

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОРИГИНАЛЬНЫХ И ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИМЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»

На правах рукописи



Гаврилов Дмитрий Игоревич

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

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук
Блынская Евгения Викторовна

Москва – 2025

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Фармакотерапия тревожных и депрессивных расстройств	13
1.2. <i>N</i> -бензил- <i>N</i> -метил-1-фенилпирроло [1,2- <i>a</i>]пиазин-3-карбоксамид как перспективный анксиолитик быстрого действия	15
1.3. Современные технологические подходы к повышению растворимости активных фармацевтических субстанций	19
1.4. Особенности таблетирования низкодозированных лекарственных препаратов	21
1.5. Функциональные пленочные оболочки, применяемые при разработке таблеток для перорального применения	23
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	29
2.1. Объект исследования	29
2.2. Вспомогательные вещества, применяемые при разработке таблеток ГМЛ-1 .	31
2.3. Методы исследования	33
2.3.1. Микроскопические методы исследования	33
2.3.2. Изучение фазовых переходов методом дифференциальной сканирующей калориметрии АФС ГМЛ-1	36
2.3.3. Определение фармацевтико-технологических характеристик порошков.....	36
2.4. Методика оценки высвобождения АФС ГМЛ-1 из модельных смесей	37
2.5. Определение фармацевтико-технологических характеристик таблеток ГМЛ-1, 1 мг.	37
2.6. Методика испытания «Растворение» для таблеток ГМЛ-1, 1 мг	38
2.7. Математическое моделирование при разработке таблеток ГМЛ-1, 1 мг	39
2.7.1. Дисперсионный анализ	40
2.7.2. Обобщенная функция желательности Харрингтона	40
2.7.3. Математические модели для исследования прессуемости порошков	41
2.7.4. Исследование способности гранулированной таблеточной смеси к прессованию с помощью методологии диаграмм SeDeM	44

2.8. Нанесение пленочной оболочки на модельные таблетки ГМЛ-1, 1 мг.....	47
2.9. Изучение фотостабильности АФС и таблеток ГМЛ-1	48
2.10. Оценка рисков технологии таблеток ГМЛ-1,1 мг	49
2.10.1. Построение диаграммы Исикавы	50
2.10.2. Оценка рисков технологического процесса получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг.....	51
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК ГМЛ-1 С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ПОВЫШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ	
3.1. Результаты исследования физико-химических и фармацевтико-технологических характеристик АФС ГМЛ-1.....	53
3.2. Применение технологического подхода к повышению растворимости АФС ГМЛ-1	58
3.3. Разработка состава таблеток ГМЛ-1, 1 мг	61
3.3.1. Выбор наполнителя	62
3.3.2. Выбор связующего с применением дисперсионного анализа	64
3.3.3. Выбор дезинтегранта и смазывающего с применением обобщенной функции желательности Харрингтона.....	71
3.4. Испытание «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» для таблеток ГМЛ-1, 1 мг	77
3.5. Изучение влияния молекулярной массы ГПЦ на кинетику высвобождения АФС ГМЛ-1 из модельных таблеток	77
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3	78
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ГМЛ-1	
4.1. Оптимизация технологии влажного гранулирования для получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг	80
4.2. Оптимизация режима прессования таблеточной смеси и изучение гранулометрического состава.....	83
4.3. Исследование процесса таблетирования с применением метода построения диаграмм SeDeM	88
4.4. Изучение процесса таблетирования с применением моделей Хеккеля и	

Кавакита.....	89
4.5. Исследование фотостабильности модельных таблеток ГМЛ-1, 1 мг.....	94
4.6. Подбор пленочной оболочки для модельных таблеток ГМЛ-1, 1 мг.....	95
4.6.1. Разработка технологических режимов нанесения пленочной оболочки на модельные таблетки ГМЛ-1, 1 мг	96
4.7. Изучение фотостабильности таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочными оболочками	100
4.8. Выбор упаковки для таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочными оболочками	101
4.9. Изучение кинетики высвобождения АФС ГМЛ-1 из разработанных таблеток	102
4.10. Разработка технологической схемы и масштабирование производства таблеток ГМЛ-1, 1 мг, полученных технологией влажного гранулирования	103
4.11. Управление рисками и их оценка в технологии получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг.....	106
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4	112
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	115
Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119
Приложение 1	138
Приложение 2.....	139
Приложение 3	140
Приложение 4.....	141
Приложение 5	142
Приложение 6.....	143
Приложение 7	144
Приложение 8.....	145
Приложение 9.....	146
Приложение 10.....	148

ВВЕДЕНИЕ

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 создания

эффективного ЛП с анксиолитическим действием. Принимая во внимание низкую дозировку, физико-химические и фармацевтико-технологические свойства АФС ГМЛ-1 становится актуальной необходимостью 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*]пирозин-3-карбоксиамида (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, влияющим 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]пиразин-3-карбоксамид» (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 Кавакиты, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Фармакотерапия тревожных и депрессивных расстройств

По данным ВОЗ, тревожными расстройствами на сегодняшний день, страдает 5% или более 350 млн человек по всему миру, и с каждым годом их число продолжает увеличиваться. При этом всего зарегистрировано около 1100 миллионов случаев психических расстройств и из статистических отчетов следует, что ТР является самой распространенной их категорией [59, 118, 124, 154].

ТР – группа заболеваний, требующих комплексного подхода к лечению, включающего фармакотерапию, направленную на предотвращение или снижение выраженности основных симптомов, которые могут значительно влиять на повседневную жизнь человека [57, 58, 127, 152, 154].

Согласно Статистическому сборнику «Здравоохранение России – 2023» за период 2019-2022 гг. взято под наблюдение пациентов с диагнозом «Психические расстройства непсихотического характера» установленным впервые в жизни – 63,7 тыс. чел, а всего состоит под диспансерным наблюдением 289, 0 тыс. чел. При этом, суммарная численность пациентов с психическими расстройствами и расстройствами поведения – 1407,6 тыс. чел [7].

Существует несколько основных типов ТР [112, 127, 152]:

- Генерализованное тревожное расстройство – характеризуется чрезмерной и неконтролируемой тревогой или беспокойством по поводу различных аспектов жизни (работа, здоровье, социальные взаимодействия и т. д.) продолжительностью шесть месяцев или дольше [67, 81, 120, 140].
- Паническое расстройство – включает панические атаки, которые представляют собой внезапные приступы интенсивного страха, сопровождающиеся физическими симптомами, такими как учащенное сердцебиение, потливость, дрожь, затрудненное дыхание и чувство

надвигающейся гибели [61, 99, 121, 136].

- Социофобия (социальное тревожное расстройство) – характеризуется сильным страхом социальных ситуаций и действиями, в которых человек может подвергнуться оценке другими. Данное расстройство может включать в себя страх публичных выступлений, участия в социальных встречах или даже общения с незнакомыми людьми [63, 147, 149].

- Обсессивно-компульсивное расстройство – характеризуется наличием навязчивых мыслей (обсессий) и (или) повторяющихся действий (компульсий). Человек может осознавать, что его мысли и действия иррациональны, но не может их контролировать [62, 70, 93, 133].

- Посттравматическое стрессовое расстройство – возникает после переживания или свидетеля травматического события. Симптомы могут включать воспоминания о травме, ночные кошмары, избегание ситуаций, связанных с травмой, и общую повышенную возбудимость [77, 97, 138].

- Специфические фобии – характеризуются сильным и иррациональным страхом перед конкретным объектом или ситуацией, такими как высота, животные, полеты или определенные медицинские процедуры. Данный страх часто приводит к избеганию фобийного объекта или ситуации [76, 98, 110].

- Селективный мутизм – редкое расстройство детского возраста, при котором ребенок не разговаривает в определенных ситуациях или с определенными людьми, несмотря на то, что он может говорить в других ситуациях [86, 109, 122, 148].

Начиная с 50-х годов XX века проводятся активные поиски новых молекул, обладающих анксиолитическим (транквилизирующим, противотревожным) действием, и ведутся разработки ЛС на их основе. Сегодня группа анксиолитиков насчитывает более 100 ЛС. В ряду производных 1,4-бензодиазепина синтезировано свыше 3 тысяч соединений, при этом более 40 используется в клинической практике [64, 72, 89]. Несмотря на широкое применение, данная группа анксиолитиков имеет перечень серьезных побочных эффектов, среди которых психическая и физическая зависимость при длительном применении [66, 112, 113].

В связи с этим продолжается поиск новых фармакологически активных молекул с анксиолитической активностью, но при этом с низким риском развития побочных эффектов [68, 92, 149, 151, 167, 170].

На данный момент на различных этапах разработки находятся несколько перспективных ЛС с анксиолитической активностью к примерам, которых можно отнести:

- Брексанолона каприлцербат (LYT-300, SPT-300) — пролекарство брексанолона (аллопрегнанолона), которое находится в стадии разработки для лечения тревожных расстройств. В настоящее время проходит вторую фазу клинических испытаний [96].
- Вортиоксетин — новый антидепрессант, одобренный для лечения большого депрессивного расстройства (БДР) у взрослых. Он выпускается в таблетках и имеет диапазон доз 5–20 мг. Данный ЛП обладает мультимодальным действием, представляет собой новый подход, который выходит за рамки ограничений существующих антидепрессантов, воздействуя на более широкий спектр нейротрансмиттерных систем, при этом демонстрирует довольно благоприятные профили безопасности и переносимости [134].

Кроме того, ингибиторы эндоканнабиноидной гидролазы считаются одним из перспективных направлений разработки для лечения ТР [113].

