулярному рівні шляхом утворення розгалуженої мережі міжмолекулярних водневих зв'язків.

5. Встановлено, що одержані ТДС значною мірою покращують кінетику розчинення *in vitro* у фізіологічному інтервалі рН 4,5–7,8, підвищуючи ступінь вивільнення АФІ у 3,5–12 разів (досягаючи 90–92 % вивільнення за 60–90 хвилин при рН 7,4–7,8). При цьому системи, отримані розпилювальним сушінням, характеризуються найбільш стабільним і лінійним профілем вивільнення.

6. Вирішено проблему незадовільних мікромеритичних властивостей мефенамінової кислоти застосуванням методу вологого гранулювання: ТДС на основі ГПМЦ та манітолу формують гранули розміром 100–400 мкм із відмінною плинністю (індекс Карра 6,00–6,97; коефіцієнт Гауснера 1,064–1,075) та одночасним зростанням розчинності у 9,46 раза.

7. На засадах концепції Quality by Design (QbD) та математичного планування експерименту науково обґрунтовано оптимальний склад ТДС (ГПМЦ і ЦПХ) і вперше розроблено цілісну, придатну для індустріального масштабування технологічну схему промислового виробництва полімерних композиційних матеріалів методом розпилювального сушіння.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sharma, S., Kumar, R., & Borkar, H. (2026). Polymers. *Properties and Applications of Advanced Materials*, 73-94. <https://doi.org/10.1002/9783527854165.ch4>
2. Verma, N. K., Dubey, S., Singh, S., & Sourav. (2024). *History, classification and application of polymers: A review*. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*, 13(6). <https://doi.org/10.36347/sajp.2024.v13i06.005>
3. Kehinde, E., & Ayodeji. (2024). *Review of the impact of polymers on the pharmaceutical industry*. *International Journal of Novel Research and Development*, 9(1). <https://www.ijnrd.org>
4. Kadajji, V. G., & Betageri, G. V. (2011). Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications. *Polymers*, 3(4), 1972-2009. <https://doi.org/10.3390/polym3041972>
5. Bhatt, S., Pathak, A., Grover, P., Bharadwaj, A., Bhatia, D., Tomar, R., & Kaurav, M. (2022). *Different aspects of polymers: A review article*. *Materials Today: Proceedings*, 64(Part 3), 1490–1495. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.04.926>
6. Chorny, O., Fedorenko, V., Yaremenko, V., Ishchenko, O., Guryeva, S. (2025). Development of a chitosan polymer based composite haemostatic agent and a method for evaluation of performance. *Technologies and Engineering*, 26(1), 67–78. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2025.1.6>
7. Mir, K. B., & Khan, N. A. (2017). Solid dispersion: Overview of the technology. *Int J Pharm Sci Res*, 8(6), 2378-87.
8. Cid, A. G., Simonazzi, A., Palma, S. D., & Bermúdez, J. M. (2019). Solid dispersion technology as a strategy to improve the bioavailability of poorly soluble drugs. *Therapeutic delivery*, 10(6), 363–382. <https://doi.org/10.4155/tde-2019-0007>
9. Gureyeva, S., Yaremenko, V., Kovalenko, V., Malyovana, A., Novak, O. (2023). Justification of the development of solid dispersion systems for

improvement of bioavailability of difficultly soluble API. *Interdisciplinary research: Scientific horizons and perspectives: Collection of scientific papers with proceedings of the VI International Scientific and Theoretical Conference* (Vilnius, Republic of Lithuania, October 13, 2023), Vilnius, Republic of Lithuania: International Center of Scientific Research, 79-80. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/25650>

10. Yaremenko, V., Ishchenko, O., Plavan, V. (2023). Solid dispersion systems as the basis of a successful strategy for improving the biopharmaceutical properties of active pharmaceutical ingredients. *Open Readings 2023: 66th International Conference for Students of Physics and Natural Sciences* (Vilnius University, Vilnius), 177. <https://openreadings.eu/wp-content/uploads/2023/abstract-2023.pdf>

11. De Mohac, L. M., Caruana, R., Pavia, F. C., Cavallaro, G., Giammona, G., & Licciardi, M. (2019). Multicomponent solid dispersion as a formulation strategy to improve drug permeation: A case study on the anti-colorectal cancer irinotecan. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 52, 346–354. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.04.040>

12. Patel, K., Shah, S., & Patel, J. (2022). Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, 30(1), 165–189. <https://doi.org/10.1007/s40199-022-00440-0>

13. Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020). A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 10(3), 359–369. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>

14. Bindhani, S., & Mohapatra, S. (2018). Recent approaches of solid dispersion: A new concept toward oral bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(2), 72–78. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i2.23161>

15. Vo, C. L., Park, C., & Lee, B. J. (2013). Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 85(3 Pt B), 799–813. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.09.007>
16. Bindhani, S., & Mohapatra, S. (2018). Recent approaches of solid dispersion: A new concept toward oral bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(2), 72–78. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i2.23161>
17. Okonogi, S., Oguchi, T., Yonemochi, E., Puttipipatkachorn, S., & Yamamoto, K. (1997). *Improved dissolution of ofloxacin via solid dispersion*. *International Journal of Pharmaceutics*, 156(2), 175–180. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00196-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00196-8)
18. Vasconcelos, T., Sarmiento, B., & Costa, P. (2007). Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug discovery today*, 12(23-24), 1068–1075. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.09.005>
19. Bindhani, S., & Mohapatra, S. (2018). *Recent approaches of solid dispersion: A new concept toward oral bioavailability*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(2), 72–78. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i2.23161>
20. Prasad, D., Lande, J., Chauhan, H., & Chauhan, H. (2017). *Ternary amorphous solid dispersions*. *Journal of Developing Drugs*, 6(3), 181. <https://doi.org/10.4172/2329-6631.1000181>
21. Shahi, S. R., Khan, A., Bhalerao, P., & Ade, P. (2017). A review on formulation aspects of solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 4(12), 148–160.
22. Singh, N., & Sarangi, M. K. (2017). Solid dispersion – A novel approach for enhancement of bioavailability of poorly soluble drugs in oral drug

delivery system. *Global Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(2), 1–8. <https://doi.org/10.19080/GJPPS.2017.03.555608>

23. He, Y., & Ho, C. (2015). Amorphous Solid Dispersions: Utilization and Challenges in Drug Discovery and Development. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104(10), 3237–3258. <https://doi.org/10.1002/jps.24541>

24. Zhang, J., Guo, M., Luo, M., & Cai, T. (2023). Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 18(4), 100834. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100834>

25. Lehmkemper, K., Kyeremateng, S. O., Bartels, M., Degenhardt, M., & Sadowski, G. (2018). Physical stability of API/polymer-blend amorphous solid dispersions. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 124, 147–157. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.12.002>

26. Wegiel, L. A., Mauer, L. J., Edgar, K. J., & Taylor, L. S. (2013). Crystallization of amorphous solid dispersions of resveratrol during preparation and storage-Impact of different polymers. *Journal of pharmaceutical sciences*, 102(1), 171–184. <https://doi.org/10.1002/jps.23358>

27. Liu, S., Li, M., Jia, L., Chen, M., Du, S., & Gong, J. (2020). Investigation of drug-polymer miscibility, molecular interaction, and their effects on the physical stabilities and dissolution behaviors of norfloxacin amorphous solid dispersions. *Crystal Growth & Design*, 20(5), 2952-2964.

28. Moseson, D. E., Parker, A. S., Beaudoin, S. P., & Taylor, L. S. (2020). Amorphous solid dispersions containing residual crystallinity: Influence of seed properties and polymer adsorption on dissolution performance. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 146, 105276. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105276>

29. Kapourani, A., Vardaka, E., Katopodis, K., Kachrimanis, K., & Barmplexis, P. (2020). Crystallization tendency of APIs possessing different thermal and glass related properties in amorphous solid dispersions. *International*

journal of pharmaceuticals, 579, 119149.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119149>

30. Lapuk, S. E., Zubaidullina, L. S., Ziganshin, M. A., Mukhametzyanov, T. A., Schick, C., & Gerasimov, A. V. (2019). Kinetic stability of amorphous solid dispersions with high content of the drug: A fast scanning calorimetry investigation. *International journal of pharmaceuticals*, 562, 113–123.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.03.039>

31. Blaabjerg, L. I., Bulduk, B., Lindenberg, E., Löbmann, K., Rades, T., & Grohganz, H. (2019). Influence of Glass Forming Ability on the Physical Stability of Supersaturated Amorphous Solid Dispersions. *Journal of pharmaceutical sciences*, 108(8), 2561–2569.
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.02.028>

32. Rumondor, A. C., Wikström, H., Van Eerdenbrugh, B., & Taylor, L. S. (2011). Understanding the tendency of amorphous solid dispersions to undergo amorphous-amorphous phase separation in the presence of absorbed moisture. *AAPS PharmSciTech*, 12(4), 1209–1219. <https://doi.org/10.1208/s12249-011-9686-y>

33. Li, J., Hubert, M., Pinnamaneni, S., Tao, L., Zhao, J., Sharif, S., Ramakrishnan, R. K., & Nazarenko, S. (2020). Effect of Moisture Sorption on Free Volume and Relaxation of Spray Dried Dispersions: Relation to Drug Recrystallization. *Journal of pharmaceutical sciences*, 109(2), 1050–1058.
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.10.018>

34. Chavan, R. B., Bhargavi, N., Lodagekar, A., & Shastri, N. R. (2017). Near infra red spectroscopy: a tool for solid state characterization. *Drug discovery today*, 22(12), 1835–1843. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.09.002>

35. Vasconcelos, T., Marques, S., das Neves, J., & Sarmento, B. (2016). Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. *Advanced drug delivery reviews*, 100, 85–101.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.012>

