

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ**

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА
на тему «Підвищення розчинності парацетамолу та ібупрофену за
допомогою коаморфних частинок, отриманих мікрохвильовим методом»

Виконала: Виконала: здобувачка вищої освіти 5
курсу групи 10805
напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»
спеціальності 226 «Фармація, промислова
фармація» Освітньої програми «Фармація»
Крисевич Надія Андріївна

Керівник: кандидат хімічних наук, доцентка
Привалко Е.Г.

Рецензент: асистентка кафедри хімії ліків та
лікарської токсикології НМУ імені
О.О.Богомольця, канд.пед.н. Бут І.О.

КИЇВ-2025

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	6
1.1. Ібупрофен	6
1.2. Парацетамол	9
1.3. Комбінації парацетамолу та ібупрофену 1.....	Error! Bookmark not defined.
1.4. Мікрохвильове опромінення	Error! Bookmark not defined.
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	13
2.1. Підготовка коаморфної системи	13
2.2. Вибір доз лікарських засобів та період реакції в хімічному електричному магнітному полі	14
2.3. Методи досліджень	Error! Bookmark not defined.
3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	19
3.1. Температура плавлення	19
3.2. Насичена розчинність	20
3.3. Підготовка калібрувальної кривої.....	22
3.4. Фур'є-інфрачервона спектрофотометрія	24
3.5. Диференціальна скануюча калориметрія.....	26
3.6. Порошкова рентгенівська дифракція чистих препаратів.....	28
3.7. Підготовка та оцінка коаморфної системи	29
3.8. Насичена розчинність	30
3.9. Дослідження розчинення <i>in vitro</i>	38
3.10. Дослідження кристалічності.....	42
3.11. Молекулярний докінг.....	43
3.12. Дослідження стабільності.....	44
ВИСНОВКИ	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ДСК / DSC – Differential Scanning Calorimetry / Диференціально скануюча калориметрія

ВООЗ – World Health Organization / Всесвітня організація охорони здоров'я

TGA – Thermogravimetric Analysis / Термогравіметричний аналіз

DTG – Derivative Thermogravimetry / Похідна термогравіметрія

TG – Thermogravimetry / Термогравіметрія Tpeak Peak Temperature /
Температура піку

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry (Міжнародний союз теоретичної та прикладної хімії)

мВт – Міліват

Дж/г – Джоулі на грам °С Градуси Цельсія

ВСТУП

Актуальність теми. У фармацевтичній науці однією з найбільших проблем є низька розчинність та біодоступність активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), що суттєво обмежує їх терапевтичну ефективність. Багато лікарських засобів, зокрема нестероїдні протизапальні препарати як ібупрофен, відносяться до класу препаратів з низькою розчинністю у воді (BCS Class II), що призводить до поганого всмоктування через шлунково-кишковий тракт і, як наслідок, знижену біодоступність. Ібупрофен, хоча і є одним з найбільш вживаних протизапальних засобів, має обмежену розчинність у воді, що впливає на його ефективність і швидкість дії, а також може спричиняти неприємні побічні ефекти, зокрема подразнення шлунково-кишкового тракту.

Одним із ефективних способів покращення розчинності та біодоступності таких препаратів є створення коаморфних систем. Коаморфні системи дозволяють досягти поліпшення фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, зокрема їх розчинності, шляхом утворення аморфних фаз, які мають вищу розчинність порівняно з кристалічними формами. Це відкриває нові можливості для підвищення ефективності лікарських засобів, особливо для тих, що мають обмежену біодоступність через низьку розчинність.

Парацетамол, як ще один часто використовуваний лікарський засіб, має високу розчинність і може бути ефективним як носій для стабілізації ібупрофену в коаморфній системі. Поєднання парацетамолу та ібупрофену в коаморфній системі дозволяє не тільки підвищити розчинність ібупрофену, але й одночасно зберегти терапевтичну активність обох компонентів, що може бути корисним для лікування запальних захворювань, болю та температури.

У цій роботі пропонується новий підхід до створення коаморфної системи ібупрофену та парацетамолу, що дозволяє значно покращити їх розчинність і біодоступність. Це може призвести до більш швидкої та ефективної терапії без значних побічних ефектів, оскільки покращена

біодоступність означає зниження необхідної дози препарату для досягнення бажаного терапевтичного ефекту.

Мета роботи: створення коаморфної системи парацетамолу (клас III за Біофармацевтичною Системою Класифікації [BCS]) та ібупрофену (клас II за BCS) для підвищення розчинності ібупрофену.

Завдання:

1. Розробка та вивчення коаморфної системи, що складається з парацетамолу та ібупрофену, з метою підвищення розчинності та біодоступності ібупрофену.
2. Застосування методу мікрохвильової обробки у хімічно-електромагнітному полі для отримання комбінацій
3. Застосування методу скануючої калориметрії (ДСК) для доказу стабільності системи в стресових умовах.
4. Використання молекулярного докінгу для отриманої комбінації ібупрофену та парацетамолу

Методи дослідження: Коаморфна система була отримана за допомогою методу з використанням хімічного електромагнітного мікрохвильового поля. Зразки коаморфної системи були охарактеризовані за допомогою тестів на розчинність, швидкість розчинення та диференціальної скануючої калориметрії.

Новизна та значення одержаних результатів:

Розробка коаморфної системи парацетамолу та ібупрофену, яка підвищує розчинність та біодоступність ібупрофену, має значне практичне значення для фармацевтичної промисловості. Цей підхід дозволяє створювати препарати з покращеною ефективністю, знижуючи дозування та ризик побічних ефектів. Розроблена система може бути використана для виготовлення нових лікарських форм, що забезпечать швидше та більш ефективне лікування болю та запалення, підвищуючи комфорт пацієнтів.

Наукова новизна дослідження полягає в розробці та впровадженні нової коаморфної системи, що поєднує парацетамол і ібупрофен, для підвищення

розчинності та біодоступності ібупрофену. Вперше застосовано метод хімічного електричного магнітного поля для створення цієї системи, що дозволяє значно покращити фізико-хімічні властивості ібупрофену. Крім того, дослідження показало ефективність коаморфної системи в підвищенні розчинності і швидкості вивільнення ібупрофену, що є важливим для покращення його терапевтичного ефекту. Результати рентгенівської дифракції та диференціальної сканувальної калориметрії підтвердили аморфізацію ібупрофену, що відкриває нові можливості для розробки лікарських форм з підвищеними властивостями біодоступності.

Апробація результатів дослідження: за результатами роботи було опубліковано 1 тезу у збірнику VI International Scientific and Practical Conference “EUROPIEN CONGRESS OF SCIENTIFIC DISCOVERY” MADRID 26 – 28 May 2025 (Додаток 1).

Публікації: Krysevich Nadiya, Eleonora Privalko Increasing the solubility of paracetamol and ibuprofen using coamorphous particles obtained by microwave method (Додаток 2).

Структура роботи: кваліфікаційна робота викладена на 58 сторінках друкованого тексту, містить 14 рисунки, 17 таблиці і складається з вступу, трьох розділів, списку використаних джерел (32 джерела), 1 додаток та анотації.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Розчинність та розчинення лікарських засобів є основними факторами, які впливають на змінну біодоступність малорозчинних препаратів при їх пероральному застосуванні. Це є важливим аспектом, оскільки біодоступність безпосередньо залежить від того, як швидко і в якій кількості лікарський засіб розчиняється в організмі, що визначає ефективність терапії. Для покращення розчинності малорозчинних лікарських засобів розроблені та застосовуються різноманітні технології, включаючи фізичні та хімічні методи, які сприяють збільшенню їх ефективності [2]. Одним з таких підходів є використання аморфних форм фармакологічно активних матеріалів. Аморфні форми мають більш високу енергетичну активність порівняно з кристалічними, що забезпечує більшу швидкість розчинення та, відповідно, покращену біодоступність [3,4].

Коаморфні системи є комбінацією двох різних молекул, що сприяє покращенню розчинності, стабільності та біодоступності лікарського засобу. Вони являють собою однорідні однофазні системи, що утворюються в результаті поєднання низькомолекулярних компонентів. Підготовка таких систем передбачає використання різноманітних методів, таких як охолодження, випаровування розчинників, механічне подрібнення (млин для куль), спреї-сушіння, заморожування, метод плавлення, гаряче екструдкування та надкритичні рідини. Ці методи дозволяють ефективно поєднувати активні компоненти та підвищувати їх фізико-хімічні властивості [5-7].

1.1. Ібупрофен

Ібупрофен – це популярний нестероїдний протизапальний препарат, який відзначається низькою розчинністю, високою проникністю (BCS клас II) та обмеженою біодоступністю. Він належить до класу похідних пропіонової кислоти і є одним з найбільш вживаних анальгетиків у світі.

Хімічна структура:

Хімічна назва: (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонова кислота

Молекулярна формула: $C_{13}H_{18}O_2$

Молекулярна маса: 206,28 г/моль

Температура плавлення: 75–78°C

Розчинність: погано розчинний у воді, добре розчинний у спиртах та органічних розчинниках

Кислотність (pKa): 4,91

Ібупрофен має слабку кислотність, що впливає на його розчинність у шлунково-кишковому тракті. Він належить до класу BCS II (погана розчинність, висока проникність), що означає, що його біодоступність обмежена швидкістю розчинення.

Виробництво ібупрофену здійснюється за допомогою кількох хімічних методів, серед яких найбільш популярний «зелений» метод Буша – він дозволяє мінімізувати утворення відходів та підвищити екологічність процесу.

Основні етапи синтезу:

- Алкілювання бензолу ізобутиленом – отримання 4-ізобутилтолуолу.
- Окислення метильної групи до карбоксильної – утворення 4-ізобутилбензойної кислоти.
- Ацилювання утвореної кислоти хлористим ацетилом.
- Гідроліз до утворення 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти – ібупрофену.
- Очищення та кристалізація для отримання готового лікарського засобу.

Сучасні технології покращення виробництва:

- ✓ Каталітичне гідрування – дозволяє зменшити кількість побічних продуктів.
- ✓ Мікрохвильовий синтез – прискорює реакції та підвищує вихід кінцевого продукту.
- ✓ Застосування надкритичних рідин – екологічно чиста технологія для очищення ібупрофену.

Ібупрофен діє шляхом неселективного інгібування ферментів циклооксигенази (ЦОГ-1 і ЦОГ-2), що пригнічує синтез простагландинів – молекул, які відіграють ключову роль у виникненні болю, запалення та підвищеної температури.

Протизапальна дія: зменшує активність медіаторів запалення, таких як простагландини, інтерлейкіни та тромбосани.

Знеболювальний ефект: пригнічує чутливість нервових закінчень до подразників.

Жарознижувальна дія: зменшує активність центру терморегуляції в гіпоталамусі.

Ібупрофен використовується в медицині як:

- ✓ Жарознижувальний засіб при застуді, грипі та вірусних інфекціях.
- ✓ Анальгетик для зменшення болю різного походження (головний, зубний, м'язовий, менструальний, післяопераційний).
- ✓ Протизапальний засіб при ревматоїдному артриті, остеоартриті, бурситах та інших запальних захворюваннях.

Ібупрофен часто використовується в комбінаціях для підвищення його ефективності:

- З парацетамолом – покращує знеболювальний і жарознижувальний ефект.
- З кодеїном – застосовується при сильному болю (наприклад, після операцій).
- З кофеїном – підсилює знеболювальну дію, використовується при мігрені.
- З омепразолом – зменшує негативний вплив на шлунково-кишковий тракт.

Сучасні дослідження та перспективи

- Розробка наночастинок ібупрофену – для покращення розчинності та біодоступності.
- Коаморфні системи ібупрофену – стабільніші та краще засвоюються.
- Форми з контрольованим вивільненням – пролонговані препарати для хронічного болю.
- Мікрохвильові технології виробництва – дозволяють підвищити фізичну

стабільність препарату.

Ібупрофен залишається одним із найефективніших і безпечних НПЗП, що широко застосовується в медицині та фармацевтиці.

Через низьку температуру склування (T_g) ібупрофен має погану процесність, що ускладнює створення твердих дозованих форм [8,9]. Для подолання цих проблем, однак, можна використати коаморфні частинки, приготовані за допомогою мікрохвильових технологій, що дозволяють підвищити фізичну стабільність аморфних лікарських засобів [10]. Водночас на ринку існує певна кількість продуктів, які мають проблеми зі стабільністю, що ускладнює їх виробництво і переробку в дозовані форми.

Тому розробка стабільних коаморфних систем є важливим завданням для фармацевтичної промисловості, що дозволяє значно покращити ефективність лікування [11-13].

1.2. Парацетамол

Парацетамол (ацетамінофен) – це один з найпоширеніших лікарських засобів, що застосовується як анальгетик (знеболювальний) і жарознижувальний засіб. Він широко використовується як окремо, так і в комбінаціях з іншими лікарськими засобами. Він належить до класу нестероїдних протизапальних препаратів, хоча має слабку протизапальну активність.

Хімічна структура:

Хімічна назва: N-(4-гідроксифеніл)ацетамід

Молекулярна формула: $C_8H_9NO_2$

Молекулярна маса: 151,16 г/моль

Температура плавлення: 168–172°C

Розчинність: слабо розчинний у воді, добре розчинний у спиртах та органічних розчинниках

Парацетамол відомий своєю високою безпекою при правильному дозуванні, але передозування може призвести до серйозного ураження печінки.

