

Л. А. Боднар, Н. П. Половко

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Дослідження з розробки складу самоемульгувальних композицій з симвастатином

Самоемульгувальні композиції – основа системи доставляння ліків для перорального застосування, які використовують для покращення розчинності та підвищення біодоступності важкорозчинних у водному середовищі шлункового соку активних фармацевтичних інгредієнтів.

**Мета роботи** – розробити склад самоемульгувальних композицій з використанням симвастатину як активного фармацевтичного інгредієнта.

**Матеріали та методи.** Під час розроблення складу самоемульгувальної суміші використовували дозволені у фармацевтичному виробництві допоміжні речовини, розчинники, співрозчинники, поверхнево-активні та співповерхнево-активні речовини. Дослідження розчинності, швидкості утворення емульсій самоемульгувальної композиції та стабільності виконували відповідно до загальноприйнятих методів, зазначених у ДФУ й інших чинних нормативних документах.

**Результати та їх обговорення.** Дослідження розчинності симвастатину дозволили обрати як розчинник суміш рицинової олії та ПЕГ-40 гідрогенізовану рицинову олію (ПЕГ-40 ГРО), яка покращує розчинність субстанції в олії. Визначено, що як основну поверхнево-активну речовину доцільно використовувати Tween-80. Як співповерхнево-активні речовини вводили до складу моностеарат гліцерину, моногліцериди дистильовані, поліетиленоксид-400, поліетиленоксид-1500 та поліетиленгліколь-100 стеарат. Виявлено, що композиції, до складу яких входили поліетиленоксид-400 та поліетиленоксид-1500, мають значно гірші показники швидкості утворення емульсій, ніж решта зразків. Зразок, до складу якого входять моногліцериди дистильовані, не витримує зменшення значення рН середовища.

**Висновки.** За отриманими результатами для подальших досліджень обрано зразки, до складу яких входять рицинова олія, ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, Tween-80, моностеарат гліцерину або ПЕГ-100 стеарат.

**Ключові слова:** самоемульгувальні композиції; підвищення біодоступності; важкорозчинні субстанції; симвастатин

L. A. Bodnar, N. P. Polovko

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The study on the development of self-emulsifying compositions with simvastatin

Self-emulsifying compositions are the basis of oral drug delivery systems used to improve the solubility and increase the bioavailability of active pharmaceutical ingredients that are poorly soluble in the aqueous medium of gastric juice.

**Aim.** To develop self-emulsifying compositions using simvastatin as an active pharmaceutical ingredient.

**Materials and methods.** During the development of the composition of the self-emulsifying mixture, excipients, such as solvents, co-solvents, surfactants and co-surfactants, allowed in pharmaceutical production were used. The studies of solubility, the formation rate of emulsions of the self-emulsifying composition and stability were carried out by generally accepted methods according to the methods of the SPPhU and other valid normative documents.

**Results and discussion.** The studies of the solubility of simvastatin allowed choosing a mixture of castor oil and PEG 40 GRO as a solvent, which improved the solubility of the substance in oil. It was determined that it was efficient to use Tween 80 as the main surfactant. Glycerol monostearate, distilled monoglycerides, polyethylene oxide 400, polyethylene oxide 1500 and polyethylene glycol 100 stearate were introduced into the composition as co-surfactants. It was found that the compositions, which included polyethylene oxide 400 and polyethylene oxide 1500, had significantly worse indicators of the formation rate of emulsions than the rest of the samples. The sample containing distilled monoglycerides did not withstand a decrease in the pH value of the medium.

**Conclusions.** According to the results obtained, samples containing castor oil, PEG 40 hydrogenated castor oil, Tween-80, glycerol monostearate or PEG100 stearate were selected for further research.

**Key words:** self-emulsifying compositions; increased bioavailability; insoluble substances; simvastatin

**Вступ.** Лікарські речовини, які є важкорозчинними у воді, а отже, й у водному середовищі шлункового соку, за перорального застосування мають низку фармакокінетичних особливостей: повільне й неповне розчинення та всмоктування, що призводить до низьких показників біодоступності.