В настоящее время, в России для фармакотерапии пациентов используются как отечественные, так и зарубежные анксиолитические средства. К наиболее известным российским анксиолитикам относятся: Афобазол, Грандаксин (Тофисопам), Фенибут, Амитриптилин; к иностранным: Диазепам (Валиум), Лоразепам (Ативан), Алпразолам (Ксанакс), Клоназепам (Клонакс), Буспирон (БуСпар), Эсциталопрам (Ципралекс) [56, 113, 127].

1.2. *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло [1,2-*a*]пиразин-3-карбоксамида как перспективный анксиолитик быстрого действия

TSPO - транслокаторный белок 18 кДа, имеющий пять трансмембранных

доменов, который локализован на внешней мембране митохондрий стероидродуцирующих клеток нервной системы. Основной функцией TSPO является транспорт холестерина на внутреннюю мембрану митохондрий в качестве предшественника биосинтеза нейростероидов. В результате каскада реакций на внутренней мембране митохондрий гормон-продуцирующих клеток происходит образование прегненолона и аллопрегненолона, которые выполняют модуляторную функцию ГАМКА-рецептора. Таким образом, 3 α -восстановленные гидростероиды и их синтетические аналоги связываются с аллостерическим сайтом ГАМКА и проявляют мощную противотревожную активность [69, 87, 92, 107, 123, 159, 165].

Нейростероиды имеют специфический, отличный от бензодиазепинового, участок связывания на ГАМКА-рецепторе, агонистическое воздействие на который увеличивает частоту открытия хлорного канала, вызывает гиперполяризацию мембраны и усиление процессов торможения [91, 107, 164]. Экспериментально установлено, что анксиолитический эффект нейростероидов не сопровождается побочными эффектами бензодиазепинов [69, 87, 154, 156].

Сущность фармакологической регуляции TSPO состоит в аллостерической модуляции белка, ведущей к активации транслокации холестерина и усилению биосинтеза нейростероидов [69, 91, 107, 146, 168].

Таким образом, лигандная активация TSPO обеспечивает анксиолитическое действие за счет включения эндогенных физиологических механизмов контроля ангиогенеза [114, 155, 164].

Открытие и исследование внутриклеточного транспортного белка (изначально известного как бензодиазепиновый периферический рецептор) началось в 1977 году К. Брэструпом (K. Brestrup) и Р.Ф. Сквайрсом (R.F. Squires), когда бензодиазепины использовались как инструмент для изучения данного соединения, а термин TSPO введен лишь в 2006 г. В ходе многолетних экспериментов ученые обнаружили, что TSPO играет ключевую роль в регуляции воспалительных процессов и имеет связь с различными патологическими состояниями, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рак и другие [54,

106, 119, 121, 126, 153, 160, 165, 166].

В последние десятилетия проведено множество исследований, направленных на разработку TSPO лигандов. Многие из данных лигандов протестированы на их потенциальную эффективность в лечении различных заболеваний. Некоторые из них, такие как бензодиазепины, уже используются в клинической практике для фармакотерапии пациентов [54, 106, 119, 156, 157, 158, 159, 166].

Первым изученным лигандом TSPO является селективный антагонист 7-хлор-5-(4-хлорфенил)-1,3-дигидро-1-метил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он (Ro5-4864), который рассматривается в качестве потенциального анксиолитика и противоопухолевого ЛС [108, 119, 162].

Другим известным соединением-антагонистом TSPO является 1-(2-хлорфенил)-N-метил-N-(1-метилпропил)-3-изохинолинкарбоксамид (PK-11195), который используется в исследованиях, связанных с нейropsychиатрическими расстройствами, воспалительными процессами и раком. Также применяется в качестве радиолиганда для визуализации TSPO в нейровизуализации [75, 116, 144].

Благодаря новым технологиям и методам исследования, научное сообщество продолжает изучать TSPO и разрабатывать новые лиганды, которые могут быть использованы для улучшения диагностики и лечения различных заболеваний [146, 155, 156, 159, 161, 166].

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» под руководством чл. корр. РАН, д-ра биол. наук, профессора Гудашевой Т.А. с использованием фармакофорной модели строения лигандов TSPO и метода молекулярного докинга создана группа гетероциклических лигандов TSPO ряда 1-фенилпирроло[1,2-*A*]пиразин-3-карбоксамидов. По результатам исследований *in vitro* и *in vivo* в качестве наиболее перспективного соединения для дальнейшего развития в качестве анксиолитического ЛП отобрано вещество с рабочим шифром ГМЛ-1, которое представляет собой *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиразин-3-карбоксамид [5, 21].

В экспериментах *in vivo* в стандартных тестах «приподнятый крестообразный

лабиринт» и «открытое поле со световой вспышкой» на грызунах продемонстрировано, что АФС ГМЛ-1 в интервале доз 0,1-5,0 мг/кг обладает анксиолитической активностью как при внутрибрюшинном, так и при пероральном введении, выраженность эффекта ГМЛ-1 соответствовала диазепаму в дозе 10 мг/кг. При этом установлено, что ГМЛ-1 не обладает характерными для диазепама седативным, миорелаксantным и амнестическим побочными эффектами [2, 5, 10, 21, 23]. Кроме того, ГМЛ-1 продемонстрировал выраженные антидепрессивный, ноотропный и нейропротекторный эффекты [24]. Радиолигандным методом установлено, что ГМЛ-1 обладает высокой аффинностью по отношению к TSPO ($IC_{50} = 5,4 \cdot 10^{-8}$ М; $K_i = 5,2 \cdot 10^{-8}$ М) [44].

Доказано, что механизм анксиолитического действия соединения ГМЛ-1 обусловлен именно его взаимодействием с TSPO, что подтверждено изучением влияния селективного блокатора TSPO – соединения РК11195, который полностью блокировал анксиолитический эффект ГМЛ-1 [5, 21].

Нейростероидогенезный механизм анксиолитического действия ГМЛ-1 доказан путем исследования влияния двух ингибиторов биосинтеза нейростероидов – трилостана (ингибитор 3β -гидроксистероиддегидрогеназы) и финастерида (ингибитор 5α -редуктазы). Установлено, что трилостан и финастерид полностью блокировали анксиолитическое действие ГМЛ-1 [5, 21].

Кроме того, ГМЛ-1 обладает низкой острой токсичностью при пероральном введении, $LD_{50} > 1000$ мг/кг [11].

В лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» под руководством д-ра. мед. наук, профессора Жердева В.П. изучена фармакокинетика соединения ГМЛ-1 у крыс и кроликов. Результаты анализа экскреции соединения ГМЛ-1 с калом крыс показали, что ЛС полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Полученные данные по исследованию тканевой доступности и фармакокинетики соединения ГМЛ-1 после его многократного введения позволяют заключить, что АФС практически не кумулируется в организме крыс. Изучение тканевой доступности после внутрижелудочного введения

продемонстрировало, что соединение ГМЛ-1 обладает средней интенсивностью проникновения в орган-мишень – мозг (0,35). В эксперименте определена абсолютная биодоступность АФС ГМЛ-1 при пероральном введении — 21,45% [39, 43]. Таким образом, совокупность проведенных фармакокинетических исследований подтвердила целесообразность создания ЛФ ГМЛ-1 для перорального применения.

В качестве оптимальной ЛФ предложены таблетки. Выбор таблеток для перорального введения обусловлен их удобством для пациентов, что способствует повышению комплаентности и, следовательно, эффективности терапии.

Поскольку АФС ГМЛ-1 имеет длительный период полуэлиминации ($t_{1/2el}$) из плазмы крови после однократного внутрижелудочного введения ($t_{1/2el}$ у крыс составил 2,26 ч и у кроликов $7,03 \pm 0,87$ ч, соответственно [33, 39, 43]), отсутствует необходимость рассмотрения возможности разработки ЛП с модифицированным высвобождением в качестве первостепенной задачи, поэтому принято решение о разработке ЛП без изменения механизма и характера высвобождения АФС.

1.3. Современные технологические подходы к повышению растворимости активных фармацевтических субстанций

Согласно литературному и патентному поиску, от 40 до 70% новых соединений обладающих терапевтической активностью являются плохо растворимыми в водных и физиологических средах, что приводит к низкой пероральной биодоступности и, следовательно, менее выраженному терапевтическому эффекту. Таким образом с целью повышения биодоступности необходимо увеличивать содержание АФС в фармацевтической композиции, что приводит к плохой переносимости ЛП пациентами и увеличению вероятности возникновения побочных эффектов в ходе терапии, и отсутствию приверженности к лечению пациентами [15, 78].

Для решения проблемы низкой растворимости АФС разработчики ЛС применяют различные подходы:

1. Использование специальных носителей (наночастицы, липосомы, микросферы), которые способствуют увеличению поверхности контакта с растворителем и улучшению молекулярной дисперсии [29, 38, 48, 137];

2. Изменение физико-химических свойств АФС (например, переход из кристаллической формы в аморфную (технология твердых дисперсных систем самоэмульгирующиеся системы доставки ЛС, добавление функциональных вспомогательных веществ (ВВ)) [9, 78, 143];

3. Использование методов, которые позволяют увеличить процент содержания АФС в препарате (например, микроинкапсуляция) [14, 48, 114];

4. Применение технологических методов повышения растворимости (например, смешивание, гранулирование), которые способствуют улучшению растворимости АФС [3, 15, 104].

