



ГАВРИЛОВ ДМИТРИЙ ИГОРЕВИЧ

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК
N-БЕНЗИЛ-N-МЕТИЛ-1-ФЕНИЛПИРРОЛО[1,2-A]ПИРАЗИН-3-
КАРБОКСАМИДА**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Научный руководитель:

Блынская Евгения Викторовна – доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», заведующий лабораторией технологии лекарственных препаратов

Официальные оппоненты:

Краснюк Иван Иванович (мл.) – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина

Шпрах Зоя Сергеевна – доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник лаборатории химико-фармацевтического анализа

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» декабря 2025 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.183.02 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Министерства образования и науки Российской Федерации (125315, Москва, Балтийская ул. д.8).

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 125315, Москва, Балтийская ул. д.8, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» по адресу: 125315, Москва, Балтийская ул. д.8 и на сайте www.academpharm.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.183.02**



кандидат биологических наук

Васильева Екатерина Валерьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 350 млн человек по всему миру страдают от тревожных расстройств (ТР), и с каждым годом их число продолжает увеличиваться. В связи с этим актуальным направлением исследований является поиск новых активных фармацевтических субстанций (АФС) с анксиолитической активностью и разработка лекарственных препаратов (ЛП) на их основе, с учетом фармакокинетических и физико-химических свойств АФС, что позволит получать ЛП, соответствующие требованиям Фармакопеи Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и обладающие терапевтической эффективностью и высоким профилем безопасности.

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» под руководством д-ра. биол. наук, профессора, член-корр. РАН Гудашевой Т.А. синтезирована перспективная АФС – *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамид (ГМЛ-1) (Патент РФ 2572076), обладающая при интрагастральном введении выраженным анксиолитическим действием, сопоставимым с диазепамом, в интервале доз от 0,1 до 5,0 мг/кг и при этом не проявляющая характерных для диазепама седативного, миорелаксантного и амнестического побочных эффектов. Определено, что данное соединение характеризуется при однократном пероральном введении низкой острой токсичностью $LD_{50} > 1000$ мг/кг. Установлено, что абсолютная биодоступность АФС ГМЛ-1 после однократного внутрижелудочного введения составляет 21,5%, что подтверждает возможность разработки таблетированной лекарственной формы (ЛФ). По результатам фармакологических исследований предложена дозировка ГМЛ-1 – 1 мг.

Представленные результаты исследований создают основу для разработки эффективного ЛП с анксиолитическим действием. Принимая во внимание низкую дозировку, физико-химические и фармацевтико-технологические свойства АФС ГМЛ-1, становится актуальной необходимость разработки состава и технологии ЛП для перорального применения.

Степень разработанности темы

Разработка ЛП для перорального применения ГМЛ-1 ранее проводилась в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, однако состав и технология, описанные в патенте РФ 2689396, не нашли практического применения в связи с тем, что при их разработке не учтены показатели низкой растворимости и фотостабильности АФС.

Цель и задачи

Целью исследования является экспериментальное и теоретическое обоснование состава и технологии таблеток *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамид (ГМЛ-1) для перорального применения.

Для достижения поставленной цели необходимо выполнить ряд задач:

1. Изучить физико-химические и фармацевтико-технологические характеристики АФС ГМЛ-1;
2. Разработать состав и технологию модельных таблеток ГМЛ-1 с использованием методов математического планирования и моделирования;
3. Изучить фармацевтико-технологические характеристики разработанных модельных таблеток ГМЛ-1;
4. Предложить технологические подходы к повышению фотостабильности модельных таблеток ГМЛ-1;
5. Исследовать кинетику высвобождения АФС ГМЛ-1 из разработанных таблеток;
6. Провести масштабирование технологии ГМЛ-1, 1 мг; разработать лабораторный регламент на производство и оценить риски технологического процесса, составить отчет о фармацевтической разработке таблеток ГМЛ-1, 1 мг.

Научная новизна

Методами оптической и электронной микроскопий изучена морфология частиц АФС ГМЛ-1 и установлено, что они имеют форму объемных палочек и множества их осколков, налипающих на поверхность крупных частиц за счет электростатических сил. Методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) получена термограмма АФС ГМЛ-1, которая продемонстрировала ее выраженную кристалличность и фазовые переходы, а при помощи комбинационного рассеяния света подтверждено предположение о кристаллическом состоянии данной АФС. Методом лазерной дифракции определен гранулометрический состав АФС ГМЛ-1 и средний размер частиц АФС — $76,1 \pm 1,3$ мкм.

Исследовано влияние полимеров на высвобождение ГМЛ-1 в воду очищенную (ВО). Определено, что наибольшее воздействие на растворимость изучаемого соединения оказывала гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) (KlucelTM LF), которая способствовала увеличению высвобождения АФС в ВО с 0 до $65,9 \pm 2,6\%$ за 15 мин.

Предложен комплекс методов математического моделирования и планирования для разработки состава и технологии получения низкодозированных модельных таблеток ГМЛ-1, в том числе:

методом дисперсионного анализа установлены математические зависимости, которые продемонстрировали, что наиболее значимыми факторами, влияющими на фармацевтико-технологические характеристики таблеточных смесей и модельных таблеток, являются тип и количество связующего;

с применением обобщенной функции желательности Харрингтона проведено сравнение и выбор оптимальных таблеточных смесей ГМЛ-1 и модельных таблеток ГМЛ-1 по совокупности

критических технологических параметров;

на основании построения диаграмм SeDeM показана применимость технологии влажного гранулирования для получения таблеток ГМЛ-1. С помощью математических моделей Хеккеля и Кавакита проведено исследование прессуемости таблеточной смеси и подобрано оптимальное давление для получения таблеток ГМЛ-1 – 100 МПа.

Изучено влияние вспомогательных веществ (ВВ), входящих в состав модельных таблеток ГМЛ-1 (без пленочной оболочки), на фармацевтико-технологические свойства данных таблеток. В частности, определено, что высвобождение АФС ГМЛ-1 из таблеток в среду 3% раствора натрия лаурилсульфата, полученных технологией влажного гранулирования 10% спиртовым раствором ГПЦ, составило $80,0 \pm 0,5\%$ за 45 мин, для технологии влажного гранулирования ВО – $98,2 \pm 2,1\%$ за 45 мин.

Исследовано влияние пленочных оболочек с различными механизмами защитного действия (отражение и поглощение света) и количеством титана диоксида в их составе, на фотостабильность АФС ГМЛ-1 в составе модельных таблеток, полученных технологией влажного гранулирования ВО.

Кинетика высвобождения АФС ГМЛ-1 из таблеток, покрытых пленочной оболочкой ($92,2 \pm 1,0\%$ за 45 мин в среду 3% раствора натрия лаурилсульфата) подтвердила эффективность подбора технологических параметров и рациональность выбора ВВ.

Приоритет исследований подтверждает патент РФ 2831393 «Способ получения таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамида» (Дата приоритета: 14.07.2023).

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в анализе и обобщении имеющихся в отечественной и зарубежной научной литературе актуализированной информации о современных подходах к повышению растворимости АФС, методах таблетирования низкодозированных лекарственных средств (ЛС), функциональных пленочных оболочках и применении данной информации в экспериментах при разработке технологии таблеток ГМЛ-1, 1 мг.

Практическая значимость работы

Практическая значимость работы заключается в разработке на основе проведенных исследований:

- состава таблеток ГМЛ-1, 1 мг (проект НД);
- технологии таблеток, покрытых пленочной оболочкой ГМЛ-1 (лабораторный регламент на производство таблеток ГМЛ-1, 1 мг (от 20.12.2022), акт об апробации технологии производства (от 20.12.2022));

- отчёта о фармацевтической разработке таблеток ГМЛ-1 (от 20.12.2022);

Проведено масштабирование и оценка рисков методом анализа опасностей и критических контрольных точек (НАССР) технологического процесса получения таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочной оболочкой.

Разработанные документы являются основой для последующей разработки промышленного процесса получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг и государственной регистрации ЛП.