36. Яременко, В. В., Іщенко, О. В. (2022). Індустріальні технології отримання твердих дисперсних систем активних фармацевтичних інгредієнтів. *Збірник наукових праць VI Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво»* (м. Шостка, 23–25 листопада 2022 р.), с. 256–260. Суми: Сумський державний університет. <https://essuir.sumdu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/81c29297-b3cd-4ce1-9ab5-1df507578d6f/content>
37. Saboo, S., Mugheirbi, N. A., Zemlyanov, D. Y., Kestur, U. S., & Taylor, L. S. (2019). Congruent release of drug and polymer: A "sweet spot" in the dissolution of amorphous solid dispersions. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 298, 68–82. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.01.039>
38. Alshehri, S., Imam, S. S., Altamimi, M. A., Hussain, A., Shakeel, F., Elzayat, E., Mohsin, K., Ibrahim, M., & Alanazi, F. (2020). Enhanced Dissolution of Luteolin by Solid Dispersion Prepared by Different Methods: Physicochemical Characterization and Antioxidant Activity. *ACS omega*, 5(12), 6461–6471. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04075>
39. Ke, P., Hasegawa, S., Al-Obaidi, H., & Buckton, G. (2012). Investigation of preparation methods on surface/bulk structural relaxation and glass fragility of amorphous solid dispersions. *International journal of pharmaceuticals*, 422(1-2), 170–178. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.10.047>
40. Trasi, N. S., Bhujbal, S. V., Zemlyanov, D. Y., Zhou, Q. T., & Taylor, L. S. (2020). Physical stability and release properties of lumefantrine amorphous solid dispersion granules prepared by a simple solvent evaporation approach. *International journal of pharmaceuticals: X*, 2, 100052. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2020.100052>
41. Федоренко, В. В., Бегдай, А. О., Яременко, В. В., Гой, А. М., Іщенко, О. В., Бессарабов, В. І. (2025). Розроблення та валідація спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту ривароксабану у твердих дисперсних системах. *Вчені записки ТНУ імені В. І.*

Вернадського. *Технічні науки*, 36(75), (5), 241–249.
<https://doi.org/10.32782/2663-5941/2025.5.1/33>

42. Федоренко, В., Бегдай, А., Яременко, В., Чорний, О., Гой, А. (2025). Розробка нефелометричної методики визначення коагуляції плазми крові. *Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки*, 349(2), 585–590. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2025-349-85>

43. Федоренко, В. В., Чорний, О. О., Яременко, В. В., Бегдай, А. О. (2025). Дослідження впливу твердих дисперсних систем ривароксабану на зміну коагуляції плазми крові. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 255. https://www.kyivlvivpharma.com/files/ugd/773994_d8b80299b05440499fd14d8d19c585f8.pdf*

44. Tabbakhian, M., Hasanzadeh, F., Tavakoli, N., & Jamshidian, Z. (2014). Dissolution enhancement of glibenclamide by solid dispersion: solvent evaporation versus a supercritical fluid-based solvent -antisolvent technique. *Research in pharmaceutical sciences*, 9(5), 337–350

45. Novik, O., Lisoviy, V. M., Yaremenko, V. V., Goy, A. M. (2023). Experimental studies on the development of the composition of solid dispersion systems based on polymers and API – mefenamic acid by the solvent evaporation method. *Science and modern pharmaceutical manufacturing: Proceedings of the XI Scientific and Practical Conference with International Participation of the Young Scientists School of JSC "Farmak"*, 76-77.

46. Chaves, L. L., Vieira, A. C., Reis, S., Sarmiento, B., & Ferreira, D. C. (2014). Quality by design: discussing and assessing the solid dispersions

risk. *Current drug delivery, 11*(2), 253–269.
<https://doi.org/10.2174/1567201811666140211110943>

47. Sinha, S., Ali, M., Baboota, S., Ahuja, A., Kumar, A., & Ali, J. (2010). Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir. *AAPS PharmSciTech, 11*(2), 518–527.
<https://doi.org/10.1208/s12249-010-9404-1>

48. Vehring R. (2008). Pharmaceutical particle engineering via spray drying. *Pharmaceutical research, 25*(5), 999–1022.
<https://doi.org/10.1007/s11095-007-9475-1>

49. Ansari, M. T., Karim, S., Ranjha, N. M., Shah, N. H., & Muhammad, S. (2010). Physicochemical characterization of artemether solid dispersions with hydrophilic carriers by freeze dried and melt methods. *Archives of pharmacal research, 33*(6), 901–910. <https://doi.org/10.1007/s12272-010-0613-7>

50. Anupama, K., & Neena, B. (2009). Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets of oxcarbazepine. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 1*(Suppl. 1), 12–23.

51. Nikghalb, L. A., Singh, G., Singh, G., & Kahkeshan, K. F. (2012). Solid dispersion: methods and polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs. *Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2*(10), 170–175.

52. Sharma, A., & Jain, C. P. (2010). Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. *Research in pharmaceutical sciences, 5*(1), 49–56.

53. Patel, B. B., Patel, J. K., Chakraborty, S., & Shukla, D. (2015). Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society, 23*(4), 352–365.
<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.12.013>

54. Kovalenko, V., Yaremenko, V. V., Gureyeva, S. M. (2023). Experimental studies on the development of the composition of solid dispersion systems based on polymers and API – mefenamic acid by the spray drying method.

Science and modern pharmaceutical manufacturing: Proceedings of the XI Scientific and Practical Conference with International Participation of the Young Scientists School of JSC "Farmak", 70–71.

55. Mahlin, D., & Bergström, C. A. (2013). Early drug development predictions of glass-forming ability and physical stability of drugs. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 49(2), 323–332. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.03.016>

56. Ashwani, Garg, R., Rao, G. B. S., & Gugulothu, D. (2025). Freeze Drying of Pharmaceutical Products for Injectable and Oral Use. In *Freeze-drying Technology in Pharmaceutical and Biomedical Product Development: Impact, Progress and Challenges of Lyophilization* (pp. 181-202). Singapore: Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-95-0221-9_8

57. Федоренко, В. В., Гой, А. М., Яременко, В. В., Кузьміна, Г. І. (2024). Полімерні композиційні матеріали в технології парентеральних лікарських засобів. *Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії* (м. Ужгород, 16–20 вересня 2024 р.), Ужгород: Ужгородський національний університет, 3-56 (237). https://drive.google.com/file/d/1kMXxNvgRmm7_b4vLvhpipPH87SqAVEZ/view

58. Almeida, H., Teixeira, N., Sarmiento, B., & Vasconcelos, T. (2024). Freeze-drying cycle optimization of an amorphous solid dispersion of resveratrol. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 200, 106855. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106855>

59. Boateng, J. S., Auffret, A. D., Matthews, K. H., Humphrey, M. J., Stevens, H. N., & Eccleston, G. M. (2010). Characterisation of freeze-dried wafers and solvent evaporated films as potential drug delivery systems to mucosal surfaces. *International journal of pharmaceutics*, 389(1-2), 24-31.

60. Vasconcelos, T., Sarmiento, B., & Costa, P. (2007). Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug discovery today*, 12(23-24), 1068-1075
61. Kapourani, A., Palamidi, A., Kontogiannopoulos, K. N., Bikiaris, N. D., & Barmplexis, P. (2021). Drug Amorphous Solid Dispersions Based on Poly(vinyl Alcohol): Evaluating the Effect of Poly(propylene Succinate) as Plasticizer. *Polymers*, 13(17), 2922. <https://doi.org/10.3390/polym13172922>
62. Karolewicz, B., Górnjak, A., Probst, S., Owczarek, A., Pluta, J., & Zurawska-Płaksej, E. (2012). Solid dispersions in pharmaceutical technology. Part I. Classification and methods to obtain solid dispersions. *Polimery w medycynie*, 42(1), 17–27.
63. Baghel, S., Cathcart, H., & O'Reilly, N. J. (2016). Effect of cooling technique on physicochemical properties of ternary solid dispersion of manidipine hydrochloride prepared by melting method. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(1), 193–194. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.11.040>
64. Чорний, О. О., Федоренко, В. В., Яременко, В. В. (2025). Сучасні аспекти розробки аморфних твердих дисперсій та інноваційних систем доставки лікарських засобів на основі технології екструзії гарячого розплаву. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 258.* https://www.kyivlvivpharma.com/_files/ugd/773994_d8b80299b05440499fd14d8d19c585f8.pdf
65. Ma, X., Huang, S., Lowinger, M. B., Liu, X., Lu, X., Su, Y., & Williams III, R. O. (2019). Influence of mechanical and thermal energy on nifedipine amorphous solid dispersions prepared by hot melt extrusion: Preparation

and physical stability. *International journal of pharmaceutics*, 561, 324-334.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.03.014>

66. Ellenberger, D. J., Miller, D. A., & Williams III, R. O. (2018). Expanding the application and formulation space of amorphous solid dispersions with KinetiSol®: a review. *Aaps Pharmscitech*, 19(5), 1933-1956

67. DiNunzio, J. C., Brough, C., Hughey, J. R., Miller, D. A., Williams III, R. O., & McGinity, J. W. (2010). Fusion production of solid dispersions containing a heat-sensitive active ingredient by hot melt extrusion and Kinetisol® dispersing. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 74(2), 340-351.

68. Miller, D. A., & Keen, J. M. (2014). KinetiSol®-based amorphous solid dispersions. In *Amorphous solid dispersions: theory and practice* (pp. 567-577). New York, NY: Springer New York

69. Tan, D. K., Davis Jr, D. A., Miller, D. A., Williams III, R. O., & Nokhodchi, A. (2020). Innovations in thermal processing: hot-melt extrusion and KinetiSol® dispersing. *Aaps Pharmscitech*, 21(8), 312

70. Tambe, S., Jain, D., Meruva, S. K., Rongala, G., Juluri, A., Nihalani, G., ... & Bolla, P. K. (2022). Recent advances in amorphous solid dispersions: preformulation, formulation strategies, technological advancements and characterization. *Pharmaceutics*, 14(10), 2203.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102203>

71. Liu, Y., Hao, M., Chen, Z., Liu, L., Liu, Y., Yang, W., & Ramakrishna, S. (2020). A review on recent advances in application of electrospun nanofiber materials as biosensors. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 13, 174-189.