Парацетамол виробляється шляхом хімічного синтезу з використанням вихідних сполук, таких як фенол, анілін або п-амінофенол. Основні методи виробництва включають:

Синтез з фенолу

Нітрування фенолу – утворюється пара-нітрофенол.

Відновлення пара-нітрофенолу – отримання пара-амінофенолу (PAP).

Ацетилювання пара-амінофенолу – утворюється парацетамол шляхом реакції з оцтовим ангідридом або оцтовою кислотою.

Синтез з аніліну

Анілін спочатку нітрують, відновлюють і перетворюють у пара-амінофенол.

Далі пара-амінофенол ацетилюється для отримання парацетамолу.

Важливим етапом виробництва є очищення готового парацетамолу, оскільки навіть незначні домішки можуть впливати на його ефективність та безпеку.

Парацетамол діє як жарознижувальний та знеболювальний засіб, головним чином через вплив на центральну нервову систему.

Парацетамол інгібує фермент циклооксигеназу-3 (ЦОГ-3) у центральній нервовій системі, що зменшує вироблення простагландинів – медіаторів болю. Дія жарознижувального ефекту пов'язана з впливом на центр терморегуляції в гіпоталамусі, що спричиняє розширення судин і збільшене тепловіддавання. Протизапальна дія дуже слабка, оскільки він майже не впливає на периферичні циклооксигенази.

Парацетамол використовується в медицині як:

- Жарознижувальний засіб при грипі, ГРВІ, COVID-19 та інших інфекціях.
- Знеболювальний препарат при головному болю, мігрені, зубному болю, болях у м'язах і суглобах.
- Альтернатива НПЗП для пацієнтів, які мають проблеми зі шлунково-кишковим трактом (оскільки парацетамол не подразнює слизову шлунка).

Побічні ефекти рідко спостерігаються, але можливі алергічні реакції, нудота, підвищення рівня печінкових ферментів.

Передозування призводить до важкої гепатотоксичності через утворення токсичного метаболіту N-ацетил-п-бензохіноніміну (NAPQI).

Парацетамол часто комбінується з іншими діючими речовинами для посилення ефекту:

- З ібупрофеном (комбінація використовується при сильному болю та гарячці).
- З кофеїном (посилює анальгезивний ефект, використовується при мігрені).
- З кодеїном або трамадолом (застосовується при сильних болях, зокрема після операцій).
- З антигістамінними засобами (застосовується в комбінованих препаратах для лікування застуди та грипу).

Нині ведуться дослідження щодо нових форм випуску парацетамолу:

- Наночастинки парацетамолу для покращеної розчинності.
- Аморфні та коаморфні системи для швидшої дії препарату.
- Контрольоване вивільнення для пролонгованого ефекту при хронічному болю.

Використання парацетамолу залишається актуальним у фармакології, особливо в контексті розробки комбінованих препаратів і покращених форм випуску.

1.3. Комбінації парацетамолу та ібупрофену

Зважаючи на переваги, які можуть бути досягнуті при використанні правильних коаморфних комбінацій двох лікарських засобів, ми вирішили дослідити покращення процесності, розчинності, швидкості розчинення *in vitro* та стабільності аморфного стану ібупрофену за допомогою парацетамолу,

що є препаратом класу BCS III. Комбінації парацетамолу та ібупрофену широко застосовуються для лікування болю, запалення та температури, і клінічно значущі комбінації цих препаратів доступні на ринку в різних дозах, зокрема 500 мг:200 мг, 475 мг:125 мг, 325 мг:400 мг, 125 мг:100 мг та 100 мг:100 мг [8]. Ми застосували мікрохвильову техніку для створення коаморфних систем і дослідження їх ефективності.

1.4. Мікрохвильове опромінення

Мікрохвильове опромінення є сучасною, екологічно чистою та економічно вигідною технологією для виготовлення молекулярних дисперсій. Мікрохвилі – це електромагнітні хвилі, які складаються з електричного та магнітного компонентів, що дозволяє здійснювати швидке й рівномірне нагрівання [14-17]. Застосування хімічного електричного магнітного поля у мікрохвильовій техніці дозволяє значно скоротити час реакції і запобігти деградації активних компонентів лікарських засобів. Ця технологія широко застосовується в процесах виготовлення твердих дисперсій, покриття таблеток, сушіння гранул та приготування напівтвердих форм [18]. У цій роботі розглядається використання мікрохвильового опромінення для приготування коаморфних систем та їх подальше дослідження за допомогою різноманітних методів, таких як аналіз розчинності, інфрачервона спектроскопія Фур'є, диференціальна сканувальна калориметрія, порошкова рентгенівська дифракція та дослідження *in vitro* розчинення препаратів.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Лікарські засоби парацетамол та ібупрофен були придбані у компанії Sanofi India Ltd., Mumbai. Всі інші хімічні реактиви, які використовувалися в експерименті, мали аналітичну чистоту.

2.1. Підготовка коаморфної системи

Коаморфна система ібупрофену та парацетамолу була приготована за допомогою мікрохвильового процесу в хімічному електричному магнітному полі, що забезпечувало рівномірний нагрів і сприяло утворенню однорідної структури. Для створення бінарної суміші ібупрофену та парацетамолу використовувалася суміш до 200 мг лікарських засобів різних концентрацій, що дозволяло вивчити вплив співвідношення компонентів на фізико-хімічні властивості отриманого матеріалу.

Реакція проходила в скляній пробірці об'ємом 125 мл, що забезпечувало необхідний простір для випаровування залишкових розчинників і контрольований перебіг реакції. Спочатку проводилася реакція бінарної суміші лікарських засобів у суворо контрольованих умовах протягом різних проміжків часу та під різним тиском, що дозволяло визначити оптимальні параметри процесу. Потім обидва лікарських засоби різних концентрацій ретельно змішувалися в об'ємі 200 мг, який заповнював 25 мл внутрішнього простору пробірки, забезпечуючи належне перемішування компонентів і рівномірність нагрівання.

Реакція проводилася при постійних, ретельно контрольованих параметрах: температура підтримувалася на рівні 90°C, тиск становив 15 psig, час реакції складав 10 хвилин, а подальше утримання матеріалу у мікрохвильовому полі тривало 20 хвилин. Такі умови сприяли ефективному взаємному розчиненню активних компонентів та утворенню стабільної коаморфної системи.

Концентрації бінарних сумішей були наступними: 100+100 мг, 125+100 мг, 325+400 мг, 500+400 мг, 200+500 мг ібупрофену та парацетамолу відповідно на загальний об'єм 200 мг. Крім основних серій досліджень, проводилися додаткові експерименти для оптимізації температури, тиску та часу реакції, що дозволяло визначити найбільш ефективні умови для отримання стабільних коаморфних систем з покращеними фізико-хімічними характеристиками.

Після завершення реакції всі отримані зразки охолоджувалися в контрольованих умовах, а потім зберігалися в герметичних десикаторах із вологопоглиначами, щоб запобігти рекристалізації та втраті коаморфного стану. Подальші дослідження включали аналіз фізико-хімічних властивостей зразків, включаючи диференціальну сканувальну калориметрію, порошкову рентгенівську дифракцію, інфрачервону спектроскопію Фур'є та експерименти з розчинності *in vitro*.

2.2. Вибір доз лікарських засобів та період реакції в хімічному електричному магнітному полі

Було обрано п'ять різних дозувань, що включали варіації вмісту ібупрофену та парацетамолу, дозволяючи оцінити вплив співвідношення компонентів на стабільність, розчинність та інші фізико-хімічні властивості коаморфної системи. Одна з обраних доз містила значно більшу кількість ібупрофену, тоді як інші мали переважно рівномірний або підвищений вміст парацетамолу, що відображено в Таблиці 1.

Для забезпечення відтворюваності процесу та точності результатів, реакцію у мікрохвильовому полі проводили при постійних параметрах, що включали контрольовану температуру, тиск та час обробки. Усі ключові технологічні параметри наведено в Таблиці 2, де відображено оптимальні умови синтезу коаморфної системи, що сприяють стабільності отриманих зразків.

Після отримання коаморфних зразків було проведено комплексну характеристику їхніх фізико-хімічних властивостей за допомогою кількох високоточних методів аналізу:

Інфрачервона спектроскопія Фур'є – для дослідження молекулярної взаємодії між ібупрофеном та парацетамолом, а також для виявлення можливих змін у хімічних зв'язках, які можуть свідчити про формування нової коаморфної фази.

Рентгенівська дифракція – для визначення кристалічності отриманих зразків і підтвердження їхнього аморфного стану. Відсутність чітких дифракційних піків свідчила б про успішне отримання коаморфної форми.

Диференціальна сканувальна калориметрія – для аналізу температури склування (T_g) та стабільності коаморфної системи. Зміни в теплових характеристиках могли підтвердити взаємодію між молекулами активних фармацевтичних інгредієнтів.

Загалом, отримані дані дозволяли оцінити вплив співвідношення компонентів на фізико-хімічні параметри, розчинність та стабільність коаморфних систем, що є критично важливими для їхнього подальшого застосування у фармацевтичній практиці.

Таблиця 1

Концентрація лікарського засобу в різних формах препарату

Партія	Концентрація лікарського засобу (мг)	
	Ібупрофен	парацетамол
А	100	100
Б	100	125
В	400	325
Г	125	475
Д	200	500

**Постійні параметри для хімічної електричної магнітної
мікрохвильової реакції**

	параметр	значення
1	температура	90°C
2	тиск	15 псіг
3	час реакції	10 хв
4	час утримання	20 хв

2.3. Методи досліджень

Спектри інфрачервоної спектроскопії дають змогу визначити основні піки, які відображають хімічну природу як лікарського засобу, так і допоміжних речовин. Це дослідження використовувалося для виявлення можливих взаємодій між лікарським засобом і допоміжними компонентами формули. Спектри інфрачервоної спектроскопії для чистих препаратів та оптимізованих зразків були отримані за допомогою приладу Jasco-V-530 в діапазоні хвиль 400–4000 cm^{-1} .

Рентгенівські дифракційні дані були отримані за допомогою дифрактометра Philips PW 1729 (Нідерланди) за допомогою монохроматизованого Cu-K α випромінювання ($\lambda = 1.542 \text{ \AA}$) в діапазоні 50–500° 2 θ . Цей метод дозволяє визначити ступінь кристалічності зразків, порівнюючи інтенсивність дифракційних пік та їх відношення до загальної розсіювальної здатності зразка [20-23].

Для визначення теплових властивостей матеріалів проводили калориметричні дослідження за допомогою приладу Mettler-Toledo DSC 821. Температурна та ентальпійна шкала приладу були відкалібровані за допомогою індію та цинку. Зразки лікарських засобів та оптимізованих партій були герметично запаковані в алюмінієві капсули та нагрівалися при постійній

швидкості 10°C/хв в діапазоні температур 25-300°C в інертній атмосфері, що підтримувалася подачею азоту при швидкості 50 мл/хв. Результати отримувалися в трьох повторностях для кожного зразка [24,25].

Інфрачервона спектроскопія Фур'є, рентгенівська дифракція та диференціальна сканувальна калориметрія широко використовуються для вивчення відсотка кристалічності та інших термічних явищ на мікроскопічному рівні. Відсоток кристалічного матеріалу в зразках обчислювався за формулою:

$$\% \text{ Кристалічності} = \frac{x}{x1} 100$$

де:

x – ентальпія плавлення коаморфної системи (Дж/г),

x1 – ентальпія плавлення чистого препарату (Дж/г).

Розчинність обох лікарських засобів була визначена у дистильованій воді та різних значеннях рН (1.2, 4.5, 6.8, 7.2). Для визначення розчинності коаморфних систем в 10 мл води додавали надлишок зразка і перемішували на орбітальному шейкері протягом 72 годин при 37°C. Після цього зразки центрифугували при 7000 об/хв протягом 10 хвилин і фільтрували через мембранний фільтр з розміром пор 0.45 мкм, відповідно розбавляли та аналізували за допомогою ультрафіолетового видимого спектрофотометра [27].

Кінетика розчинення індивідуальних зразків чистих лікарських засобів проводилася в пристрої типу II (за USP). Для розчинення використовували 900 мл кислого буфера рН 1.2 та фосфатного буфера рН 7.4, при температурі 37.5±0.5°C та швидкості обертання лопатки 100 об/хв. Відбирали проби об'ємом 5 мл через певні проміжки часу. Відібрані зразки аналізували за допомогою UV-спектрофотометра при хвилях 219 нм та 243 нм для фосфатного буфера рН 7.4 та 260 нм і 248 нм для кислого буфера рН 1.2 для ібупрофену та парацетамолу відповідно [28].

Стабільність потенційної таблетованої форми була оцінена при прискорених умовах ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\% \pm 5\%$ RH) та в умовах холодильного зберігання ($4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) відповідно до рекомендацій ICH. Таблетки поміщали в камеру стабільності для проведення дослідження, і проби відбирали через 3 місяці після початку дослідження [29].

3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Системи коаморфів ібупрофену та парацетамолу були успішно підготовлені за допомогою простого та ефективного методу мікрохвильового опромінення із застосуванням хімічного електричного магнітного поля. Цей підхід забезпечив рівномірне нагрівання компонентів, що сприяло утворенню стабільної коаморфної фази без використання додаткових розчинників або допоміжних речовин.

