

УДК 615.011.4:615.014.21:615.225.2:615. 615.014.21

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.234>

О. Е. ЩИКОВСЬКИЙ, Т. В. КРУТСЬКИХ, А. А. ЧЕГРИНЕЦЬ

Національний фармацевтичний університет

Вивчення фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей важкорозчинних субстанцій для прогнозування складу та технології твердих лікарських форм

Актуальність. Детальне вивчення фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей лікарських субстанцій доцільно проводити на початковому етапі проведення фармацевтичної розробки готової лікарської форми препарату з метою уникнення деструктивних перетворень, які можуть відбуватися в процесі виготовлення та зберігання, прогнозування біодоступності, фармакологічної ефективності та безпеки лікарських засобів в організмі людини, а також для прискорення наукової роботи зі встановлення оптимального складу та технології виробництва нових лікарських препаратів.

Метою роботи є вивчення фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей важкорозчинних лікарських субстанцій рилузолу та німодипіну для прогнозування оптимального складу та технології виробництва генеричних лікарських препаратів.

Матеріали та методи. Субстанції рилузол та німодипін, одержані за технологією, розробленою лабораторією хімічного синтезу НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м Київ, а також зразки таблеток оригінальних лікарських препаратів Рілутек, таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 50 мг виробництва компанії «Санофі», Франція та Німотоп, таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 30 мг виробництва компанії «Байер АГ», Німеччина. Усі аналітичні та фармакотехнологічні дослідження проводились за загальноприйнятими методиками відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ).

Результати та їх обговорення. Для субстанцій рилузол та німодипін були вивчені фізико-хімічні властивості, такі як хімічна структура молекул, розмір та форма частинок субстанції, оцінена можливість хімічної взаємодії субстанцій з допоміжними речовинами, визначена температура плавлення зразків субстанцій, вивчена їх ліофільність та розчинність в органічних та водних розчинниках. Вивчення біофармацевтичних властивостей субстанцій проводилося шляхом дослідження *in vitro* кінетики вивільнення субстанцій рилузол та німодипін з таблеток оригінальних лікарських препаратів «Рілутек» та «Німотоп».

Висновки. Проведені дослідження фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей зразків лікарських субстанцій рилузол та німодипін надали можливість прогнозувати сумісність субстанцій з допоміжними речовинами та припустити найбільш оптимальну технологію виробництва для генеричних лікарських препаратів Боризолу, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 5 мг і Німодипіну, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 3 мг.

Ключові слова: фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості; лікарська субстанція; рилузол; німодипін; таблетки; генеричний препарат; Рілутек; Німотоп

O. Schykovskiy, T. Krutskikh, A. Chehrynets

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Study physico-chemical and biopharmaceutical properties of poor soluble substances for predicting composition and technology of solid dosage forms

Topicality. A detailed study of the physicochemical and biopharmaceutical properties of medicinal substances should be carried out at the initial stage of the pharmaceutical development of the finished dosage form of a drug in order to avoid destructive transformations that can occur in the process of manufacture and storage, prediction of bioavailability, pharmacological efficacy and safety of medicinal products in the human body, as well as speed up the scientific work to determine the optimal composition and technology for new drugs

Aim. To study a physico-chemical and biopharmaceutical properties of the poor soluble medicinal substances riluzole and nimodipine for predicting the optimal composition and technology of generic drugs.

Materials and methods. Samples of riluzole and nimodipine substances are obtained according to the technology, which is developed by the laboratory of chemical synthesis of the PJSC "Borshchahivskiy CPP" (Kiev, Ukraine) and also samples of tablets original drugs Rilutek, film-coated tablets, 50 mg, company "Sanofi", France and Nimotop, film-coated tablets, 30 mg, company "Bayer AG", Germany. All analytical and pharmaco-technological researches were implemented according to generally accepted methods that accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Results and discussion. Physicochemical properties such as the chemical structure of molecules, the size and shape of particles of substances, the possibility of chemical interaction of substances with different excipients, the melting temperature, lipophilicity and solubility in organic and aqueous solvents for the substances riluzole and nimodipine were studied. The study of the biopharmaceutical properties of substances was carried out by study *in vitro* release kinetics of the substances riluzole and nimodipine from the tablets of the original drugs "Rilutek" and "Nimotop".

Conclusions. Studies of the physico-chemical and biopharmaceutical properties of the medicinal substances riluzole and nimodipine made it possible to predict compatibility of substances with excipients and suggest the most optimal technology for generic drugs Borizol 50 mg film-coated tablets and Nimodipine 30 mg film-coated tablets.