Серед багатьох методів підвищення розчинності субстанцій нашу увагу привернуло створення препаратів на основі ліпідної системи доставляння, а саме,

самоемульгувальні системи. Основою для них є композиції, до складу яких входять: розчинник, зазвичай олія або її замінники, у якому активний фармацевтичний інгредієнт перебуває в цілком розчиненому стані; поверхнево-активна речовина та співповерхнево-активна речовина, які забезпечують процес самоемульгування. Завдяки цьому загальноефективна площа контакту діючої речовини із середовищем шлункового соку збільшується, що сприяє прискоренню

швидкості її розчинення в шлунковому соку, всмоктування та збільшення показників біодоступності [1].

Цей напрям досліджень недостатньо розвинений в Україні, проте багато закордонних учених досягли значного успіху у створенні самоемулгуювальних, самомікроемулгуювальних та навіть самонаноемулгуювальних систем доставляння ліків. 2018 року індійські науковці розробили самоемулгуювальну систему доставляння ліків з івермектином на основі олії сої, Tween-80 та Span-80 у формі твердих желатинових капсул [2]. 2012 року в Китаї було створено таку систему доставляння ліків з альбендазолом на основі Labrafac Liporfile WL1349 (розчинник/олійна фаза), Tween80 та ПЕО-400 (поверхнево-активна речовина та співрозчинник) [3].

Склади, наведені вище, є класичним варіантом самоемулгуювальних композицій, але серед іноземного асортименту є і сучасніші речовини, які забезпечують створення емульсій з меншим розміром частинок. Наприклад, 2013 року вчені із США досліджували композиції, приготовлені шляхом змішування монокаприлату гліцерину (Carmul MCM EP), трикаприлату (Captex 355 EP/NF) і рицинової олії PEG-35 (Chremophor EL) у різних пропорціях, і виявили, що суміші монокаприлату гліцерину з поверхнево-активними речовинами утворюють емульсії з максимальним розміром частинок 820 нм, а суміші трикаприлату з поверхнево-активними речовинами утворює мікроемульсії з розміром частинок 160-180 нм [4].

2016 року індійські та канадські вчені досліджували композиції, до складу яких входили Capryol-90 як олійна фаза, Labrasol, Pevcol, Plurol, Oleique, Transcutol P, Tween-80 як поверхнево-активні речовини, Lauroglycol, Carmul MCM (C8), Carmul MCM (EP), Accoson cc-6, Captex-500 як співповерхнево-активні речовини. Було з'ясовано, що максимальний розмір частинок емульсій у 0,1 М хлоридній кислоті становить 24,5 нм, а отже, це мікроемульсії [5].

В Україні сировинна база для досліджень зі створення самомікроемулгуювальних чи самонаноемулгуювальних систем доставляння ліків є недостатньою, у її асортименті відсутні речовини на кшталт Chremophor EL, Captex 355 EP/NF, Transcutol P, Lauroglycol, Carmul MCM тощо, тож доцільним є виконання таких досліджень з широко використовуваними поверхнево-активними речовинами.

**Мета** нашого дослідження – розробити склад самоемулгуювальних композицій з використанням симвастатину як активного фармацевтичного інгредієнта. Для досягнення визначеної мети необхідно дібрати розчинник для діючої речовини, поверхнево-активну та співповерхнево-активну речовину, провести дослідження стабільності емульсій, які утворюють самоемулгуювальні композиції.

**Матеріали та методи.** Як активний фармацевтичний інгредієнт було обрано симвастатин – аморфний порошок білого або майже білого кольору, дуже розчинний у метиленхлориді, легкорозчинний у 96 % етанолі, практично не розчинний у воді [6].