Після формування коаморфної системи було відзначено значне покращення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів порівняно з їхніми вихідними кристалічними формами. Це пояснюється тим, що аморфні та коаморфні структури мають вищу вільну енергію, що прискорює процес розчинення у водному середовищі.

Підвищена розчинність безпосередньо сприяла збільшенню біодоступності лікарських засобів, що може призвести до швидшого настання терапевтичного ефекту при пероральному прийомі. Зокрема, дослідження *in vitro* показали, що швидкість розчинення коаморфних систем була суттєво вищою, ніж у кристалічних аналогів ібупрофену та парацетамолу.

Отримані результати підтверджують перспективність використання мікрохвильового опромінення для створення коаморфних систем, що можуть застосовуватися у розробці нових лікарських форм із покращеними фармакокінетичними характеристиками.

3.1. Температура плавлення

Температуру плавлення ібупрофену та парацетамолу визначали капілярним методом, що є одним із найпоширеніших способів оцінки термічних характеристик твердих речовин. Вимірювання проводилося за допомогою автоматичного приладу для визначення температури плавлення, що забезпечує точний контроль температури та мінімізує похибки.

Отримані значення температури плавлення для ібупрофену та парацетамолу наведені в Таблиці 3. Згідно з отриманими даними, спостережувані температури плавлення практично збіглися з літературними значеннями, що підтверджує високу чистоту зразків та правильність обраного методу аналізу.

Крім того, температурні характеристики ібупрофену та парацетамолу відіграють ключову роль у процесі формування коаморфної системи, оскільки різниця в температурах плавлення може впливати на стабільність отриманих композицій. Це особливо важливо при використанні методів, що включають термічний вплив, таких як мікрохвильове опромінення, гаряче екструдкування або спреї-сушіння.

Таблиця 3

Температура плавлення парацетамолу та ібупрофену

	температура плавлення	
	літературне значення	спостережена
ібупрофен	75 – 77.5°C	76 – 77°C
парацетамол	169 – 171°C	169 – 170°C

3.2. Насичена розчинність

Дослідження насиченої розчинності парацетамолу та ібупрофену проводилися з метою оцінки їхньої поведінки в різних середовищах, що імітують умови шлунково-кишкового тракту. Експерименти виконувалися у дистильованій воді та буферних розчинах із різними значеннями рН:

рН 1.2 (імітує кислотне середовище шлунка)

рН 4.5 (імітує слабокисле середовище)

рН 6.8 (імітує середовище тонкого кишечника)

рН 7.2 (імітує нейтральне середовище)

Результати досліджень:

Ібупрофен:

- Виявив низьку розчинність у кислому середовищі (pH 1.2)
- Спостерігалось значне підвищення розчинності при більш високих значеннях pH (pH 6.8 та 7.2)
- Це пояснюється його слабкою кислотною природою ($pK_a \approx 4.4$), що зумовлює кращу іонізацію та розчинність у лужному середовищі

Парацетамол:

- Проявив майже постійну розчинність незалежно від pH
- Це зумовлено його нейтральною хімічною природою та відсутністю значного впливу кисло-лужного середовища на процес розчинення

Отримані результати підтверджують, що ібупрофен має pH-залежну розчинність, тоді як розчинність парацетамолу залишається стабільною у всіх досліджуваних середовищах. Детальні значення розчинності для обох препаратів наведено в Таблиці 4.

Таблиця 4

Насичена розчинність парацетамолу та ібупрофену у різних значеннях pH

середовище	Насичена розчинність	
	парацетамол (мг/л)	ібупрофен (мг/л)
вода	18798.50	79.10
pH 1.2	18724.00	49.50
pH 4.5	18731.20	66.60
pH 6.8	1821.30	129.20
pH 7.4	1849.50	182.40

3.3. Підготовка калібрувальної кривої

У рамках дослідження, поряд із характеристикою лікарських засобів, було побудовано стандартні калібрувальні криві для парацетамолу та ібупрофену. Це дозволило провести порівняння даних про вивільнення препаратів у різних середовищах.

Калібрувальні криві будували у двох середовищах: фосфатному буферному розчині (рН 7.4) та розчині 0.1 Н НСІ + метанол (у співвідношенні 2:3). Фосфатний буферний розчин (рН 7.4) використовувався для моделювання середовища плазми крові, що дозволяє оцінити поведінку лікарських засобів після всмоктування. Він визначає концентраційну залежність абсорбції ібупрофену та парацетамолу у біологічному середовищі.

Калібрувальні криві у фосфатному буфері представлені на Рис. 1 (парацетамол) та Рис. 2 (ібупрофен). Розчин 0.1 Н НСІ + метанол (2:3) використовувався для моделювання кислотного середовища шлунка та дозволяв оцінити, як препарати поведуться при пероральному застосуванні до моменту всмоктування в кишечнику. Отримані лінійні залежності між концентрацією лікарських засобів та їх оптичною густиною підтвердили коректність застосованих методів. Калібрувальні криві дозволяють точно кількісно визначати концентрацію парацетамолу та ібупрофену у вибраних середовищах.

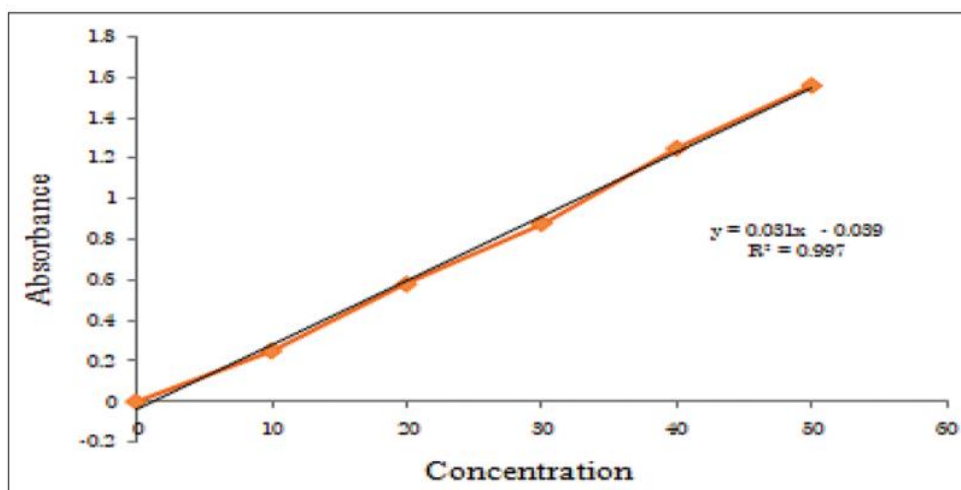


Рис.1. Градуирована крива парацетамолу у фосфатному буфері при рН 7,4

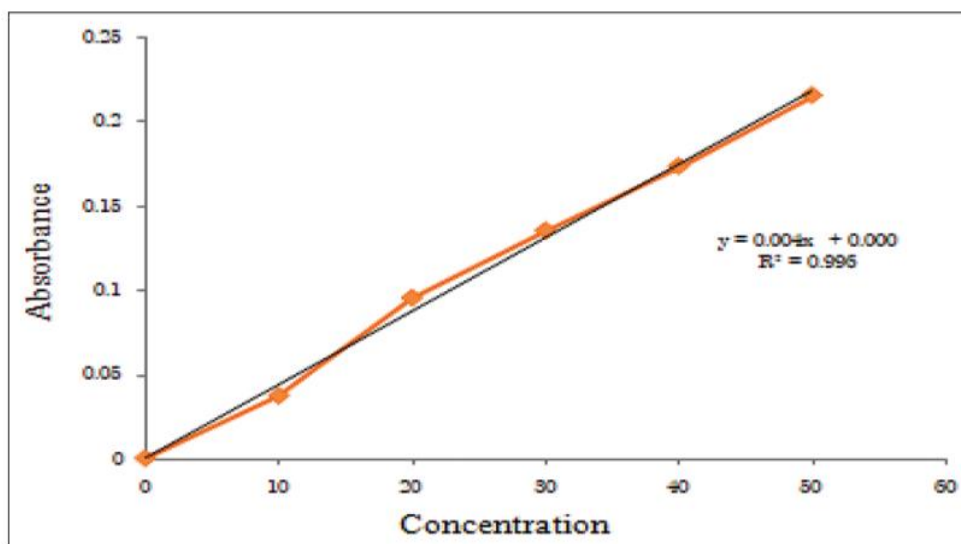


Рис.2. Градуирована крива ібупрофену у фосфатному буфері при рН 7,4

Калібрувальні криві парацетамолу та ібупрофену в кислотному буфері з рН 1.2 були побудовані для оцінки їхньої розчинності та поведінки у середовищі, що моделює шлунковий сік. Це дослідження є важливим, оскільки дозволяє визначити швидкість розчинення та потенційну біодоступність препаратів при пероральному застосуванні. Отримані калібрувальні криві демонструють залежність між концентрацією лікарських засобів та їхньою оптичною густиною, що дозволяє точно кількісно визначати концентрацію парацетамолу та ібупрофену в цьому середовищі. Аналіз отриманих даних підтвердив, що ібупрофен, будучи слабкою кислотою, має знижену розчинність у кислому середовищі, тоді як розчинність парацетамолу залишається відносно стабільною. Калібрувальні криві для парацетамолу та ібупрофену в кислотному буфері з рН 1.2 представлені на Рис. 3 та 4.

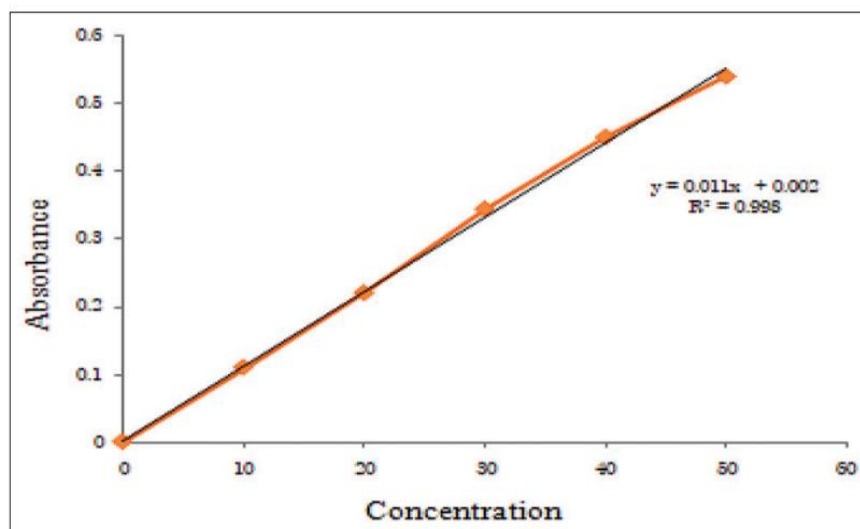


Рис.3. Градуирована крива парацетамолу у кислотному буфері при рН 1,2

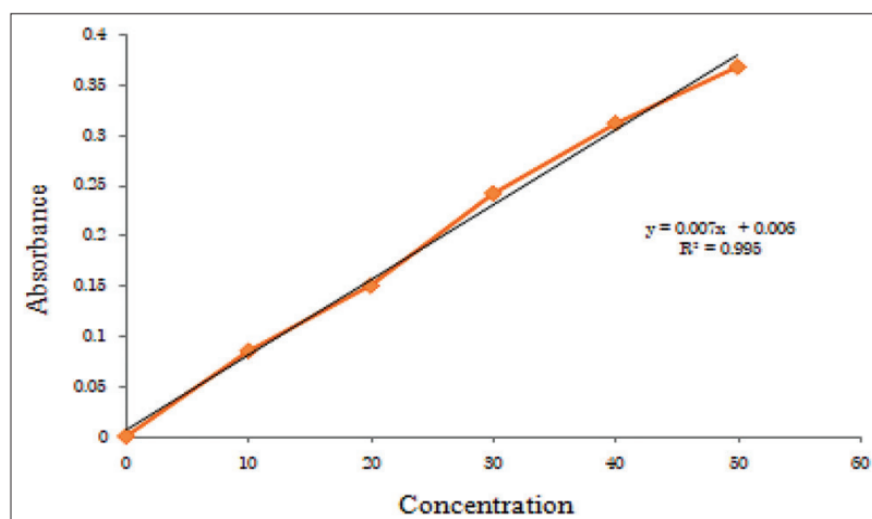


Рис.4. Градуирована крива ібупрофену у кислотному буфері при рН 1,2

3.4. Фур'є-інфрачервона спектроскопія

Інфрачервоний спектр поглинання парацетамолу та ібупрофену був проведений для вивчення їх функціональних груп, що є важливим для характеристики хімічної структури та ідентифікації основних зв'язків в молекулі. У спектрі парацетамолу та ібупрофену спостерігалися численні піки, які дозволяють зробити висновки щодо їхніх хімічних зв'язків.

Пік на $3162,69\text{ cm}^{-1}$ вказує на розтягування N-H зв'язку, що характерно для аміногрупи парацетамолу. Крім того, піки на $1561,09\text{ cm}^{-1}$ та $1509,03\text{ cm}^{-1}$ є результатом розтягування амідного зв'язку C=O, що присутній у молекулі парацетамолу. Пік на $2360,44\text{ cm}^{-1}$ асоціюється з розтягуванням O-H зв'язку, який характерний для гідроксильних груп.