Кроме вышеперечисленных методов, одним из наиболее эффективных способов повышения растворимости АФС является использование различных спиртов в технологии (этанол, изопропанол, пропиленгликоль и т. д.) для ее растворения. Каждый спирт имеет свои особенности и может быть эффективным в зависимости от химической структуры соединения [78].

Также могут использоваться смеси спиртов с другими растворителями. Например, водой, глицерином, полиэтиленгликолем и др., что позволяет получить оптимальное сочетание свойств растворителей и улучшить растворимость АФС [15, 78].

Кроме того, используют добавки и ВВ для улучшения растворимости АФС в спиртовых растворителях. Например, поверхностно-активные вещества (ПАВ), связывающие агенты, стабилизаторы и др. [38, 94].

Помимо этого, для оптимизации процесса разработки спиртового раствора АФС прибегают к методам математического моделирования и анализа данных [6, 80, 108, 125, 139].

В патенте РФ 2545833 предложена фармацевтическая композиция и способы ее получения в виде таблеток и капсул на основе практически нерастворимой в воде АФС 4-((3-оксо-3-этоксипропаноил)амино)бензойной кислоты (ЭПАБК).

Существенной проблемой при разработке твердых ЛФ для перорального применения на основе данной АФС являлось низкое высвобождение ЭПАБК в среду растворения (менее 65% за 45 мин), что не соответствует требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XV издания. В качестве одного из решений предложена технология влажного гранулирования спиртовым раствором поливинилпирролидона (ПВП), которая описана в примере патента [20].

В патенте РФ 2764032 описаны варианты способа получения быстрорастворимой ЛФ индометацина, в которых в качестве гранулирующего агента могут использоваться растворители, такие как этанол, пропиленгликоль, глицерин [24].

В патенте РФ №2772430 также, в качестве вариантов гранулирующего агента для получения быстрорастворимой ЛФ фуразолидона предложены этанол, глицерин, пропиленгликоль [25].

Таким образом, можно заключить, что применение спиртов в технологии получения твердых ЛФ является достаточно широко распространенным подходом для повышения растворимости АФС и улучшения фармацевтико-технологических характеристик продукта.

1.4. Особенности таблетирования низкодозированных лекарственных препаратов

Разработка низкодозированных ЛП в виде таблетированных ЛФ является актуальной задачей фармацевтической разработки, которая требует учета множества факторов. К низкодозированным таблеткам относят ЛС, содержащие меньшее количество АФС по сравнению с обычными таблетками оригинального ЛП или не более 10% АФС по массе на одну единицу дозированной ЛФ. Такие ЛС применяются для поддержания определенного уровня АФС в организме или для терапии в том случае, когда высокая доза не требуется.

К примерам низкодозированных ЛП, выпускаемых в форме таблеток, можно

отнести: левотироксин (25 мкг), диазепам (2 мг), лоратадин (5 мг) и др.

Ключевыми аспектами, связанными с технологией производства низкодозированных таблетированных ЛФ являются:

- Разработка и применение технологических подходов к процессу получения ЛФ, которые позволят обеспечить точное дозирование АФС и однородность таблеток [47, 48];
- Использование специализированных технологий смешивания и гранулирования, которые помогут обеспечить равномерное распределение АФС в таблетках [103];
- Использование специального технологического оборудования, такого как современные пресс-машины, которые обеспечивают высокую точность дозирования и равномерное распределение АФС в таблетках [51, 88].
- Контроль качества на всех этапах производства, начиная с выбора сырья и заканчивая финальным контролем качества готовой продукции, особенно эффективным считается применение автоматизированных систем контроля качества [46, 55, 71];
- Соблюдение всех требований по безопасности и стандартам качества, чтобы гарантировать эффективность и безопасность применения низкодозированных таблеток [13, 73, 142].

Применения специальных технологий для обеспечения высокой точности дозирования АФС является важнейшей составляющей успешной разработки низкодозированных ЛС.

Примерами современных универсальных технологических подходов к работе с данными ЛС являются:

- Технология гранулирования, которая включает смешивание АФС со ВВ, а затем прессование гранул в таблетки. Гранулирование позволяет равномерно распределить АФС в таблетках, что обеспечивает точность дозировки [100, 111].
- Получение таблеток на основе микросфер и микрогранул. Данные технологии позволяют создавать таблетки с очень малыми дозами АФС путем ее включения в микросферы или микрогранулы, что обеспечивает точное

дозирование и улучшает биодоступность ЛП [47, 84, 137].

Кроме того, в литературе описаны примеры успешных разработок при помощи аддитивных технологий, которые за счет легкодоступного настольного оборудования нашли применение в персонализированной медицине. В статье Казакевич-Летала М. и др. (Kozakiewicz-Latała M. et. al.) описаны подходы к разработке быстрорастворимых таблеток с помощью 3D-печати с использованием технологии струйной обработки связующего вещества на примере АФС квинаприла гидрохлорида и клотримазола [65].

Также, одним из многообещающих подходов, особенно в педиатрии, является разработка мини-таблеток, которые представляются из себя ЛП небольшой формы с диаметром менее 4 мм. Мини-таблетки можно принимать как по одной, так и по несколько единиц, что обеспечивает гибкость дозировки. Кроме того, они также могут включать в себя особенности таблеток обычного размера, такие как отсроченное или замедленное высвобождение ЛС, долгосрочная стабильность продукта, маскировка вкуса и т.д. [86, 115, 119].

Мини-таблетки получают как при помощи классических технологий прямого прессования и грануляции, так и при помощи инновационных методов, таких как 3D-печать путем экструзии горячего расплава, моделирование методом послойного осаждения и др. Успешными примерами разработки такой ЛФ является гидрокортизон в дозах 2, 5, 8 мг, прамипексол и др. [65, 82, 84, 88, 115].

Таким образом, таблетирование низкодозированных ЛС для перорального применения является сложным и многоэтапным процессом, который требует внимательного подхода к выбору компонентов, технологии производства и контроля качества. Правильно подобранные технологии и методы позволяют обеспечить высокий уровень эффективности и безопасности ЛП [46].

1.5. Функциональные пленочные оболочки, применяемые при разработке таблеток для перорального применения

Функциональные пленочные оболочки (покрытия) активно применяются при

разработке таблетированных ЛФ за счет значительного количества преимуществ (Таблица 1.1) [47, 48, 128].

Также, данный процесс дает возможности:

- улучшить внешний вид таблеток;
- маскировать неприятный запах и вкус ЛС;
- возможность модификации кинетики высвобождения АФС из таблеток в желудке или в отделах кишечника;
- защитить от воздействия окружающей среды (света, влаги, кислорода воздуха);
- моделировать скорость адсорбции АФС [18, 19, 129, 135];

Таблица 1.1 – Преимущества наличия пленочной оболочки [31, 41, 136]

Для производителя	Для пациента
Идентификация (исключение смешивания продуктов)	Идентификация продукта и дозирования
Ускорение потока таблеток насыпью и скорости упаковки	Легкость проглатывания
Меньшее количество поврежденных таблеток	Отсутствие застревания таблеток в пищеводе
Трудность подделки	Обнаружение подделок

Особенно востребованными являются пленочные оболочки с влаго- и светозащитными свойствами, которые обеспечивают стабильность и эффективность ЛП. Данный тип покрытия защищает АФС в составе ЛФ от разрушающего воздействия влаги, света и кислорода, что способствует сохранению их эффективности и продлению срока годности [95, 105].

Как правило, гидрофобные (влагозащитные) покрытия изготавливаются на основе водоотталкивающих полимеров, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) или этилцеллюлоза [85, 130].

Светозащитные оболочки включают в себя светофильтры или непрозрачные агенты, такие как титан диоксид, карбонат кальция, гидроксид алюминия, оксид железа и др., которые перекрывают доступ света к АФС, предотвращая его фотодеградацию.

Современные фармацевтические компании предлагают широкий ассортимент влаго- и светозащитных пленочных оболочек [135].

Высокоэффективное влагозащитное пленочное покрытие Opadry® amb II является разработкой компании Colorcon и представляет собой систему немедленного высвобождения на основе поливинилового спирта (ПВС) без полиэтиленгликоля (ПЭГ), которая обеспечивает тройное преимущество высокой производительности, низкого уровня примесей и превосходного покрытия таблетки.

Альтернативой вышеупомянутого продукта является разработка немецкой компании Biogrand – AquaPolish®MS, которая является быстрорастворимым пленочным покрытием с влагозащитным эффектом, представляющим собой сухую однородную смесь гипромелозы с пластификаторами, красителями и добавками (стеариновая кислота, изомальт). Кроме того, данный производитель, в качестве влагозащитного покрытия предлагает сухую однородную смесь ПВС с пластификатором (ГПЦ) и красителями — AquaPolish® PVA.

Aquarius™ protect - многофункциональная барьерная система покрытия премиум-класса на основе ГПМ, натурального воска и ПВС, которая эффективно снижает влагопоглощение и маскирует неприятный привкус и запах компании Ashland™ [118].

Компания Kerry предлагает линейку пленочных покрытий SheffCoat™, среди которых, продукты для составов с влажочувствительной АФС SheffCoat™ HS и SheffCoat™ PlusC на основе ГПМЦ, а также SheffCoat™ PVA + (ПВС + лецитин).

Для защиты от света, обычно используют классические пленочные оболочки на основе ПВС, ГПМЦ и полимеров акриловой кислоты от компаний Colorcon, Biogrand и др. с увеличенным содержанием титана диоксида (до 30%). Кроме того, при выборе упаковки учитывают индекс преломления и укрывающую способность пигмента [3, 135].