72. Kesici Güler, H., & Cengiz Callioglu, F. (2023). A new composite nanofibrous biomaterial development for drug delivery applications. *Express Polymer Letters*, 17(5), 487-501.

73. GerGely, A., KánTor, J., BiTAy, E., & Biró, D. (2019). Electrospinning of polymer fibres using recycled PET. *Acta Mater. Transylvanica*, 2(1), 19-26.
74. Reneker, D. H., & Yarin, A. L. (2008). Electrospinning jets and polymer nanofibers. *Polymer*, 49(10), 2387-2425.
75. Bhardwaj, N., & Kundu, S. C. (2010). Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology advances*, 28(3), 325-347.
76. Khan, W. S., Asmatulu, R., Ceylan, M. U. H. A. M. M. E. T., & Jabbarnia, A. (2013). Recent progress on conventional and non-conventional electrospinning processes. *Fibers and Polymers*, 14(8), 1235-1247.
77. Wu, C. M., & Chou, M. H. (2020). Acoustic-electric conversion and piezoelectric properties of electrospun polyvinylidene fluoride/silver nanofibrous membranes. *Express Polymer Letters*, 14(2)
78. Guarino, V., Iannotti, V., Ausanio, G., Ambrosio, L., & Lanotte, L. (2019). Elastomagnetic nanofiber wires by magnetic field assisted electrospinning. *Express Polymer Letters*, 13(5), 419-428
79. Vass, P., Szabó, E., Domokos, A., Hirsch, E., Galata, D., Farkas, B., ... & Nagy, Z. K. (2020). Scale-up of electrospinning technology: Applications in the pharmaceutical industry. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 12(4), e1611
80. Kim, G., Cho, Y. S., & Kim, W. D. (2006). Stability analysis for multi-jets electrospinning process modified with a cylindrical electrode. *European polymer journal*, 42(9), 2031-2038.
81. Theron, S. A., Yarin, A. L., Zussman, E., & Kroll, E. (2005). Multiple jets in electrospinning: experiment and modeling. *Polymer*, 46(9), 2889-2899
82. Liu, Z., Zhao, J., Zhou, L., Xu, Z., Xing, J., & Feng, Q. (2019). Recent Progress of the needleless Electrospinning for high throughput of nanofibers. *Recent Patents on Nanotechnology*, 13(3), 164-170

83. Wang, X., Niu, H., Lin, T., & Wang, X. (2009). Needleless electrospinning of nanofibers with a conical wire coil. *Polymer Engineering & Science*, 49(8), 1582-1586

84. Li, J., Gao, F., Liu, L. Q., & Zhang, Z. (2013). Needleless electrospun nanofibers used for filtration of small particles. *Express Polymer Letters*, 7(8).

85. Molnar, K., & Nagy, Z. K. (2016). Corona-electrospinning: Needleless method for high-throughput continuous nanofiber production. *European Polymer Journal*, 74, 279-286.

86. Yu, D. G., Li, J. J., Williams, G. R., & Zhao, M. (2018). Electrospun amorphous solid dispersions of poorly water-soluble drugs: A review. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 292, 91–110. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.08.016>

87. Atıcı, B., Ünlü, C. H., & Yanilmaz, M. (2022). A review on centrifugally spun fibers and their applications. *Polymer reviews*, 62(1), 1-64.

88. Харченко А., Лісовий В., Бессарабов В., Кузьміна Г., Гой А., Яременко В., Ковалевська О. (2022). Відцентрове формування полімерних волокон для потенційного використання у якості носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.)*. – Тернопіль:ТНМУ, 2022. С. 74. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23255>

89. Bitay, E., Gergely, A. L., & Szabó, Z. I. (2023). Optimization and Production of Aceclofenac-Loaded Microfiber Solid Dispersion by Centrifugal Spinning. *Pharmaceutics*, 15(9), 2256. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092256>

90. Rogalski, J. J., Bastiaansen, C. W., & Peijs, T. (2017). Rotary jet spinning review—a potential high yield future for polymer nanofibers. *Nanocomposites*, 3(4), 97-121

91. Doan, H. N., Nguyen, D. K., Vo, P. P., Hayashi, K., Kinashi, K., Sakai, W., ... & Huynh, D. P. (2019). Facile and scalable fabrication of porous polystyrene fibers for oil removal by centrifugal spinning. *ACS omega*, 4(14), 15992-16000
92. Kántor, J., Gergely, A. L., Farnos, R. L., & Hodgyai, N. (2022, November). Poly (Styrene-*b*-Isobutylene-*b*-Styrene) Triblock Copolymer Fiber Generation with Centrifugal Spinning, and Its Potential Application in Oil Collection. In *2022 IEEE 22nd International Symposium on Computational Intelligence and Informatics and 8th IEEE International Conference on Recent Achievements in Mechatronics, Automation, Computer Science and Robotics (CINTI-MACRo)* (pp. 000077-000082). IEEE.
93. Jones, W., & Eddleston, M. D. (2014). Introductory lecture: Mechanochemistry, a versatile synthesis strategy for new materials. *Faraday discussions*, 170, 9–34. <https://doi.org/10.1039/c4fd00162a>
94. Colombo, I., Grassi, G., & Grassi, M. (2009). Drug mechanochemical activation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 98(11), 3961–3986. <https://doi.org/10.1002/jps.21733>
95. Щиковський, О. Е., Яременко, В. В. (2017). Технологічні методи модифікації лікарських субстанцій, що сприяють підвищенню якості та ефективності процесу виробництва готових лікарських форм (огляд літератури). *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво: матеріали V науково-практичної конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак»* (м. Київ, 19 жовтня 2017 р.), 9-10.
96. Hernández, J. G., & Bolm, C. (2017). Altering Product Selectivity by Mechanochemistry. *The Journal of organic chemistry*, 82(8), 4007–4019. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02887>
97. Friščić T. (2012). Supramolecular concepts and new techniques in mechanochemistry: cocrystals, cages, rotaxanes, open metal-organic frameworks. *Chemical Society reviews*, 41(9), 3493–3510. <https://doi.org/10.1039/c2cs15332g>

98. Bikiaris D. N. (2011). Solid dispersions, part I: recent evolutions and future opportunities in manufacturing methods for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs. *Expert opinion on drug delivery*, 8(11), 1501–1519. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.618181>

99. Friscic, T., & Jones, W. (2009). Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding. *Crystal Growth and Design*, 9(3), 1621-1637

100. Mennini, N., Bragagni, M., Maestrelli, F., & Mura, P. (2014). Physico-chemical characterization in solution and in the solid state of clonazepam complexes with native and chemically-modified cyclodextrins. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 89, 142–149. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.11.009>

101. Maestrelli, F., Cecchi, M., Cirri, M., Capasso, G., Mennini, N., & Mura, P. (2009). Comparative study of oxaprozin complexation with natural and chemically-modified cyclodextrins in solution and in the solid state. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 63(1), 17-25.

102. Bettinetti, G., Mura, P., Faucci, M. T., Sorrenti, M., & Setti, M. (2002). Interaction of naproxen with noncrystalline acetyl β - and acetyl γ -cyclodextrins in the solid and liquid state. *European journal of pharmaceutical sciences*, 15(1), 21-29.

103. Maestrelli, F., Cirri, M., Mennini, N., Zerrouk, N., & Mura, P. (2011). Improvement of oxaprozin solubility and permeability by the combined use of cyclodextrin, chitosan, and bile components. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 78(3), 385–393. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.03.012>

104. DrugBank. (2026). *Mefenamic acid (DB00784)*. DrugBank Online. <http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB0078>

105. National Center for Biotechnology Information (2026). PubChem Compound Summary for CID 4044, Mefenamic Acid. Retrieved February 3, 2026 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mefenamic-Acid>
106. Jarrar, Q. B., Ahmad, Z., Kadir, A. A., Zakaria, Z. A., & Hakim, M. N. (2017). Liposome encapsulation: A promising approach to enhanced and safe mefenamic acid therapy. *Int. Res. J. Educ. Sci*, 1, 32-9.
107. Farkouh, A., Hemetsberger, M., Noe, C. R., & Baumgärtel, C. (2022). Interpreting the Benefit and Risk Data in Between-Drug Comparisons: Illustration of the Challenges Using the Example of Mefenamic Acid versus Ibuprofen. *Pharmaceutics*, 14(10), 2240. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102240>
108. Bruno, A., Tacconelli, S., & Patrignani, P. (2014). Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and perspectives. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 114(1), 56–63. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12117>
109. Bateman, D. N., & Kennedy, J. G. (1995). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and elderly patients. *BMJ (Clinical research ed.)*, 310(6983), 817–818. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6983.817>
110. Rajat, S., Kumar, M. M., Kumar, P. A., Abhishek, S., & Krishna, K. (2019). An insight of non-steroidal anti-inflammatory drug mefenamic acid: A review. *GSC Biol Pharm Sci*, 7(2), 52-9.
111. Liu, J., Cao, F., Zhang, C., & Ping, Q. (2013). Use of polymer combinations in the preparation of solid dispersions of a thermally unstable drug by hot-melt extrusion. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 3(4), 263-272.
112. Nica, M. A., Anuța, V., Nicolae, C. A., Popa, L., Ghica, M. V., Cocoș, F. I., & Dinu-Pîrvu, C. E. (2024). Exploring Deep Eutectic Solvents as Pharmaceutical Excipients: Enhancing the Solubility of Ibuprofen and Mefenamic Acid. *Pharmaceutics (Basel, Switzerland)*, 17(10), 1316. <https://doi.org/10.3390/ph17101316>
113. Mohandoss, S., Velu, K. S., Ahmad, N., Srinivasan, R., Roy, P., & Somu, P. (2025). Polymer-free β -cyclodextrins and mefenamic acid inclusion

complex nanofibers for enhanced drug solubility and biomedical applications. *Scientific reports*, 15(1), 30218. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-15651-z>