Також були виявлені інші характерні піки: пік на $2795,31\text{ cm}^{-1}$ відображає розтягування C-H зв'язку, який є типовим для метильних та метиленових груп у молекулі; пік на $2588,97\text{ cm}^{-1}$ є результатом розтягування O-H зв'язку в амідних групах; пік на $1649,8\text{ cm}^{-1}$ асоціюється з розтягуванням C=O зв'язку, який є характеристичним для карбоксильних груп у парацетамолі та ібупрофені.

Спектри чистих зразків парацетамолу та ібупрофену наведені на Рис. 5 і 6, що дозволяє наочно побачити характерні поглинання цих сполук, що відповідають їхній хімічній структурі та функціональним групам.

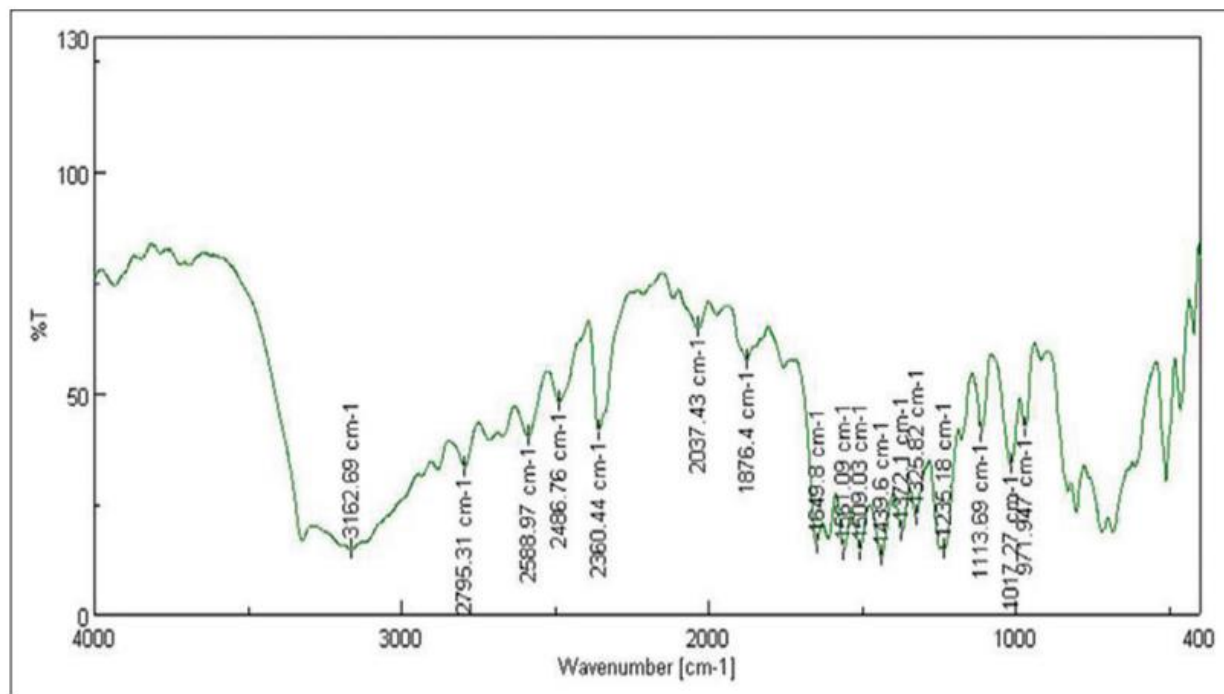


Рис.5. Фур'є-інфрачервоний спектр чистого парацетамолу

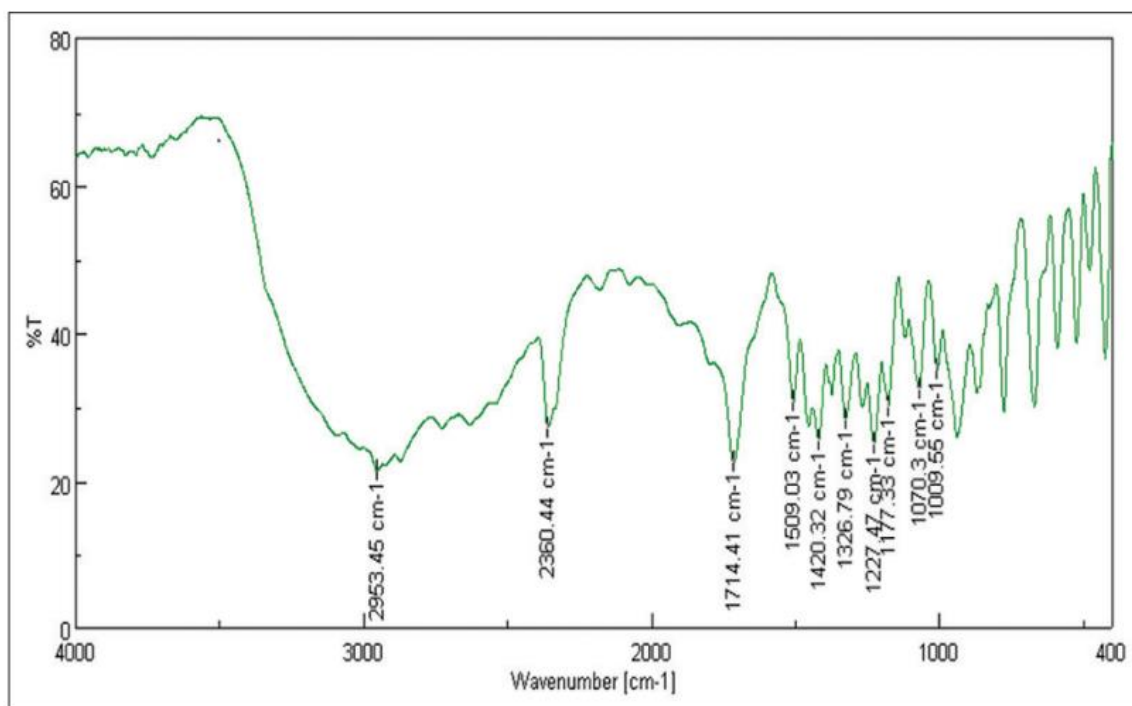


Рис.6. Фур'є-інфрачервоний спектр чистого ібупрофену

Піки на $2953,45\text{ cm}^{-1}$, $1714,41\text{ cm}^{-1}$ та $1227,47\text{ cm}^{-1}$ свідчать про наявність відповідно О-Н, С=О та С-О зв'язків у карбоновій кислоті. Пік на $1009,55\text{ cm}^{-1}$ вказує на наявність пара-дизаміщеного ароматичного кільця в структурі.

Результати досліджень підтвердили, що в структурі парацетамолу присутня фенольна гідроксильна група (ОН) та вторинний амід, а у структурі ібупрофену – карбонова кислота та пара-дизаміщене ароматичне кільце. Важливо відзначити, що значного зміщення піків або втрати функціональних груп у спектрах парацетамолу та ібупрофену не зафіксовано, що підтверджує стабільність молекулярної структури препаратів.

3.5. Диференціальна скануюча калориметрія

Дослідження методом диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) для парацетамолу виявило кілька ключових піків, що дозволяють з'ясувати термічні властивості цієї сполуки. Зокрема, був зафіксований різкий ендотермічний пік при температурі $174,04^{\circ}\text{C}$, що відповідає температурі

плавлення парацетамолу. Цей пік підтверджує кристалічну природу парацетамолу, оскільки ендотермічний пік при плавленні є характерним для твердих речовин, які змінюють свою фазу з твердого стану на рідкий.

Крім того, було зафіксовано другий ендотермічний пік при температурі 314,30°C, який відповідає температурі кипіння парацетамолу. Це дає змогу підтвердити термічну стабільність парацетамолу в високих температурних умовах і відзначити, що він не розкладається до досягнення цієї температури.

Ці дані, представлені на Рис. 7, дозволяють більш точно оцінити термічні характеристики парацетамолу та його здатність змінювати свою фазу в залежності від температури.

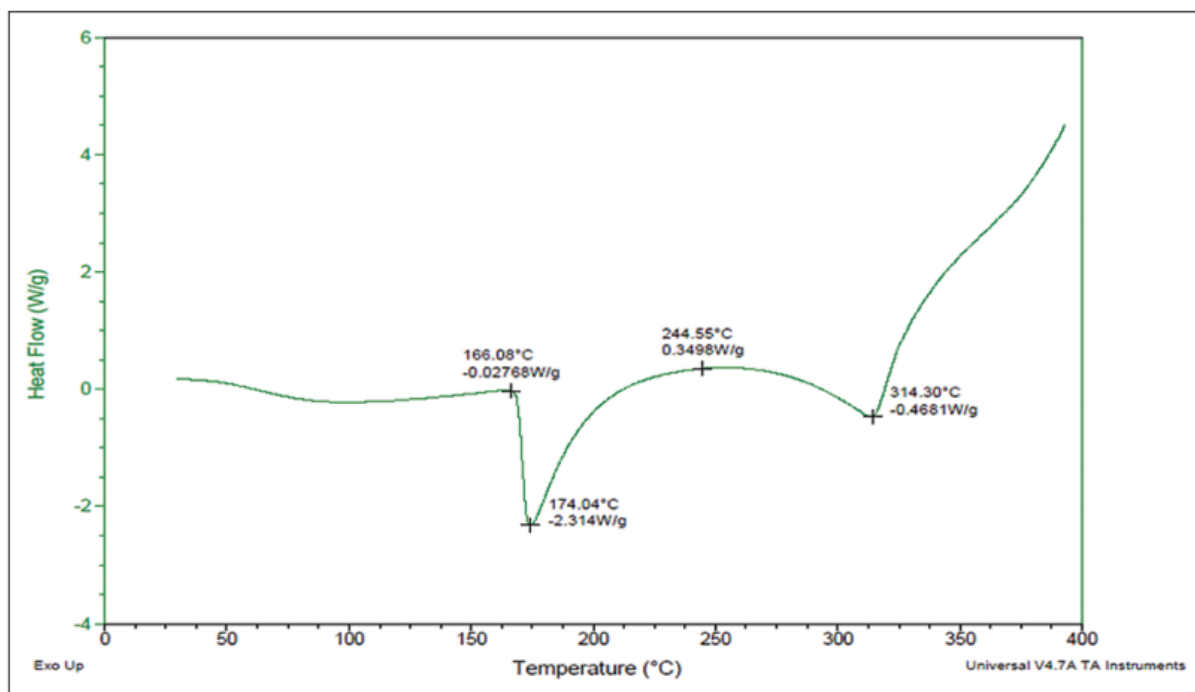


Рис.7. Диференціальна скануюча термограма чистого парацетамолу

Аналіз ібупрофену показав різкий ендотермічний пік при 82,00°C, що свідчить про його температуру плавлення та підтверджує його кристалічну структуру. Другий ендотермічний пік було зафіксовано при 227°C, що відповідає температурі кипіння ібупрофену (Рис. 8).

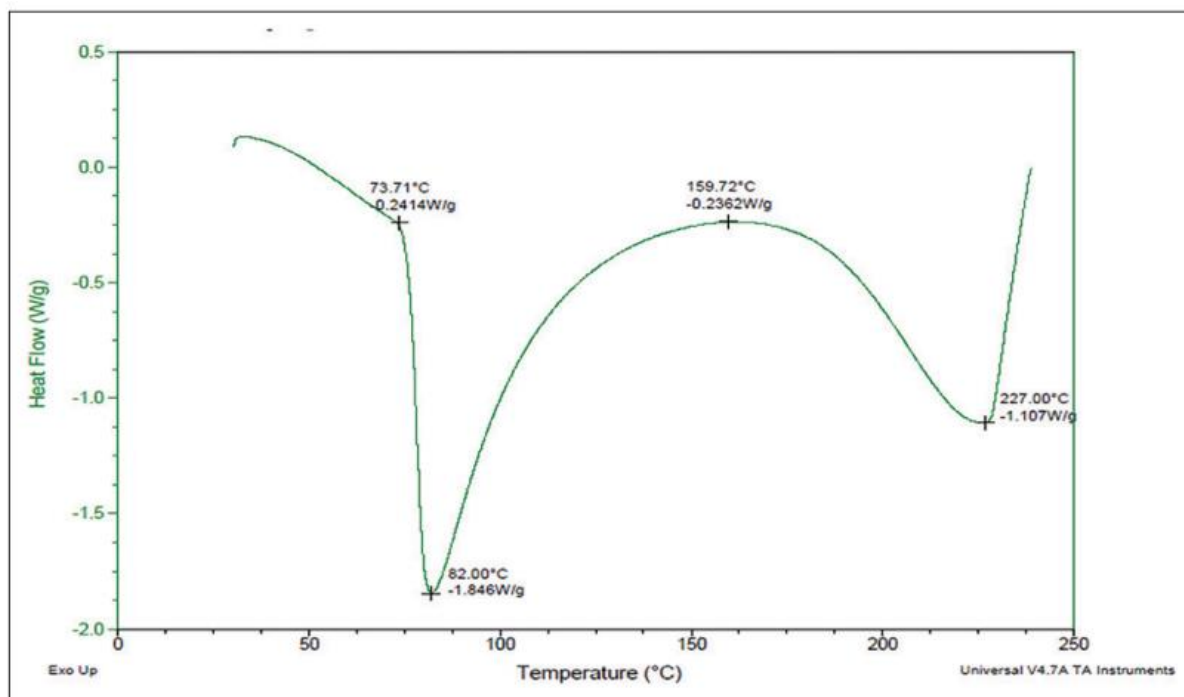


Рис.8. Диференціальна скануюча термограма чистого ібупрофену

3.6. Порошкова рентгенівська дифракція чистих препаратів

Результати порошкової рентгенівської дифракції для парацетамолу показали інтенсивні піки при $2\theta = 23,2^\circ$, $24,1^\circ$ та $26,3^\circ$. Висока інтенсивність цих піків підтверджує кристалічну природу парацетамолу (див. Рис. 9).