Key words: physico-chemical and biopharmaceutical properties; medicinal substance; riluzol; nimodipine; tablets; generic drug; Rilutek, Nimotop

А. Э. Щиковский, Т. В. Крутских, А. А. Чегринцев

Национальный фармацевтический университет

Изучение физико-химических и биофармацевтических свойств труднорастворимых субстанций для прогнозирования состава и технологии твердых лекарственных форм

Актуальность. Детальное изучение физико-химических и биофармацевтических свойств лекарственных субстанций целесообразно проводить на начальном этапе проведения фармацевтической разработки готовой лекарственной формы препарата с целью избежания деструктивных преобразований, которые могут происходить в процессе изготовления и хранения, прогнозирования биодоступности, фармакологической эффективности и безопасности лекарственных средств в организме человека, а также для ускорения научной работы по установке оптимального состава и технологии производства новых лекарственных препаратов.

Целью работы является изучение физико-химических и биофармацевтических свойств труднорастворимых лекарственных субстанций рилузол и нимодипин для прогнозирования оптимального состава и технологии производства генерических лекарственных препаратов.

Материалы и методы. Субстанции рилузол и нимодипин, полученные по технологии, разработанной лабораторией химического синтеза НПЦ «Борщаговский ХФЗ», г. Киев, а также образцы таблеток оригинальных лекарственных препаратов Рилутек, покрытые пленочной оболочкой, по 50 мг, компании «Санофи», Франция и Нимотоп, таблетки покрытые пленочной оболочкой, по 30 мг, компании «Байер АГ», Германия. Все аналитические и фармако-технологические исследования проводились по общепринятым методикам в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины.

Результаты и их обсуждение. Для субстанций рилузол и нимодипин были изучены физико-химические свойства, такие как химическая структура молекул, размер и форма частиц субстанций, оценена возможность химического взаимодействия субстанций со вспомогательными веществами, определена температура плавления образцов субстанций, изучена их липофильность и растворимость в органических и водных растворителях. Изучение биофармацевтических свойств субстанций проводилось путем исследования *in vitro* кинетики высвобождения субстанций рилузол и нимодипин из таблеток оригинальных лекарственных препаратов «Рилутек» и «Нимотоп».

Выводы. Проведенные исследования физико-химических и биофармацевтических свойств образцов лекарственных субстанций рилузол и нимодипин дали возможность спрогнозировать совместимость субстанций со вспомогательными веществами и предположить наиболее оптимальную технологию производства генерических лекарственных препаратов Боризол, таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 50 мг и Нимодипин, таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 30 мг.

Ключевые слова: физико-химические и биофармацевтические свойства; лекарственная субстанция; рилузол; нимодипин; таблетки; генерический препарат; Рилутек; Нимотоп

ВСТУП

Поглиблене вивчення фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей лікарських субстанцій доцільно проводити на початковому етапі проведення фармацевтичної розробки готової лікарської форми препарату. Найбільш важливими фізико-хімічними властивостями лікарських субстанцій є хімічна форма субстанції (сіль, вільна кислота, вільна основа), фізична форма (аморфна або поліморфна сполука, первинний розмір частинок), температура плавлення, розчинність, ліпофільність та інші. Вивчення даних властивостей допомагає науковцям уникати деструктивних перетворень, які можуть відбуватися в процесі виготовлення та зберігання лікарських препаратів, сприяє прогнозуванню біодоступності, фармакологічної ефективності та безпечності лікарських препаратів в організмі людини, що у кінцевому результаті дає можливість прискорити наукову роботу зі встановлення оптимального складу та технології виробництва нових лікарських препаратів [1, 2].

Для твердих лікарських форм важливими біофармацевтичними властивостями, що чинять вплив на досягнення лікарськими субстанціями системного кровообігу, є розчинність та проникність. Молекули лікарської речовини повинні мати достатню водну розчинність для досягнення високої концентрації лі-

карської речовини у фізіологічному середовищі шлунково-кишкового тракту. В той же час висока проникність діючої речовини крізь біологічні мембрани клітин шлунково-кишкового тракту до системного кровообігу людини досягається саме за рахунок ліпофільних властивостей лікарських субстанцій [1, 3]. Саме тому можна стверджувати, що біодоступність пероральних лікарських препаратів, які містять у своєму складі важкорозчинні діючі речовини, найбільше залежить від розчинності діючої речовини у фізіологічному середовищі шлунково-кишкового тракту, а вже потім – від її проникності крізь біологічні мембрани. Отже, під час проведення фармацевтичної розробки твердих лікарських форм за допомогою тесту *in vitro* необхідно проводити науковий пошук оптимального складу та технології шляхом оцінки кінетики розчинення важкорозчинних субстанцій з таблеток у середовищах, наближених до фізіологічних. У відповідності до біофармацевтичної системи класифікації (БСК) лікарські субстанції під час досліджень *in vitro* за вивільненням з твердих лікарських препаратів негайне вивільнення можна розподілити на дуже швидкі до розчинення (більше 85 % вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) з твердої лікарської форми (ТЛФ) відбувається за 15 хвилин), швидкі до розчинення (85 % вивільнення АФІ з ТЛФ

відбувається за 30 хвилин) та ті ЛЗ, що мають уповільнену розчинність (менше 85 % вивільнення АФІ з ТЛФ відбувається за 30 хвилин). Під час проведення фармацевтичної розробки твердих лікарських форм саме такий розподіл субстанцій може бути корисним для науковців з метою прогнозування оптимального складу та технології виробництва лікарських препаратів з важкорозчинних субстанцій [4, 5].