Першим етапом дослідження є вибір розчинника. Для його реалізації було визначено розчинність симвастатину з використанням неорганічних розчинників (води очищеної, 0,1 М розчину хлоридної кислоти, 0,1 М розчину натрію гідроксиду), органічних розчинників (пропіленгліколю, гліцерину, ПЕО-400, диметилсульфоксиду, етанолу 96 %, триацетину), олій (кокосової, соняшникової, кукурудзяної, авокадо, оливкової, макамії, каріте, рицинової) та поверхнево-активних речовин (Tween-80, моностеарату гліцерину (МСГ), моногліцеридів дистильованих (МГД), поліетиленгліколю 100 стеарату (ПЕГ-100 стеарат), поліетиленгліколю-40 гідрогенізованої рицинової олії (ПЕГ-40 ГРО)) [6-8].

Методика: на електронних вагах (ТВЕ-0,21-0,001) відважували 0,01 г симвастатину, додавали до відповідної мінімальної кількості розчинника, далі поступово додавали розчинник до повного розчинення або досягнення максимальної його кількості (до співвідношення 1 : x > 10000) за температури 20 ± 2 °С. Після кожного додавання розчинника проводили спостереження розчинності субстанції. У разі негативного результату повторювали експеримент з нагріванням на водяній бані (симвастатин є термостабільною речовиною). Інтерпретували отримані результати за даними, наведеними в Державній фармакопеї України [9].

Другим етапом є вибір поверхнево-активної речовини та співповерхнево-активної речовини. Усі поверхнево-активні речовини повинні бути безпечними за перорального вживання, а основні – забезпечувати утворення емульсій типу олія у воді. Як поверхнево-активні речовини розглядали Tween-20, Tween-80 – емульгатори першого роду; як співповерхнево-активні речовини для підсилення дії основних емульгаторів – МСГ, МГД – емульгатори другого роду та ПЕГ-100 стеарат – емульгатор першого роду, а також поліетиленоксид 400 (ПЕО-400) та поліетиленоксид-1500 (ПЕО 1500) – гідрофільні неводні розчинники [6-8, 10].

Співвідношення розчинник : поверхнево-активна речовина : співповерхнево-активна речовина має забезпечувати достатню швидкість утворення емульсії за температури 37 °С та її стабільність. Проаналізувавши й узагальнивши дані доступних літературних джерел щодо можливих варіантів співвідношень, для власних досліджень обрали 1 : 1 : 0,5; 1 : 1 : 0,25; 1 : 1 : 0,125; 1 : 1,25 : 0,5; 1 : 1,25 : 0,25; 1 : 1,25 : 0,125; 1 : 1,5 : 0,5; 1 : 1,5 : 0,25; 1 : 1,5 : 0,125; 1 : 2 : 0,5; 1 : 2 : 0,25; 1 : 2 : 0,125. З кожним із запропонованих зразків (табл. 1), виготовлених у наведених вище співвідношеннях, провели дослідження на визначення швидкості утворення емульсії з 100 мл 0,1 М хлоридної кислоти за температури 37 °С без використання прийомів інтенсивного збовтування [11-17].

Для зразків з найкращими показниками швидкості утворення емульсії готували емульсії з додаванням мінімальної кількості 0,1 М хлоридної кислоти та досліджували їхню колоїдну стабільність, термостабільність, стабільність на зміну рН та стабільність на розведення.

Склад досліджуваних зразків

№	Розчинник	Tween-20	Tween-80	МСГ	МГД	ПЕГ-100 стеарат	ПЕО-400	ПЕО-1500
1	+	-	+	+	-	-	-	-
2	+	-	+	-	+	-	-	-
3	+	-	+	-	-	+	-	-
4	+	-	+	-	-	-	+	-
5	+	-	+	-	-	-	-	+
6	+	+	-	+	-	-	-	-
7	+	+	-	-	+	-	-	-
8	+	+	-	-	-	+	-	-
9	+	+	-	-	-	-	+	-
10	+	+	-	-	-	-	-	+