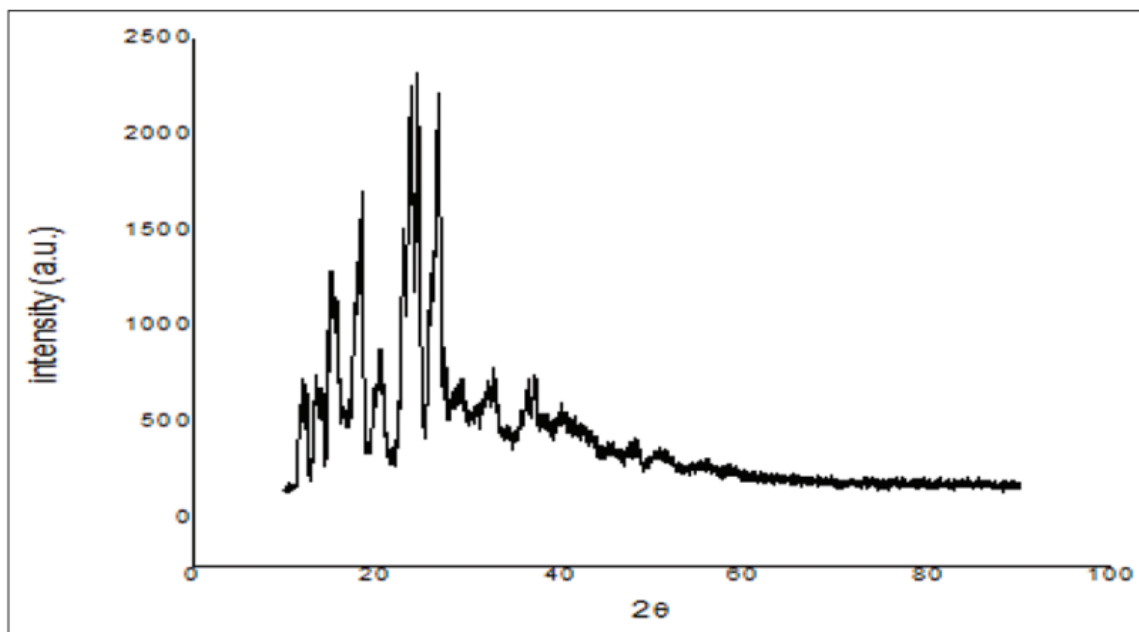


Рис.9. Рентгенівська дифракція чистого парацетамолу

Для ібупрофену були зафіксовані піки високої інтенсивності при $2\theta = 12,3^\circ$, $16,7^\circ$, $20,1^\circ$ та $22,4^\circ$, де пік $16,7^\circ$ мав максимальну інтенсивність 15 046. Це свідчить про кристалічну структуру ібупрофену (див. Рис. 10).

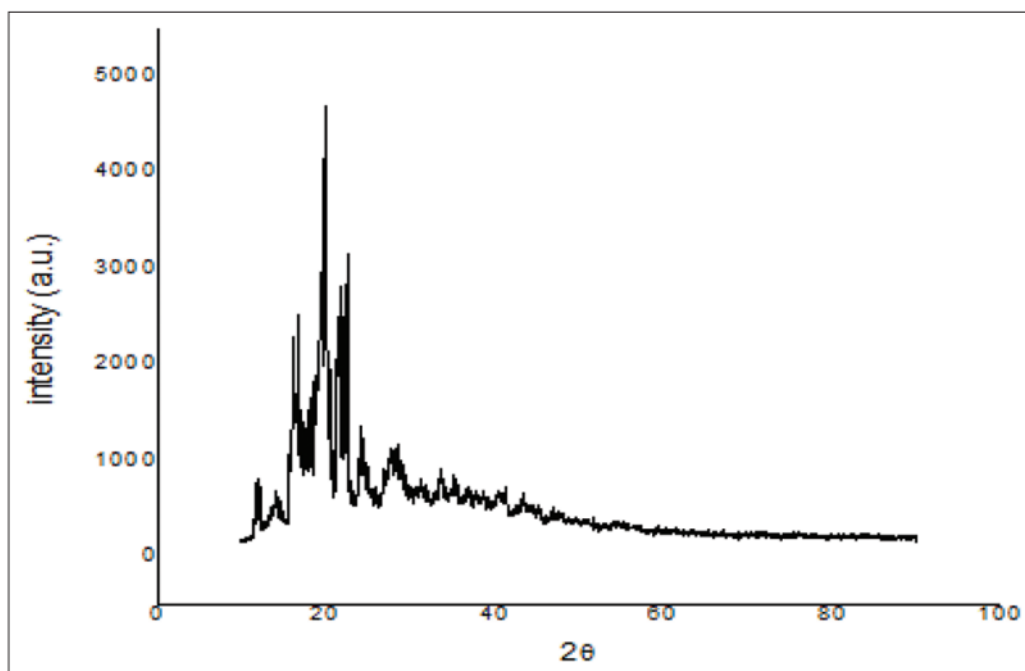


Рис.10. Рентгенівська дифракція чистого ібупрофену

Дифракційні спектри чистих препаратів вказують на виражену кристалічність, що підтверджується наявністю численних, чітких і виражених піків у діапазоні кутів 2θ .

3.7. Підготовка та оцінка коаморфної системи

Коаморфна система ібупрофену та парацетамолу була успішно отримана методом мікрохвильової обробки в хімічному електричному магнітному полі. Цей метод дозволяє здійснити швидке та рівномірне нагрівання, що забезпечує ефективне змішування активних компонентів і підвищує їх фізико-хімічні властивості. Для отримання коаморфної системи зразки готували відповідно до складу серії, де маса кожної серії становила 200 мг. Це дозволяє контролювати пропорції компонентів і забезпечує повторюваність результатів у подальших експериментах.

Метод мікрохвильової обробки є високоефективним підходом для створення коаморфних систем, оскільки дозволяє значно зменшити час, необхідний для реакцій коаморфізації, при цьому підвищуючи якість кінцевого продукту. Одна з ключових переваг цього методу полягає в тому, що він забезпечує рівномірне та швидке нагрівання, яке відбувається завдяки електромагнітному впливу на молекули. У поєднанні з хімічним електричним магнітним полем, мікрохвильове опромінення сприяє більш ефективному утворенню коаморфних структур, що дозволяє знизити енергію активації для утворення таких систем і зменшити час обробки.

Коаморфіза лікарських засобів, проведена за допомогою цього методу, дозволяє значно поліпшити розчинність малорозчинних препаратів, що, у свою чергу, сприяє підвищенню їх біодоступності — здатності препарату досягати системного кровообігу у достатній кількості для забезпечення терапевтичного ефекту. Додатково, така обробка покращує фізичну стабільність лікарських засобів, запобігаючи їхньому зворотному кристалізуванню і забезпечуючи збереження аморфної форми протягом тривалого часу. Завдяки цьому метод стає надзвичайно корисним у фармацевтичній промисловості для розробки нових препаратів з покращеними фармакологічними властивостями.

3.8. Насичена розчинність

Розчинність усіх обраних формуляцій була ретельно досліджена в різних розчинниках, щоб оцінити їх поведінку за умов змінних значень рН, що є важливим для вивчення біодоступності лікарських засобів у шлунково-кишковому тракті. Для цього використовували дистильовану воду, кислотний буфер з рН 1,2, а також фосфатні буфери з різними значеннями рН (4,8, 6,8 та 7,4), оскільки ці умови найбільш відповідають фізіологічним умовам в організмі. Дані про розчинність були наведені в таблицях 5-9, які відображають залежність розчинності від типу середовища та рН.

Таблиця 5

Коаморфна формуляція в дистильованій воді

	ібупрофен (мг/мл)	парацетамол (мг/мл)
А	80.23	1955
Б	23.91	3450
В	25.71	2019
Г	59.88	1101
Д	70.64	8004

Таблиця 6

Коаморфна формуляція в кислотному буфері рН 1,2

	ібупрофен (мг/мл)	парацетамол (мг/мл)
А	52.61	3785.7
Б	43.62	2973.6
В	47.22	322.3
Г	69.06	5021.4
Д	72.89	4884.9

Таблиця 7

Коаморфна формуляція в фосфатному буфері рН 4,8

	ібупрофен (мг/мл)	парацетамол (мг/мл)
А	87.58	4241.5
Б	80.17	4532.0
В	84.47	5775.4
Г	86.35	7022.6
Д	90.64	8192.0

Таблиця 8

Коаморфна формуляція в фосфатному буфері рН 6,8

	ібупрофен (мг/мл)	парацетамол (мг/мл)
А	86.73	7064.7
Б	77.68	5364.1
В	88.58	6148.0
Г	79.75	6426.3
Д	89.81	7703.7

Таблиця 9

Коаморфна формуляція в фосфатному буфері рН 7,4

	ібупрофен (мг/мл)	парацетамол (мг/мл)
А	62.11	4019.0
Б	112.24	8233.5
В	111.87	6371.6
Г	33.84	44.07
Д	119.45	9636.0

Дослідження проводились для того, щоб визначити, як зміна рН впливає на розчинність і біодоступність лікарських засобів, оскільки це є важливим фактором при розробці лікарських форм. Результати цих тестів дозволяють краще розуміти механізми вивільнення активних речовин і їх ефективність при пероральному застосуванні.

Максимальне збільшення розчинності ібупрофену було зафіксовано через 12 годин. Найбільше підвищення його водної розчинності спостерігалось у співвідношенні 500 мг:200 мг (серія Е), що свідчить про коаморфний вплив парацетамолу на ібупрофену і сприяє покращенню розчинності, навіть попри рН-залежний характер ібупрофену. Усі п'ять комбінацій показали збільшення розчинності ібупрофену, але серія Е

продемонструвала найкращий результат. Відповідно, серію Е (200–500 мг) було обрано як оптимальну для подальшої характеристики, результати наведені у Таблиці 10.

Таблиця 10

Насичена розчинність оптимізованої партії Е (200–500)

концентрація	дистильована вода	кислотний буфер	фосфатний буфер		
		рН 1,2	рН 4,8	рН 6,8	рН 7,4
200-500	70.64	72.89	90.64	89.81	119.45
	8004.3	4884.9	8192.4	7703.7	9636.0

Було проведено аналіз суміші чистих препаратів та оптимізованої серії Е. Отримано ІЧ-спектри суміші чистих лікарських речовин та оптимізованої партії Е.

Фенольне $\text{C}=\text{O}$ розтягнення парацетамолу при $1372,1 \text{ см}^{-1}$ у зразку СЕМ змістилося до більшого хвильового числа – $1396,84 \text{ см}^{-1}$. Розтягнення $\text{C}=\text{O}$ карбонової кислоти ібупрофену, яке спостерігалось при $1714,41 \text{ см}^{-1}$, змістилося до нижчого значення – $1647,77 \text{ см}^{-1}$. Аналогічно, $\text{O}-\text{H}$ розтягнення карбонової кислоти ібупрофену, зафіксоване при $2953,45 \text{ см}^{-1}$, змістилося до вищого хвильового числа – $2980,20 \text{ см}^{-1}$.

Такі суттєві зміщення смуг в ІЧ-спектрах можуть бути зумовлені сильними адгезійними молекулярними взаємодіями, що виникли після мікрохвильової реакції. Подібні зміщення характерні також для переходу кристалічної форми лікарської речовини в аморфну.

У цьому випадку молекулярна взаємодія між парацетамолом та ібупрофеном була підтверджена зміщенням фенольного $\text{C}=\text{O}$ розтягнення, $\text{N}-\text{H}$ розтягнення (амідної групи) парацетамолу, а також $\text{C}=\text{O}$ та $\text{O}-\text{H}$ розтягнень карбонової кислоти ібупрофену.

Накладені ІЧ-спектри суміші чистих лікарських речовин та оптимізованої партії Е наведено на Рис. 11.