Методология и методы исследования

Для выполнения диссертационного исследования применены физико-химические, технологические и статистические подходы. Методологическую основу исследования составили работы российских и зарубежных ученых по фармацевтической технологии (Куенц М. (2022), Пятигорская Н.В. (2020), Сливкин А.И. (2023) и др.), методов разработки и оптимизации процесса нанесения пленочного покрытия на таблетки (Бауманн К. (2006), Пейдж С. (2006), Флисюк Е.В. (2024) и др.), а также в области разработки ЛП для перорального применения (Алексеев К.В. (2015), Блынская Е.В. (2015), Кедик С.А. (2022) и др.). В работе, в качестве методов анализа, применены: лазерная дифракция, УФ-спектрофотометрия, оптическая и сканирующая электронная микроскопии, комбинационное рассеяние света, ДСК. Для планирования эксперимента и оптимизации технологических параметров использовалась совокупность подходов: метод дисперсионного анализа, обобщенная функция желательности Харрингтона, уравнения Хеккеля и Кавакита, метод построения диаграмм SeDeM, оценка технологических рисков и опасностей проведена методом НАССР.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты изучения физико-химических и фармацевтико-технологических свойств АФС ГМЛ-1;
2. Результаты разработки состава и технологии модельных таблеток ГМЛ-1 с использованием методов математического планирования и моделирования;
3. Результаты изучения фармацевтико-технологических характеристик разработанных модельных таблеток ГМЛ-1;
4. Технологические подходы к повышению фотостабильности модельных таблеток ГМЛ-1;
5. Результаты исследования кинетики высвобождения АФС ГМЛ-1 из разработанных таблеток;
6. Оценка технологических рисков при получении таблеток ГМЛ-1, 1 мг.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов подтверждена:

- объемом проведенных исследований;
- адекватностью и воспроизводимостью методов, используемых для решения комплекса сформулированных задач;

- применением комплекса современных методов оптимизации и прогнозирования параметров и процессов разработки таблеток, таких как дисперсионный анализ, обобщенная функция желательности Харрингтона, математические модели Хеккеля и Кавакита, метод диаграмм SeDeM;
- применением статистических методов обработки экспериментальных данных с использованием программного обеспечения Excel 2020, Minitab.

Основные результаты доложены и обсуждены на: IV Международном симпозиуме «INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES» (25-27 мая 2022 г., Белгород), V Международном симпозиуме «INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES» (24-26 мая 2023 г., Белгород), VI съезде фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи – новые лекарства» (20-24 ноября 2023 г., Клязьма), Всероссийской VIII научно-практической конференции «Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности» (13-14 декабря 2023 г., Москва), Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы и перспективы развития фармацевтического производства лекарственных препаратов» (13 декабря 2023 г., Курск), VI Международном симпозиуме «INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES» (22-24 мая 2024 г., Белгород), XI Международном молодёжном научном медицинском форуме «Белые цветы» посвященном 150-летию Н.А. Семашко (11-13 апреля 2024 г., Казань), XIV Всероссийская научная конференция с международным участием молодежного научного общества «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» (28 марта – 02 апреля 2024 г., Санкт-Петербург).

Апробация результатов диссертации состоялась на межлабораторной конференции ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», протокол №1 от 4 июля 2025 года.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выполнении всех этапов исследования по разработке таблеток ГМЛ-1, начиная с постановки цели и формулирования задач исследования, до публикации результатов и их обсуждения. Автором проведен комплекс исследований физико-химических и технологических характеристик АФС ГМЛ-1, скрининг и научное обоснование включения ВВ в состав, исследование технологических характеристик таблеточных смесей и модельных таблеток ГМЛ-1, обоснование выбора и разработки технологии таблеток ГМЛ-1 с применением методов математического планирования, разработка подходов к повышению фотостабильности таблеток ГМЛ-1, масштабирование и анализ рисков разработанной технологии.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 6 статей в

научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 4 статьи в журналах, входящих в реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science, 4 из списка журналов, входящих в базу RSCI, 13 статей в журналах, индексируемых РИНЦ, 1 монография и 1 патент.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 148 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, двух глав собственных результатов, общих выводов, списка литературы, включающего 170 источников, в том числе 122 зарубежных, и 10 приложений. Работа проиллюстрирована 41 рисунком, 36 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В обзоре приведены определение и статистические данные о распространенности тревожных расстройств во всем мире, а также их классификация. Представлена характеристика соединения *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамида. Описаны современные технологические подходы к повышению растворимости АФС, в частности, технология влажной грануляции с использованием спирта. Приведены методы таблетирования низкодозированных ЛФ. Рассмотрены преимущества нанесения пленочных покрытий на таблетки для перорального применения для решения различных технологических задач, в том числе защиты от воздействий света, влаги и др.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись АФС, таблеточные смеси и таблетки.

АФС ГМЛ-1 – *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамида (синтезирована в лаборатории тонкого органического синтеза ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Патент РФ 2572076 «1-арилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамида с нейрорепрессивной активностью») – представляет собой кристаллический порошок зеленовато-желтого цвета (Рисунок 1).

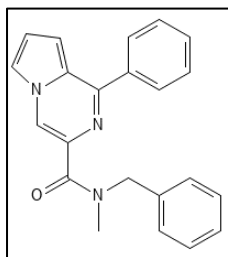


Рисунок 1 – Структурная формула АФС ГМЛ-1

Молекулярная формула: $C_{22}H_{19}N_3O$
М. м.: 341,41

При разработке ЛП ГМЛ-1 для перорального применения использовались следующие группы ВВ: Наполнители: микрокристаллическая целлюлоза 101, 102 (МКЦ 101, 102) – Microcel® MCC 101, 102; двухосновный кальция фосфат дигидрат – EMCOMPRESS®; лактозы α-моногидрат – Lactochem®; силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза – PROSOLV® SMCC-50, PROSOLV® SMCC-90. Связывающие вещества: поливинилпирролидон (ПВП) – Kollidon® 17 PF, 25, 30K,

90F; полиэтиленгликоль (ПЭГ) – Polyethylene glycol 1500, 6000; привитый сополимер поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля ПЭГ 6000 / винилкапролактама / винилацетат – Soluplus®; гидроксипропилцеллюлоза – Klucel™ EF, LF, JF, GF. Дезинтегранты: кросповидон – Polyplasdone® XL, кроскармелоза натрия (НКК) – Solutab®, натрия крахмала гликолят (НКГ). Скользящие вещества: магния стеарат (МС), натрия стеарил фумарат (НСФ) – Pruv®, Поверхностно-активные вещества: натрия лаурилсульфат (додецилсульфат). Функциональные пленочные покрытия (оболочки): Opadry® QX – 321A220002 Yellow, Opadry® QX – 03K510010 Green, Opadry® II – 57U110000 Green. Растворители: ВО, спирт этиловый 96%, 0,1 М хлороводородная кислота.

Гранулометрический состав, форма и морфология АФС ГМЛ-1 изучалась методами оптической микроскопии на микроскопе M8 (PreciPoint, Германия), СЭМ на аппарате Phenom XL (Phenom-World, Нидерланды) и лазерной дифракции на приборе HELOS/BR (Sympatec, Германия). Изучение фазовых переходов методом дифференциальной сканирующей калориметрии АФС ГМЛ-1 проводилось на приборе Netzsch STA 449 F1 со встроенным для термогравиметрии масс-спектрометром QMS 403 C (Netzsch, Германия). Таблеточные массы и таблетки ГМЛ-1 оценивались по технологическим показателям, описанным в Фармакопее ЕАЭС. Исследования высвобождения АФС ГМЛ-1 из массы с полимерами проводились в «Модифицированном тесте растворение» в среде ВО в объеме 150 мл при стандартных условиях: отбиралось по 5 мл через 5, 10, 15 мин с последующим восполнением среды. Исследования высвобождения АФС ГМЛ-1 из таблеток проводились в тесте «Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм» (сокр. «Растворение») на аппарате типа «Лопастная мешалка» (Erweka, Германия), среда растворения – 900 мл 3% раствора натрия лаурилсульфата в воде при стандартных условиях. Отбор проб осуществлялся каждые 15 мин. После отбора каждой пробы проводилось восполнение среды. Высвобождение АФС ГМЛ-1 оценивалось спектрофотометрически на УФ-спектрофотометре Экрос ПЭ-5400УФ (Россия) при длине волны 256 ± 2 нм. Для разработки состава таблеток ГМЛ-1 использовались методы математического моделирования и планирования – дисперсионный анализ и обобщенная функция желательности Харрингтона. Для подбора режима и давления прессования применялись модели Хеккеля и Кавакита. Исследование способности гранулированной таблеточной смеси к прессованию проводилось при помощи методологии диаграмм SeDeM. Изучения фотостабильности АФС и таблеток ГМЛ-1 проводились сотрудниками лаборатории стандартизации и контроля качества лекарственных средств (ЛСККЛС) в условиях подтверждающих исследований согласно «Требованиям к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций» ЕАЭС, утвержденным решением коллегии ЕЭК от 10 мая 2018 года №69 – 1,2 млн люкс-ч, 480 Вт × ч/м² и стрессовых испытаний.