Кроме того, разработчики ЛПП часто прибегают к использованию полимеров EUDRAGIT® E компания Evonik, которые обеспечивают ряд эффективных решений для покрытия, чтобы улучшить проглатываемость, скрыть неприятные

вкусы или запахи и защитить АФС от воздействия окружающей среды [31, 41].

Важным этапом контроля качества таблетированных ЛФ с пленочной оболочкой являются исследования по оценке стабильности ЛП в специфических условиях согласно руководствам Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (ICH) Q1A-Q1F «Стабильность». Результаты исследований интерпретируются согласно требованиям ГФ РФ и ЕАЭС [48]. Кроме того, при исследованиях стабильности ЛФ на территории стран ЕАЭС за основу принимают утвержденное решение коллегии ЕЭК от 10 мая 2018 года N 69 «Требованиями к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций Евразийского экономического союза».

В патенте WO 2006071077A1 для разработки комплексной ЛФ ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктазы и гипотензивного средства с целью защиты от неблагоприятных факторов внешней среды предлагается использовать влаго- и светозащитные пленочные покрытия на основе ГПМЦ, ГПЦ, гидроксиэтилцеллюлозу, ацетатфталат целлюлозы, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, полиметакрилат, Kollicoat® и Opadry® [131].

В патенте WO 2017175013A1 в одном из вариантов осуществления в качестве полимерной пленки для обеспечения защиты от влаги, кислорода и/или маскировки вкуса предлагают Opadry® amb II, Eudragit® E 100, Eudragit® E 12.5, Eudragit® E PO, ГПМЦ (например, Methocel®, Anycoat®, Фармакоат®), ГПЦ (например, Coatcel® и Klucel®), гидроксиэтилцеллюлоза (например, Natrosol®), ПВП (например, Kollidon®), ПВП / поли (винилацетат) сополимеры, ПВС) / ПЭГ и ПЭГ [132].

В патенте РФ 2674342 в качестве оболочки с гидроизолирующим барьером для защиты от неблагоприятных факторов внешней среды использовали Opadry® amb II [22].

Примеры вышеупомянутых исследований демонстрируют эффективность применения функциональных пленочных оболочек в качестве технологического решения для преодоления проблемы стабильности АФС в неблагоприятных условиях внешней среды.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1

ТР являются самой распространенной группой психических заболеваний во всем мире, которая требует комплексного подхода к лечению пациентов включая фармакотерапию. Несмотря на многолетние исследования новых молекул, обладающих анксиолитическим (транквилизирующим, противотревожным) действием и разработкой ЛП на их основе, продолжает оставаться актуальной задача поиска новых соединений с анксиолитической активностью, но при этом с низким риском развития побочных эффектов, включающих развитие психической и физической зависимостей при длительном применении.

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» разработано и синтезировано соединение *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамид с рабочим шифром ГМЛ-1. Результаты фармакодинамических исследований продемонстрировали выраженную анксиолитическую активность при пероральном и внутрибрюшинном введениях данной АФС в интервале до 0,1-5,0 мг/кг, при этом с высокой аффинностью по отношению к TSPO и низкой острой токсичностью. В ходе фармакологических исследований определено, что оптимальной дозой АФС ГМЛ-1 является 1 мг. Таким образом принято решение о разработке пероральной ЛФ на основе АФС ГМЛ-1 в виде таблеток, за счет ее удобства и экономической целесообразности.

Технология влажного гранулирования является одним из эффективных подходов для получения низкодозированных ЛП, позволяя обеспечивать соответствие показателя однородность дозирования, требованиям Фармакопеи ЕАЭС.

С целью повышения растворимости разработчики ЛП применяют универсальные подходы к улучшению растворимости плохорастворимых в водных и физиологических средах АФС. В том числе, одним из самых эффективных и распространенных методов является влажное гранулирование спиртом, смесью спирта с другими растворителями, или спиртовым раствором ВВ или АФС.

Одной из наиболее распространенных проблем, с которой сталкиваются при разработке ЛП является стабильность АФС при различных негативных факторах окружающей среды (свет, влага, кислород воздуха). Патентный и литературный поиск показал, что функциональные пленочные оболочки (покрытия) являются широко распространенным и эффективным способом защиты таблеток от неблагоприятных внешних условий.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объект исследования

Объект исследования – оригинальная АФС *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиразин-3-карбоксаимид (ГМЛ-1) (Рисунок 2.1) (синтезирована в лаборатории тонкого органического синтеза ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Патент РФ 2572076 «1-арилпирроло[1,2-*a*]пиразин-3-карбоксаимиды с нейропсихотропной активностью») [21].

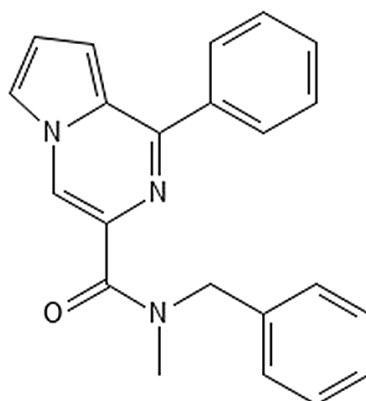


Рисунок 2.1 – Структурная формула ГМЛ-1

М.м. 341,1

Молекулярная формула: $C_{22}H_{19}N_3O$

В лаборатории стандартизации и контроля качества лекарственных средств (ЛСККЛС) отдела качества и технологии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» под руководством канд. фармацевт. наук Сергеевой М.С. разработана спецификация на АФС ГМЛ-1 (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 –Спецификация на АФС ГМЛ-1

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Кристаллический порошок зеленовато-желтого цвета
Растворимость	ГФ XV, ФЕАЭС	Растворим в хлороформе и ацетоне, умеренно растворим в этаноле, очень мало растворим в гексане, практически нерастворим в воде
Подлинность	ИК-спектроскопия, ГФ XV, ФЕАЭС	ИК-спектр субстанции в области от 4000 до 400 см ⁻¹ по положению полос поглощения и их интенсивности должен соответствовать рисунку спектра ГМЛ-1
	УФ-спектроскопия, ГФ XV, ФЕАЭС	УФ-спектр 0,001% раствора субстанции в этаноле в области длин волн от 200 до 400 нм имеет четыре максимума при 203±2 нм, 257±2 нм, 305±2 нм и 363±2 нм и три минимума при 224±2 нм, 291±2 нм и 335±2 нм
Температура плавления	ГФ XV, ФЕАЭС	От 112,5 до 117,5 °С
Родственные примеси	ВЭЖХ, ГФ XV, ФЕАЭС	Единичной примеси не более 0,1 % Сумма примесей не более 0,5 %
Остаточные органические растворители	ГЖХ, ГФ XV, ФЕАЭС	Этанол – не более 0,5% Этилацетат – не более 0,5% Ацетон – не более 0,5% Гексан – не более 0,029%
Сульфатная зола	ГФ XV, ФЕАЭС	Не более 0,1 %
Тяжелые металлы	ГФ XV, ФЕАЭС	Не более 0,001 %
Потеря в массе при высушивании	ГФ XV, ФЕАЭС	Не более 0,5 %
Микробиологическая чистота	ГФ XV, ФЕАЭС	Категория 2.2
Количественное определение	Метод Кьельдаля	От 98,5% до 100,5%
Упаковка	В соответствии с НД	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	В защищенном от света месте	
Срок годности	2 года	

2.2. Вспомогательные вещества, применяемые при разработке таблеток

ГМЛ-1

В ходе фармацевтической разработки обычно применяются различные группы ВВ, которые выполняют следующие функции:

1) Улучшение фармацевтико-технологических свойств ЛФ:

- Регулирование текучести и сыпучести (например, добавление крахмала, кальция стеарата);
- Повышение прочности и твердости (например, добавление целлюлозы, крахмала);
- Увеличение растворимости и биодоступности (например, использование ПАВ);
- Облегчение распадаемости и высвобождения АФС (например, добавление дезинтегрантов).

2) Улучшение органолептических свойств:

- Улучшение вкуса, запаха, внешнего вида (красители, ароматизаторы, подсластители).

3) Стабилизация ЛП:

- Предотвращение окисления, гидролиза, микробной контаминации (консерванты, антиоксиданты).

4) Облегчение технологического процесса производства:

- Улучшения смачиваемости, распределения, гранулирования (ПАВ).

Таким образом, ВВ играют важную роль в обеспечении качества, безопасности и эффективности ГЛФ.

При разработке таблеток для перорального применения ГМЛ-1 использовались следующие группы ВВ:

Наполнители:

Микрокристаллическая целлюлоза 101 (МКЦ 101) – Microcel MCC 101,

USP/NF/BP/JP/EP (Blanver, Бразилия);

Микрокристаллическая целлюлоза 102 (МКЦ 102) – Microcel MCC 102, USP/NF/BP/JP/EP (Blanver, Бразилия);

Двухосновный кальция фосфат дигидрат – EMCOMPRESS[®], USP/NF, FCC (JRS Pharma, Германия);

Лактозы α-моногидрат – Lactochem[®], USP/NF, JP, EP (DFE Pharma, Германия);

Кальций гидрогенортофосфат безводный – DI-CAFOS[®] A 60, DI-CAFOS[®] A150, USP/EP/J, (Arihant Innochem Private Limited, Германия);

Силицированная микрокристаллическая целлюлоза – PROSOLV[®] SMCC-50, PROSOLV[®] SMCC-90, USP/EP/J (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия);

Связующие:

Поливинилпирролидон (ПВП) – Kollidon[®] 17 PF (М.м. = 7000-11000), Kollidon 25 (М.м = 28000-34000), Kollidon[®] 30K (М.м = 44000-54000), Kollidon[®] 90F (М.м = 900000-1200000), USP/NF, EP, JP (BASF, Германия);

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) – Polyethylenglycol 1500, 6000, USP/EP/J (Merck-Schurhardt, Германия);

Привитый сополимер поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля ПЭГ 6000 / винилкапролактан / винилацетат – Soluplus[®], USP/NF, EP, JP (BASF, Германия);

Гидроксипропилцеллюлоза – Klucel[™] EF (М.м = 80000), Klucel[™] LF (М.м = 95000), Klucel[™] JF (М.м = 140000), Klucel[™] GF (М.м = 370000) Pharm, USP/EP, (Ashland[™], США).