Метою нашої роботи є вивчення фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей важкорозчинних лікарських субстанцій рилузол та німодипін для прогнозування оптимального складу та технології виробництва генеричних лікарських препаратів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження є зразки субстанцій рилузол та німодипін, одержані за технологією, розробленою лабораторією хімічного синтезу НВЦ «Борщівський ХФЗ», м. Київ, патент України UA75465 та UA56831 відповідно, а також зразки таблеток оригінальних лікарських препаратів Рілутек, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 50 мг виробництва компанії «Санофі», Франція та Німотоп, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 30 мг виробництва компанії «Байер АГ», Німеччина.

Усі аналітичні та фармакотехнологічні дослідження проводили за загальноприйнятими методиками відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ). Дослідження мікроскопії зразків субстанцій проводили за допомогою мікроскопу Axioskop 40 Pol фірми Zeiss, Німеччина. Дослідження зміни фізико-хімічних властивостей субстанцій у часі під впливом температури проводили за допомогою диференційно-скануючої калориметрії (ДСК), прилад Дериватограф Q – 1500 виробництва компанії Paulik-Erdey, Угорщина та аналізатор STA 449 F1 Jupiter фірми «NETZSCH», Німеччина. Вивчення біофармацевтичних властивостей субстанцій рилузол та німодипін проводили шляхом дослідження кінетики розчинення *in vitro* за тестом «Розчинення» зразків таблеток оригінальних препаратів «Рілутек» та «Німотоп». Середовище розчинення – фосфатний буферний розчин (рН 6,8), ацетатний буферний розчин (рН 4,5) та 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої (рН 1,2), рекомендовані регулюючими органами як наближені до фізіологічних. Вивчення вивільнення субстанцій рилузол та німодипін з таблеток оригінальних препаратів проводили за допомогою приладів з кошиком та лопаттю відповідно. Кількість субстанції, що перейшла у розчин, визначали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 280 нм для субстанції рилузол та 360 нм – для субстанції німодипін за допомогою спектрофотометра Lambda 35 виробництва компанії Perkin Elmer, США.

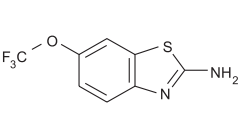
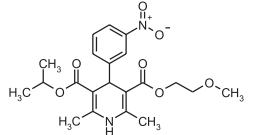
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 представлені основні фізико-хімічні властивості лікарських речовин рилузол та німодипін [7].

Субстанція рилузол відноситься до флюороалкоксимісних похідних п'ятичленних гетероциклічних сполук, що знайшли широке застосування при виробництві лікарських препаратів, які діють на нервову систему. Наявність у структурі молекули рилузолу первинної аміногрупи дає можливість говорити про несумісність субстанції з допоміжними речовинами, що містять альдегідну групу (глюкозу, лактозу та ін.), взаємодія яких може приводити до утворення сполук коричневого або жовто-коричневого кольору за реакцією конденсації типу Майяра [8]. У свою чергу, субстанція німодипін відноситься до похідних 1,4-дигідропіридинового ряду, які знайшли широке

Таблиця 1

ОСНОВНІ ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ РИЛУЗОЛ ТА НІМОДИПІН

Субстанція рилузол	Субстанція німодипін
Хімічна назва субстанції:	
2-Аміно-6-(трифторометокси)-бензотіазол	2,6-Диметил-3-ізопропоксикарбоніл-5-(2-метоксіетоксикарбоніл)-4-(3-нітрофеніл)-4-(RS)-1,4-дигідропіридин
Структурна формула:	
	
Молекулярна формула:	
C ₈ H ₅ F ₃ N ₂ OS	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₇
Відносна молекулярна маса (Mr):	
234,2	418,5
Опис:	
Кристалічний порошок білого або децю жовтуватого кольору	Світло-жовтий або жовтий кристалічний порошок
Температура плавлення:	
119 °C	124 °C
Коефіцієнт ліпофільності (LogP):	
2,83	3,41
Розчинність:	
Субстанція дуже легко розчинна у диметилсульфоксиді та 96 % етиловому спирті, легко розчинна у метиленхлориді, дуже мало розчинна у воді	Субстанція розчинна у диметилсульфоксиді, мало розчинна у 96 % етиловому спирті та метиленхлориді, практично не розчинна у воді
Константа основної дисоціації (pKa):	
4,57	5,41
Константа кислотної дисоціації (pKa):	
16,44	-