Оценка рисков технологии таблеток ГМЛ-1 проводилась методом анализа опасностей и критических контрольных точек (НАССР). Исследования проводились на базе ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» и ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК ГМЛ-1 С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ПОВЫШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ

Согласно данным СЭМ и оптической микроскопии (Рисунок 2, 3), лазерной дифракции АФС ГМЛ-1 представляет собой порошок со средним размером частиц $76,1 \pm 1,3$ мкм, состоящий из кристаллов анизодиаметрической формы (объемные палочки и их осколки), который склонен к слипанию за счет возникновения электростатических сил между частицами.

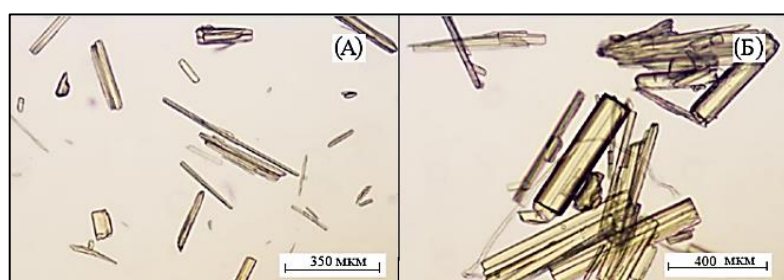


Рисунок 2 – АФС ГМЛ-1 (метод оптической микроскопии)

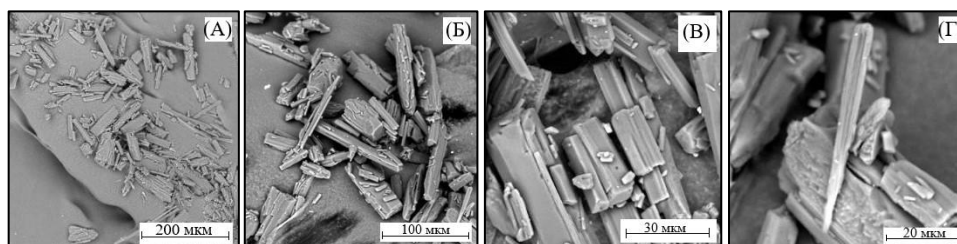


Рисунок 3 – АФС ГМЛ-1 (метод СЭМ)

Методом ДСК получена термограмма АФС ГМЛ-1, которая продемонстрировала ее выраженную кристалличность, а методом комбинационного рассеяния света подтверждено предположение о кристаллическом состоянии АФС ГМЛ-1 (Рисунок 4).

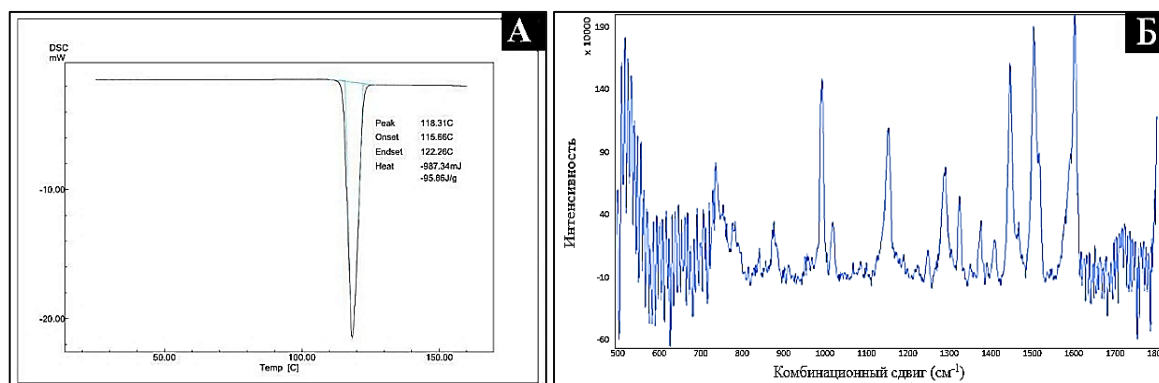


Рисунок 4 – Термограмма АФС ГМЛ-1, полученная методом ДСК (А); Спектр АФС ГМЛ-1, полученный методом комбинационного рассеяния (Б)

Методом УФ-спектрофотометрии изучена поглощающая способность раствора соединения ГМЛ-1 и установлена область максимального поглощения – 256 ± 2 нм (Рисунок 5).

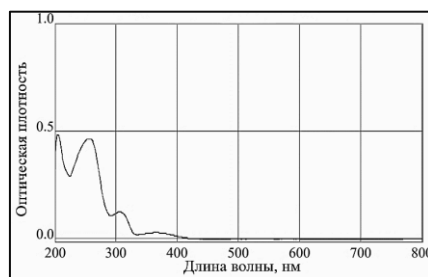


Рисунок 5 – УФ-спектр ГМЛ-1 в этаноле (концентрация раствора 0,005 мг/мл).

Процесс изучения фармацевтико-технологических характеристик осложнялся склонностью порошка АФС ГМЛ-1 к слипанию за счет возникновения электростатических сил между частицами (Таблица 1).

В процессе определения сыпучести не происходило самопроизвольного истечения порошка ГМЛ-1 из воронки, в том числе, при воздействии вибрации. Данные, полученные в ходе исследования насыпной плотности, преобразованы в коэффициенты Хауснера (КХ) и прессуемости (КП). Значение первого ($KX=1,69$) значительно превосходит допустимое ($KX < 1,25$), что подтверждает результаты испытания сыпучести. КП характеризует прессуемость порошка ГМЛ-1 и также превосходит допустимые значения ($KП < 20\%$).

Таблица 1 – Результаты исследования фармацевтико-технологических характеристик ГМЛ-1

Фармацевтико-технологические характеристики АФС ГМЛ-1	Значение
Внешний вид	желтый кристаллический порошок
Сыпучесть, г/с	$0,06 \pm 0,02$
Угол естественного откоса, град	$55,0 \pm 0,6$
Насыпная плотность, г/см ³	
– без уплотнения	$0,309 \pm 0,004$
– с уплотнением	$0,524 \pm 0,007$
Коэффициент прессуемости	41,00
Коэффициент Хауснера	1,69
Потеря в массе при высушивании, %	$0,13 \pm 0,05$
Растворимость:	
– ВО	1: более 10000 (практически не растворима)
– 0,1 М хлороводородная кислота	1: более 10000 (практически не растворима)
– этанол	1:100 (умеренно растворима)

Проведено изучение фотостабильности соединения ГМЛ-1. Согласно полученным данным, в условиях как подтверждающих, так и стресс-испытаний ($5,4$ млн люкс-ч, $2160 \text{ Вт} \times \text{ч/м}^2$), наблюдалась тенденция к увеличению содержания родственных примесей в субстанции ГМЛ-1 (с 0,01 до 0,13% и с 0,01 до 0,29% соответственно).

По результатам изучения растворимости АФС установлено, что соединение ГМЛ-1 является практически не растворимым в ВО и 0,1 М хлороводородной кислоте.

Одним из технологических приемов для повышения растворимости АФС является применение полимера или комбинации полимеров, способствующих увеличению растворимости соединения, при разработке состава ЛП. Для осуществления данного подхода АФС ГМЛ-1 растворяли совместно с полимерами в этиловом спирте 96%, а затем удаляли растворитель, в итоге получая полупродукт ГМЛ-1 с полимером (-ами). В данном процессе использовались полимеры ПВП (Kollidon® 17 PF, 25, 30K, 90F), ПЭГ (Polyethylene glycol 1500, 6000), Soluplus®; ГПЦ (Klucel™ LF) и их комбинации при различных соотношениях (ГМЛ-1:полимер).