Дезинтегранты:

Кросповидон – Polyplasdone XL, USP/NF, Ph.Eur., JP (BASF, Германия);

Кроскармеллоза натрия (НKK) – Solutab[®], USP, EP, BP, JP (Blanver, Бразилия);

Натрия крахмала гликолят (НKG) – USP, EP, BP, JP (Blanver, Бразилия).

Скользкие:

Магния стеарат (MC) – USP (Niticka Pharm. Specialities PVT. LTD., Индия);

Натрия стеарил фумарат (HCF) – Pruv, JRS Pharma (USP/NF, JPE, Ph.Eur.);

ПАВ:

Натрия лаурилсульфат (додецилсульфат) – (Sigma-Aldrech, subsidiary of Merck KGaA, США).

Функциональные пленочные оболочки (покрытия):

Opadry® QX – 321A220002 Yellow – (Привитый сополимер макрогол (ПЭГ) с поливиниловым спиртом – 40,0%; Тальк – 27,5%; Титана диоксид – 23,5%; Глицерол – 4,0%; Частично гидролизированный ПВС – 3,5%; Оксид железа желтый – 1,5%), (Colorcon, США);

Opadry® QX – 03K510010 Green – (ГПМЦ 6сР – 60,0%; D&C Yellow #10 Al 15-20% - 16,6%; Титана диоксид – 13,7%; Триацетин – 8,0%; FD&C Blue #1/Brilliant blue FCF AL 3-5% - 1,4%; FD&C Red #1/Allura red AC AL 3-5% - 0,3% (Colorcon, США);

Opadry® II – 57U110000 Green – (ГПМЦ 15сР – 31,0%; Полидекстроза – 26,0%; Титана диоксид – 15,09%; D&C Yellow #10 Al 15-20% - 9,84%; Тальк – 7,0%; Мальтодекстрин – 5,0%; Среднецепочечные триглицериды – 4,0%; FD&C Blue #1/Brilliant blue FCF AL 3-5% - 1,29%; FD&C Red #1/Allura red AC AL 3-5% - 0,78% (Colorcon, США).

Растворители:

Вода очищенная (ВО);

Спирт этиловый 96% (АО «Биохим», Российская Федерация);

0,1 М хлороводородная кислота.

2.3. Методы исследования**2.3.1. Микроскопические методы исследования****Метод ближнепольной оптической микроскопии**

Для осуществления метода ближнепольной оптической микроскопии применяли микроскоп М8 (PreciPoint, Германия). Исследование проводили согласно Фармакопее ЕАЭС ОФС 2.1.9.13. «Оптическая микроскопия».

Метод сканирующей электронной микроскопии

Электронные микрофотографии получены с использованием настольного сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) Phenom XL (Phenom-World, Нидерланды). Образец помещали на двустороннюю проводящую клейкую ленту, наклеенную на металлический диск и микроскопировали при следующих параметрах:

- катод из гексаборида церия CeB_6 ;
- ускоряющее напряжение: 5 кВ, 10 кВ, 15 кВ;
- разрешение: <14 нм;
- источник электронов CeB_6 ;
- расширенный режим, позволяющий устанавливать ускоряющее напряжение в диапазоне от 4.8 кВ - 15 кВ (20 кВ опционально).

Исследование проводили согласно требованиям, указанным в Фармакопее ЕАЭС.

Определение размера частиц методом дифракции лазерного излучения

Исследование гранулометрического состава навески АФС проводили согласно Фармакопее ЕАЭС ОФС 2.1.9.26. «Определение размера частиц методом дифракции лазерного излучения» с использованием лазерного дифракционного анализатора размеров частиц (лазерный гранулометр) HELOS/BR (Sympatec, Германия) с модулем воздушного (сухого) диспергирования порошков RODOS/M в диапазонах R7 (0.5/18...3500 мкм), R5 (0.5/4.5...875 мкм) и R3 (0.5/0.9...175 мкм).

Лазерный гранулометр HELOS/BR позволяет определять гранулометрический состав порошков в их исходном сыпучем состоянии без необходимости предварительной пробоподготовки. В ходе измерений получают параметры среднемассовый (среднеобъемный) размер частиц (VMD), средний диаметр Саутера (SMD), значения x_{10} , x_{50} и x_{90} , на основе которых по формуле 1 рассчитывают интервал распределения частиц (ИРЧ) по размеру:

$$\text{ИРЧ} = \frac{(x_{90} - x_{10})}{x_{50}} \quad (1)$$

Интерпретация расчетных значений ИРЧ дает представление также о сыпучести порошка.

Определение формы частиц

Определение формы частиц проводилось на высокоскоростном анализаторе изображений QICPIC/R (Sympatec, Германия).

Анализатор QICPIC основан на физическом принципе динамического анализа изображения, который позволяет измерять распределение частиц по размеру и форме, а также характеризовать форму отдельной частицы. Для анализа выбран следующий диапазон измерений (Таблица 2.2):

Таблица 2.2 – Параметры измерения частиц по форме

Диапазон измерения	Физические ограничения / мкм	ISO ограничения / мкм
M7	4,2-8665	4,2 - 2888

Для оценки измеренных данных использовался режим расчета EQPC - это диаметр круга, который имеет такую же площадь, как проекционная площадь частицы (Рисунок 2.2).

Характеристики формы частиц описываются соотношением сторон и сферичностью.

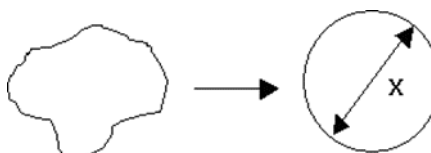


Рисунок 2.2 – Схематичное изображение EQPC

Распределение частиц по размеру и форме рассчитано на основе двоичных изображений, записанных с помощью прибора QICPIC.

Спектроскопия комбинационного рассеяния (Рамановская спектроскопия)

Определение формы частиц проводилось на NRS-5200 КР-микроспектрометр (JASCO Corporation, Япония) согласно требованиям, описанным в Фармакопее ЕАЭС ОФС 2.1.2.53. «Рамановская спектроскопия».

2.3.2. Изучение фазовых переходов методом дифференциальной сканирующей калориметрии АФС ГМЛ-1

Измерения методом ДСК в соответствии с Фармакопеей ЕАЭС ОФС 2.1.2.46 «Термический анализ» проводились с использованием дифференциального сканирующего калориметра Netzsch STA 449 F1 со встроенным для термогравиметрии масс-спектрометром QMS 403 C (Netzsch, Германия). Приблизительно 5 мг порошка помещали в алюминиевый тигль с отверстием в крышке. Образцы нагревали до 160°C со скоростью нагрева 5°C/мин.

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

2.3.3. Определение фармацевтико-технологических характеристик порошков

Определение однородности смешивания проводят аналогично определению показателя «Однородность дозирования» таблеток ГМЛ-1 согласно Фармакопее ЕАЭС ОФС 2.1.9.5. «Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата».

Степень сыпучести порошков, угол естественного откоса, прессуемость и коэффициент Хауснера определяли и интерпретировали результаты согласно Фармакопее ЕАЭС ОФС 2.1.10.2. «Сыпучесть порошков». Для изучения данных характеристик использовали тестер для определения сыпучести порошков PTG-S4 (Pharma Test, Германия).

Насыпную плотность порошков исследовали согласно Фармакопее ЕАЭС

ОФС 2.1.10.3. «Насыпная плотность и плотность после уплотнения» при помощи тестера насыпной плотности порошков ETD-1020x (Electrolab, Индия).

Оценка гранулометрического состава проводилось согласно методике, представленной в ОФС 2.1.9.30. «Ситовой анализ» Фармакопеи ЕАЭС. В эксперименте использовался комплект сит с диаметром отверстий $\varnothing 1,0$; 0,5; 0,125; 0,315 мм.

Потеря в массе при высушивании порошков и гранулированных таблеточных смесей проводилась согласно Фармакопее ЕАЭС ОФС 201020031-2019 «Потеря в массе при высушивании» на анализаторе влажности Sartorius MA-35 (Sartorius AG, Германия).

2.4. Методика оценки высвобождения АФС ГМЛ-1 из модельных смесей

Исследование проводилось в среде ВО. Вместо теста «Растворение» использовался «Модифицированный тест растворения» [14, 27], где опыты проводились в объеме 150 мл, а перемешивание осуществлялось с помощью магнитной мешалки. Это позволило снизить агрегацию частиц и их налипание на поверхности прибора. Уменьшение объёма также позволило увеличить точность метода и избежать преждевременного выпадения в осадок АФС. Отбиралось по 5 мл через 5, 10, 15 мин с последующим добавлением воды очищенной (по 5 мл). Высвобождение АФС ГМЛ-1 оценивалось методом спектрофотометрии ОФС.1.2.1.1.0003 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» на УФ-спектрофотометре Экрос ПЭ-5400УФ (Экрос, Россия) при длине волны 256 ± 2 нм.