114. Alshehri, S. M., Park, J. B., Alsulays, B. B., Tiwari, R. V., Almutairy, B., Alshetaili, A. S., Morott, J., Shah, S., Kulkarni, V., Majumdar, S., Martin, S. T., Mishra, S., Wang, L., & Repka, M. A. (2015). Mefenamic acid taste-masked oral disintegrating tablets with enhanced solubility via molecular interaction produced by hot melt extrusion technology. *Journal of drug delivery science and technology*, 27, 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.03.003>

115. Domańska, U., Pelczarska, A., & Pobudkowska, A. (2011). Effect of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin on solubility of sparingly soluble drug derivatives of anthranilic acid. *International journal of molecular sciences*, 12(4), 2383–2394. <https://doi.org/10.3390/ijms12042383>

116. Sid, D., Baitiche, M., Elbahri, Z., Djerboua, F., Boutahala, M., Bouaziz, Z., & Le Borgne, M. (2021). Solubility enhancement of mefenamic acid by inclusion complex with β -cyclodextrin: *in silico* modelling, formulation, characterisation, and *in vitro* studies. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 36(1), 605–617. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1869225>

117. Alshehri, S., Shakeel, F., Ibrahim, M., Elzayat, E., Altamimi, M., Shazly, G., Mohsin, K., Alkholief, M., Alsulays, B., Alshetaili, A., Alshahrani, A., Almalki, B., & Alanazi, F. (2017). Influence of the microwave technology on solid dispersions of mefenamic acid and flufenamic acid. *PloS one*, 12(7), e0182011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182011>

118. Rao, K. R., Nagabhushanam, M. V., & Chowdary, K. P. (2011). In vitro Dissolution Studies on Solid Dispersions of Mefenamic Acid. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 73(2), 243–247. <https://doi.org/10.4103/0250-474x.91575>

119. Alshehri, S. M., Tiwari, R. V., Alsulays, B. B., Ashour, E. A., Alshetaili, A. S., Almutairy, B., Park, J. B., Morott, J., Sandhu, B., Majumdar, S., & Repka, M. A. (2017). Investigation of the combined effect of MgO and PEG on

the release profile of mefenamic acid prepared via hot-melt extrusion techniques. *Pharmaceutical development and technology*, 22(6), 740–753.

<https://doi.org/10.3109/10837450.2016.1138129>

120. Bessarabov, V., Lisovyi, V., Lyzhniuk, V., Kostiuk, V., Smishko, R., Yaremenko, V., Goy, A., Derkach, T., Kuzmina, G., Gureyeva, S. (2025). Development and characterisation of polymeric solid dispersed systems of hesperidin, obtained by centrifugal fibre formation. *Heliyon*, 11(4), e42702.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>

121. Лісовий, В. М., Лижнюк, В. В., Костюк, В. Г., Пащенко, І. О., Смішко, Р. О., Гой, А. М., Повшедна, І. О., Іщенко, О. В., Яременко, В. В., Бессарабов, В. І. (2023). Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами.

Технології та інжиніринг, 3(14), 26–35. [https://doi.org/10.30857/2786-](https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3)

[5371.2023.3.3](https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3)

122. Яременко В. В., Гой А. М. (2024). Підвищення розчинення мефенамінової кислоти шляхом одержання полімерного композиційного матеріалу у вигляді твердих дисперсних систем. *Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки*, 337(3), 81–90.

<https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-337-3-11>

123. Yaremenko, V., Fedorenko, V., Gureeva, S., Ishchenko, O., Plavan, V., Bessarabov, V. (2024). Dissolution enhancement of mefenamic acid using solid dispersions obtained by wet granulation technique. Open Readings 2024: 67th International Conference for Students of Physics and Natural Sciences (Vilnius University, Vilnius), 206.

https://openreadings.eu/wpcontent/uploads/2024/05/2024_abstract_book.pdf

124. Яременко, В., Чорний, О., Федоренко, В., Гой, А., Гурєєва, С., & Лісовий, В. (2025). Покращення розчинення малорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів протизапальної дії методом спільного подрібнення з полімерними носіями. *Вчені записки ТНУ імені В. І.*

Вернадського. *Технічні науки*, 36(75), (4), 260–271.

<https://doi.org/10.32782/2663-5941/2025.5.1/34>

125. European Directorate for the Quality of Medicines, et al. (2012). 2.9.3 *Dissolution test for solid dosage forms. European Pharmacopoeia*. 8. 288-295

126. *European Pharmacopoeia 9.0 Volume 1*. (2018). Strasbourg: Council of Europe.

127. Яременко, В. В., Гурєєва, С. М., Іщенко, О. В., Гой, А. М. (2023). Отримання твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти методами вологого гранулювання. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets*. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 151–152. Tallinn: Nordic Sci Publisher. https://www.kyivlvivpharma.com/files/ugd/773994_f550fa3336a9f4832b3b73b4189352662.pdf

128. Pang, Y., Buanz, A., Telford, R., Magdysyuk, O. V., Gaisford, S., & Williams, G. R. (2019). A simultaneous X-ray diffraction–differential scanning calorimetry study into the phase transitions of mefenamic acid. *Applied Crystallography*, 52(6), 1264-1270.

129. Haridass, R., Sabu, A., Augustin, N., Annamalai, P. K., & Brahmadesam Thoopul Srinivasa Raghava, R. (2023). Effect of Polyvinylpyrrolidone on the Structure Development, Electrical, Thermal, and Wetting Properties of Polyvinylidene Fluoride-Expanded Graphite Nanocomposites. *ACS omega*, 9(1), 178–195. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c03083>

130. de Aquino, D. A., Oliveira, A. S., Amorim, M. V., Gomes, A. P. B., Veríssimo, L. M., & Ferrari, M. (2023). Thermal behavior of cetylpyridinium hydrochloride and its association with sugar alcohols and flavoring agents: a preformulation study: DAO de Aquino et al. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 148(18), 9477-9488.

131. Talik, P., & Hubicka, U. (2018). The DSC approach to study non-freezing water contents of hydrated hydroxypropylcellulose (HPC) A study over effects of viscosity and drug addition. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 132(1), 445-451.

132. Talik, P., & Hubicka, U. (2021). A study of the drying behaviour of various types of hydrated hydroxypropyl cellulose (HPC) and their mixtures with drugs of different solubility using DSC: P. Talik, U. Hubicka. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 143(1), 247-254.

133. Akinosho, H., Hawkins, S., & Wicker, L. (2013). Hydroxypropyl methylcellulose substituent analysis and rheological properties. *Carbohydrate polymers*, 98(1), 276-281

134. Kollamaram, G., & Williams, G. (2021). The effect of the composition of polysorbate 80 grades on their physicochemical properties. *Journal of Excipients and Food Chemicals*, 12(3), 32-40.

135. Mudalip, S. K. A., Bakar, M. R. A., Adam, F., & Jamal, P. (2013). Structures and hydrogen bonding recognition of mefenamic acid form I crystals in mefenamic acid/ethanol solution. *Int. J. Chem. Eng. Appl*, 4(3), 124-128.

136. Zaltariov, M. F., Filip, D., Macocinschi, D., & Spiridon, I. (2020). Hydroxypropyl cellulose/polyurethane blends. The behavior after accelerated ageing. A FTIR study. *Cellul. Chem. Technol*, 54(9-10), 903-914.

137. Prabu, D., Majdalawieh, A. F., Abu-Yousef, I. A., Inbasekaran, K., Balasubramaniam, T., Nallaperumal, N., & Gunasekar, C. J. (2016). Preparation and characterization of gatifloxacin-loaded sodium alginate hydrogel membranes supplemented with hydroxypropyl methylcellulose and hydroxypropyl cellulose polymers for wound dressing. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 6(2), 86.

138. Kestur, U. S., & Taylor, L. S. (2010). Role of polymer chemistry in influencing crystal growth rates from amorphous felodipine. *CrystEngComm*, 12(8), 2390-2397.

139. Яременко, В. В., Іщенко, О. В. (2022). Комерціалізовані тверді дисперсні системи як основа успішної стратегії покращення біофармацевтичних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво: збірник матеріалів X науково-практичної конференції з міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак»* (м. Київ, 27–28 жовтня 2022 р.), 81–83.

140. Kulkarni, P., Dixit, M., Ashwini, K. G., & Kulkarni, P. K. (2010). Preparation and characterization of spray dried microparticle and spray chilled particle of mefenamic acid by spray drying method. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 5, 28-33.

141. Pudipeddi, M., & Serajuddin, A. T. M. (2005). Trends in solubility of polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94(5), 929–939. <https://doi.org/10.1002/jps.20302>

142. Al-Obaidi, H., & Buckton, G. (2009). Evaluation of griseofulvin binary and ternary solid dispersions with HPMCAS. *AAPS PharmSciTech*, 10(4), 1172–1177. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9319-x>

143. Chavero, E., Kurowska, A., & Lewis, S. A. (2023). Development of mefenamic acid–Soluplus[®] amorphous dispersions via hot melt extrusion and in silico prediction of oral absorption. *Acta Pharmaceutica Scientia*, 61(1), 1–16. <https://doi.org/10.23893/1307-2080.APS6101>

144. LaFontaine, J. S., Prasad, L. K., Brough, C., Miller, D. A., McGinity, J. W., & Williams, R. O., III. (2016). Thermal processing of PVP- and HPMC-based amorphous solid dispersions. *AAPS PharmSciTech*, 17(1), 120–132. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0417-7>

145. de Aquino, D. A., Oliveira, A. S., Amorim, M. V., Gomes, A. P. B., Veríssimo, L. M., & Ferrari, M. (2023). Thermal behavior of cetylpyridinium hydrochloride and its association with sugar alcohols and flavoring agents: A preformulation study. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 148(18), 9477–9488. <https://doi.org/10.1007/s10973-023-12320-z>

146. Яременко, В. В., Іщенко, О. В. (2022). Комерціалізовані тверді дисперсні системи як основа успішної стратегії покращення біофармацевтичних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво: збірник матеріалів X науково-практичної конференції з міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак»* (м. Київ, 27–28 жовтня 2022 р.), 81–83.