Таблица 2 – Высвобождение АФС ГМЛ-1 из составов с полимерами в среду ВО за 15 минут

Составы ГМЛ-1:полимер	Массовое соотношение	Высвобождение, %
ГМЛ-1:Kollidon® 25	1:6	47,9±3,1
ГМЛ-1:Kollidon® 25	1:10	58,2±2,2
ГМЛ-1:Kollidon® 25	1:15	53,9±2,3
ГМЛ-1:Kollidon® 17PF	1:10	51,2±1,4
ГМЛ-1:Kollidon® 90F	1:10	58,4±3,2
ГМЛ-1: Soluplus®	1:10	13,3±0,6
ГМЛ-1:ПЭГ-1500	1:10	18,4±0,2
ГМЛ-1:ПЭГ-6000	1:10	23,1±0,1
ГМЛ-1:Klucel™ LF	1:3	65,9±2,6

Кинетика высвобождения для АФС ГМЛ-1 из смеси с полимерами в среду ВО изучалась в «Модифицированном тесте растворение» (Таблица 2). По причине того, что АФС ГМЛ-1 практически нерастворима в ВО, изучить ее кинетику высвобождения не удалось.

На основании полученных результатов, сделан вывод, что наибольшее влияние на кинетику высвобождения АФС ГМЛ-1 оказывает полимер ГПЦ (Klucel™ LF). Таким образом, во все последующие комбинации в ходе исследования включали полимер Klucel™ LF, меняя их соотношение с ГМЛ-1, а также сочетали с другими полимерами при различных соотношениях. Для полученных составов проводился «Модифицированный тест растворение» (Таблица 3):

Таблица 3 – Высвобождение АФС ГМЛ-1 из составов с полимерами в среду ВО за 15 минут

Составы ГМЛ-1:полимер	Массовое соотношение	Высвобождение, %
ГМЛ-1:Klucel™ LF	1:6	56,7±0,2
ГМЛ-1:Klucel™ LF	1:8	50,1±1,2
ГМЛ-1:Klucel™ LF:Soluplus®	1:5:1	63,8±2,1
ГМЛ-1:Klucel™ LF:Soluplus®	1:5:2	34,2±1,2
ГМЛ-1:Klucel™ LF:Soluplus®	1:4:2	44,9±2,8
ГМЛ-1:Klucel™ LF:Soluplus®	1:6:2	20,7±4,5
ГМЛ-1:Klucel™ LF:Kollidon® 25	1:5:2	22,2±0,9
ГМЛ-1:Klucel™ LF:Kollidon® 25	1:6:6	64,9±2,5
ГМЛ-1:Klucel™ LF:Kollidon® 25	1:6:10	61,6±1,9
ГМЛ-1:Klucel™ LF:Kollidon® 25	1:8:10	60,4±1,3
ГМЛ-1:Klucel™ LF:Kollidon® 25	1:10:10	58,9±4,0
ГМЛ-1:Klucel™ LF:Kollidon® 25:Soluplus®	1:8:10:2	59,3±2,7

По полученным результатам сделан вывод о том, что самым высоким уровнем высвобождения ГМЛ-1 в среду ВО из всех предложенных комбинаций АФС и полимера обладает состав ГМЛ-1:Klucel™ LF (1:3) – $65,9 \pm 2,6\%$ за 15 минут.

Принимая во внимание низкую дозировку, растворимость, фармацевтико-технологические и физико-химические свойства АФС, с целью достижения соответствия показателя «Однородность массы дозированных лекарственных форм» требованиям ФЕАЭС, принято решение о разработке состава таблеток ГМЛ-1 методом влажной грануляции спиртовым раствором связывающего вещества. По причине того, что АФС ГМЛ-1 практически нерастворима в ВО и 0,1 М хлороводородной кислоте, в ходе разработки методик контроля качества предложено в качестве среды растворения для дальнейших этапов разработки использовать 3% раствор натрия лаурилсульфата.

Для выбора типа и количества связывающего вещества, на основании которого готовится раствор гранулирующей жидкости, проводился дисперсионный анализ. Для этого выделили следующие технологические факторы, влияющие на качественные характеристики таблеточных смесей и модельных таблеток: А – тип связывающего вещества: a_1 – Kollidon® 25 (ПВП), a_2 – Klucel® LF (ГПЦ); В – концентрация связывающего раствора: b_1 – 8%, b_2 – 10%; С – количество связывающего вещества в таблетке: c_1 – 2%, c_2 – 4%, c_3 – 6%.

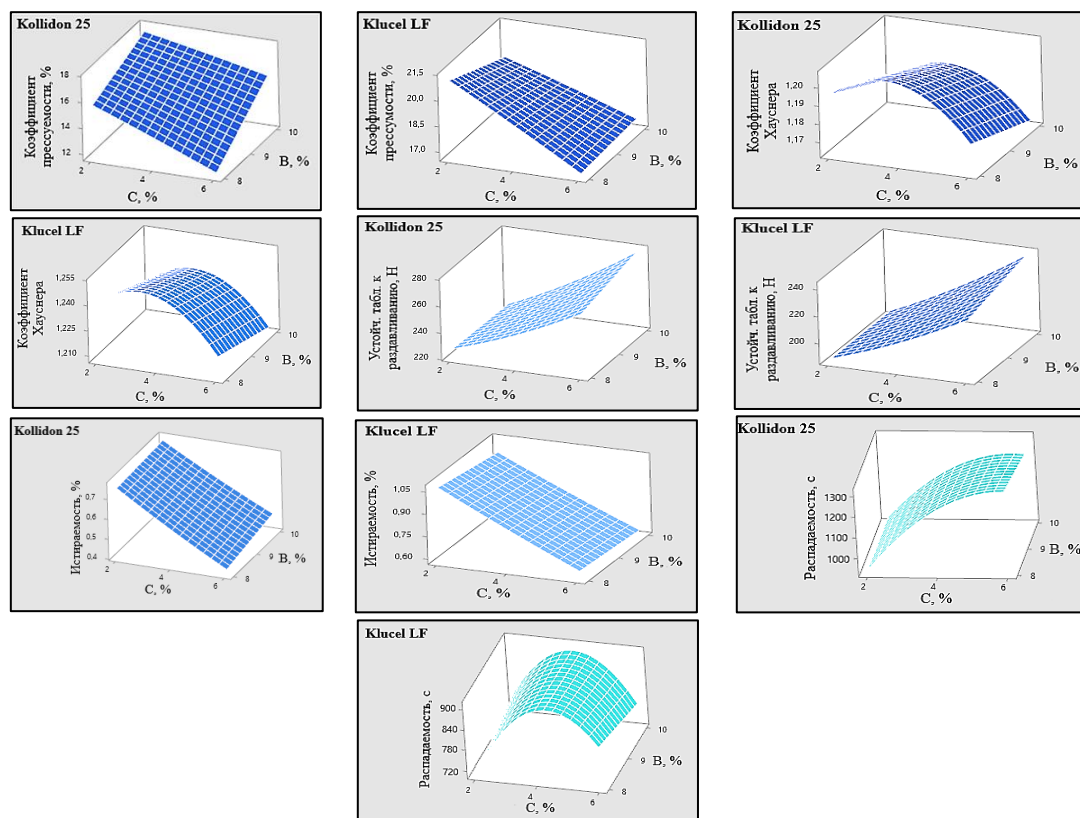


Рисунок 6 – Поверхностные диаграммы влияния технологических факторов на фармацевтико-технологические характеристики таблеточных смесей и модельных таблеток ГМЛ-1

Таблеточные массы и модельные таблетки оценивались по показателям: КП (%), КХ, устойчивость таблеток к раздавливанию (Н), истираемость (%), распадаемость (с) (Рисунок 6). По результатам анализа определена оптимальная гранулирующая жидкость – 10% спиртовой раствор Klucel® LF.

При помощи обобщенной функции желательности Харрингтона определен оптимальный состав таблеток ГМЛ-1 (Таблица 4 и 5).