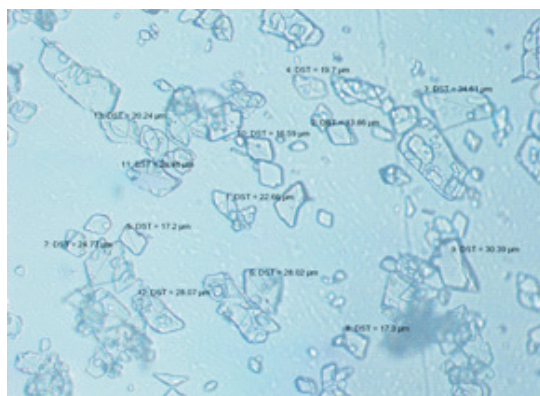


Рис. 1. Мікроскопія зразка субстанції рилузол, збільшення x500

застосування у виробництві препаратів для лікування серцево-судинної системи. Виражених реакційних центрів молекула німодипіну не має.

Субстанція рилузол – це кристалічний порошок білого або дещо жовтуватого кольору, не проявляє поліморфізму. На рис. 1 представлено дослідження мікроскопії зразка субстанції рилузол, розмір основної фракції частинок якої становить від 10 мкм до 50 мкм, середній розмір частинок складає 30 мкм, форма кристалів пластинчаста. У свою чергу, субстанція німодипін – це світло-жовтий або жовтий кристалічний порошок, представлений двома вираженими поліморфними формами. Модифікація I є рацемічною сполукою, у той час як модифікація II є конгломератом. Температура плавлення модифікації I становить 124 °С, а модифікації II – 116 °С. Розчинність модифікації I у воді при температурі 25 °С є вдвоє більшою, ніж модифікації II, тому для виробництва лікарських препаратів використовують рацемічну сполуку [9]. На рис. 2 наведено дослідження мікроскопії зразка субстанції німодипін, розмір основної фракції частинок якої складає від 20 мкм до 100 мкм, середній розмір частинок складає приблизно 50 мкм, форма частинок – подовжені кристали циліндричної форми.

Результати вивчення фармакологічних властивостей важкорозчинних субстанцій рилузол та німодипін представлені у табл. 2.

Таблиця 2

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СУБСТАНЦІЙ РИЛУЗОЛ ТА НІМОДИПІН

Показник	Рилузол	Німодипін	Оцінка
Плинність, г/с	1,47	1,93	–
Насипна густина, г/мл	0,334	0,397	–
Утрушена густина, г/мл	0,501	0,591	–
Кут природного укошу, °	47,90	41,90	Погана плинність
Індекс Кара	33	33	Дуже погана плинність

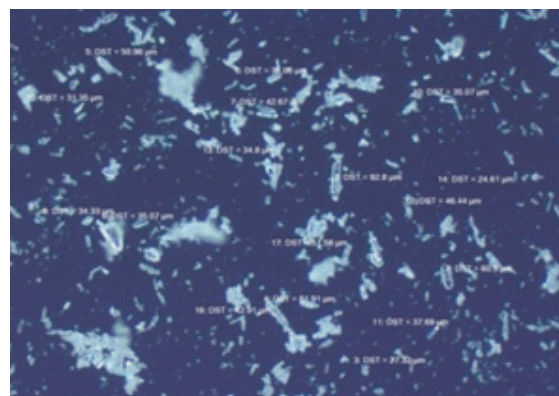


Рис. 2. Мікроскопія зразка субстанції німодипін, збільшення x500

За результатами дослідження морфологічних та фармакологічних показників можна стверджувати, що погана плинність субстанцій рилузол та німодипін обумовлена формою та розміром кристалів. Саме тому для виробництва якісних та ефективних генеричних лікарських препаратів з даних зразків субстанцій доцільно використовувати допоміжні речовини з добрими фармакологічними властивостями або технологію виробництва грануляції [10].

Дослідження змін фізико-хімічних властивостей зразка субстанції рилузол під впливом температури проводили за допомогою диференційно-скануючої калориметрії (ДСК), результати досліджень представлені на ДСК-термограмі, рис. 3.

На ДСК-термограмі можемо спостерігати, що субстанція рилузол стабільна при нагріванні до 124 °С, про що свідчить крива зміни маси зразка (ТГ). На кривій зміні теплових ефектів (DTA) перехід I роду характеризує термічний процес плавлення субстанції рилузол при температурі від 115 °С до 124 °С. Різка зміна маси зразка спостерігається у діапазоні температур від 296 °С до 325 °С, що відповідає температурі кипіння субстанції рилузол.