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

148. Яременко, В. В., Федоренко, В. В., Панишева, О. В. (2023). Використання методів QbD при розробці складу і технології твердих дисперсних систем. *Запорізький фармацевтичний форум – 2023: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю* (м. Запоріжжя, 23–24 листопада 2023 р.), 156. https://mphu.edu.ua/upload/intext/conf/23_6.pdf

149. Ляпунов, М., Безугла, О., Підпружников, Ю., та ін. (2012). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Київ: МОЗ України, с. 19–56.

150. International Council for Harmonisation. ICH Q8: Pharmaceutical development. URL: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/pharmaceutical-development.html>

151. International Council for Harmonisation. (2023). ICH Q9(R1): Quality risk management. URL: <https://ich.org/news/ich-q9r1-guideline-reaches-step-4-ich-process>

152. Pharmaceutical Technology. (2017). QbD: Improving pharmaceutical development and manufacturing workflows to deliver better patient outcomes.

URL: <http://www.pharmtech.com/qbd-improving-pharmaceutical-development-and-manufacturing-workflows-deliver-better-patient-outcomes>

153. Chaves, L., Vieira, A. C. C., Reis, S., Sarmiento, B., & Ferreira, D. (2014). Quality by design: Discussing and assessing the solid dispersions risk. *Current Drug Delivery*, 11(2), 253–269. <https://doi.org/10.2174/1567201811666140211110943>

154. Pramod, K., Tahir, M. A., Charoo, N. A., Ansari, S. H., & Ali, J. (2016). Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 6(3), 129–138. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.187350>

155. Khan, A., Naquvi, K. J., Haider, M. F., & Khan, M. A. (2024). Quality by design: Newer technique for pharmaceutical product development. *Intelligent Pharmacy*, 2(1), 122–129. <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2023.10.004>

156. Zagalo, D. M., Silva, B. M., Silva, C., Simões, S., & Sousa, J. J. (2022). A quality by design (QbD) approach in pharmaceutical development of lipid-based nanosystems: A systematic review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 70, 103207. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103207>

157. Waghule, T., Dabholkar, N., Gorantla, S., Rapalli, V. K., Saha, R. N., & Singhvi, G. (2021). Quality by design (QbD) in the formulation and optimization of liquid crystalline nanoparticles (LCNPs): A risk-based industrial approach. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111940. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111940>

158. Mohseni-Motlagh, S. F., Dolatabadi, R., Baniassadi, M., & Baghani, M. (2023). Application of the quality by design concept (QbD) in the development of hydrogel-based drug delivery systems. *Polymers*, 15(22), 4407. <https://doi.org/10.3390/polym15224407>

159. Sangshetti, J. N., Deshpande, M., Zaheer, Z., Shinde, D. B., & Arote, R. (2017). Quality by design approach: Regulatory need. *Arabian Journal of Chemistry*, 10(Suppl. 1), S3412–S3425. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.025>

160. Chudiwal, S. S., & Dehghan, M. H. G. (2018). Quality by design (QbD) approach for design and development of drug–device combination products: A case study on flunisolide nasal spray. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23(10), 1077–1087. <https://doi.org/10.1080/10837450.2016.1236130>

161. Aksu, B., Paradkar, A., de Matas, M., Özer, Ö., Güneri, T., & York, P. (2013). A quality by design approach using artificial intelligence techniques to control the critical quality attributes of ramipril tablets manufactured by wet granulation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(1), 236–245. <https://doi.org/10.3109/10837450.2012.705294>

162. Simão, J., Chaudhary, S. A., & Ribeiro, A. J. (2023). Implementation of quality by design (QbD) for development of bilayer tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 184, 106412. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106412>

163. Djuris, J., Ibric, S., & Đurić, Z. (2024). Quality by design in pharmaceutical development. In *Computer-aided applications in pharmaceutical technology* (pp. 1–21). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18655-4.00003-0>

164. Яременко, В. В., Федоренко, В. В., Чорний, О. О., Гурєва, С. М. (2025). Сучасні підходи до оцінювання та прогнозування біофармацевтичної поведінки аморфних твердих дисперсій з діючими речовинами БСК II у контексті настанов ІСН М13А та проєкту ІСН М13В. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 262.* https://www.kyivlvivpharma.com/_files/ugd/773994_d8b80299b05440499fd14d8d19c585f8.pdf

165. Федоренко, В. В., Яременко, В. В., Кузьміна, Г. І., Гурєєва, С. М. (2024). Ризико-орієнтований підхід до створення твердих дисперсних систем. *Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024): збірник тез доповідей VII Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених* (м. Вінниця, 19–21 березня 2024 р.), с. 141. Вінниця: Донецький національний університет імені Василя Стуса. <https://jhps.donnu.edu.ua/article/view/15639>

166. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&sklad=%EC%E5%F2%F4%EE%F0%EC%B3%ED> (Дата звернення: 01.05.2025).

167. Malyovana, A., Yaremenko, V., Gureyeva, S. (2023). The method of obtaining solid dispersed systems from API – mefenamic acid. *Science and modern pharmaceutical manufacturing: Proceedings of the XI Scientific and Practical Conference with International Participation of the Young Scientists School of JSC “Farmak”*, 74–75.

168. International Council for Harmonisation. (2007). ICH Q10: Pharmaceutical quality system.

169. Грошовий, Т. А., Марценюк, В. П., Кучеренко, Л. І., та ін. (2008). Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. Тернопіль: Укрмедкнига, 368 с

170. Федоренко, В. В., Яременко, В. В., Кузьміна, Г. І., Гурєєва, С. М. (2024). Молекулярне моделювання при розробці складу аморфних твердих дисперсних систем. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали X науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті д-ра фармацевтичних наук, професора Т. А. Грошового* (м. Тернопіль, 17–18 жовтня 2024 р.). Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет, 88–89. https://test.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/29888/1/1_Sun_abstr_%D0%9D%D0%A2%D0%9F%202024.pdf

171. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&sklad=%EC%E5%F2%F4%EE%F0%EC%B3%ED> (Дата звернення: 01.05.2025).

172. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». (2008). Державна Фармакопея України (1-ше вид., доп. 2). Харків, 620 с.

173. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». (2014). Державна Фармакопея України (2-ге вид., т. 2). Харків, 724 с.

174. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». (2015). Державна Фармакопея України (2-ге вид., т. 1). Харків, 1128 с.

175. European Directorate for the Quality of Medicines. (2013). European Pharmacopoeia (8th ed.). Strasbourg: Council of Europe, 3655 p.

176. Ляпунов, М., Георгіївський, В., Безугла, О., та ін. (2004). Настанова 42-3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. Київ: МОЗ України, 16 с.

177. Zgonnik, T., Lisoviy, V., Yaremenko, V. (2024). Experimental research on the technological aspects of improving bioavailability mefenamic acid in solid dispersed systems. *Science, innovations and quality in modern pharmaceutical manufacturing: Proceedings of the XII Scientific and Practical Conference with International Participation of the Young Scientists School of JSC "Farmak"*, 73–74.

178. Панишева, О., Федоренко, В., Яременко, В., Чорний, О., Гурєєва, С. (2025). Ризикоорієнтована стратегія розробки складу та технології твердих дисперсних систем. *Вісник Херсонського національного технічного університету. Технічні науки*, (92), 164–177. <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2025.1.1.21>

179. Грошовий, Т. А., Марценюк, В. П., Кучеренко, Л. І., та ін. (2008). Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармацевції. Тернопіль: Укрмедкнига, 368 с.

180. Яременко, В. В., Іщенко, О. В. (2022). Комерціалізовані тверді дисперсні системи як основа успішної стратегії покращення біофармацевтичних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво: збірник матеріалів X науково-практичної конференції з міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак»* (м. Київ, 27–28 жовтня 2022 р.), 81–83.

181. European Commission. Good manufacturing practices – Major developments. URL: http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developments/index_en.htm

182. Яременко, В. В., Щиковський, О. Е., Антоненко, П. М. (2018). Огляд сучасних тенденцій та можливостей впровадження технологій РАТ (Process Analytical Technology) для виробництва твердих лікарських форм ПАТ «Фармак». *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво: матеріали VI науково-практичної конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак»* (м. Київ, 1 листопада 2018 р.), 7–8.