Таблица 4 - Модельные составы смесей для таблетирования ГМЛ-1, 1 мг

№	ГМЛ -1	МКЦ-101	ГПЦ	Дезинтегранты			Смазывающие ВВ	
				Кросповидон	NaKK	NaKG	МС	НСФ
1	1,0	44,50	3,0	1,0	-	-	0,5	-
3	1,0	43,50	3,0	2,0	-	-	0,5	-
8	1,0	44,50	3,0	-	1,0	-	-	0,5
11	1,0	42,50	3,0	-	3,0	-	0,5	-
15	1,0	43,50	3,0	-	-	2,0	0,5	-
18	1,0	42,50	3,0	-	-	3,0	-	0,5

Таблица 5. Результаты исследования фармацевтико-технологических характеристик модельных таблеточных смесей и таблеток

№	Модельные смеси	Модельные таблетки			Желательность Харрингтона (D)
	Потеря в массе при высушивании (%)	Устойчивость таблеток к раздавливанию, Н	Распадаемость, с	Высвобождение, %	
1	1,30±0,02	211,20±0,03	768,0±0,3	78,8±1,0	0,8781
3	0,90±0,04	119,30±0,05	712,0±0,4	80,0±0,5	0,9427
8	0,90±0,01	114,60±0,01	743,0±0,4	73,1±0,2	0,7851
11	1,10±0,03	119,80±0,03	810,0±0,2	77,2±0,2	0,8723
15	2,30±0,02	101,90±0,03	851,0±0,4	71,5±0,3	0,6782
18	2,00±0,03	108,10±0,02	824,0±0,5	69,5±0,4	0,6598

В тесте «Растворение» определено, что высвобождение АФС ГМЛ-1 из таблеток оптимального состава (№ 3) в среду 3% раствора натрия лаурилсульфата составляет 80,0±0,5% за 45 мин. (Рисунок 7).

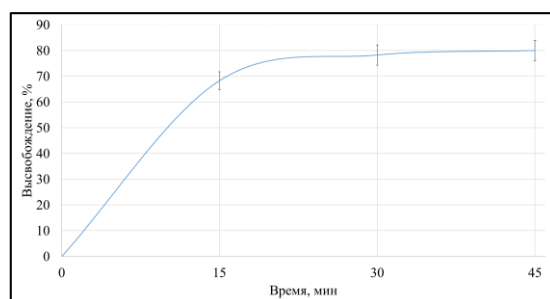


Рисунок 7 – Высвобождения АФС ГМЛ-1 из модельных таблеток, полученных методом влажного гранулирования 10% спиртовым раствором ГПЦ

Таким образом, разработан состав модельных таблеток ГМЛ-1: АФС: ГМЛ-1 – 1,0 мг; ВВ: МКЦ-101 – 43,5 мг; ГПЦ – 3,0 мг; кросповидон – 2,0 мг; магния стеарат – 0,5 мг.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ГМЛ-1

Предложенная технология влажного гранулирования 10% спиртовым раствором ГПЦ обеспечивает соответствие фармацевтико-технологических характеристик полученных модельных таблеток ГМЛ-1 требования ФЕАЭС. Однако данные таблетки обладают высоким значением показателя «Распадаемость» – $712,0 \pm 0,4$ с (11 мин $52,0 \pm 0,4$ с), при этом показатель высвобождения АФС ГМЛ-1 из таблеток в среду растворения находится на нижней границе требований ($80,0 \pm 0,5\%$ за 45 мин), что, может быть, связано с применением спирта в технологии влажного гранулирования. Исходя из этого, важной задачей исследования являлась модификация технологии таблеток ГМЛ-1 путем снижения количества этилового спирта в составе гранулирующей жидкости, используемой на этапе влажной грануляции с сохранением высокого высвобождения АФС в среду растворения.

Для решения данной задачи воспроизведены различные варианты технологии получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг методами сухой и влажной грануляции. Таблетки, полученные методом сухой грануляции брикетированием, не соответствовали требованиям ФЕАЭС по показателям «Распадаемость» и «Однородность дозирования». Особенностью предложенных технологий влажного гранулирования (1-7) является сниженное количество/отсутствие этилового спирта, что привело к необходимости введения дополнительной стадии – микронизации АФС до 10 мкм для сохранения высокого высвобождения ГМЛ-1 из таблеток в среду растворения (Таблица 6).

Таблица 6 – Технологии влажного гранулирования таблеток ГМЛ-1, 1 мг

1	2	3	4	5	6	7
1. Микронизация АФС						
2. Смешивание						
АФС ГМЛ-1 смешивают с МКЦ-101 и кросповидоном		АФС ГМЛ-1 смешивается с МКЦ-101 (1:10) и добавляется к основному количеству МКЦ-101		Смешивают и перетирают АФС ГМЛ-1 и ГПЦ		
3. Увлажнение смеси						
Растворяют ГПЦ в 96% этаноле и перемешивают до полного растворения. Смесь, полученную на этапе 2, увлажняют раствором связывающего.		Полученная на этапе 2 смесь добавляется к:				
-		смеси ГПЦ и кросповидона.		смеси МКЦ-101 и кросповидона. Полученную смесь увлажняют:		
-	Полученную смесь увлажняют водой очищенной q.s.		ВО q.s.	5,0 г этанола 96% (на 20,0 г состава) и ВО q.s.	10,0 г этанола 96% (на 20,0 г состава) и ВО q.s.	12,0 г этанола 96% (на 20,0 г состава) и ВО q.s.
4. Влажное гранулирование и сушка						
Влажную массу пробивают через сито 1,0 мм, и ставят в сушильный шкаф, предварительно разогретый до 45±5°C и сушат до показателя потеря в массе при высушивании менее 3,0%						
5. Сухое гранулирование и таблетирование						
После сушки таблеточной массы делают сухую калибровку через сито 1,0 мм, опудривают и прессуют таблетки						

После наработки таблеточных смесей и таблеток ГМЛ-1 по технологиям 1-7 проводились исследования фармацевтико-технологических характеристик (Таблица 7).

Таблица 7 – Фармацевтико-технологические свойства таблеточных смесей и таблеток ГМЛ-1

№	Потеря в массе при высушивании, %	Угол естественного откоса, °	Сыпучесть, с/100 г	Усилие прессования, кН	Распадаемость, с
1	2,69±0,23	45,0±0,1	6,62±0,49	4,0±0,1	34,5±7,1
2	2,67±0,05	47,0±0,1	7,16±1,21	2,5±0,3	72,0±10,0
3	2,63±0,03	50,0±0,3	6,94±0,66	5,0±0,2	98,0±3,4
4	2,01±0,15	35,5±1,5	8,67±1,35	7,0±0,1	159,2±39,2
5	2,35±0,24	53,3±0,4	7,15±0,57	5,5±0,4	141,7±8,0
6	2,36±1,02	53,3±0,2	7,51±0,83	5,5±0,2	279,5±23,5
7	1,59±0,58	52,0±0,1	7,55±0,57	5,0±0,1	291,8±36,5

На следующем этапе исследования для таблеток проводился тест «Растворение» (Рисунок 8) для определения технологии, способствующей наиболее высокому уровню высвобождения АФС ГМЛ-1 из таблеток в среду растворения 3% натрия лаурилсульфата.

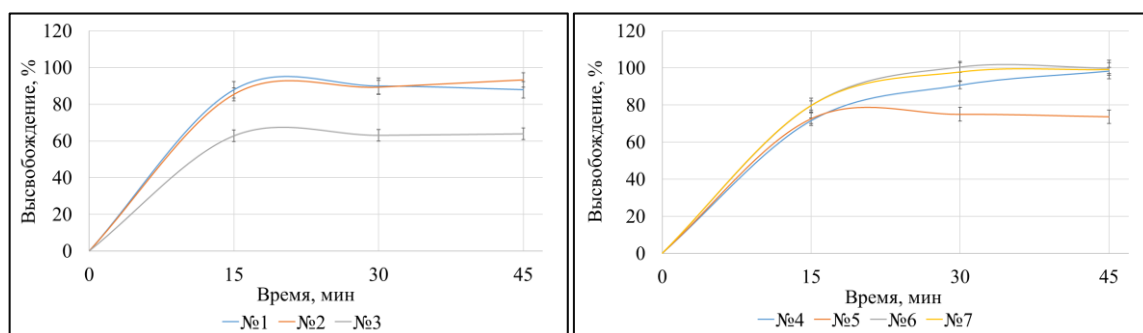


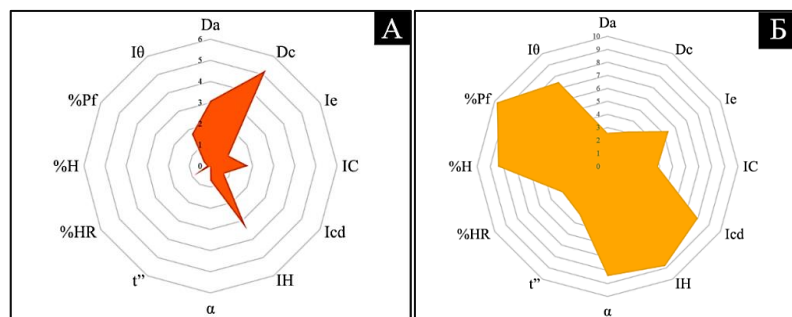
Рисунок 8 – Высвобождение АФС из таблеток ГМЛ-1

По результатам теста «Растворение» можно сделать вывод, что таблетки ГМЛ-1, полученные по технологиям 3 и 5, не соответствовали требованиям Фармакопеи ЕАЭС.