Дослідження колоїдної стабільності виконували відповідно до методики Державного стандарту 29188:3. Дві пробірки наповнювали на 2/3 об'єму досліджуваною емульсією, зважували (різниця маси пробірок не перевищувала 0,2 г). Пробірки витримували в термостаті за температури 42-45 °С протягом 20 хв. Центрифугували на клінічній центрифугі LabAnalyt DM 0412 протягом 5 хв з частотою обертів 100 с<sup>-1</sup>. Стабільність емульсій визначали візуально. Емульсію вважають стабільною, якщо після центрифугування в пробірках спостерігають виділення не більше однієї краплі водної фази чи не більше 0,5 см шару олійної фази [18].

Термостабільність досліджували за методикою Державного стандарту 29188:3. Три пробірки діаметром 14 мм і 120 мм заввишки наповнювали на 2/3 об'єму досліджуваною емульсією, слідкуючи за тим, щоб не залишалось пухирців повітря, закривали корками і поміщали в термостат за температури 40-42 °С. Витримували зразки в термостаті протягом 24 годин. Стабільність визначали візуально. Емульсію вважають стабільною, якщо після термостатування в пробірках спостерігають виділення не більше однієї краплі водної фази чи не більше 0,5 см шару олійної фази [18].

Вплив зміни рН досліджували з використанням розчину хлоридної кислоти для підвищення кислотності та розчину натрію гідроксиду для зниження кислотності. Зміни в системі визначали візуально [19].

Вплив розведення досліджували шляхом поступового додавання води очищеної до співвідношення 1:100. Зміни в системі визначали візуально [12].

**Результати та їх обговорення.** Зазвичай розчинниками в самоемульгуювальних композиціях є олії або їх замітники. Було досліджено розчинність діючої речовини в різних групах розчинників, розширення експерименту здійснено для отримання повної картини й розуміння «поведінки» симвастатину в різному роду розчинниках.

Результати дослідження розчинності симвастатину в неорганічних розчинниках (табл. 2) засвідчили, що їх використання не є доцільним, та ще раз підтвердили те, що симвастатин може бути використаний

як активний фармацевтичний інгредієнт для самоемульгуювальних систем доставляння ліків, бо є практично не розчинним у воді очищеній та 0,1 М хлоридній кислоті.

Результати дослідження розчинності симвастатину в органічних розчинниках (табл. 3), рослинних оліях (табл. 4) та поверхнево-активних речовинах (табл. 5) засвідчили, що як розчинник може бути використана рицинова олія, але для покращення розчинності в ній симвастатину було вирішено застосувати комбінації олій з поверхнево-активними речовинами у співвідношеннях 5 : 1, 4 : 1, 3 : 1 відповідно (табл. 6).

Введення до складу розчинника більшої кількості поверхнево-активної речовини є недоцільним, бо це призведе до значного зменшення олійної фази майбутньої емульсії.

Серед запропонованих комбінацій для розчинення симвастатину доцільно використати суміш рицинової олії з ПЕГ-40 ГРО 4 : 1, яка забезпечує повне його розчинення, мінімальне співвідношення діючої речовини : розчинник за мінімальної кількості поверхнево-активної речовини.

Вибираючи основну поверхнево-активну речовину та співповерхнево-активну речовину, досліджували швидкість утворення емульсії за заданих умов і виявили, що зразки, до складу яких входить Tween-20, за температури 37°C емульсій не утворюють. Зразки, до складу яких входять ПЕО-400 та ПЕО-1500 утворюють емульсії значно повільніше (мін за співвідношення 1 : 1,5 : 0,5 – 8 хвилин (зразок № 4)

Таблиця 2

Розчинність симвастатину в неорганічних розчинниках

Розчинник	Співвідношення	Розчинність
Вода очищена	1 : 15000	Практично не розчинний
0,1 М р-н хлоридної кислоти	1 : 20000	Практично не розчинний
0,1 М р-н натрію гідроксиду	1 : 20000	Практично не розчинний