2.5. Определение фармацевтико-технологических характеристик таблеток ГМЛ-1, 1 мг.

Изучение однородности массы проводят согласно Фармакопее ЕАЭС ОФС 2.1.9.5. «Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата».

Исследование истираемости проводят согласно ОФС 2.1.9.6. «Истираемость таблеток» Фармакопеи ЕАЭС при помощи тестера истираемости PTF 200 (Pharma Test, Германия).

Испытание «Устойчивость таблеток к раздавливанию» проводили согласно ОФС 2.1.9.7. Фармакопеи ЕАЭС при помощи тестера прочности ТНТ-1350 (Scientz, Китай).

Время распадаемости таблеток определялось согласно методике, описанной в Фармакопее ЕАЭС в ОФС 2.1.9.1. «Распадаемость таблеток и капсул» на тестере распадаемости DIST-3 (Pharma Test, Германия).

2.6. Методика испытания «Растворение» для таблеток ГМЛ-1, 1 мг

Методика испытания «Растворение» для таблеток ГМЛ-1, 1 мг разработана сотрудниками ЛСККЛС в соответствии с требованиями Фармакопеи ЕАЭС ОФС 2.1.9.3. «Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

Реактивы: этанол 96%, натрия лаурилсульфат (додецилсульфат).

Прибор: типа «Лопастная мешалка» (Erweka, Германия), среда растворения – 900 мл 3% раствора натрия лаурилсульфата в воде, температура среды растворения – $37 \pm 1^\circ\text{C}$, скорость вращения мешалка – 50 об/мин. Отбор проб осуществлялся каждые 15 мин. После отбора каждой пробы проводят восполнение среды.

Методика приготовления испытуемого раствора: в каждый сосуд помещают по 5 таблеток включают прибор. Через 15, 30 и 45 минут из каждого сосуда отбирают по 10 мл раствора и фильтруют через нейлоновый мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Методика приготовления раствора стандартного образца (PCO): точная навеска 0,05 г АФС ГМЛ-1 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в достаточном количестве этанола, доводят объем раствора до метки тем же растворителем, перемешивают. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу 100 мл, доводят объем раствора в колбе до метки 3% раствором

натрия лаурилсульфата, перемешивают (концентрация раствора РСО около 0,005 мг/мл).

Измеряют оптическую плотность приготовленных растворов на спектрофотометре при длине волны 256 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 3% водный раствора натрия лаурилсульфата.

Количество ГМЛ-1, перешедшее в раствор (%), определяют по формуле 2:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 900 \cdot 1 \cdot (100 - w)}{A_0 \cdot D \cdot N \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{A \cdot a_0 \cdot 9 \cdot (100 - w)}{A_0 \cdot D \cdot N \cdot 100} \quad (2)$$

Где:

- A_0 – оптическая плотность раствора РСО ГМЛ-1;
- A – оптическая плотность испытуемого раствора;
- a_0 – масса навески АФС ГМЛ-1, г;
- D – содержание ГМЛ-1 в таблетках по результатам количественного определения, г; (заявленная, или полученная количественным определением);
- W - потеря в массе при высушивании РСО ГМЛ-1, % (0,5 г АФС сушат три часа, затем измеряют пока масса не станет стабильной)
- N – число таблеток, помещенных в один сосуд для растворения.

Результаты считаются удовлетворительными, если по истечении 45 минут в среду растворения переходит не менее 75% ГМЛ-1 [32].

2.7. Математическое моделирование при разработке таблеток ГМЛ-1, 1 мг

Для научного обоснования выбора ВВ, кратного снижения числа проводимых экспериментов и оптимизации технологических параметров в ходе разработки таблеток ГМЛ-1 применялось математическое планирование, осуществляемое с использованием совокупности современных математических моделей: обобщенная функция желательности Харрингтона, метод дисперсионного анализа (ANalysis Of VAriances), модели Хеккеля и Кавакита, метод диаграмм SeDeM.

2.7.1. Дисперсионный анализ

Дисперсионный анализ (ДА) — статистический метод оценки связи между факторными и результативным признаками в рандомизированных группах, основанный на определении различий (разнообразия) значений признаков.

В основе ДА лежит анализ отклонений всех единиц исследуемой совокупности от среднего арифметического. В качестве меры отклонений выступает дисперсия (D) — средний квадрат отклонений. Отклонения, вызываемые воздействием факторного признака (фактора) сравниваются с величиной отклонений, вызываемых случайными обстоятельствами. Если отклонения, вызываемые факторным признаком, более существенны, чем случайные отклонения, то считается, что фактор оказывает существенное влияние на результативный признак.

ДА в его классическом понимании проводится согласно следующим стадиям:

1. Построение дисперсионного комплекса;
2. Вычисление средних квадратов отклонений;
3. Вычисление дисперсии;
4. Сравнение факторной и остаточной дисперсий;
5. Оценка результатов с помощью теоретических значений распределения Фишера-Снедекора [8, 30, 74, 139];

Поверхностные 3D диаграммы строились с использованием программного обеспечения Minitab.

2.7.2. Обобщенная функция желательности Харрингтона

Обобщенная функция желательности Харрингтона — метод, используемый в многоцелевой оптимизации для оценки и сравнения различных альтернатив или решений. Основная идея заключается в том, чтобы преобразовать множество критериев оценки в единую метрику, отражающую общую "желательность" альтернативы.

Для получения шкалы желательности удобно использовать готовые разработанные таблицы соответствий между отношениями предпочтения в эмпирической и числовой системах (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Стандартные оценки по шкале желательности

Желательность (D)	Числовая система предпочтений
Очень хорошо	$0,80 < d < 1,00$
Хорошо	$0,63 < d < 0,80$
Удовлетворительно	$0,37 < d < 0,63$
Плохо	$0,20 < d < 0,37$
Очень плохо	$0,00 < d < 0,20$

Числовая система предпочтений (Таблица 2.3) является безразмерной шкалой желательности, разработанной Харрингтоном. Значения этой шкалы обозначаются через d . Шкала желательности имеет интервал от 0 до 1:

$d_i = 0$ – абсолютно неприемлемый уровень данного свойства; $d_i = 1$ – самое лучшее значение свойства;

$d_i = 0,37$ – граница допустимых значений.

Таким образом, обобщенная функция желательности Харрингтона удобный инструмент в сравнительной оценке модельных таблеточных смесей и таблеток при разработке ЛП ГМЛ-1 при поэтапном обосновании выбора конечного состава рецептуры модельных таблеток ГМЛ-1 [30, 35].

2.7.3. Математические модели для исследования прессуемости порошков

Модель Хеккеля

Уравнение Хеккеля основано на предположении, что процессы, происходящие в порошковой смеси, происходят согласно реакции первого порядка, где изменение пористости прессуемого брикета – исходный «продукт реакции», а плотность получаемого брикета – «конечный продукт» процесса прессования (формула 3).

$$\frac{dD}{dP} = k \cdot \varepsilon \quad (3)$$

где D – относительная плотность брикета при налагаемом давлении P ; ε – пористость. Пористость рассчитывается согласно формуле 4:

$$\varepsilon = 1 - D \quad (4)$$

после чего уравнение 3 преобразуется в конечное:

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = k \cdot P + A \quad (5)$$

где: k – коэффициент, отражающий угол наклона прямолинейного участка графика; обратная величина k является оптимальным давлением прессования. Увеличение значения k свидетельствует о повышении прочности таблетки на раздавливание;

A – постоянная величина, характеризующая заполнение матрицы и перераспределение частиц в период до деформации и связывания частиц;

P – оптимальное значение давления прессования, отражающее способность порошка к пластической деформации при наложении давления.

Уравнение Хеккеля (5) позволяет построить график зависимости пористости таблетки от давления прессования, с помощью которого можно охарактеризовать процессы взаимодействия частиц, происходящие в брикете при наложении давления.

В зависимости от процессов, превалирующих на той или иной стадии процесса прессования, выделяют три типа порошков, процесс прессования которых с помощью модели Хеккеля визуализируется одним из трех типов отличающихся графиков. Выделяют три типа: А, В и С (Рисунок 2.3).

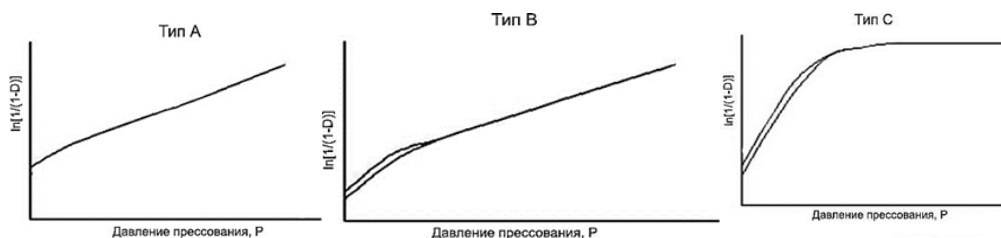


Рисунок 2.3 – Наглядная демонстрация графиков модели Хеккеля для трех типов порошков

Сбор данных для построения графика модели Хеккеля осуществлялся после извлечения таблетки из матрицы.

Показатели D_a и D_b являются расчетными значениями. D_a , относительная плотность, рассчитывается уравнением 6:

$$D_a = 1 - e^{-a} \quad (6)$$

D_b – относительная плотность в процессе фазы перераспределения при малых давлениях прессования, представляет разницу между D_A и D_0 (относительная плотность порошка при отсутствии давления).