Самое высокое высвобождение ГМЛ-1 в среду растворения показали таблетки, полученные по технологии 6 (99,9±3,0% за 45 мин). Однако, таблетки серии 4, высвобождая 98,2±2,1% за 45 мин, имеют технологическое преимущество перед другими сериями – отсутствие этилового спирта в составе гранулирующей жидкости.

В ходе проведенного исследования определена оптимальная технология влажной грануляции для получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг, которая состоит из следующих этапов: 1) Микронизация АФС ГМЛ-1; 2) Смешивание и растирание АФС ГМЛ-1 и ГПЦ; 3) Смешивание МКЦ-101 и кросповидона; 4) Полученную на этапе 2 смесь добавляют к смеси, полученной на этапе 3; 5) Полученную смесь увлажняют ВО q.s.; 6) Влажную массу пробивают через сито 1,0 мм и помещают в сушильный шкаф, предварительно разогретый до 45±5°C, и сушат до показателя потеря в массе при высушивании менее 3,0%; 7) После сушки таблеточной массы производят сухую калибровку через сито 1,0 мм, опудривают и прессуют таблетки.

Методом построения диаграмм SeDeM подтверждено, что разработанная технология влажного гранулирования ВО позволяет получить таблеточную массу с фармацевтико-технологическими характеристиками, пригодными для прессования (Рисунок 9).



Насыпная плотность без уплотнения (Da), Насыпная плотность с уплотнением (Dc), Пористость (Ie), Коэффициент прессуемости (IC), Прессуемость (Icd), Индекс Хауснера (IH), Угол естественного откоса (α), Сыпучесть (t''), Потеря в массе при высушивании (%HR), Гигроскопичность (%H), Содержание частиц, размером менее 50 мкм (%Pf), Гомогенность (I θ)

Рисунок 9 – Диаграммы SeDeM для АФС ГМЛ-1 (А) и гранулированной таблеточной смеси (Б)

С использованием математических моделей Хеккеля и Кавакита изучен процесс таблетирования таблеточной смеси ГМЛ-1 разработанного состава и определено ее оптимальное давление прессование – 100 МПа (Рисунок 10, 11).

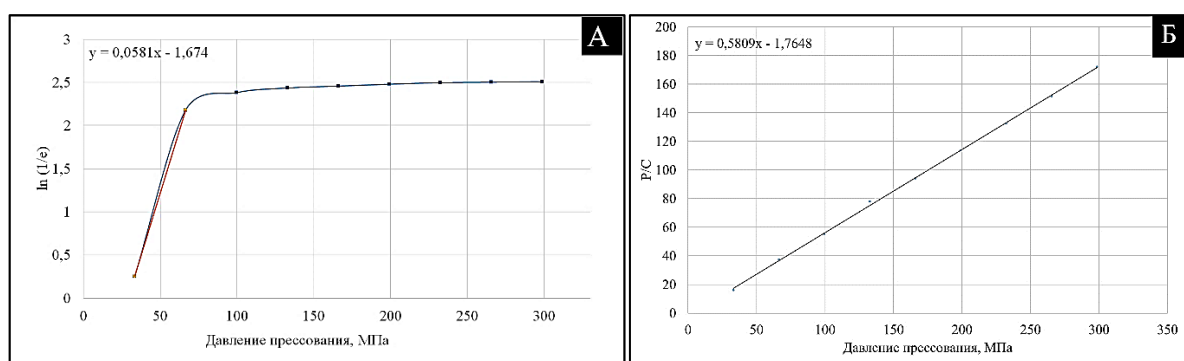


Рисунок 10 – Графическая интерпретация уравнений Хеккеля (А) и Кавакита (Б) для таблеточной смеси ГМЛ-1

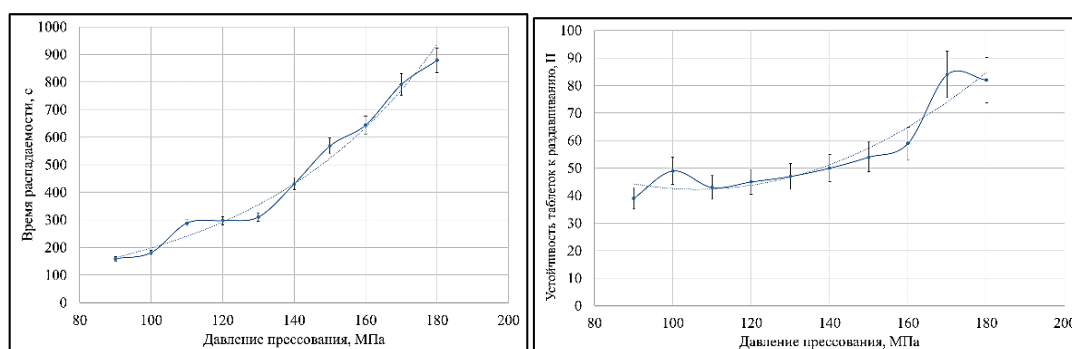


Рисунок 11 – Контроль приемлемости значений показателей времени распадаемости и прочности на раздавливание таблеток ГМЛ-1, 1 мг в установленном с применением математической модели Хеккеля интервале

На следующем этапе разработки, путем определения суммарного содержания родственных примесей в испытуемых образцах, изучалась фотостабильность полученных технологией влажного гранулирования ВО, модельных таблеток ГМЛ-1. Полученные результаты подтвердили протекание процессов фотодеструкции в заданных условиях: до проведения испытаний – 0,043%; после проведения исследований в стандартных условиях (1,2 млн люкс-ч, 480 Вт × ч/м²) – 0,183%; после проведения стресс-испытаний (4,8 млн люкс-ч, 1920 Вт × ч/м²) – 0,76%. Можно сделать вывод, что распределение 1 мг АФС ГМЛ-1 в 49 мг ВВ способствовало относительной стабильности данного соединения в стандартных условиях, однако при проведении стрессовых исследований АФС ГМЛ-1 подвержена деструкции. Данный факт свидетельствует о необходимости защиты АФС ГМЛ-1 в составе твердой дозированной ЛФ при разработке ЛП.

Для повышения фотостабильности АФС ГМЛ-1 в составе таблеток сначала изучены, а затем предложены технологические подходы, которые включают в себя нанесение защитной пленочной оболочки на модельные таблетки (ядра) и выбор упаковки.

В качестве защитной оболочки отобраны пленочные покрытия (ПП) на основе привитого сополимера макрогола (ПЭГ) с поливиниловым спиртом – Opadry® QX 321A220002 Yellow и на основе ГПМЦ – Opadry® QX 03K510010 Green и Opadry® II 57U110000 Green и разработаны технологически режимы их нанесения (Рисунок 12).