Таблиця 3

Розчинність симвастатину  
в органічних розчинниках

Розчинник	Співвідношення	Розчинність
Етанол 96 %	1 : 1	Легкорозчинний
Пропіленгліколь	1 : 200	Малорозчинний
Диметил-сульфоксид	1 : 90	Помірно розчинний
Гліцерин	1 : 20000	Практично не розчинний
Триацетин	1 : 5 за ↑ <sup>o</sup> t	Практично не розчинний за кімнатної температури, легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
ПЕО-400	1 : 90; 1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Помірно розчинний за кімнатної температури, легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t

Таблиця 4

Розчинність симвастатину в рослинних оліях

Розчинник	Співвідношення	Розчинність
Олія соняшникова	1 : 20000	Практично не розчинний
Олія кукурудзяна	1 : 20000	Практично не розчинний
Олія оливкова	1 : 20000	Практично не розчинний
Олія рицинова	1 : 100	Малорозчинний
Олія авокадо	1 : 20000	Практично не розчинний
Олія кокосова	1 : 20000	Практично не розчинний
Олія макамії	1 : 20000	Практично не розчинний
Олія каріте	1 : 20000	Практично не розчинний

та 10 хвилин (зразок № 5), тах за співвідношення 1 : 2 : 0,25 – 15 хвилин (зразок № 4), 1 : 2 : 0,5 – 19 хвилин (зразок № 5)), ніж зразки, до складу яких входять МСГ, МГД та ПЕГ-100 стеарат (мін за співвідношення 1 : 1,25 : 0,25 – 4 хвилини, тах за співвідношення 1 : 2 : 0,5 – 11 хвилин (зразок № 3), 1 : 2 : 0,5 – 10 хвилин (зразок № 2) та 1 : 1 : 0,5 – 10 хвилин (зразок № 1)).

Тож до наступного етапу досліджень перейшли зразки № 1, № 2 і № 3 у співвідношенні розчинник : поверхнево-активна речовина : співповерхнево-активна речовина 1 : 1,25 : 0,25.

Випробування на колоїдну та термостабільність витримали всі три зразки. У жодній з пробірок не спостерігали виділення олійної фази чи крапель водної фази.

Результати дослідження стабільності емульсій на розведення засвідчили, що всі зразки є стабільними,

Таблиця 5

Розчинність симвастатину  
в поверхнево-активних речовинах

Розчинник	Співвідношення	Розчинність
Tween-20	1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Практично не розчинний за кімнатної температури, легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Tween-80	1 : 100; 1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Малорозчинний за кімнатної температури, легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
МСГ	1 : 2 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
МГД	1 : 2 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
ПЕГ-40 ГРО	1 : 2 за ↑ <sup>o</sup> t	Практично не розчинний за кімнатної температури, легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
ПЕГ-100 стеарат	1 : 1 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t

Таблиця 6

Розчинність симвастатину  
з використанням комбінації рицинової олії  
і поверхнево-активної речовини

Розчинник	Співвідношення	Розчинність
Олія + ПЕГ-40 ГРО 5 : 1	1 : 4 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + ПЕГ-40 ГРО 4 : 1	1 : 2 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + ПЕГ-40 ГРО 3 : 1	1 : 2 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + ПЕГ-100 стеарат 5 : 1	1 : 4 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + ПЕГ-100 стеарат 4 : 1	1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + ПЕГ-100 стеарат 3 : 1	1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + МСГ 5 : 1	1 : 8 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + МСГ 4 : 1	1 : 5 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + МСГ 3 : 1	1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + МГД 5 : 1	1 : 6 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + МГД 4 : 1	1 : 5 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + МГД 3 : 1	1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + Tween-80 5 : 1	1 : 5 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + Tween-80 4 : 1	1 : 4 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + Tween-80 3 : 1	1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t

вода очищена робиться рівномірно каламутною, вкраплень будь-якого розміру немає.