ДОДАТОК А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Bessarabov, V., Lisovyi, V., Lyzhniuk, V., Kostiuk, V., Smishko, R., **Yaremenko, V.**, Goy, A., Derkach, T., Kuzmina, G., Gureyeva, S. (2025). Development and characterisation of polymeric solid dispersed systems of hesperidin, obtained by centrifugal fibre formation. *Heliyon*, 11(4), e42702. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42702>
2. **Яременко, В.**, Чорний, О., Федоренко, В., Гой, А., Гуреєва, С., Лісовий, В. (2025). Покращення розчинення малорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів протизапальної дії методом спільного подрібнення з полімерними носіями. *Вчені записки ТНУ імені В. І. Вернадського. Технічні науки*, 36(75), (4), 260–271. <https://doi.org/10.32782/2663-5941/2025.4.1/34>
3. **Яременко В. В.**, Гой А. М. (2024). Підвищення розчинення мекеннамінової кислоти шляхом одержання полімерного композиційного матеріалу у вигляді твердих дисперсних систем. *Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки*, 337(3), 81–90. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-337-3-11>
4. Панишева, О., Федоренко, В., **Яременко, В.**, Чорний, О., Гуреєва, С. (2025). Ризикоорієнтована стратегія розробки складу та технології твердих дисперсних систем. *Вісник Херсонського національного технічного університету. Технічні науки*, (92), 164–177. <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2025.1.1.21>
5. Лісовий, В. М., Лижнюк, В. В., Костюк, В. Г., Пащенко, І. О., Смішко, Р. О., Гой, А. М., Повshedна, І. О., Іщенко, О. В., **Яременко, В. В.**, Бессарабов, В. І. (2023). Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами. *Технології та інжиніринг*, 3(14), 26–35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>

6. Chorny, O., Fedorenko, V., **Yaremenko, V.**, Ishchenko, O., Guryeva, S. (2025). Development of a chitosan polymer based composite haemostatic agent and a method for evaluation of performance. *Technologies and Engineering*, 26(1), 67–78. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2025.1.6>
7. Федоренко, В., Бегдай, А., **Яременко, В.**, Чорний, О., Гой, А. (2025). Розробка нефелометричної методики визначення коагуляції плазми крові. *Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки*, 349(2), 585–590. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2025-349-85>
8. Федоренко, В. В., Бегдай, А. О., **Яременко, В. В.**, Гой, А. М., Іщенко, О. В., Бессарабов, В. І. (2025). Розроблення та валідація спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту ривароксабану у твердих дисперсних системах. *Вчені записки ТНУ імені В. І. Вернадського. Технічні науки*, 36(75), (5), 241–249. <https://doi.org/10.32782/2663-5941/2025.5.1/33>
9. **Яременко, В. В.**, Федоренко, В. В., Чорний, О. О., Гурєєва, С. М. (2025). Сучасні підходи до оцінювання та прогнозування біофармацевтичної поведінки аморфних твердих дисперсій з діючими речовинами БСК II у контексті настанов ІСН М13А та проєкту ІСН М13В. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 262. https://www.kyivlvivpharma.com/_files/ugd/773994_d8b80299b05440499fd14d8d19c585f8.pdf*
10. Чорний, О. О., Федоренко, В. В., **Яременко, В. В.** (2025). Сучасні аспекти розробки аморфних твердих дисперсій та інноваційних систем доставки лікарських засобів на основі технології екструзії гарячого розплаву. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of*

the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 258. https://www.kyivlvivpharma.com/files/ugd/773994_d8b80299b05440499fd14d8d19c585f8.pdf

11. Федоренко, В. В., Чорний, О. О., **Яременко, В. В.**, Бегдай, А. О. (2025). Дослідження впливу твердих дисперсних систем ривароксабану на зміну коагуляції плазми крові. Chemical and Biopharmaceutical Technologies in 2025: Collection of abstracts of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity" and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"/ for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026, P. 255. https://www.kyivlvivpharma.com/files/ugd/773994_d8b80299b05440499fd14d8d19c585f8.pdf

12. **Yaremenko, V.**, Fedorenko, V., Gureeva, S., Ishchenko, O., Plavan, V., Bessarabov, V. (2024). Dissolution enhancement of mefenamic acid using solid dispersions obtained by wet granulation technique. *Open Readings 2024: 67th International Conference for Students of Physics and Natural Sciences* (Vilnius University, Vilnius), 206. https://openreadings.eu/wp-content/uploads/2024/05/2024_abstract_book.pdf

13. Федоренко, В. В., **Яременко, В. В.**, Кузьміна, Г. І., Гурєєва, С. М. (2024). Ризико-орієнтований підхід до створення твердих дисперсних систем. *Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024): збірник тез доповідей VII Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених* (м. Вінниця, 19–21 березня 2024 р.), с. 141. Вінниця:

Донецький національний університет імені Василя Стуса.
<https://jhps.donnu.edu.ua/article/view/15639>

14. Федоренко, В. В., **Яременко, В. В.**, Кузьміна, Г. І., Гурєєва, С. М. (2024). Молекулярне моделювання при розробці складу аморфних твердих дисперсних систем. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали X науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті д-ра фармацевтичних наук, професора Т. А. Грошового* (м. Тернопіль, 17–18 жовтня 2024 р.). Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет, 88–89. https://test.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/29888/1/1_Sun_abstr_%D0%9D%D0%A2%D0%9F%202024.pdf

15. Zgonnik, T., Lisoviy, V., **Yaremenko, V.** (2024). Experimental research on the technological aspects of improving bioavailability mefenamic acid in solid dispersed systems. *Science, innovations and quality in modern pharmaceutical manufacturing: Proceedings of the XII Scientific and Practical Conference with International Participation of the Young Scientists School of JSC "Farmak"*, 73–74.

16. Федоренко, В. В., Гой, А. М., **Яременко, В. В.**, Кузьміна, Г. І. (2024). Полімерні композиційні матеріали в технології парентеральних лікарських засобів. *Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії* (м. Ужгород, 16–20 вересня 2024 р.), Ужгород: Ужгородський національний університет, 3-56 (237). https://drive.google.com/file/d/1kMXxNvgRmm7_b4vLvhpipPH87SqAVEZ/view

17. **Яременко, В. В.**, Гурєєва, С. М., Іщенко, О. В., Гой, А. М. (2023). Отримання твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти методами вологого гранулювання. *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets*. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 151–152. Tallinn: Nordic Sci Publisher. https://www.kyivlvivpharma.com/_files/ugd/773994_f550fa3336a9f4832b3b73b4189352662.pdf

18. **Yaremenko, V.**, Ishchenko, O., Plavan, V. (2023). Solid dispersion systems as the basis of a successful strategy for improving the biopharmaceutical properties of active pharmaceutical ingredients. *Open Readings 2023: 66th International Conference for Students of Physics and Natural Sciences* (Vilnius University, Vilnius), 177.
<https://openreadings.eu/wp-content/uploads/2023/abstract-2023.pdf>
19. Gureyeva, S., **Yaremenko, V.**, Kovalenko, V., Malyovana, A., Novak, O. (2023). Innovative aspects and pharmaceutical technologies in the development of solid dispersion systems. *Modern vision of implementing innovations in scientific studies: Collection of scientific papers with proceedings of the II International Scientific and Theoretical Conference* (Sofia, Republic of Bulgaria, October 20, 2023), Sofia, Republic of Bulgaria: International Center of Scientific Research, 131–132. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/25649>
20. Gureyeva, S., **Yaremenko, V.**, Kovalenko, V., Malyovana, A., Novak, O. (2023). Justification of the development of solid dispersion systems for improvement of bioavailability of difficultly soluble API. *Interdisciplinary research: Scientific horizons and perspectives: Collection of scientific papers with proceedings of the VI International Scientific and Theoretical Conference* (Vilnius, Republic of Lithuania, October 13, 2023), Vilnius, Republic of Lithuania: International Center of Scientific Research, 79–80.
<https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/25650>
21. **Яременко, В. В.**, Федоренко, В. В., Панишева, О. В. (2023). Використання методів QbD при розробці складу і технології твердих дисперсних систем. *Запорізький фармацевтичний форум – 2023: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю* (м. Запоріжжя, 23–24 листопада 2023 р.), 156.
https://mphu.edu.ua/upload/intext/conf/23_6.pdf
22. Kovalenko, V., **Yaremenko, V. V.**, Gureyeva, S. M. (2023). Experimental studies on the development of the composition of solid dispersion systems based on polymers and API – mefenamic acid by the spray drying method.

Science and modern pharmaceutical manufacturing: Proceedings of the XI Scientific and Practical Conference with International Participation of the Young Scientists School of JSC "Farmak", 70–71.

23. Malyovana, A., **Yaremenko, V.**, Gureyeva, S. (2023). The method of obtaining solid dispersed systems from API – mefenamic acid. *Science and modern pharmaceutical manufacturing: Proceedings of the XI Scientific and Practical Conference with International Participation of the Young Scientists School of JSC "Farmak", 74–75.*

24. Novik, O., Lisoviy, V. M., **Yaremenko, V. V.**, Goy, A. M. (2023). Experimental studies on the development of the composition of solid dispersion systems based on polymers and API – mefenamic acid by the solvent evaporation method. *Science and modern pharmaceutical manufacturing: Proceedings of the XI Scientific and Practical Conference with International Participation of the Young Scientists School of JSC "Farmak", 76–77.*

25. **Яременко, В. В.**, Іщенко, О. В. (2022). Комерціалізовані тверді дисперсні системи як основа успішної стратегії покращення біофармацевтичних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво: збірник матеріалів X науково-практичної конференції з міжнародною участю школи молодих науковців АТ «Фармак» (м. Київ, 27–28 жовтня 2022 р.), 81–83.*

26. **Яременко, В. В.**, Іщенко, О. В. (2022). Індустріальні технології отримання твердих дисперсних систем активних фармацевтичних інгредієнтів. *Збірник наукових праць VI Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво» (м. Шостка, 23–25 листопада 2022 р.), с. 256–260.* Суми: Сумський державний університет.

<https://essuir.sumdu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/81c29297-b3cd-4ce1-9ab5-1df507578d6f/content>

27. Харченко А., Лісовий В., Бессарабов В., Кузьміна Г., Гой А., **Яременко В.**, Ковалевська О. (2022). Відцентрове формування полімерних

волокон для потенційного використання у якості носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 74. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/23255>

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

29. **Яременко, В. В.**, Щиковський, О. Е., Антоненко, П. М. (2018). Огляд сучасних тенденцій та можливостей впровадження технологій ПАТ (Process Analytical Technology) для виробництва твердих лікарських форм ПАТ «Фармак». *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво: матеріали VI науково-практичної конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак»* (м. Київ, 1 листопада 2018 р.), 7–8.