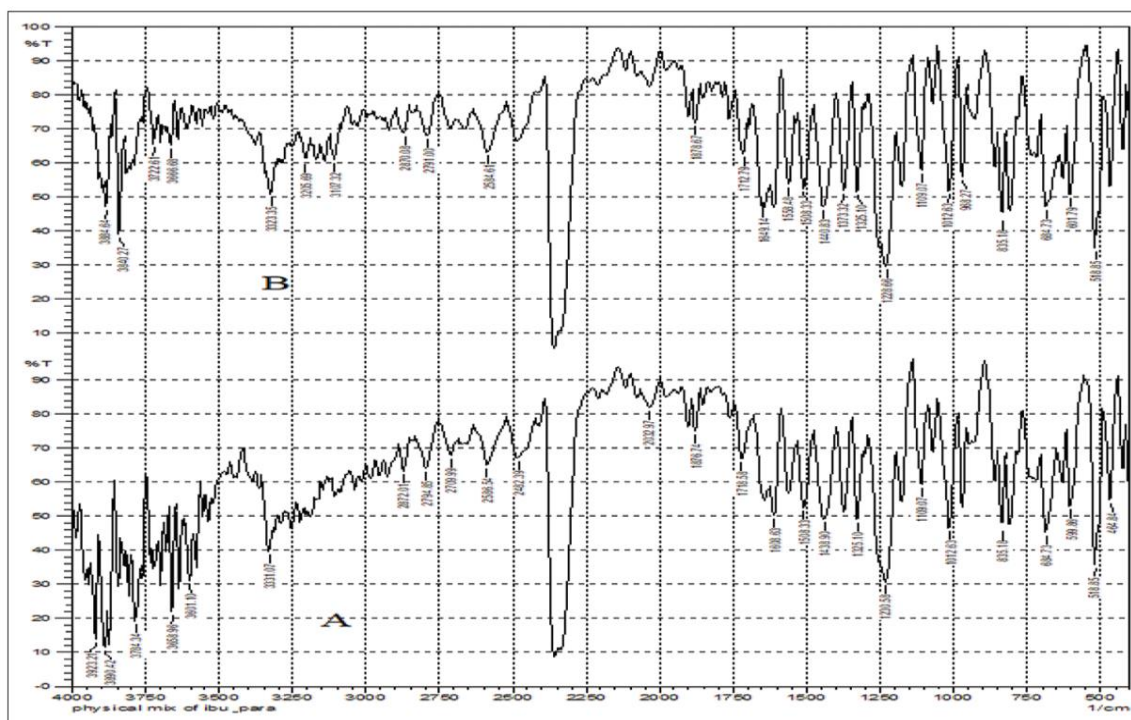


Рис. 11. Накладені спектри Фур'є-перетворення інфрачервоного випромінювання для: (а) суміші чистих лікарських речовин, (б) оптимізованої партії.

Термограма (Рис. 12) для парацетамолу та ібупрофену продемонструвала різкі ендотермічні переходи при $174,0^{\circ}\text{C}$ (Рис. 12б) та $82,0^{\circ}\text{C}$ (Рис. 12б) відповідно, що відповідає їхнім точкам плавлення. Другий ендотермічний пік, зафіксований на термограмі ібупрофену при 227°C , відповідає його температурі кипіння.

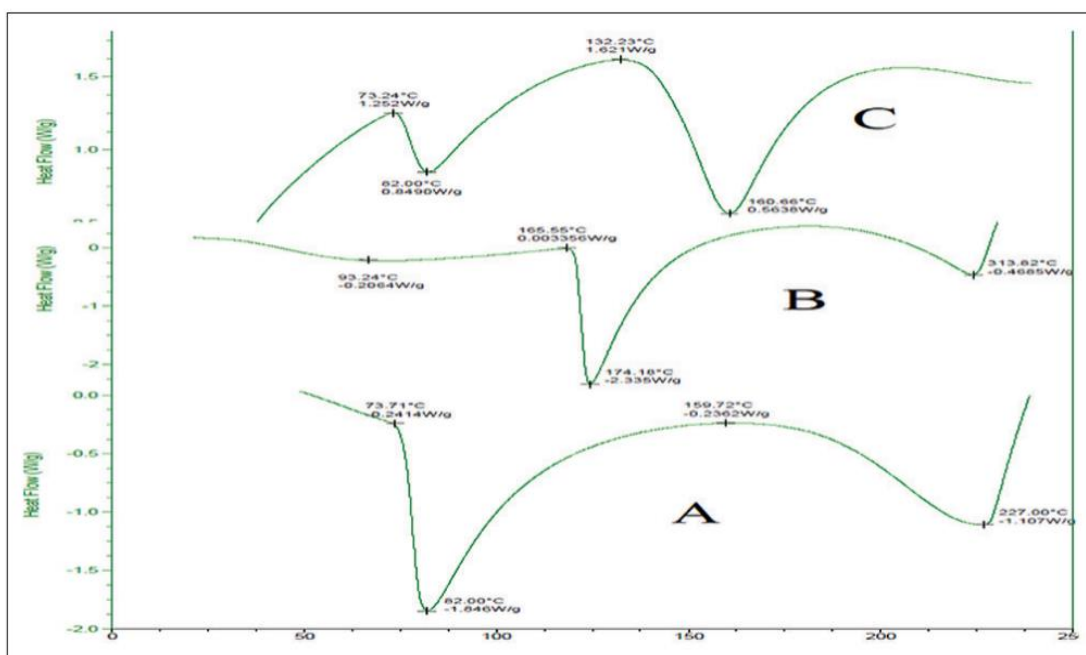


Рис. 12. Накладена термограма диференціальної скануючої калориметрії для: (а) чистого ібупрофену, (б) чистого парацетамолу, (с) партії Е (200–500) – зразка, отриманого методом хімічної електромагнітної обробки.

Водночас, в оптимізованій партії Е спостерігалася суттєва трансформація кристалічних парацетамолу та ібупрофену в аморфну форму. Цікаво, що температура плавлення парацетамолу змістилася з $116,0^{\circ}\text{C}$ (для чистого парацетамолу) до $82,0^{\circ}\text{C}$ (в оптимізованій партії Е) (Рис. 12с). Крім того, у термограмі оптимізованої партії Е відсутній піковий сигнал температури кипіння ібупрофену при 227°C , що свідчить про сильні взаємодії у твердому стані між парацетамолу та ібупрофену, а також про часткове розчинення парацетамолу у розплавленому ібупрофену.

Аналіз накладених термограм для (а) чистого ібупрофену, (б) чистого парацетамолу та (с) оптимізованої партії Е представлений на Рис. 12 і у Таблиці 11.

Ендотермічний пік для чистого ібупрофену, чистого парацетамолу та оптимізованої партії Е.

	ендотермічний пік 1	ендотермічний пік 2
парацетамол	174,0°C	314,30°C
ібупрофен	82,00°C	227,00°C
оптимізованої партії Е	82,0°C, 116°C	-

Склоподібна температура (T_g) зразків СОАМ була теоретично визначена за рівнянням Гордона-Тейлора та склала 29,60°C. Отже, СЕМ-партії залишалися стабільними при кімнатній температурі.

Зразок коаморфної системи, що складається з ібупрофену та парацетамолу, продемонстрував значні зміни в дифракційних характеристиках порівняно з чистими компонентами. Дифракційні піки парацетамолу, що спостерігалися при $2\theta = 13,7^\circ, 15,5^\circ, 18,1^\circ, 20,1^\circ, 23,4^\circ, 24,3^\circ$ та $26,5^\circ$, мали знижену інтенсивність у коаморфному зразку порівняно з чистим парацетамолом. Це свідчить про зменшення кристалічної частки парацетамолу в коаморфному зразку, що вказує на часткове або повне перетворення препарату в аморфну форму.

Для ібупрофену у коаморфному зразку спостерігався лише один дифракційний пік при $2\theta = 16,7^\circ$, і цей пік мав дуже низьку інтенсивність. Така слабка інтенсивність пік показує, що ібупрофен також частково або повністю втратила свою кристалічну структуру, перетворившись в аморфну фазу в рамках коаморфної системи.

Що важливо, в коаморфному зразку парацетамолу було виявлено ще кілька піків (при $2\theta = 20,1^\circ, 23,2^\circ, 24,1^\circ$ та $26,3^\circ$), але їх інтенсивність була значно знижена. Це додатково підтверджує, що парацетамол був перетворений в аморфну форму, яка має мінімальну кристалічність, що позитивно впливає на його розчинність та біодоступність.

Ці результати демонструють успішне утворення коаморфної системи, де ібупрофен та парацетамол знаходяться в аморфному стані з мінімальною кристалічністю, що має важливе значення для покращення фармакокінетичних властивостей цих лікарських засобів. Дані представлені на Рис. 13 і в Таблиці 12, де візуалізовано зміни в дифракційних характеристиках після коаморфізації. Рентгенівський аналіз оптимізованої партії Е показав наявність деяких піків, що відповідають парацетамолу, а також два дуже слабкі піки, що вказують на присутність ібупрофену. Це свідчить про майже повну аморфізацію ібупрофену в коаморфній системі, де парацетамол переважає у формуванні структури. Така аморфізація ібупрофену призводить до суттєвого покращення його розчинності у воді, хоча вона все ще залишається залежною від значення рН середовища.

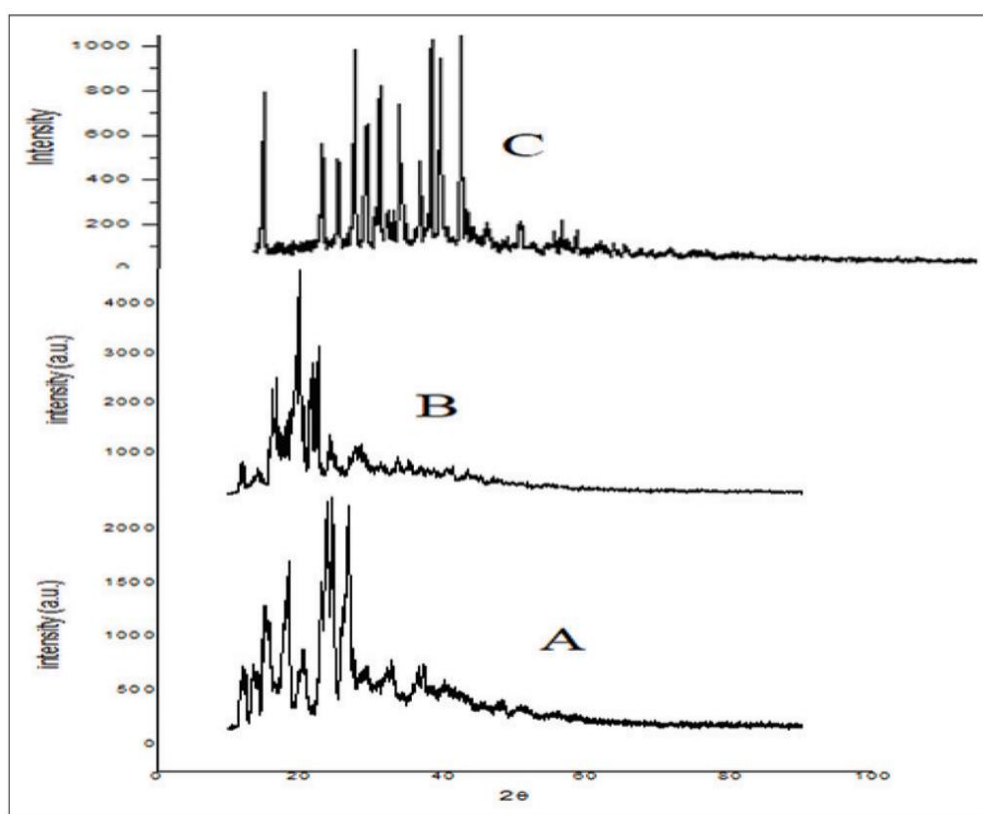


Рис. 13. Накладені рентгенодифракційні спектри: (а) чистого парацетамолу, (б) чистого ібупрофену, (с) зразка, отриманого методом хімічної електромагнітної обробки.

**Інтенсивності піків чистого ібупрофену, чистого парацетамолу та
оптимізованої партії**

ібупрофен		парацетамол		оптимізована партія	
2θ	інтенсивність	2θ	інтенсивність	2θ	інтенсивність
12.3	6884	11.8	2701	13.7	2286
16.7	15046	13.6	4699	15.5	4152
19.6	7732	15.2	4531	16.7	3557
20.2	12683	17.9	4219	18.1	3736
22.4	10562	20.1	3048	20.1	2980

Дані рентгенівського дифракційного спектра підтверджують, що у оптимізованій партії Е відсутні різкі дифракційні піки, характерні для чистих препаратів, що є свідченням повного переходу активних речовин в аморфний стан. Це підтверджує, що коаморфна система є стабільною і має покращені фізико-хімічні властивості, зокрема підвищену розчинність, що робить її перспективною для подальших досліджень та клінічного застосування.

3.9. Дослідження розчинення *in vitro*

Дослідження розчинення *in vitro* показало, що для парацетамолу в кислотному буфері (рН 1,2) вивільнення склало лише 14,0%, при цьому в фосфатних буферах з рН 4,8, рН 6,8 та рН 7,4 не спостерігалось значних змін у розчинності. Це вказує на те, що парацетамол, навіть у коаморфному стані, не демонструє значного поліпшення швидкості розчинення при різних значеннях рН, що може бути пов'язано з його фізико-хімічними властивостями та стабільністю у цих умовах.

Натомість для ібупрофену спостерігалось значне покращення швидкості розчинення, особливо в фосфатному буфері з рН 7,4. У кислотному

буфері (рН 1,2) розчинення ібупрофену спостерігалось з незначним збільшенням порівняно з чистим препаратом, але в фосфатному буфері при рН 7,4 повне вивільнення ібупрофену (100%) відбулося вже через 20 хвилин. Це свідчить про те, що коаморфна форма ібупрофену демонструє значно покращену розчинність і біодоступність у порівнянні з його чистою кристалічною формою, що підвищує швидкість вивільнення препарату і може покращити його терапевтичну ефективність.