Також було підтверджено вільнодисперсність розведених емульсій: каламутність, а отже, і рівномірний розподіл дисперсної фази в дисперсійному середовищі, зберігається протягом 60 хвилин, що можна пояснити стійкістю до седиментації та агрегації частинок дисперсної фази під впливом накопиченої вільної енергії.

У разі зміщення рН середовища в бік зниження кислотності ( $\uparrow$ рН) всі зразки рівномірно розподіляються в розчині натрію гідроксиду без будь-яких видних змін. За зниження значення рН середовища зразки № 1 і № 3 залишаються стабільними, натомість зразок № 2, до складу якого входять МГД, не є стабільним, спостерігали розшарування емульсії та випадіння осаду у вигляді дрібних пластивців білого кольору. Це свідчить про те, що композиція, до складу якої входять МГД, не може бути використана як основа препарату для перорального застосування.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** За підсумком усіх проведених випробувань можна зробити висновок, що самоемульгувальні композиції, до складу яких входять рицинова олія – розчинник, ПЕГ-40 ГРО – ПАР, яка сприяє розчиненню

симвастатину та дозволяє зменшити кількість рицинової олії, Tween-80 – основна поверхнево-активна речовина, МСГ або ПЕГ-100 стеарат – співповерхнево-активні речовини, можуть бути використані як основи самоемульгувальних систем доставляння ліків. Діюча речовина перебуває в цілком розчиненому стані, що сприяє підвищенню швидкості всмоктування її в шлунку. Також вони забезпечують достатню швидкість утворення емульсії в середовищі 0,1 М хлоридної кислоти за температури 37 °С, а утворені ними емульсії є стабільними за будь-яких умов. Розведені емульсії залишаються стабільними протягом 60 хвилин. Приблизно такий час лікарські препарати перебувають у шлунку, і рівномірний розподіл у середовищі шлункового соку впродовж всього періоду перебування також має сприяти прискоренню вивільнення та всмоктування діючої речовини.