30. Щиковський, О. Е., **Яременко, В. В.** (2017). Технологічні методи модифікації лікарських субстанцій, що сприяють підвищенню якості та ефективності процесу виробництва готових лікарських форм (огляд літератури). *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво: матеріали V науково-практичної конференції школи молодих науковців ПАТ «Фармак»* (м. Київ, 19 жовтня 2017 р.), 9–10.

ДОДАТОК Б

Результати статистичної обробки даних експерименту

Джерело дисперсії	Число ступенів свободи	Суми квадратів	Середні квадрати	$F_{\text{експериментальне}}$	$F_{0,05}$	Гіпотеза H_0
1	2	3	4	5	6	7
у ₁ , у ₁ ' – розчинність МК у фізичній суміші першого і другого повтору відповідно, г/л						
А	2	0,004	0,002	8,98	4,20	$\alpha_i \neq 0$
В	2	0,020	0,010	44,98	4,20	$\beta_j \neq 0$
С	2	0,142	0,071	311,15	4,20	$\gamma_k \neq 0$
Залишок	2	0,009	0,004	19,71	-	-
Помилка всередині комірки	9	0,002	0,0002	-	-	-
Загальна сума	17	0,18	-	-	-	-
у ₂ , у ₂ ' – розчинність МК у ТДС першого і другого повтору відповідно, г/л						
А	2	0,289	0,145	702,57	4,20	$\alpha_i \neq 0$
В	2	0,125	0,063	304,58	4,20	$\beta_j \neq 0$
С	2	0,167	0,084	406,52	4,20	$\gamma_k \neq 0$
Залишок	2	0,185	0,092	448,59	-	-
Помилка всередині комірки	9	0,002	0,0002	-	-	-
Загальна сума	17	0,77	-	-	-	-
у ₃ , у ₃ ' – вихід ТДС першого і другого повтору відповідно, %						
А	2	1756,00	878,00	1703,02	4,20	$\alpha_i \neq 0$
В	2	41,33	20,67	40,09	4,20	$\beta_j \neq 0$
С	2	137,33	68,67	133,19	4,20	$\gamma_k \neq 0$
Залишок	2	177,33	88,67	171,98	-	-
Помилка всередині комірки	9	4,64	0,52	-	-	-
Загальна сума	17	2116,64	-	-	-	-
у ₄ , у ₄ ' – втрата в масі при висушуванні першого і другого повтору відповідно, %						
А	2	1,14	0,57	95,16	4,20	$\alpha_i \neq 0$
В	2	0,06	0,03	5,40	4,20	$\beta_j \neq 0$
С	2	0,12	0,06	9,74	4,20	$\gamma_k \neq 0$
Залишок	2	0,35	0,18	29,39	-	-
Помилка всередині комірки	9	0,05	0,01	-	-	-
Загальна сума	17	1,73	-	-	-	-
у ₅ , у ₅ ' – насипна густина першого і другого повтору відповідно, г/мл						
А	2	0,171	0,086	8958,72	4,20	$\alpha_i \neq 0$
В	2	0,003	0,001	141,42	4,20	$\beta_j \neq 0$
С	2	0,002	0,001	79,40	4,20	$\gamma_k \neq 0$
Залишок	2	0,005	0,003	275,60	-	-

Продовження Додатку Б

1	2	3	4	5	6	7
Помилка всередині комірки	9	0,00009	0,00001	-	-	-
Загальна сума	17	0,18	-	-	-	-
у ₆ , у ₆ ' – густина після ущільнення першого і другого повтору відповідно, г/мл						
А	2	0,194	0,097	1973,85	4,20	$\alpha_i \neq 0$
В	2	0,007	0,003	67,42	4,20	$\beta_j \neq 0$
С	2	0,001	0,001	15,25	4,20	$\gamma_k \neq 0$
Залишок	2	0,009	0,004	89,80	-	-
Помилка всередині комірки	9	0,00044	0,00005	-	-	-
Загальна сума	17	0,21	-	-	-	-
у ₇ , у ₇ ' – індекс Карра першого і другого повтору відповідно						
А	2	288,48	144,24	41,13	4,20	$\alpha_i \neq 0$
В	2	26,80	13,40	3,82	4,20	$\beta_j = 0$
С	2	20,12	10,06	2,87	4,20	$\gamma_k = 0$
Залишок	2	3,42	1,71	0,49	-	-
Помилка всередині комірки	9	31,56	3,51	-	-	-
Загальна сума	17	370,37	-	-	-	-
у ₈ , у ₈ ' – модуль відхилення основного піку ТДС від піку АФІ МК на DSC першого і другого повтору відповідно ($ \Delta T $), °C						
А	2	7618,35	3809,17	3237,20	4,20	$\alpha_i \neq 0$
В	2	4313,89	2156,94	1833,06	4,20	$\beta_j \neq 0$
С	2	8891,74	4445,87	3778,29	4,20	$\gamma_k \neq 0$
Залишок	2	4103,27	2051,63	1743,56	-	-
Помилка всередині комірки	9	10,59	1,18	-	-	-
Загальна сума	17	24937,83	-	-	-	-
у ₉ , у ₉ ' – зміна ентальпії основного піку ТДС на DSC першого і другого повтору відповідно (ΔH), Дж/г						
А	2	1691,16	845,58	89479,43	4,20	$\alpha_i \neq 0$
В	2	1349,61	674,80	71407,72	4,20	$\beta_j \neq 0$
С	2	449,92	224,96	23805,40	4,20	$\gamma_k \neq 0$
Залишок	2	545,21	272,60	28846,83	-	-
Помилка всередині комірки	9	0,09	0,01	-	-	-
Загальна сума	17	4035,98	-	-	-	-
D, D' – функція бажаності першого і другого повтору відповідно						
А	2	0,05	0,03	42,62	4,20	$\alpha_i \neq 0$
В	2	0,02	0,01	12,88	4,20	$\beta_j \neq 0$
С	2	0,07	0,04	57,16	4,20	$\gamma_k \neq 0$

Продовження Додатку Б

1	2	3	4	5	6	7
Залишок	2	0,09	0,04	69,39	-	-
Помилка всередині комірки	9	0,0057	0,0006	-	-	-
Загальна сума	17	0,24	-	-	-	-

ДОДАТОК В

**Проект методів контролю якості твердих дисперсних систем
мефенамінової кислоти**

СПЕЦИФІКАЦІЯ

Нормативна документація

*Державна Фармакопея України (ДФУ)

*Європейська фармакопея (ЄФ)

Аналітичні методики

НАЗВА ПОКАЗНИКА	ВИМОГИ НД	МЕТОДИ КОНТРОЛЮ за НД
<u>Опис</u>	Порошкоподібна гранулоподібна суміш білого або білого з жовтуватим відтінком кольору	Візуально
<u>Втрата в масі при висушуванні</u>	Не більше 3,0 %	ЄФ*, ДФУ*, 2.2.32
** <u>Ступінь аморфізації (залишкова кристалічність) АФІ у ТДС</u>	АФІ перебуває в аморфному або переважно аморфному стані; кристалічна фаза не виявляється або знаходиться на рівні слідів	ЄФ*, ДФУ*, 2.9.33, 2.2.34
** <u>Кількісне визначення Мефенамінова кислота</u>	95,0–105,0 % від теоретичного вмісту	ЄФ*, ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46
<u>Розчинність / швидкість розчинення (in vitro)</u>	Розчинність ТДС МК перевищує розчинність вихідної АФІ щонайменше у 10 разів. Ступінь розчинення ТДС МК – не менше 80 % протягом 60 хв у фосфатному буферному розчині рН 7,4.	ЄФ*, ДФУ*, 2.9.3; апарат USP II; визначення концентрації МК методом УФ-спектрофотометрії (ЄФ*, ДФУ*, 2.2.25). Розчинність – методом УФ-спектрофотометрії
<u>Умови зберігання</u>	В закритих ємностях при температурі не вище 25 °С	
<u>Термін придатності</u>	2 роки	

* - діюче видання.

** - контроль проводити для валідаційних серій (досліджень).

ДОДАТОК Г

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність
АТ «Фармак»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Операційний директор АТ «Фармак»
Павло ПАВЛИК
« 24 » березня 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Яременка Володимира Володимировича
в діяльність АТ «Фармак»

1. **Назва пропозиції для впровадження:** технологія полімерних композиційних матеріалів з мефенаміновою кислотою у формі твердих дисперсних систем, отриманих із застосуванням методів вологого гранулювання.

2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, 01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Яременко В.В.

3. **Джерело інформації:**

- Яременко, В., Гой, А. (2024). Підвищення розчинення мефенамінової кислоти шляхом одержання полімерного композиційного матеріалу у вигляді твердих дисперсних систем. *Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences*, 337(3), 81–90. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-337-3-11>

- Яременко, В. В., Іщенко, О. В. (2022). Індустріальні технології отримання твердих дисперсних систем активних фармацевтичних інгредієнтів. *Збірник наукових праць VI Міжнародної науково-практичної конференції «Хімічна технологія: наука, економіка та виробництво»* (м. Шостка, 23–25 листопада 2022 р.), с. 256–260. Суми: Сумський державний університет. <https://essuir.sumdu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/81c29297-b3cd-4ce1-9ab5-1df507578d6f/content>

4. **Впроваджено:** в лабораторії відділу технологічної розробки АТ «Фармак». В умовах технологічної лабораторії впроваджено технологію полімерних композиційних матеріалів з мефенаміновою кислотою у формі твердих дисперсних систем, отриманих із застосуванням методів вологого гранулювання.

5. **Термін впровадження:** I квартал 2026 року.