Ці результати, які представлені в Таблицях 13 і 14, підтверджують, що коаморфні системи можуть бути ефективними для поліпшення фармакокінетичних властивостей малорозчинних лікарських засобів, таких як ібупрофен, що є важливим для покращення їх терапевтичних результатів.

Дослідження розчинення *in vitro* коаморфного зразка

час (хв)	кислотний буфер рН 1,2		фосфатний буфер рН 6,8 (n=3)		фосфатний буфер рН 7,4	
	Ібупрофен	парацетамол	ібупрофен	парацетамол	ібупрофен	парацетамол
5	1916±0.13	30372±0.21	27891±0.15	25456±0.28	28688±0.29	27897±0.24
10	2569±0.25	56112±0.23	40092±0.14	47675±0.25	42041±0.26	31287±0.21
20	4788±0.28	68752±0.25	52723±0.27	58329±0.29	52459±0.15	54824±0.18
30	6123±0.39	75752±0.24	69803±0.28	68781±0.18	81915±0.17	71983±0.22
45	7327±0.23	81077±0.35	76392±0.23	79808±0.17	87922±0.19	88350±0.26
60	9227±0.22	8965±0.37	84111±0.24	89076±0.14	93034±0.25	94750±0.29
90	10058±0.26	93538±0.34	97710±0.22	95796±0.15	97940±0.28	96155±0.16
120	11032±0.29	98498±0.33	98607±0.21	97097±0.28	98703±0.26	98157±0.13

Таблиця 14

Дослідження розчинення in vitro чистого препарату, коаморфного зразка оптимізованої партії Е та комерційної форми

час (хв)	Чистий препарат		Коаморфний зразок оптимізованої партії Е		Комерційна форма	
	Ібупрофен	парацетамол	ібупрофен	парацетамол	ібупрофен	парацетамол
5	18.02±0.14	17.67±0.16	28.68±0.17	27.89±0.19	29.91±0.23	28.16±0.21
10	19.88±0.25	40.25±0.22	42.04±0.16	31.28±0.21	43.34±0.28	33.31±0.27
20	25.23±0.29	56.21±0.21	52.45±0.19	54.82±0.22	54.16±0.29	59.82±0.13
30	38.17±0.22	67.81±0.27	81.91±0.28	71.98±0.28	83.65±0.25	79.75±0.15
45	45.42±0.12	81.37±0.26	87.92±0.29	88.35±0.18	88.87±0.16	83.26±0.17
60	50.02±0.27	89.89±0.28	93.03±0.25	94.75±0.15	96.32±0.15	91.46±0.14
90	53.11±0.21	94.11±0.23	96.09±0.23	96.15±0.23	95.10±0.17	95.70±0.23
120	55.09±0.25	96.91±0.17	97.00±0.27	97.82±0.26	96.02±0.13	96.81±0.26

3.10. Дослідження кристалічності

Відсоткова кристалічність парацетамолу та ібупрофену в оптимізованій партії Е становила 44,37% та 9,63% відповідно, що вказує на значне зниження кристалічності ібупрофену в коаморфній системі порівняно з його чистою формою. Такий результат свідчить про ефективність аморфізації ібупрофену, що може покращити його розчинність і біодоступність. Зниження кристалічності зазвичай сприяє кращому вивільненню активних речовин і, відповідно, поліпшенню терапевтичної ефективності. Кристалічна форма, як правило, має нижчу швидкість розчинення, що обмежує її біодоступність, тому перехід до аморфної форми здатен значно покращити її ефективність.

Значення ентальпії та відсоткової кристалічності для чистих препаратів та оптимізованої партії Е представлені в Таблиці 15, що дозволяє порівняти зміни фізико-хімічних властивостей під впливом коаморфізації та мікрохвильового опромінення. Ці дані підтверджують, що оптимізоване поєднання парацетамолу та ібупрофену в коаморфній системі має значно покращену стабільність та розчинність, що робить цей препарат більш ефективним у терапевтичному застосуванні.

Таблиця 15

Дослідження розчинення in vitro чистого препарату, коаморфного зразка оптимізованої партії Е та комерційної форми

Параметр	Чистий препарат		Коаморфний зразок оптимізованої партії Е	
	парацетамол	ібупрофен	парацетамол	ібупрофен
ентальпія	180	128.75	79.87	12.4
% кристалічності	100	100	44.37	9.63

3.11. Молекулярний докінг

Молекулярний докінг ібупрофену та парацетамолу показав наявність сил Ван дер Ваальса та гідрофобних взаємодій між обома препаратами, що сприяють їх стабільній взаємодії в коаморфній системі. Зокрема, гідрофобні взаємодії спостерігалися між метильною групою парацетамолу та метильною групою ібупрофену, що забезпечує взаємний вклад у стабілізацію структури. Додатково, метильна група парацетамолу також утворює гідрофобні взаємодії з -CH-групою ібупрофену, що ще більше сприяє утворенню стабільної коаморфної системи.

Ці взаємодії на молекулярному рівні є ключовими для покращення фізико-хімічних властивостей коаморфної системи, таких як розчинність і біодоступність, оскільки вони можуть зменшувати енергетичні бар'єри для вивільнення лікарських засобів в організмі. Тому ці взаємодії можуть бути важливими для досягнення кращих терапевтичних результатів при використанні цієї комбінованої форми лікарських засобів.

Парацетамол сприяв деагрегації частинок ібупрофену після мікрохвильової обробки в хімічному електричному магнітному полі завдяки гідрофобним взаємодіям між молекулами обох препаратів. Ці гідрофобні взаємодії можуть сприяти покращенню розчинності ібупрофену, що, в свою чергу, підвищує його швидкість розчинення після мікрохвильової реакції з парацетамолом. Оскільки парацетамол стабілізує аморфну форму ібупрофену, то ці взаємодії мають важливе значення для ефективності терапевтичного застосування препарату, оскільки підвищена розчинність веде до кращої біодоступності та більш швидкого терапевтичного ефекту.

Молекулярний докінг ібупрофену і парацетамолу, що демонструє взаємодію молекул у коаморфній системі, дозволяє краще зрозуміти механізм їхнього спільного ефекту на підвищення розчинності і покращення фармакокінетичних властивостей. Ці дані представлені на Рис. 14, де видно, як молекули парацетамолу взаємодіють з молекулами ібупрофену на

молекулярному рівні, створюючи стабільну коаморфну структуру, яка сприяє більш швидкому і ефективному вивільненню активних інгредієнтів.

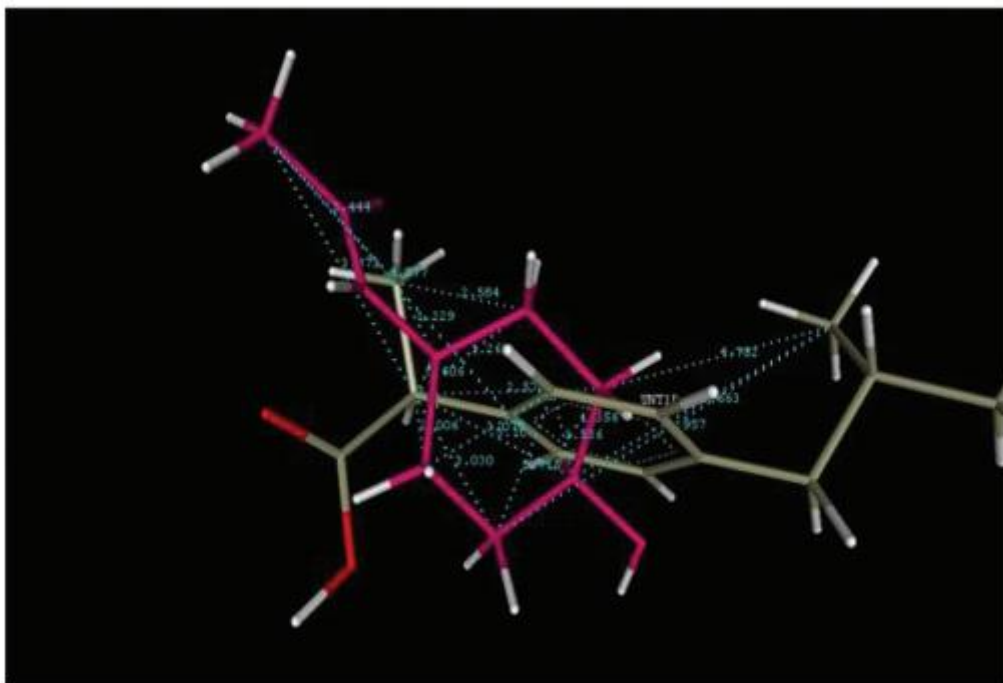


Рис. 14. Молекулярний докінг ібупрофену та парацетамолу

3.12. Дослідження стабільності

Прискорені дослідження стабільності показали, що оптимізована партія Е залишалася стабільною протягом 2 місяців, не демонструючи суттєвих змін. Це було підтверджено результатами аналізу методом порошкової рентгенівської дифракції, диференціальної скануючої калориметрії та *in vitro*-досліджень розчинення. Усі ці методи не виявили значних змін у фізико-хімічних властивостях коаморфної системи, що свідчить про її стабільність за умов стресових тестів, таких як температура, вологість та інші екстремальні фактори.

Таким чином, парацетамол не лише сприяв руйнуванню кристалічної структури ібупрофену, але й стабілізував його аморфну форму на молекулярному рівні, запобігаючи відновленню його кристалічної структури. Це підтверджує, що оптимізована партія Е залишалася стабільною навіть за

умов стресових впливів, що важливо для її практичного застосування в фармацевтичній промисловості.

Результати стабільності, зокрема аналізи рентгенівської дифракції та диференціальної скануючої калориметрії, а також дані *in vitro*-досліджень розчинення, підтверджують, що оптимізована партія Е не зазнала значних змін протягом двох місяців, як показано в Таблицях 16 і 17. Це дозволяє зробити висновок, що розроблена коаморфна система є стабільною і може бути використана для подальших клінічних і фармацевтичних застосувань, не втрачаючи своєї ефективності під впливом зовнішніх факторів.

Таблиця 16

***In vitro* вивільнення препарату з оптимізованої партії Е у кислотному буфері при різних значеннях рН**

час (хв)	Коаморфна оптимізована партія 1		Коаморфна оптимізована партія 2	
	парацетамол	ібупрофен	парацетамол	ібупрофен
5	1.21	27.97	1.18	25.31
10	2.43	50.12	2.35	48.02
20	3.79	82.49	3.65	79.98
30	6.76	87.49	6.61	85.98
45	10.11	93.92	9.98	92.65
60	12.14	98.55	11.79	97.14
90	14.08	99.11	12.94	97.31
120	14.55	99.52	13.37	97.54

***In vitro* вивільнення препарату з оптимізованої партії Е у фосфатному
буфері рН = 7.4**

час (хв)	Коаморфна оптимізована партія 1		Коаморфна оптимізована партія 2	
	парацетамол	ібупрофен	парацетамол	ібупрофен
5	49.1	1.21	48.2	1.2
10	83.6	2.43	82.4	2.22
20	99.8	3.79	98.9	3.57
30	101.33	6.76	99.2	6.53
45	101.5	10.11	99.6	9.84
60	101.7	12.14	99.99	11.57
90	102.1	14.08	100.1	12.94
120	102.4	14.55	100.1	13.37

Дані інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є підтверджують молекулярну взаємодію між ібупрофеном та парацетамолом, зокрема утворення водневих зв'язків між їхніми молекулами. Ці взаємодії є основними для покращення фізико-хімічних властивостей лікарських засобів у коаморфній системі. Максимальне підвищення розчинності ібупрофену у водному середовищі було зафіксовано у партії Е при співвідношенні доз 500 мг:200 мг у фосфатному буфері (рН 7,4), де вона зросла приблизно на 98,70%. Це свідчить про значне покращення розчинності ібупрофену в результаті коаморфізації з парацетамолом, що підвищує його біодоступність.

Коаморфна система також значно покращила швидкість розчинення ібупрофену. Під час дослідження *in vitro* було встановлено, що 100% препарату вивільняється протягом 120 хвилин, що підтверджує суттєве покращення біодоступності порівняно з чистим ібупрофеном. Це свідчить про те, що коаморфна система не лише покращує розчинність препарату, але й

забезпечує його більш швидке всмоктування в організм, що є критичним фактором для терапевтичної ефективності.

Дані рентгенівської дифракції та диференціальної скануючої калориметрії засвідчили аморфізацію ібупрофену в коаморфній системі, що може сприяти його кращій розчинності. Зниження температури плавлення ібупрофену, яке було зафіксовано під час досліджень, також пояснюється молекулярною взаємодією між ібупрофеном і парацетамолом, що дає можливість утворення більш стабільної і розчинної форми ібупрофену.

Прискорені дослідження стабільності, які проводилися із використанням рентгенівської дифрактометрії і диференціальної скануючої калориметрії, не виявили значних змін у структурі коаморфної системи протягом експериментального періоду, що свідчить про успішну стабілізацію ібупрофену завдяки взаємодії з парацетамолом. Ці результати підтверджують, що отримана система є стабільною навіть у стресових умовах, що важливо для її подальшого використання в медицині.

Таким чином, коаморфна система ібупрофену та парацетамолу була успішно отримана методом мікрохвильової обробки в хімічно-електромагнітному полі. Дослідження інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є, рентгенівської дифрактометрії та диференціальної скануючої калориметрії підтвердили перетворення ібупрофену в коаморфну систему, що стало ключовим фактором підвищення його розчинності та швидкості розчинення.