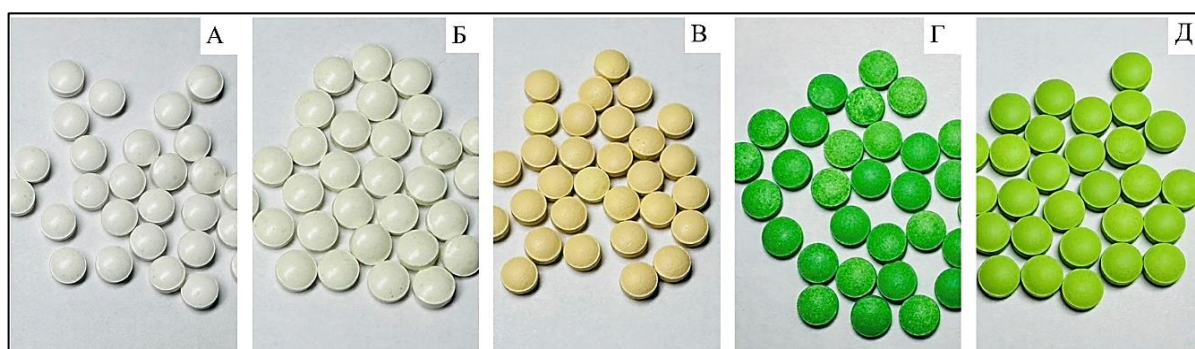


Рисунок 12 – (А) таблетки-плацебо ГМЛ-1 без оболочки; (Б) таблетки ГМЛ-1 без оболочки; (В) таблетки ГМЛ-1 покрытые оболочкой Opadry® QX 321A220002 Yellow (5%); (Г) таблетки ГМЛ-1 покрытые оболочкой Opadry® QX 03K510010 Green (5%); (Д) таблетки ГМЛ-1 покрытые оболочкой Opadry® II 57U110000 Green (5%)

После нанесения пленочной оболочки таблетки ГМЛ-1 подвергли воздействию электромагнитного излучения без упаковки в тех же условиях, что и ядра таблеток без оболочки. Полученные результаты позволили сделать вывод, что процесс фотодеструкции также протекал в таблетках со всеми тремя пленочными покрытиями (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты исследования фотостабильности для таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочными оболочками

Показатель	Содержание примесей в таблетках ГМЛ-1 (%)			
	Ядра без покрытия	Покрытие Opadry® QX 321A220002 Yellow	Покрытие Opadry® QX 03K510010 Green	Покрытие Opadry® II 57U110000 Green
Содержание титана диоксида, %	-	23,50	13,70	15,09
До проведения испытаний				
Сумма примесей, %	0,043	0,043	0,045	0,046
После проведения испытаний в условиях 1 (1,2 млн люкс-ч, 480 Вт × ч/м²)				
Сумма примесей, %	0,183	0,103	0,109	0,103
После проведения испытаний в условиях 2 (4,8 млн люкс-ч, 1920 Вт × ч/м²)				
Сумма примесей, %	0,76	0,31	0,56	0,5

В стандартных условиях рост содержания примесей незначительный, в условиях стресс-испытаний рост числа и содержания примесей более выражен, и установленные различия позволили выявить лучшее пленочное покрытие для таблеток ГМЛ-1 – Opadry® QX 321A220002 Yellow (суммарное содержание примесей – 0,31%). Покрытия Opadry® QX 03K510010 Green и Opadry® II 57U110000 Green также позволяли добиться снижения фотодеструкции ГМЛ-1, однако суммарное содержание примесей при применении данных покрытий в условиях эксперимента практически в два раза выше, чем при применении в качестве оболочки Opadry® QX 321A220002 Yellow (0,56% и 0,50% соответственно).

С целью оценки влияния пленочной оболочки на высвобождение АФС ГМЛ-1 для ядер таблеток ГМЛ-1 (без пленочной оболочки), и таблеток ГМЛ-1 с пленочным покрытием Opadry® QX 321A220002 Yellow (5%), проведено сравнительное изучение кинетики высвобождения АФС ГМЛ-1 в среду 3% натрия лаурилсульфата.

По результатам теста «Растворение» таблетки ГМЛ-1 без пленочной оболочки высвобождают в среду растворения АФС ($98,2 \pm 2,1\%$ за 45 мин); с пленочной оболочкой Opadry® QX 321A220002 Yellow (5%) ($92,2 \pm 1,0\%$ за 45 мин), что соответствует требованиям ФЕАЭС.

Исследования по выбору упаковки проводили на экспериментальных образцах таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочной оболочкой Opadry® QX 321A220002 Yellow, в условиях стрессовых испытаний (5,4 млн люкс-ч, 2160 Вт × ч/м²). В качестве первичной упаковки использовались банки из темного стекла с навинчиваемыми крышками и полимерные банки с навинчиваемыми крышками. Согласно полученным данным, при испытании фотостабильности таблеток в банках полимерных и банках темного стекла суммарное содержание примесей составило (0,36% и 0,50%).

Поскольку применение первичной упаковки в виде банок полимерных и банок темного

стекла не позволило избежать фотодеструкции таблеток ГМЛ-1, изучена возможность защиты таблеток от действия света с помощью вторичной упаковки в виде картонных пачек (Таблица 9).

Таблица 9 – Результаты испытания фотостабильности таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочной оболочкой (5%) Opadry® QX 321A220002 Yellow

Показатель	Содержание примесей в таблетках ГМЛ-1 (%)				
	Контроль перед испытанием	Первичная упаковка		Вторичная упаковка	
		Банка темного стекла	Полимерная банка	Банка темного стекла	Полимерная банка
Сумма примесей	0,17	0,36	0,50	0,19	0,25

Испытания показали, что упаковка таблеток в первичную упаковку (банки полимерные или банки темного стекла), а также в картонную пачку позволяет практически полностью избежать фотодеструкции ГМЛ-1. Суммарное содержание примесей в таблетках после испытаний фотостабильности при упаковке в банку полимерную и картонную пачку составило 0,25%, а при упаковке в банку темного стекла и картонную пачку – 0,19%, тогда как сумма примесей в контрольном образце, не подвергнувшись испытаниям, составила 0,17%.

Таким образом, оптимальной первичной упаковкой для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, являются банки полимерные и банки из темного стекла при условии сохранения вторичной упаковки в виде картонной пачки при хранении ЛП.

Для разработанной технологии таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочной оболочкой, осуществлено масштабирование (1:100). По результатам масштабирования технологии разработаны технологическая схема процесса производства таблеток ГМЛ-1, 1 мг и лабораторный регламент на производство (20.12.2022), выдан акт об апробации технологии производства (20.12.2022).

Осуществлена оценка рисков технологии таблеток ГМЛ-1 методом НАССР, которым выявлено 13 критических контрольных точек (ККТ): 1) прием и распределение сырья; 2) отвешивание АФС и ВВ; 3) просеивание сырья; 4) микронизация АФС; 5) смешивание; 6) влажное гранулирование; 7) сушка гранулята; 8) сухое гранулирование; 9) смешивание и опудривание; 10) таблетирование; 11) приготовление суспензии; 12) нанесение пленочной оболочки на таблетки; 13) упаковка, фасовка и маркировка. Для каждой ККТ описаны причины возникновения риска, заданы допустимый диапазон значений параметров, установлены процедуры мониторинга, которые сопровождаются принятием корректирующих мер в случае отклонения от нормы.

Составлен отчет о фармацевтической разработке лекарственного средства (20.12.2022). Результаты диссертационного исследования внедрены в АО «Институт фармацевтических

технологий» и в «Институт биохимической технологии и нанотехнологии» ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Разработка «ГМЛ-1, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг» имеет 4 уровень готовности технологии согласно приказу Министерства науки и высшего образования РФ от 6 февраля 2023 г. № 107 «Об утверждении Порядка определения уровней готовности разрабатываемых или разработанных технологий, а также научных и (или) научно-технических результатов, соответствующих каждому уровню готовности технологий».

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Изучены физико-химические и фармацевтико-технологические характеристики АФС ГМЛ-1. Данная АФС представляет собой кристаллы с преобладающим размером $209,06 \pm 2,84$ мкм, практически нерастворимые в ВО и 0,1 М хлороводородной кислоте, подверженные деструкции при воздействии света и обладающие очень плохой сыпучестью ($KX=1,69$), на основании чего сделан вывод о необходимости улучшения ее растворимости и фармацевтико-технологических свойств.
2. На основании полученных данных о фармацевтико-технологических и физико-химических характеристиках АФС ГМЛ-1 с использованием методов математического планирования и моделирования (дисперсионный анализ и обобщенная функция желательности Харрингтона) определен оптимальный состав модельных таблеток ГМЛ-1: АФС: ГМЛ-1 – 1,0 мг; ВВ: МКЦ-101 – 43,5 мг; ГПЦ – 3,0 мг; кросповидон – 2,0 мг; магния стеарат – 1,0 мг. Разработаны две технологии влажного гранулирования для модельных таблеток ГМЛ-1 — использование в качестве увлажняющего агента: 1) 10% спиртового раствора ГПЦ; 2) ВО. При этом предпочтительной является технология без применения этанола (2), для которой с помощью математических моделей Хеккеля и Кавакита проведено исследование прессуемости таблеточной смеси и подобрано оптимальное давление прессования для получения таблеток ГМЛ-1 – 100 МПа.
3. Изучены фармацевтико-технологические характеристики модельных таблеток ГМЛ-1, полученных технологией влажного гранулирования ВО: устойчивость таблеток к раздавливанию 49 ± 5 Н, истираемость - $0,21 \pm 0,03\%$; распадаемость - $181,0 \pm 9,5$ с.
4. Предложены технологические подходы к повышению фотостабильности модельных таблеток ГМЛ-1, полученных технологией влажного гранулирования ВО, которые включают в себя нанесение 5% оболочки Opadry® QX 321A220002 Yellow [привитый сополимер макрогол (ПЭГ) с поливиниловым спиртом; тальк; титана диоксид; глицерол; частично гидролизированный ПВС; оксид железа желтый] и использование в качестве первичной и вторичной упаковок для таблеток ГМЛ-1 банок полимерных или из темного стекла, помещенных в картонные пачки.