Тож наступним етапом має бути дослідження структурно-механічних властивостей, визначення розміру частинок емульсій, які утворюють досліджувані зразки, та підтвердження ефективності введення симвастатину до складу самоемульгувальних композицій біофармацевтичними дослідженнями *in vitro* та *in vivo*.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Kaushik D. Recent Developments in Self-microemulsifying Drug Delivery System: An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2019. Vol. 13, № 2. P. 59–72. DOI: <https://doi.org/10.22377/ajp.v13i02.3101>.
2. Formulation Studies of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery System of Ivermectin / V. P. Patel et al. *Folia Medica*. 2018. Vol. 60, № 4. P. 580–592. DOI: 10.2478/folmed-2018-0024.
3. Formulation Development of an Albendazole Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) with Enhanced Systemic Exposure / A. K. Meena et al. *Acta Pharm*. 2012. Vol. 62. P. 563–580. DOI: 10.2478/v10007-012-0031-0.
4. Gumaste S. G., Dalrymple D. M., Serajuddin Abu T. M. Development of Solid SEDDS, V: Compaction and Drug Release Properties of Tablets Prepared by Adsorbing Lipid-Based Formulations onto Neusilin® US2. *Pharm Res*. 2013. Vol. 30. P. 3186–3199. DOI: 10.1007/s11095-013-1106-4.
5. Shukla J. B., Jani G. K., Omri A. W. Formulation and evaluation of Oral Self Microemulsifying Drug Delivery System Of Candesartan Cilexetil. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 8. P. 238–243.
6. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Т. 2. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. 723 с.
7. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2013. 3655 p.
8. The Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. The MHLW Ministerial Notification № 220. 2021. 2587 p.
9. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Т. 1. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1126 с.
10. Yasser M., Gad Sh., El-Sayed M., Ghorab M. The Effect of Converting Liquid Valsartan SNEDDS Into Solid SNEDDS Using Different Solid Carriers on Its Performance. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*. 2013. Vol. 4, № 12. P. 1015–1026. DOI: 10.13140/RG.2.2.34640.12808.
11. Bhattacharya S., Mishra Sh., Prajapati B. G. Design and Development of Docetaxel Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System Using Principal Component Analysis and D-Optimal Design. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018. Vol. 12, № 1. P. 122–144. DOI: <https://doi.org/10.22377/ajp.v12i01.2051>.
12. Tamboli J. A., Mohite Sh. K. Development of Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System of Diacerein For Enhanced Dissolution Rate. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019. Vol. 12, Issue 2. P. 315–319. DOI: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i2.29500>.
13. Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation of Puerarin Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System by Spherical Crystallization Technique / G. Cheng et al. *AAPS PharmSciTech*. 2016. Vol. 17, № 6. DOI: 10.1208/s12249-015-0469-8.
14. Improved Oral Bioavailability Of Poorly Water-Soluble Indirubin By A Supersaturatable Self-Microemulsifying Drug Delivery System / Zh. Q. Chen et al. *International Journal of Nanomedicine*. 2012. Vol. 7. P. 1115–1125. DOI: 10.2147/IJN.S28761.
15. Pandey V., Kohli S. Peg-5 Oleate Based Self Microemulsifying Drug Delivery System: As a Versatile Approach in Oral Bioavailability Enhancement of Anti-Diabetic Agent: Formulation Design, vitro/In vivo Evaluation & Stability Studies. *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 5. Issue 5. DOI: 10.19080/GJPPS.2018.05.555671.
16. Development and Evaluation of Raloxifene-Hydrochloride-Loaded Supersaturatable SMEDDS Containing an Acidifier / J. H. Lee et al. *Pharmaceutics*. 2018. Vol 10. № 78. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030078.

17. Strategic Approach to Developing a Selfmicroemulsifying Drug Delivery System to Enhance Antiplatelet Activity and Bioavailability of Ticagrelor / Y. G. Na et al. *International Journal of Nanomedicine*. 2019. Vol. 14. P. 1194–1212. DOI: 10.2147/IJN.S190426.
18. ГОСТ 29188.3-91 Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии. Москва : Изд-во стандартов, 1992. 4 с.
19. Formulation, characterization and optimization of valsartan self-microemulsifying drug delivery system using statistical design of experiment / B. K. Poudel et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2012. Vol. 60, № 11. P. 1409–1418. DOI: 10.1248/cpb.c12-00502.