Результати молекулярного докінгу ібупрофену, парацетамолу та обробленої партії вказують на існування гідрофобних взаємодій, які, ймовірно, сприяють підвищенню швидкості розчинення ібупрофену після реакції з парацетамолом. Ці взаємодії є важливими для стабільності системи та покращення її ефективності.

Аморфізація ібупрофену та подальша адсорбція його молекул на парацетамолі можуть свідчити про утворення стабільної частинкової системи, що забезпечує покращену розчинність і швидкість вивільнення препарату.

Таким чином, проведена робота продемонструвала можливість отримання коаморфної форми ібупрофену та парацетамолу у клінічному співвідношенні доз 500 мг:200 мг, що може усунути проблеми низької технологічності, розчинності, швидкості розчинення та біодоступності ібупрофену.

Запропонований метод є простим, екологічним, економічно вигідним та інноваційним для комбінування парацетамолу та ібупрофену і має значний потенціал для промислового застосування, що може значно покращити ефективність та доступність лікарських засобів для пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. Комбінація ібупрофену та парацетамолу у співвідношенні 500 мг:200 мг у фосфатному буфері (рН 7,4)— ефективне рішення проблеми низької розчинності та біодоступності.
2. Метод мікрохвильової обробки у хімічно-електромагнітному полі є простим, екологічним і придатним до масштабування.
3. Скануюча калориметрія(ДСК) засвідчила аморфізацію ібупрофену й стабільність системи в стресових умовах.
4. Молекулярний докінг виявив гідрофобні взаємодії, які сприяють кращому розчиненню.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Brahmkar, D., & Jaiswal, S. (2002). Biopharmaceutics and pharmacokinetics: A treatise. Vallabh Prakashan.
2. Shinde, S., Patil, S., Mevekari, F., & Satpute, A. (2010). An approach for solubility enhancement: Solid dispersion. *International Journal of Advanced Pharmaceutical Sciences*, 1, 299–310.
3. Saleki-Gerhardt, A., Stowell, J. G., Byrn, S. R., & Zografi, G. (1995). Hydration and dehydration of crystalline and amorphous forms of raffinose. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(3), 318–323.
4. Долинська Л. П. Біофармацевтика. Київ: Медицина, 2020. 214 с. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 5.4. Залишкові розчинники. URL: <http://sphu.org/viddil-dfu> (дата звернення 17.04.2025).
5. Adahalli, S. B., & Talluri, M. (2016). Formulation and evaluation of tablets prepared by coamorphous system containing anti-hypertensive and anti-hyperlipidemic drug. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(4), 182–193.
6. Li, Y., Han, J., Zhang, G. G., Grant, D. J., & Suryanarayanan, R. (2000). In situ dehydration of carbamazepine dihydrate: A novel technique to prepare amorphous anhydrous carbamazepine. *Pharmaceutical Development and Technology*, 5(2), 257–266.
7. Okamoto, P., & Lam, N. (1999). Physics of crystal-to-glass transformations. *Solid State Physics*, 52, 1–135.
8. Descamps, M., Willart, J., Dudognon, E., & Caron, V. (2007). Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and co-milling: The role of Tg. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(6), 1398–1407.

9. Potthast, H., Dressman, J. B., Junginger, H. E., Midha, K. K., Oeser, H., Shah, V. P., et al. (2005). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94(10), 2121–2131.
10. Dudognon, E., Danède, F., Descamps, M., & Correia, N. T. (2008). Evidence for a new crystalline phase of racemic ibuprofen. *Pharmaceutical Research*, 25(12), 2853–2858.
11. Pramanik, T., & Padan, S. K. (2016). Microwave irradiated green Biginelli reaction employing apple, pomegranate, and grape juice as eco-friendly reaction medium. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(9), 396–398.
12. Caron, V., Willart, J. F., Lefort, R., Derollez, P., Danède, F., & Descamps, M. (2011). Solid state amorphization kinetics of alpha lactose upon mechanical milling. *Carbohydrate Research*, 346(17), 2622–2628.
13. Terada, K., Kitano, H., Yoshihashi, Y., & Yonemochi, E. (2000). Quantitative correlation between initial dissolution rate and heat of solution of drugs. *Pharmaceutical Research*, 17(8), 920–924.
14. Einfal, T., Planinšek, O., & Hrovat, K. (2013). Methods of amorphization and investigation of the amorphous state. *Acta Pharmaceutica*, 63(3), 305–334.
15. Nokhodchi, A., Aliakbar, R., Desai, S., & Javadzadeh, Y. (2010). Liquisolid compacts: The effect of cosolvent and HPMC on theophylline release. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 79(2), 262–269.
16. Hancock, B. C., & Zografi, G. (1997). Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86(1), 1–12.
17. Laitinen, R., Löbmann, K., Strachan, C. J., Grohgan, H., & Rades, T. (2013). Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), 65–79.

18. Benedict, C., Jibiri, N., Bede, E., Anusionwu, B., Orji, C., & Alisi, C. (2017). Effect of ingestion of microwaved foods on serum antioxidant enzymes and vitamins of albino rats. *Science Direct*, 10, 148–151.
19. Estevez, R., Lopez, P. S., Luna, D., & Bautista, F. (2017). Microwave-assisted etherification of glycerol with tert-butyl alcohol over amorphous organosilica-aluminum phosphate. *Science Direct*, 213, 42–52.
20. Bello, A., Fashedemi, O., Barzegar, F., Madito, M., Momodu, D. Y., Masikhwa, T. M., et al. (2016). Microwave synthesis: Characterization and electrochemical properties of amorphous activated carbon-MnO₂ nanocomposite electrodes. *Journal of Alloys and Compounds*, 681, 293–300.
21. Löbmann, K., Laitinen, R., Grohgan, H., Gordon, K. C., Strachan, C., Rades, T., et al. (2011). Coamorphous drug systems: Enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen. *Molecular Pharmaceutics*, 8(6), 1919–1928.
22. Löbmann, K., Strachan, C., Grohgan, H., Rades, T., Korhonen, O., & Laitinen, R. (2012). Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81(1), 159–169.
23. Dengale, S. J., Ranjan, O. P., Hussien, S. S., Krishna, B. S., Musmade, P. B., & Gautham, S. (2014). Preparation and characterization of co-amorphous ritonavir-indomethacin systems by solvent evaporation technique: Improved dissolution behavior and physical stability without evidence of intermolecular interactions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62, 57–64.
24. Laitinen, R., Löbmann, K., Grohgan, H., Strachan, C., & Rades, T. (2014). Amino acids as co-amorphous excipients for simvastatin and glibenclamide: Physical properties and stability. *Molecular Pharmaceutics*, 11(7), 2381–2389.

25. Wairkar, S., & Gaud, R. (2016). Co-amorphous combination of nateglinide-metformin hydrochloride for dissolution enhancement. *AAPS PharmSciTech*, 17(3), 673–681.
26. Surati, M., Jauhari, S., & Desai, K. (2012). A brief review: Microwave-assisted organic reaction. *Scholars Research Library*, 4, 645–661.
27. Paradkar, A., Ambike, A. A., Jadhav, B. K., & Mahadik, K. R. (2004). Characterization of curcumin-PVP solid dispersion obtained by spray drying. *International Journal of Pharmaceutics*, 271(1–2), 281–286.
28. Giron, D., Remy, P., Thomas, S., & Vilette, E. (1997). Quantitation of amorphicity by microcalorimetry. *Journal of Thermal Analysis*, 48(2), 465–472.
29. Craye, G., Löbmann, K., Grohgan, H., Rades, T., & Laitinen, R. (2015). Characterization of amorphous and co-amorphous simvastatin formulations prepared by spray drying. *Molecules*, 20(12), 21532–21548.
30. Savolainen, M., Kogermann, K., Heinz, A., Aaltonen, J., Peltonen, L., & Strachan, C. (2009). Better understanding of dissolution behavior of amorphous drugs by in situ solid-state analysis using Raman spectroscopy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71(1), 71–79.
31. Державна фармакопея України. Офіційний сайт. URL: <https://sphu.org> (дата звернення 17.04.2025).
32. Електронна бібліотека НФаУ. URL: <https://lib.nuph.edu.ua/> (дата звернення 17.04.2025).

CERTIFICATE

is awarded to

Krysevykh Nadiia

for being an active participant in
VI International Scientific and Practical Conference

“EUROPEAN CONGRESS OF SCIENTIFIC DISCOVERY”

24 Hours of Participation

(0,8 ECTS credits)

MADRID

26-28 May 2025

sci-conf.com.ua



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ

Івано-Франківський
національний медичний
університет



Громадська організація
«Вінницька обласна асоціація
фармацевтів «КУМ ДЕО»



Донецький національний
медичний університет



СЕРТИФІКАТ № 2025 - 085

підтверджую, що **Крисевич Н.А.**

брав (ла) участь у роботі

МІЖРЕГІОНАЛЬНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

«ОСВІТА, НАУКА ТА ПРАКТИКА В КОНТЕКСТІ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ»

та отримав (ла) 10 балів для врахування їх при атестації
(захід внесено до Переліку заходів БПР 2025 року, № 1008108)

30-31 травня 2025 року, Івано-Франківськ–Яремче

Ректор Івано-Франківського
національного медичного
університету, доктор медичних наук,
професор, заслужений лікар України



Роман ЯЦИШИН

Голова правління «Вінницької обласної асоціації
фармацевтів «Сум Део», заслужений працівник
фармації України, провізор вищої категорії, член
громадської ради при Державній службі України з
лікарських засобів та контролю за наркотиками, член
громадської ради при Вінницькій обласній раді



Лариса ПРОСЯНИК

В.о ректора Донецького національного
медичного університету, доктор
медичних наук, професор



Майя СРОМЛАСВА

SUMMARY

Krysevich Nadiya

Topic: Increasing the solubility of paracetamol and ibuprofen using coamorphous particles obtained by microwave method

Department of analytical, physical and colloid chemistry

Scientific supervisor: Eleonora Privalko

Introduction. One of the most important problems of modern pharmaceutical science is the insufficient solubility and low bioavailability of active pharmaceutical ingredients (APIs), which significantly limits their therapeutic efficacy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, in particular ibuprofen, which belongs to class II according to the Biopharmaceutical Classification System (BCS) and has limited solubility in water, attract special attention. This leads to slow absorption of the drug, reduced bioavailability and possible side effects. One of the promising directions for overcoming this problem is the creation of coamorphic systems that allow increasing the solubility and stability of APIs due to amorphization. Paracetamol, which belongs to BCS class III and has high solubility, can act as an effective carrier for stabilizing the coamorphic system with ibuprofen.

Objective: To create a coamorphous system of paracetamol and ibuprofen to improve the solubility and bioavailability of ibuprofen.

Materials and methods. The coamorphous system was obtained by microwave treatment under chemical-electromagnetic field conditions. A series of samples with different ratios of paracetamol and ibuprofen were prepared. The study of physicochemical properties was carried out using Fourier transform infrared spectroscopy, X-ray diffractometry, differential scanning calorimetry, as well as solubility and dissolution rate tests at different pH values.

Results. The optimal ratio of ibuprofen to paracetamol in the coamorphous system was determined as 500 mg to 200 mg, respectively. It was at this ratio that the highest value of the increase in ibuprofen solubility was recorded (up to 98.70% in phosphate buffer solution with pH 7.4), which significantly exceeds the indicators

for crystalline ibuprofen. This result indicates the successful amorphization of the active substance and its effective stabilization in the coamorphous matrix.

Fourier transform infrared spectroscopy data demonstrated characteristic shifts in the position of peaks corresponding to the functional groups of ibuprofen and paracetamol, in particular the –OH and –C=O groups. This indicates the formation of intermolecular hydrogen bonds between the carboxyl group of ibuprofen and the hydroxyl group of paracetamol. Such interactions contribute to the reduction of the energy of the crystal lattice and facilitate the process of transition of the substance into a thermodynamically unstable, but more soluble amorphous state.

X-ray diffraction results indicated a complete absence of diffraction peaks characteristic of the crystalline form of ibuprofen, instead a broad halo peak characteristic of amorphous materials was detected. Differential scanning calorimetry confirmed these data, demonstrating the absence of an endothermic melting peak of ibuprofen, which further indicates its transition to an amorphous phase.

The results of in vitro dissolution experiments showed that the coamorphous system provided complete (100%) ibuprofen release within 120 minutes, which is a significant improvement over the parent compound. This indicates a significant increase in the dissolution rate and potential bioavailability of ibuprofen, which is a critical factor for achieving a therapeutic effect.

Accelerated stability studies of the coamorphous system, which included X-ray diffraction and DSC analysis after storage at elevated temperature and humidity, did not reveal any signs of ibuprofen recrystallization. This indicates a high stability of the coamorphous system under storage conditions and confirms the effectiveness of using paracetamol as a stabilizing agent for ibuprofen in the amorphous state.

Conclusions. The developed coamorphous system of ibuprofen and paracetamol demonstrates a significant increase in the solubility, dissolution rate and bioavailability of ibuprofen. The method of microwave treatment in a chemical-electromagnetic field proved to be effective and suitable for creating a stable

coamorphous system. The results obtained indicate the feasibility of further research and the possibility of implementing this technology in pharmaceutical production.