Дослідження змін фізико-хімічних властивостей зразка субстанції німодипін проводили методом термічного аналізу ДСК за допомогою аналізатора STA 449 F1 Jupiter фірми «NETZSCH», Німеччина. Випробування проводили в температурному інтервалі від 50 °С до 200 °С, швидкість нагрівання зразка – 3 °С/хв. Результати досліджень представлені на ДСК-термограмі (рис. 4).

На ДСК-термограмі крива зміни маси зразка (ТГ) свідчить, що субстанція німодипін стабільна при нагріванні до 110 °С. Термічний процес плавлення зразка субстанції німодипін спостерігається при температурі від 116 °С до 124 °С. Виходячи з наукових даних, представлених в літературних джерелах щодо досліджень температури плавлення поліморфних форм німодипіну, можна стверджувати, що досліджений зразок субстанції представляє собою суміш двох поліморфних форм з переважною кількістю модифікації I [7, 9].

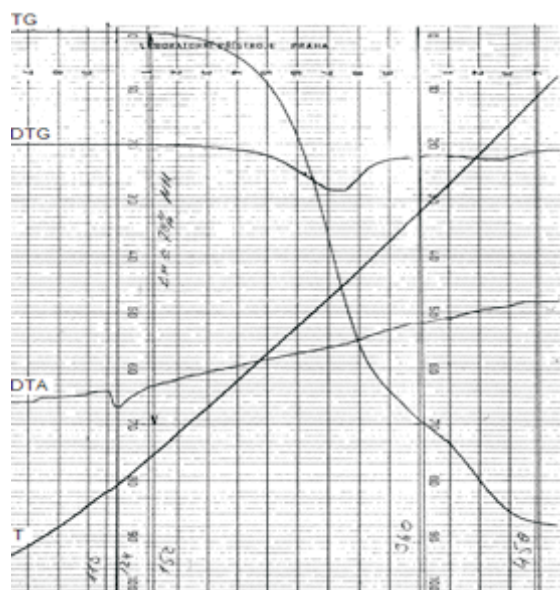


Рис. 3. ДСК-термограма дослідження зразка субстанції рилузол

Результати проведених досліджень термічного аналізу ДСК субстанцій рилузол та німодипін підтверджують можливість використання технологічних процесів у фармацевтичному виробництві з нагрівом та сушкою для виготовлення таблеток генеричних препаратів.

Одним з найбільш важливих фізико-хімічних показників для важкорозчинних лікарських субстанцій є коефіцієнт ліпофільності, що визначає спорідненість субстанції з органічними речовинами та встановлює здатність молекул до проникнення крізь ліпідний бішар більшості клітинних мембран. Ліпофільність незаряджених молекул оцінюють розрахунковим методом, враховуючи можливість молекул набувати різних просторових конфігурацій, або експериментально за допомогою прямого методу вимірювання коефіцієнта розподілу в двофазній системі вода/октанол. Оцінку коефіцієнтів ліпофільності для лікарських субстанцій рилузол та німодипін проводили за допомогою критеріїв, розроблених за результатами практичних наукових досліджень американськими науковцями Едвард Х. Кернс та Лі Ді, наведених у табл. 3 [1, 11].

Значення коефіцієнтів ліпофільності для субстанцій рилузол та німодипін встановлене за допомогою розрахункового методу і становить 2,83 та 3,41 від-

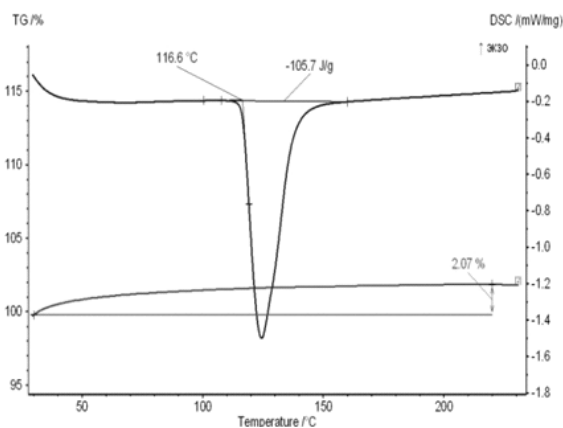


Рис. 4. ДСК-термограма дослідження зразка субстанції німодипін

повідно [7]. Згідно з наведеними у табл. 3 критеріями оцінки коефіцієнта ліпофільності можна стверджувати, що субстанція рилузол проявляє оптимальні гідрофільні і ліпофільні властивості, які можуть забезпечити необхідну розчинність та проникність діючої речовини у шлунково-кишковому тракті. У свою чергу, субстанція німодипін характеризується вираженими ліпофільними властивостями та має погану водну розчинність.