В качестве аппаратного обеспечения выступал ручной гидравлический пресс (ПРГ-1- 50, ВНИР, Россия), размер рабочей части которого составил $\varnothing 5,00 \pm 0,02$ мм, и тестер для определения прочности на раздавливание таблеток TBF 1000 (Copley Scientific, Великобритания). Использовали девять значений давления прессования в диапазоне от 33,17 до 298,53 МПа. Давление прессования увеличивали постепенно. Таблетку выдерживали при максимальном давлении 20 с (время экспозиции), затем давление снимали. Полученные таблетки выталкивали из матрицы нижним пуансоном и оставляли на 15 мин до измерения показателей. Таблетки взвешивали, измеряли их высоту и рассчитывали плотность [40, 108].

Модель Кавакита

В основе модели Кавакита лежит уменьшение объема (C) навески порошка при наложении давления, где C определяется как степень уменьшения насыпного объема. С помощью математической модели Кавакита можно оценить свойства сыпучести и прессуемости порошковых смесей, используя коэффициенты, полученные из уравнения Кавакита (формула 7):

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \quad (7)$$

где: a – константа уплотняемости, описывающая максимальную степень уменьшения объема при наложении максимально возможного давления прессования; $1/b$ – константа, отражающая когезионные свойства порошковой массы; определяет давление P , необходимое для уменьшения объема порошка на 50%.

C – степень уменьшения насыпного объема порошковой массы, рассчитываемая из следующего отношения (формула 8):

$$C = \frac{(V_N - V_0)}{V_N} \quad (8)$$

где: V_0 – насыпная плотность до уплотнения; V_N – насыпная плотность после уплотнения

Константа b^{-1} , описывающая давление, при котором уплотняемость a уменьшается в половину, коррелирует со стадией II графического выражения уравнения Хеккеля, на которой происходит преимущественно пластическая деформация.

Таким образом, чем меньше значение C , тем лучшей прессуемостью обладает таблеточная масса.

Для построения кривых Хеккеля и Кавакита первоначально пикнометрически определяли истинную плотность таблеточной смеси. Прессовали таблетки при увеличивающихся значениях давлений прессования на ручном гидравлическом таблеточном прессе (ПРГ-1-50, ВНИР, Россия), размер рабочей части таблеточного пресса составил $\varnothing 5,00 \pm 0,02$ мм.

Наложение давления производили с одинаковой скоростью от 33,17 до 298,53 МПа, выдерживая его в течение 5 секунд (время экспозиции). Перед проверкой прочности брикетов на раздавливание их оставляли на 15 минут, в течение которого происходят процессы релаксации в полученных брикетах. По истечении указанного времени проводили измерения технологических характеристик: высота таблетки (см), масса таблетки (г), устойчивость таблеток к раздавливанию (Н), плотность брикета (г/см^3), пористость (ε), рассчитывали значения степени уменьшения объема (C) на основе полученных данных. Графики кривых Хеккеля и Кавакита строили с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2020 [40].

2.7.4. Исследование способности гранулированной таблеточной смеси к прессованию с помощью методологии диаграмм SeDeM

Методология SeDeM активно используется в фармацевтической разработке

таблеток и позволяет на ранних этапах отследить и скорректировать критические технологические и физико-химические свойства таблеточных смесей. Чаще всего результатом построения диаграммы SeDeM является решение об использовании технологии прямого прессования. В случае же разработки таблеток ГМЛ-1 результаты построения диаграммы SeDeM применяли как подтверждение правильности выбора параметров разработанной технологии влажного гранулирования.

Для построения диаграммы SeDeM необходимо экспериментально установить и рассчитать 12 параметров (минимальное количество параметров, при которых метод может считаться достоверным – 8) : насыпная плотность без уплотнения (D_a), насыпная плотность с уплотнением (D_c), пористость (I_e), коэффициент прессуемости (I_C), индекс когезии (I_{cd}), коэффициент Хауснера (I_H), угол естественного откоса (α), сыпучесть (t''), потеря в массе при высушивании (%HR), гигроскопичность (%H), количество частиц (%), размер которых менее 50 мкм (%Pf), коэффициент гомогенности (I_Θ) (Таблица 2.4).

Значения угла естественного откоса рассчитывают следующим образом (формула 9):

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{h}{r} \quad (9)$$

где: h - средняя высота конуса, образовавшегося на миллиметровой бумаге, полученного при прохождении навески таблеточной смеси через воронку стандартных размеров;

r - средний радиус конуса, полученного при прохождении навески таблеточной смеси через воронку стандартных размеров.

Значение *пористости* рассчитывалось из значений D_a и D_c по формуле 10:

$$I_e = \frac{D_c - D_a}{D_c \cdot D_a} \quad (10)$$

Индекс когезии (I_{cd}) определялся значением прочности (Н) брикета, полученным при максимально возможном усилии прессования гранулированной таблеточной смеси без добавления скользящего компонента.

Определение *гигроскопичности* (%H) определялось, как прирост массы

таблеточной смеси после нахождения при относительной влажности $76 \pm 2\%$ и температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 24 ч.

Методика расчета коэффициента гомогенности ($I\theta$) основана на ситовом методе, в ходе которого навеска таблеточной смеси просеивается через комплекс сит с \varnothing 0,355 мм, 0,212 мм, 0,100 мм и 0,050 мм. Рассчитывается также содержание фракции с размером частиц менее 0,050 мм.

Коэффициент гомогенности ($I\theta$) рассчитывается по формуле 11:

$$I\theta = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m+2} + (d_m - d_{m-n})F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}} \quad (11)$$

где, F_m – содержание (%) частиц основной фракции,

n – порядковый номер изучаемой фракции;

d_m – средний диаметр частиц основной фракции.

Таблица 2.4 –Методология расчета данных для построения диаграмм SeDeM

Параметр	Единица измерения	Уравнение	Предельное значение (v)	Радиус	Отношение фактора к v
Насыпная плотность безуплотнения (D_a)	г/мл	$D_a = P/V_a$	0-1	0-10	$10v$
Насыпная плотность с уплотнением (D_c)	г/мл	$D_c = P/V_c$	0-1	0-10	$10v$
Пористость (I_e)	-	$I_e = D_c - D_a/D_c * D_a$	0-1,2	0-10	$10v/1,2$
Коэффициент прессируемости (IC)	%	$IC = (D_c - D_a/D_c)$	50-0	0-10	$v/5$
Прессируемость (I_{cd})	H	экспериментально	0-200	0-10	$v/20$
Коэффициент Хауснера (IH)	-	$IH = D_c/D_a$	3-1	0-10	$(30-10v)/2$
Угол естественного откоса (α)	-	$\alpha = \tan h/r$	50-0	0-10	$10-(v/5)$
Сыпучесть (t'')	с/100 г	экспериментально	20-0	0-10	$10-(v/2)$
Потеря в массе при высушивании (%HR)	%	экспериментально	10-0	0-10	$10-v$
Гигроскопичность (%H)	%	экспериментально	20-0	0-10	$10-(v/2)$
Содержание частиц, размером менее 50 мкм (%Pf)	%	экспериментально	50-0	0-10	$10-(v/5)$
Гомогенность ($I\theta$)	-	Уравнение (11)	$0-2 \times 10^{-2}$	0-10	$500v$

Построенную диаграмму интерпретируют следующим образом: показатель считается удовлетворительным в случае, если он равен или более 5; менее 5 – параметр неудовлетворительный и требует коррекции. Чем больше площадь

диаграммы, тем больше таблеточная смесь подходит для технологии прямого прессования.

Графические данные могут быть подкреплены расчетными индексами приемлемости: параметрическим индексом (IP) и индексом профиля параметра (IPP) (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Индексы приемлемости и способы их расчета на основе данных диаграмм SeDeM

Индекс	Формула расчета	Обозначение	Критерий приемлемости
Параметрический индекс IP	$IP = \frac{n(P \geq 5)}{n(P_N)} (20)$	$P \geq 5$ – количество параметров, равных 5 и более; P_N – общее количество параметров	0,5
Индекс профиля параметра IPP	$IPP = \frac{r_1 + r_2 + \dots + r_n}{n(r_n)}$	$r_1 + r_2 + \dots + r_N$ - сумма значений рассчитанных радиусов $n(r_N)$ - общее количество значений радиусов	5

2.8. Нанесение пленочной оболочки на модельные таблетки ГМЛ-1, 1 мг

Оборудование:

Весы аналитические (KERN EW 620-NM, Германия), магнитная мешалка (ERWEKA, Германия), поршневой компрессор (Aurore AIR-25, Россия), лабораторный коатер (STE TECPHARM, Испания), магнит (1 шт), мерный цилиндр (1 шт.)

Характеристики коатера:

Диаметр барабана – 38,1 см

Тип форсунки – Schlick 970 Form 0 S8

Число форсунок – 1 шт

Диаметр сопла – 0,5 мм

Расстояние распыления – 10 см

Режимы нанесений пленочных оболочек разработаны в ходе диссертационного исследования и описаны в Главе 4.

2.9. Изучение фотостабильности АФС и таблеток ГМЛ-1

Исследования фотостабильности модельных таблеток (ядер) и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, без упаковки, в первичной и вторичной упаковке проведены сотрудниками ЛСККЛС в соответствии с Требованиями к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций Евразийского экономического союза, утвержденными решением коллегии ЕЭК от 10 мая 2018 года N 69, в испытательной камере ATLAS SUNTEST CPS+ с набором светофильтров для обеспечения излучения, соответствующего стандарту ID 65 (источник излучения – ксеноновая лампа) и системой охлаждения ATLAS Sun Cool.