6. **Ефективність впровадження:** випробувано технологічні підходи до отримання полімерних композиційних матеріалів з мефенаміновою кислотою у формі твердих дисперсних систем, отриманих із застосуванням методів вологого гранулювання, зокрема гранулювання високого зсуву та гранулювання у псевдозрідженому шарі. Підтверджено, що використання зазначених методів забезпечує формування полімерних композиційних систем із покращеними фармако-технологічними властивостями та сприяє підвищенню розчинності діючої речовини. Розроблений технологічний підхід до отримання полімерних композиційних матеріалів з мефенаміновою кислотою, який є одним із результатів дисертаційного дослідження Яременка Володимира Володимировича на здобуття наукового ступеня доктора філософії, впроваджено у процес розроблення та дослідження лікарських засобів на АТ «Фармак».

7. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
Начальник відділу технологічної розробки
АТ «Фармак», д-р фарм. наук, проф.

« 24 » березня 2026 р.



Світлана ГУРЕСВА

ДОДАТОК Д

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність
АТ «Фармак»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор з якості АТ «Фармак»

Свєтєлє ХОДНЄВИЧ
«25» березня 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Яременка Володимира Володимировича
в діяльність АТ «Фармак»

1. **Назва пропозиції для впровадження:** технологічні підходи до підвищення розчинення важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів шляхом створення полімерних композиційних матеріалів у вигляді твердих дисперсних систем та застосування сучасних методів їх отримання і дослідження.

2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, 01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Яременко В.В.

3. **Джерело інформації:**

- Яременко, В., Чорний, О., Федоренко, В., Гой, А., Гурєєва, С., Лісовий, В. (2025). Покращення розчинення малорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів протизапальної дії методом спільного подрібнення з полімерними носіями. *Вчені записки ТНУ імені В. І. Вернадського. Технічні науки*, 36(75), (4), 260–271. <https://doi.org/10.32782/2663-5941/2025.4.1/34>

- Яременко, В. В., Федоренко, В. В., Чорний, О. О., Гурєєва, С. М. (2025). Сучасні підходи до оцінювання та прогнозування біофармацевтичної поведінки аморфних твердих дисперсій з діючими речовинами БСК II у контексті настанов ICH M13A та проекту ICH M13B. *Chemical and biopharmaceutical technologies in 2025: Collection of abstracts of the KyivLvivPharma-2025 conference* (pp. 262–264). Nordic Sci Publisher. https://www.kyivlvivpharma.com/files/ugd/773994_d8b80299b05440499fd14d8d19c585f8.pdf

- Чорний, О. О., Федоренко, В. В., Яременко, В. В. (2025). Сучасні аспекти розробки аморфних твердих дисперсій та інноваційних систем доставки лікарських засобів на основі технології екструзії гарячого розплаву. *Chemical and biopharmaceutical technologies in 2025: Collection of abstracts of the KyivLvivPharma-2025 conference* (pp. 258–260). Nordic Sci Publisher. https://www.kyivlvivpharma.com/files/ugd/773994_d8b80299b05440499fd14d8d19c585f8.pdf

4. **Впроваджено:** в лабораторії відділу технологічної розробки. В умовах технологічної лабораторії впроваджено технологічні підходи до створення полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем.

5. **Термін впровадження:** I квартал 2026 року.

6. **Ефективність впровадження:** випробувано сучасні технологічні підходи до підвищення розчинення важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів шляхом створення полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем. Показано, що застосування полімерних носіїв, механохімічних методів та технології екструзії гарячого розплаву покращує характеристики розчинення діючих речовин. Дослідження проведено з урахуванням сучасних регуляторних вимог та принципів ризикоорієнтованого розроблення і впровадження. Отримані результати підтверджують доцільність застосування запропонованих технологічних підходів при розробленні та виробництві лікарських засобів на АТ «Фармак».

7. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
Начальник технологічної лабораторії відділу
технологічної розробки АТ «Фармак»,
канд. фарм. наук



Ольга ІОР'ЄВА

«25» березня 2026 р.

ДОДАТОК Е

**Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність
Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка
НАН України**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Інституту фізико-органічної хімії і
вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України,
доктор технічних наук, професор



Володимир БЕССАРАБОВ

«14» листопада 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Яременка Володимира Володимировича
в діяльність Інституту фізико-органічної хімії і
вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України

1. **Назва пропозиції для впровадження:** методика розроблення високорозчинних полімерних композиційних матеріалів із протизапальним активним фармацевтичним інгредієнтом мефенаміною кислотою шляхом спільного подрібнення з полімерними носіями.

2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, кафедра промислової фармації, 01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Яременко В.В.

3. **Джерело інформації:**

- Яременко, В., Чорний, О., Федоренко, В., Гой, А., Гуреєва, С., Лісовий, В. (2025). Покращення розчинення малорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів протизапальної дії методом спільного подрібнення з полімерними носіями. *Вчені записки ТНУ імені В. І. Вернадського. Технічні науки*, 36(75), (4), 260–271. <https://doi.org/10.32782/2663-5941/2025.4.1/34>.

- Яременко В.В., Гой А.М. (2024). Підвищення розчинення мефенамінової кислоти шляхом одержання полімерного композиційного матеріалу у вигляді твердих дисперсних систем. *Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки*, 337(3), 81–90. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-337-3-11>.

4. **Впроваджено:** в лабораторії відділу спектроскопічних досліджень випробувано та впроваджено методику розроблення високорозчинних полімерних композиційних матеріалів із протизапальним активним фармацевтичним інгредієнтом мефенаміною кислотою шляхом спільного подрібнення з полімерними носіями.

5. **Термін впровадження:** IV квартал 2025 року.

6. **Ефективність впровадження:** розроблена методика одержання полімерних композиційних матеріалів із підвищеною розчинністю протизапального активного фармацевтичного інгредієнта мефенамінової кислоти шляхом спільного подрібнення з полімерними носіями, яка є одним із результатів дисертаційного дослідження Яременка Володимира Володимировича на здобуття наукового ступеня доктора філософії, успішно відтворена в умовах наукової лабораторії та застосована у дослідницькій роботі.

7. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділу спектроскопічних
досліджень ІнФОВ НАН України,
канд. хім. наук, с.н.с.

Андрій РЕДЬКО

«14» листопада 2025 р.

ДОДАТОК Є

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації КНУТД

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової та міжнародної діяльності
Київського національного університету
технологій та дизайну
проф.  Людмила ГАНУШАК-ЄФІМЕНКО
«17» березня 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Яременка Володимира Володимировича
в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації
Київського національного університету технологій та дизайну

1. **Назва пропозиції для впровадження:** технологічні підходи до одержання полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами у формі твердих дисперсних систем.

2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, кафедра промислової фармації, 01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспіранти Яременко В.В., Лижнюк В.В.

3. **Джерело інформації:**

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

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

4. **Впроваджено:** у курси лекцій, матеріалів практичних та лабораторних занять за дисциплінами «Розробка та дослідження твердих дисперсних систем у фармації», «Фармацевтична та косметична хімія».

5. **Термін впровадження:** I квартал 2026 року.

6. **Ефективність впровадження:** поглиблено знання здобувачів вищої освіти кафедри промислової фармації щодо сучасних технологій полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами у формі високорозчинних твердих дисперсних систем, а також методів дослідження їхніх фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей.

7. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Т. в. о. завідувача кафедри промислової
фармації, д-р техн. наук, професор

Олена ІЩЕНКО

«17» березня 2026 р.

ДОДАТОК Ж

Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в освітньо-науковому процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: ризикоорієнтована стратегія розроблення складу та технології полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем з важкорозчинними активними фармацевтичними інгредієнтами.

2. Установа, що розробила, її адреса; виконавці: Київський національний університет технологій та дизайну, 01011, вул. Мала Шияновська, 2, м. Київ, Україна; аспірант Яременко В.В.

3. Автори: Гуреєва С., Яременко В..

4. Джерела інформації:

- Панишева О., Федоренко В., Яременко В., Чорний О., Гуреєва С. Ризикоорієнтована стратегія розробки складу та технології твердих дисперсних систем. Вісник Херсонського національного технічного університету. *Технічні науки*. 2025. №92. С.164-177. <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2025.1.1.21>

- Яременко, В. В., Федоренко, В. В., Чорний, О. О., Гуреєва, С. М. (2025). Сучасні підходи до оцінювання та прогнозування біофармацевтичної поведінки аморфних твердих дисперсій з діючими речовинами БСК II у контексті настанов ICH M13A та проєкту ICH M13B. *Chemical and biopharmaceutical technologies in 2025: Collection of abstracts of the KyivLvivPharma-2025 conference* (pp. 262–264). Nordic Sci Publisher. https://www.kyivlvivpharma.com/files/ugd/773994_d8b80299b05440499fd14d8d19c585f8.pdf

- Федоренко В.В., Яременко В.В., Кузьміна Г.І., Гуреєва С.М. Ризикоорієнтований підхід до створення твердих дисперсних систем. *Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2024): збірник тез доповідей VII Міжнародної (XVII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених* (м. Вінниця, 19-21 березня 2024 р.). Вінниця: Донецький національний університет імені Василя Стуса. 2024. С. 141. <https://jhps.donnu.edu.ua/article/view/15639>

5. Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології.

6. Термін впровадження: з березня 2026 р.

7. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Запропонований ризикоорієнтований підхід забезпечує науково обґрунтовану та ресурсоефективну розробку складу і технології твердих дисперсних систем, сприяє оптимізації експериментальних досліджень і прогнозуванню підвищення розчинності АФІ. Впровадження підходу підвищує якість підготовки здобувачів освіти та поглиблює їхні знання щодо сучасних технологій створення лікарських форм з покращеною біофармацевтичною поведінкою.		

8. Зауваження і пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри технології біологічно-активних сполук, фармації та біотехнологія,
Інститут хімії та хімічних технологій,
д-р хім. наук, професор

 Віра ЛУБЕНЕЦЬ

« 23 » березня 2026 р.