Також важливим фізико-хімічним показником для лікарських субстанцій є розчинність, що визначається кількістю речовини, яка переходить у розчинник для досягнення насиченого розчину при визначених умовах середовища (температурі, тиску та ін.). Визначення розчинності лікарських субстанцій рилузол та німодипін проводили у відповідності до вимог фармакопеї, результати досліджень представлені у табл. 4.

За результатами дослідження розчинності лікарських речовин можна говорити, що рилузол – дуже легко розчинний у полярних розчинниках, таких як диметилсульфоксид та етиловий спирт, та легко розчинний у неполярному розчиннику метиленхлориді. Субстанція рилузол змінює свою розчинність залежно від значення рН: у воді субстанція рилузол є дуже мало розчинною; у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої субстанція рилузол є помірно розчинною; у 0,1 М розчині натрію гідроксиду субстанція рилузол є практично не розчинною. Зміну розчинності рилузолу залежно від значення рН можна пояснити наявністю в структурі молекули двох іонізуючих центрів: перший – це трифторометоксигрупа, що прояв-

Таблиця 3

КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ КОЕФІЦІЄНТІВ ЛІПОФІЛЬНОСТІ ДЛЯ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ

Значення Log P	Проникність АФІ	Природа АФІ	Оцінка АФІ
Менше 0	Низька	Проявляє виражені гідрофільні властивості	Погана проникність
Від 0 до 3	Середня	Проявляє оптимальні гідрофільні і ліпофільні властивості	Добрий баланс між розчинністю та проникністю
Більше 3	Висока	Проявляє виражені ліпофільні властивості	Погана водна розчинність

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ РИЛУЗОЛ ТА НІМОДИПІН У РІЗНИХ РОЗЧИННИКАХ

Розчинник	Розчинність субстанції рилузол, г/л	Розчинність субстанції нимодипін, г/л
Диметилсульфоксид	1165,00 (дуже легко розчинний)	41,85 (розчинний)
Етиловий спирт (96 %)	1254,92 (дуже легко розчинний)	4,20 (мало розчинний)
Метиленхлорид	105,00 (легко розчинний)	1,15 (мало розчинний)
Вода (рН 7)	0,12 (дуже мало розчинний)	< 0,01 (практично не розчинний)
0,1 М Розчин кислоти хлористоводневої (рН 1,2)	14,17 (помірно розчинний)	< 0,01 (практично не розчинний)
0,1 М Розчин натрію гідроксиду (рН 13)	< 0,060 (практично не розчинний)	< 0,01 (практично не розчинний)

ляє у водних розчинах слабкі кислотні властивості, константа дисоціації складає 4,57, а другим центром є аміногрупа, яка у водному розчині проявляє виражені основні властивості, константа дисоціації складає 16,44. Саме наявність аміногрупи може підвищувати розчинність субстанції рилузол у кислих водних розчинах за рахунок утворення сполуки з вираженими катіонними властивостями. У свою чергу, субстанція німодипін є розчинною у диметилсульфоксиді, мало розчинна в етиловому спирті та метиленхлориді, практично не розчинна у воді. В молекулі субстанції німодипіну іонним центром є піридинова група, що у водному розчині проявляє слабкі кислотні властивості та не чинить значного впливу на розчинність субстанції в залежності від значення рН [7].

Вивчення біофармацевтичних властивостей субстанцій проводили шляхом дослідження *in vitro* кінетики розчинення рилузолу та німодипіну з оригінальних лікарських препаратів Рілутек, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 50 мг компанії «Санофі», Франція та Німотоп, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 30 мг компанії «Байер АГ», Німеччи-

на [1, 4, 12]. Результати досліджень *in vitro* кінетики у трьох середовищах представлені на рис. 5 та 6.

Оцінюючи *in vitro* кінетику вивільнення лікарської субстанції рилузол з таблеток оригінального препарату «Рілутек» можна стверджувати, що вивільнення субстанції рилузол у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої (рН 1,2) складає більше 85 % за 15 хвилин, у середовищі ацетатного буферного розчину (рН 4,5) та фосфатного буферного розчину (рН 6,8) складає приблизно 85 % за 30 хвилин. Таку кінетику вивільнення субстанції рилузол з таблеток лікарського препарату «Рілутек» можна характеризувати як швидко розчинну або дезінтеграційно контрольовану, тобто допоміжні речовини, що входять до складу лікарського препарату, можуть чинити значний вплив на вивільнення діючої речовини з таблеток препарату [12].