## REFERENCES

1. Kaushik, D. (2019). Recent Developments in Self-microemulsifying Drug Delivery System: An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 13 (02). doi: <https://doi.org/10.22377/ajp.v13i02.3101>.
2. Patel, V. P., Lakkad, H. A., Ashara, K. Ch. (2018). Formulation Studies of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery System of Ivermectin. *Folia Medica*, 60 (4), 580–592. doi: 10.2478/folmed-2018-0024.
3. Meena, A. K., Sharma, K., Kandaswamy, M. et al. (2012). Formulation Development of an Albendazole Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) with Enhanced Systemic Exposure. *Acta Pharm.*, 62, 563–580. doi: 10.2478/v10007-012-0031-0.
4. Gumaste, S. G., Dalrymple, D. M., Serajuddin Abu, T. M. (2013). Development of Solid SEDDS, V: Compaction and Drug Release Properties of Tablets Prepared by Adsorbing Lipid-Based Formulations onto Neusilin® US2. *Pharm Res.*, 30, 3186–3199. doi: 10.1007/s11095-013-1106-4.
5. Shukla, J. B., Jani, G. K., Omri, A. W. (2016). Formulation and evaluation of Oral Self Microemulsifying Drug Delivery System of Candesartan Cilexetil. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8, 238–243.
6. DP «Ukrainskyi naukovi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. (Vols. 1-3; Vol. 2)*. (2nd ed.) Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 723.
7. European Department for the Quality of Medicines. (2013). *European Pharmacopoeia*. (8th ed.). Strasbourg, 3655.
8. The MHLW Ministerial Notification № 220. (2021). *The Japanese Pharmacopoeia*. (18th ed.). Tokyo, 2587.
9. DP «Ukrainskyi naukovi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. (Vols. 1-3; Vol. 1)*. (2nd ed.) Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1126.
10. Yasser, M., Gad, Sh., El-Sayed, M., Ghorab, M. (2013). The Effect of Converting Liquid Valsartan SNEDDS Into Solid SNEDDS Using Different Solid Carriers on Its Performance. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*, 4 (12), 1015–1026. doi: 10.13140/RG.2.2.34640.12808.
11. Bhattacharya, S., Mishra, Sh., Prajapati, B. G. (2018). Design and Development of Docetaxel Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System Using Principal Component Analysis and D-Optimal Design. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 12 (1), 122–144. doi: <https://doi.org/10.22377/ajp.v12i01.2051>.
12. Tamboli, J. A., Mohite, Sh. K. (2019). Development of Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System of Diacerein for Enhanced Dissolution Rate. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12 (2), 315–319. doi: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i2.29500>.
13. Cheng, G., Hu, R., Ye, L., Wang, B., Gui, Y., Gao, S. et al. (2016). Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation of Puerarin Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System by Spherical Crystallization Technique. *AAPS PharmSciTech*. 17 (6). doi: 10.1208/s12249-015-0469-8.
14. Chen, Zh. Q., Liu, Y., Zhao, J. H., Wang, L., Feng, N.-P. (2012). Improved Oral Bioavailability Of Poorly Water-Soluble Indirubin By A Supersaturable Self-Microemulsifying Drug Delivery System. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 1115–1125. doi: 10.2147/IJN.S28761.
15. Pandey, V., Kohli, S. (2018). Peg-5 Oleate Based Self Microemulsifying Drug Delivery System: As a Versatile Approach in Oral Bioavailability Enhancement of Anti-Diabetic Agent: Formulation Design, vitro/In vivo Evaluation & Stability Studies. *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 5 (5). doi: 10.19080/GJPPS.2018.05.555671.
16. Lee, J. H., Kim, H. H., Cho, Y. H., Koo, T.-S., Lee, G. W. (2018). Development and Evaluation of Raloxifene-Hydrochloride-Loaded Supersaturable SMEDDS Containing an Acidifier. *Pharmaceutics*, 10 (78). doi: 10.3390/pharmaceutics10030078.
17. Na, Y. G., Byeon, J. J., Wang, M., Huh, H. W., Son, G.-H., Jeon, S.-H. et al. (2019). Strategic Approach to Developing a Selfmicroemulsifying Drug Delivery System to Enhance Antiplatelet Activity and Bioavailability of Ticagrelor. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 1194–1212. doi: 10.2147/IJN.S190426.
18. GOST 29188.3-91. *Izdeliia kosmeticheskie. Metody opredeleniia stabilnosti emulsii*. (1992). Moscow, 4.
19. Poudel, B. K., Marasini, N., Tran, T. H., Choi, H.-G., Yong, C. S., Kim, J. O. (2012). Formulation, characterization and optimization of valsartan self-microemulsifying drug delivery system using statistical design of experiment *Chem. Pharm. Bull.*, 60 (11), 1409–1418. doi: 10.1248/cpb.c12-00502.

### Відомості про авторів:

Боднар Л. А., аспірант кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: bodnar\_la@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-0683>

Половко Н. П., докторка фармац. наук, професорка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: polovko.np@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3189-7394>

### Information about authors:

Bodnar L. A., postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: bodnar\_la@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-0683>

Polovko N. P., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: polovko.np@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3189-7394>