5. Исследована кинетика высвобождения АФС ГМЛ-1 из разработанных таблеток. По результатам изучения таблетки ГМЛ-1, покрытые оболочкой, обладали уровнем высвобождения – $92,2 \pm 1,0\%$ за 45 мин в среду 3% раствора натрия лаурилсульфата.
6. Проведено масштабирование технологии получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг; разработан лабораторный регламент на производство, оценены риски технологического процесса; составлен отчет о фармацевтической разработке таблеток ГМЛ-1, 1 мг.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

В рамках проведенного исследования разработаны состав и технология таблеток ГМЛ-1, осуществлено масштабирование технологии, разработаны лабораторный регламент на производство таблеток ГМЛ-1 и проект нормативного документа, составлены отчеты о рисках и фармацевтической разработке. Данные результаты являются основой для дальнейшего трансфера технологии таблеток ГМЛ-1 на производственную площадку, проведения клинических исследований и государственной регистрации оригинального ЛП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1. Применение многофакторного дисперсионного анализа и обобщённой желательности для оптимизации состава и технологии таблеток, содержащих N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]-пиазин-3-карбоксамид / С.В. Тишков, Е.В. Блынская, К.В. Алексеев, В.К. Алексеев, **Д.И. Гаврилов** // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 69-81.
2. Применение многофакторного дисперсионного анализа для подбора вида и количества связующего для таблеток ГМЛ-1 / С.В. Тишков, Е.В. Блынская, К.В. Алексеев, В.К. Алексеев, **Д.И. Гаврилов** // Биофармацевтический журнал. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 28-38.
3. Особенности применения математических моделей, описывающих массообменные процессы в технологии нанесения пленочных покрытий для двояковыпуклой таблетки / С.В. Тишков, **Д.И. Гаврилов**, Е.В. Блынская [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56, № 4. – С. 28-33.
4. Оценка и анализ математических моделей теплообменных процессов, протекающих при нанесении пленочных покрытий на двояковыпуклые таблетки / С.В. Тишков, **Д.И. Гаврилов**, Е.В. Блынская [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56, № 12. – С. 53-59.
5. Разработка состава таблеток ГМЛ-1 при помощи функции желательности Харрингтона / **Д.И. Гаврилов**, Е.В. Блынская, С.В. Тишков, К.В. Алексеев // Химико-фармацевтический журнал. – 2024. – Т. 58, № 1. – С. 50-55.

6. Оптимизация технологии и оценка качества таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]-пиразин-3-карбоксамид / **Д.И. Гаврилов**, В.Б. Маркеев, С.В. Тишков [и др.] // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. – 2025. – №1 (21). – С. 77-82.

Тезисы:

1. Подбор системы растворителей для плохо растворимых фармацевтических субстанций / **Д.И. Гаврилов**, Д.А. Межунова, Н.А. Самойленко [и др.] // Innovations in life sciences : Сборник материалов IV международного симпозиума, Белгород, 25–27 мая 2022 года / Отв. редактор А.А. Присный. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2022. – С. 220-222.
2. Аналитические методы исследования твердых дисперсий / **Д.И. Гаврилов**, М.С. Выхристюк, В.Б. Маркеев, Е.В. Бlynская // Innovations in life sciences : Сборник материалов V Международного симпозиума, Белгород, 24–26 мая 2023 года. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2023. – С. 291-292.
3. **Гаврилов, Д.И.** Полимеры для получения твердых дисперсий / **Д.И. Гаврилов**, М.М. Асроров, Е.В. Бlynская // Innovations in life sciences : Сборник материалов V Международного симпозиума, Белгород, 24–26 мая 2023 года. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2023. – С. 289-290.
4. Использование гидрофильно-липофильного баланса для подбора системы растворителей плохорастворимых фармацевтических субстанций / **Д.И. Гаврилов**, Д.М. Абрамова, Е.В. Бlynская [и др.] // Innovations in life sciences : Сборник материалов V Международного симпозиума, Белгород, 24–26 мая 2023 года. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2023. – С. 288-289.
5. Определение оптимального полимерного носителя для твердой дисперсной системы на основе фармацевтической субстанции ГМЛ-1 / **Д.И. Гаврилов**, В.Б. Маркеев, Е.В. Бlynская, К.В. Алексеев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 11S. – С. 35.
6. **Гаврилов, Д.И.** Подбор оптимального наполнителя для создания таблетированной лекарственной формы N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиразин-3-карбоксамид / **Д.И. Гаврилов** // Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XIV всероссийской научной конференции с международным участием Молодежного научного общества СПХФУ, Санкт-Петербург, 28 марта – 02 апреля 2024 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 2024. – С. 769-771.
7. **Гаврилов Д.И.**, Математические модели для разработки составов таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло [1,2-*a*] пиразин-3-карбоксамид/ **Д.И. Гаврилов**, Е.В. Бlynская // Сборник

тезисов 30-й Международной научно-практической конференции молодых ученых, Казань, 11-13 апреля 2024 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2024. – С. 1593-1594.

8. **Гаврилов, Д.И.** Подбор режимов нанесения защитного пленочного покрытия для таблеток-ядер ГМЛ-1 / Д.И. Гаврилов, Е.В. Блынская // Innovations in Life Sciences: сборник материалов VI Международного симпозиума, Белгород, 22–24 мая 2024 года. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2024. – С. 308-309.

Опубликованные монографии и патенты:

1. Математическое моделирование в технологии таблеток / Е.В. Блынская, К.В. Алексеев, С.В. Тишков, В.Б. Маркеев, **Д.И. Гаврилов** – Москва : Типография "Миттель пресс", 2022. – 304 с. – ISBN 978-5-6048078-7-3.

2. Пат. 2831393, Российская Федерация. Способ получения таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамида / Г.В. Мокров, М.А. Яркова, Ю.В. Вахитова, С.Б. Середенин, К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.В. Тишков, С.В. Минаев, **Д.И. Гаврилов** // Заявл. 2023118643 от 14.07.2023. – Оpubл. 05.12.2024.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

НАССР	Hazard Analysis and Critical Control Points (анализ опасностей и критических контрольных точек)	ЛФ	лекарственная форма
LD ₅₀	доза, вызывающая летальный исход у 50 % животных	МКЦ	микrokристаллическая целлюлоза
АФС	активная фармацевтическая субстанция	МС	магния стеарат
ВВ	вспомогательное вещество	НKK	кроскармелоза натрия
ВО	вода очищенная	НД	нормативная документация
ГПМЦ	гидроксипропилметилцеллюлоза	НКГ	натрия крахмала гликолят
ГПЦ	гидроксипропилцеллюлоза	НСФ	натрий стеарил фумарат
ГФ	Государственная Фармакопея	ПВП	поливинилпирролидон
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия	ПВС	поливиниловый спирт
ЕАЭС	Евразийский экономический союз	ПЭГ	полиэтиленгликоль
ЕЭК	евразийская экономическая комиссия	РАН	Российская академия наук
ККТ	Критическая контрольная точка	СЭМ	сканирующая электронная микроскопия
КП	коэффициент прессируемости		
КХ	коэффициент Хауснера	ТР	тревожные расстройства
ЛП	лекарственный препарат	ФЕАЭС	Фармакопея Евразийского экономического союза
ЛС	лекарственное средство		