Оцінюючи *in vitro* кінетику розчинення лікарської субстанції німодипін з таблеток оригінального препарату «Німотоп», можна говорити, що вивільнення АФІ становить менше 85 % за 30 хвилин в усіх трьох середовищах розчинення. Таку *in vitro* кінетику роз-

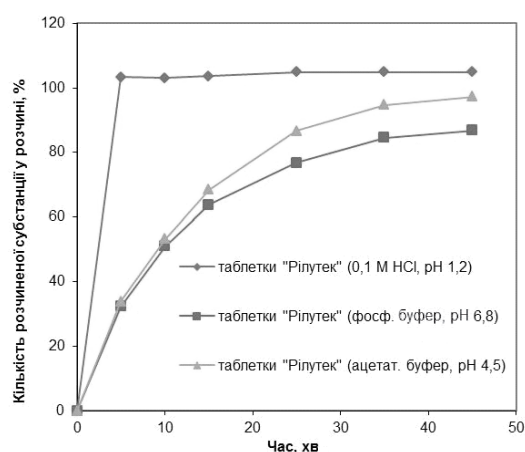


Рис. 5. *In vitro* кінетика вивільнення субстанції рилузол з таблеток оригінального препарату «Рілутек» у трьох середовищах розчинення

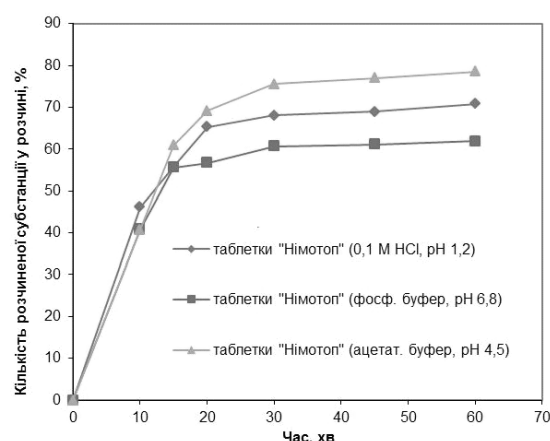


Рис. 6. *In vitro* кінетика вивільнення субстанції німодипін з таблеток оригінального препарату «Німотоп» у трьох середовищах розчинення

чинення субстанції німодипін з таблеток лікарського препарату «Німотоп» можна характеризувати як уповільнену або розчинення-контрольовану [12]. Тобто для покращення розчинності важкорозчинної субстанції німодипін з таблеток краще використовувати технологічні методи фізичної модифікації лікарських субстанцій (зменшення розміру частинок субстанції, дисперсію АФІ у розчинних носіях, утворення комплексів з циклодекстринами та ін.), що дають можливість без зміни хімічної структури діючої речовини досягати значного поліпшення її розчинності у водних розчинах.

ВИСНОВКИ

1. Проведена оцінка хімічної структури субстанції рилузол та німодипін дала можливість встановити виражені реакційні центри молекул та спрогнозувати сумісність субстанцій з допоміжними речовинами. Субстанція рилузол у своїй структурі містить первинну аміногрупу, а тому є несумісною з допоміжними речовинами, що містять альдегідну групу (глюкозу, лактозу та ін.). Молекула німодипіну виражених реакційних центрів не має.
2. За результатами дослідження морфологічних та фармакотехнологічних показників субстанцій рилузол та німодипін встановлена необхідність використання у складі генеричних лікарських препаратів допоміжних речовин, здатних покращити фармакотехнологічні властивості лікарських субстанцій (плинність, насипну густину та ін.) або технологію виробництва – грануляції.
3. Дослідження фізико-хімічних змін зразків субстанції рилузол та німодипін під впливом температури дозволили встановити можливість використання для виготовлення твердих генеричних лікарських форм – технологій з нагрівом та сушкою компонентів.
4. У відповідності до проведеної оцінки ліпофільності та розчинності субстанцій встановлено, що субстанція рилузол має оптимальні гідрофільні і ліпофільні властивості та рН залежну розчинність у водних середовищах розчинення, в свою чергу, субстанція німодипін характеризується вираженими ліпофільними властивостями та має погану розчинність у водних розчинах.
5. Оцінюючи біофармацевтичні властивості за результатами вивільнення *in vitro* кінетики лікарських субстанцій рилузол та німодипін з оригінальних лікарських препаратів, можна стверджувати, що покращення вивільнення субстанції рилузол з таблеток генеричного препарату доцільно проводити за рахунок допоміжних речовин, а покращення вивільнення субстанції німодипін – шляхом використання технологічних методів фізичної модифікації лікарської субстанції.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Біофармація : підруч. для студ. фармац. вузів і факультетів / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, І. А. Зупанець та ін. – Х. : Вид-во НФаУ ; Золоті сторінки, 2010. – 240 с.
2. Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). СТ-Н МОЗУ 42.3.0:2011». – К., 2011. – 33 с.
3. Developing solid oral dosage forms pharmaceutical theory and practice / Y. Qiu, Y. Chen, G. Zhang et al. // Academic Press. – 2009. – 1 ed. – 978 p. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53242-8.x0001-x>
4. Guidance for Industry. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. – FDA, 2000.
5. Гуреева, С. М. Застосування біофармацевтичної системи класифікації у розробці нових лікарських препаратів / С. М. Гуреева, О. С. Альбедхані, Т. А. Грошовий // Акт. питання фармац. і мед. науки та практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 38–43. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52383>
6. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 1-е вид. – Х. : PIPEГ, 2001., Доп. 1. – Х. : PIPEГ. – 2004., Доп. 2. – Х. : PIPEГ. – 2008., Доп. 3. – Х. : PIPEГ. – 2010.
7. DrugBank – база даних лікарських препаратів [Електронний ресурс]. – Режим доступу : субстанція рилузол – <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00740> та субстанція німодипін – <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00393>.
8. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by R. C. Rowe, P. J. Sheskey, W. G. Cook, M. E. Fenton – 7-th ed. – London : Pharmaceutical Press, 2013. – 1064 p.
9. Polymorphism of nimodipine / A. Grunenberg, H. Wirges. – 14th Industrial crystallization, 1999.
10. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. факультетів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко та ін. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с.
11. Edward, H. Kerns. Drug-like properties : concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization / E. Kerns and L. Di. – 1st ed. Academic press, 2008. – 552 p.
12. Gowthamarajan, K. Dissolution Testing for poorly soluble drugs : A Continuing Perspective / K. Gowthamarajan, K. Sachin // Dissolution Technol. – 2010. – Vol. 17 (3). – P. 24–32. <https://doi.org/10.14227/dt170310p24>

REFERENCES

1. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Zupanets, I. A., Bezdiatko, N. A., Dankevych, O. S., Bohutska, O. Ye., Azarenko, Yu. M., Levachkova, Yu. V. (2010). *Biofarmatsiia: pidruchnyk dlia studentiv farmatsevtichnykh vuziv i fakultetiv*. Kharkiv : NFAU; Zoloti storinky, 240.
2. *Guidance "Medicines"*. (2011). Pharmaceutical Development (ICH Q8), Ministry of health 42.3.0: 2011". Kiev, 33.
3. Yihong, Q., Yisheng, C., Geoff, Z., Lirong, L., Porter, W. (2009). Developing solid oral dosage forms pharmaceutical theory and practice. Academic Press, 978. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53242-8.x0001-x>
4. *Guidance for Industry*. (2000). Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. FDA.
5. Gureyeva S. M., Albedhani O. S., Groshoviy T. A. (2015). *Actual questions of pharmaceutical and medical science and practice*, 3 (19), 38–43. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52383>

6. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. (2001). DP "Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr", (1-edition). Kharkiv : RIREH.
7. DrugBank – database of medicinal products. (n.d.). Available at : the substance of riluzole – <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00740> and substance nemedipine – <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00393>
8. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Cook, W. G., Fenton, M. E. (2013). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7-th edition, 1064.
9. Grunenber, A., Wirges, H. (1999). *Polymorphism of nimodipine*. 14th Industrial crystallization, 230.
10. Gladukh, E. V., Ruban, A. A., Saiko, I. V. (2016). *Promyslova tekhnolohiia likarskykh zasobiv*. Kharkiv : NFau, 632.
11. Edward, H. Kerns, Li, Di. (2008). *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to toxicity optimization*, 552.
12. Gowthamarajan, K., Sachin, K. (2010). Dissolution Testing for poorly soluble drugs: A Continuing Perspective. *Dissolution Technologies*, 17 (4), 24–32. <https://doi.org/10.14227/dt170310p24>

Відомості про авторів:

Щиковський О. Е., здобувач кафедри промислової фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: aleks_nfau@ukr.net

Крутських Т. В., д-р фармац. наук, професор, Національний фармацевтичний університет. E-mail: tvkrut@ukr.net

Чегринець А. А., канд. фармац. наук, асистент кафедри фармацевтичного маркетингу та менеджменту, Національний фармацевтичний університет

Information about authors:

Schykovskiy O., post graduate student of the Department of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

E-mail: aleks_nfau@ukr.net

Krutsikh T., Doctor of Pharmacy, Professor, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: tvkrut@ukr.net

Chehrynets A. A., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant at the Department of Pharmaceutical Marketing and Management,

National University of Pharmacy

Сведения об авторах:

Щиковский А. Э., соискатель кафедры промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: aleks_nfau@ukr.net

Крутских Т. В., д-р фармац. наук, профессор, Национальный фармацевтический университет. E-mail: tvkrut@ukr.net

Чегринец А. А., канд. фармац. наук, асистент кафедри фармацевтичного маркетингу та менеджменту, Национальный фармацевтический университет

Надійшла до редакції 16.06.2019 р.