Подтверждающие исследования для АФС ГМЛ-1 выполнены в рекомендуемых стандартных условиях общей световой экспозиции не менее 1,2 млн люкс-ч и энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области не менее $200 \text{ Вт} \cdot \text{ч}/\text{м}^2$ (фактически, в связи с техническими характеристиками источника излучения, общая световая экспозиция составила 1,2 млн люкс-ч, а энергетическая экспозиция в ближней ультрафиолетовой области – $480 \text{ Вт} \cdot \text{ч}/\text{м}^2$) и стрессовых испытаний (5,4 млн люкс-ч, $2160 \text{ Вт} \cdot \text{ч}/\text{м}^2$).

Исследования для ядер и таблеток проведены без упаковки в условиях общей световой экспозиции 1,2 млн люкс-ч и энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области $480 \text{ Вт} \cdot \text{ч}/\text{м}^2$ (условия 1) и в условиях общей световой экспозиции 4,8 млн люкс-ч и энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области $1920 \text{ Вт} \cdot \text{ч}/\text{м}^2$ (условия 2).

Исследования по выбору упаковки проведены на экспериментальных образцах таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочной оболочкой при параметрах экспозиции 5,4 млн люкс-ч общей световой экспозиции и $2160 \text{ Вт} \cdot \text{ч}/\text{м}^2$

энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области.

Оценка качества АФС и таблеток ГМЛ-1 после испытаний проведена по показателю «Родственные примеси» методом ВЭЖХ. Содержание родственных примесей в испытуемых образцах было определено по разработанным ранее методикам.

2.10. Оценка рисков технологии таблеток ГМЛ-1,1 мг

Фармацевтическая промышленность основана на подходе «проектирование качества» (QbD), который используется в качестве главной стратегии разработки и производства. QbD обеспечивает систематическую и научно обоснованную структуру для проектирования и производства высококачественных продуктов с особым акцентом на выявление, оценку и контроль рисков на протяжении всего процесса разработки [1, 42, 141, 142, 153].

Согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 (ред. от 04.07.2023) "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза" Управление рисками-систематическое применение политики управления качеством, процедур и правил с целью общей оценки, контроля, обзора рисков и соответствующего информирования [37].

Управление рисками технологического процесса в совокупности с правилами надлежащей производственной практики являются базовой основой фармацевтической системы качества, обеспечивающей безопасность, качество и эффективность ЛС. Согласно Гармонизированному руководству ICH «Управление рисками для качества» Q9 (ICH Q9) основными компонентами процесса управления рисками являются их оценка, контроль и пересмотр [1, 42, 60, 145, 169].

Существует множество методов и инструментов к управлению рисками в фармацевтической промышленности: блок-схемы, контрольные листы, картирование процессов, диаграммы Исикавы, анализ видов и последствий отказов (FMEA), анализ дерева отказов (FTA), предварительный анализ опасностей (PNA)

и др. [52, 91, 145].

2.10.1. Построение диаграммы Исикавы

Методика построения диаграммы Исикавы («рыбья кость» или «диаграмма причин и следствий») включает несколько этапов, направленных на анализ причин возникновения проблемы и разработку мер по их устранению:

1. Определение проблемы, которую записывают в «голове» диаграммы;
2. Определение базовых категорий причин. В классическом варианте диаграммы Исикавы обозначают шесть категорий: люди, машины, методы, материалы, окружение и измерения. Однако данные категории адаптируются каждый раз под специфику проблемы.
3. Мозговой штурм. Для каждой категории выявляют все возможные причины, которые могли привести к проблеме. Каждую найденную причину записывают на отдельной «кости» диаграммы.
4. Детализация причин. После выявления всех возможных причин каждую из них детализируют. Например, если для категории «люди» одной из причин является «недостаток обучения», рассматривают, какие именно аспекты обучения отсутствуют и как это влияет на проблему.
5. Анализ и принятие мер. Проводят анализ всех выявленных причин, определяют, какие из них наиболее значимы и требуют первоочередного внимания. Разрабатывают план действий для устранения данных причин и улучшения процесса или продукта.

В ходе выбора пленочной оболочки и разработки режимов ее нанесения на модельные таблетки ГМЛ-1, для покрытия Opadry®QX – 03K510010 Green обнаружена проблема неоднородного окрашивания отдельных таблеток. Для определения причин данной проблемы в программе draw.io построена диаграмма Исикавы.

2.10.2. Оценка рисков технологического процесса получения таблеток

ГМЛ-1, 1 мг

В ходе выполнений диссертационного исследования и разработки ЛП ГМЛ-1 выбран один из эффективных методов для управления рисками анализ опасностей и критических контрольных точек (НАССР). Данный подход активно используется в различных видах промышленности. При этом, является качественным, и его основная идея заключается в анализе всех процессов, связанных с производством, для определения критических контрольных точек (ККТ), которые могут представлять риски для безопасности продукта с различных точек зрения. На основании ККТ могут устанавливаться некоторые критические пределы для контроля небезопасных условий эксплуатации в ККТ. После чего, используя различные средства мониторинга, такие как, например, система прослеживаемости, можно гарантировать, что ККТ находится под контролем [12, 52, 53, 101, 102, 146, 163].

Таким образом, главной задачей использования данного метода являлось предотвращение известных опасностей и снижение рисков, которые они могут вызывать на определенных этапах технологической цепи производства таблеток ГМЛ-1.

Регламентирующей основой для НАССР является ICH Q9. При общей оценке рисков технологического процесса данным методом опасности классифицируются как биологические, химические и физические агенты или операции, которые могут приводить к заболеваниям или травмам в случае отсутствия контроля за ними. На фармацевтическом производстве примерами таких опасностей являются: получение определенных антибиотиков, гормонов, цитотоксических веществ или других высокоактивных соединений. К примерам операций можно отнести сушку в псевдоожиженном слое и грануляцию [42, 79].

Согласно руководству ICH Q9, система НАССР базируется на семи принципах:

1. Выполнение анализа опасностей и определение превентивных мер для

каждой операции процесса;

2. Определение критических контрольных точек;
3. Установление критических пределов;
4. Установление системы контроля в критических контрольных точках;
5. Определение корректирующих действий, которые следует предпринять, когда система контроля показывает, что параметры в критической точке вышли за установленные пределы;
6. Введение системы, которая подтверждает эффективность работы по НАССР;
7. Создание системы ведения документации.

Общерекомендуемые требования НАССР включают программы обучения рабочей силы, санитарные условия на рабочем месте (площадка, удобства, оборудование), стандартные операционные процедуры (СОП) для всех этапов производства целевого продукта, процедуры технического обслуживания и удаления отходов, гарантированное водоснабжение, а также инвентаризацию ингредиентов и химических веществ на местах. Такие предварительные условия формируют инфраструктуру, в рамках которой могут разрабатываться и внедряться процедуры НАССР. Выполнение предварительных условий позволяет команде НАССР сосредоточиться только на конкретном продукте и производственных процессах, а не на повторном решении основных вопросов безопасности [146].

В ходе данного диссертационного исследования при использовании метода НАССР для управления рисками производственного процесса получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг с пленочной оболочкой определены и охарактеризованы ККТ опасность на которых возникает только в ходе технологических операций, т.е. микробиологические и химические опасности не учитывались.

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

3.1. Результаты исследования физико-химических и фармацевтико-технологических характеристик АФС ГМЛ-1

Входными данными при разработке состава и технологии получения таблеток являлись физико-химические и фармацевтико-технологические характеристики АФС ГМЛ-1. Исследования проводились согласно методикам, описанным в Главе 2.

Исследованы особенности морфологии АФС ГМЛ-1 различными микроскопическими методами. Методом электронной микроскопии установлено, что частицы ГМЛ-1 имеют форму объемных палочек и множества их осколков, налипающих на поверхность крупных частиц за счет электростатических сил (Рисунок 3.1, 3.2). Такое взаимодействие между частицами может приводить к слеживаемости при хранении и неудовлетворительным характеристикам сыпучести.

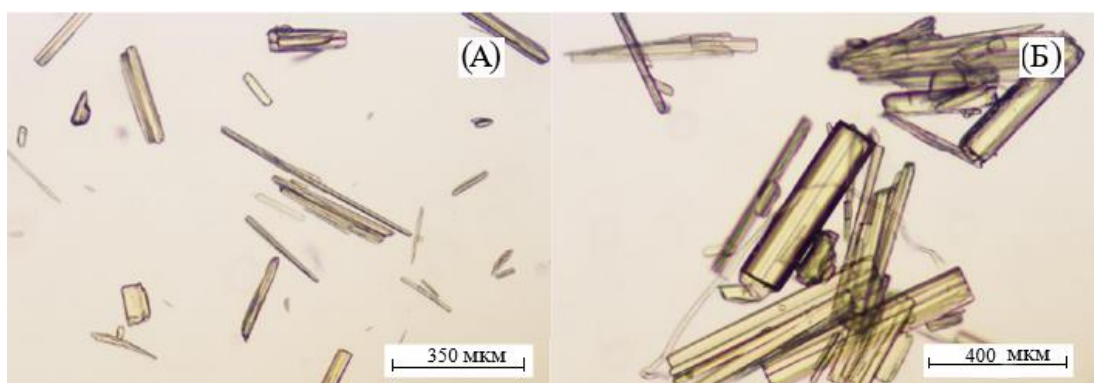


Рисунок 3.1 –АФС ГМЛ-1 (метод оптической микроскопии)

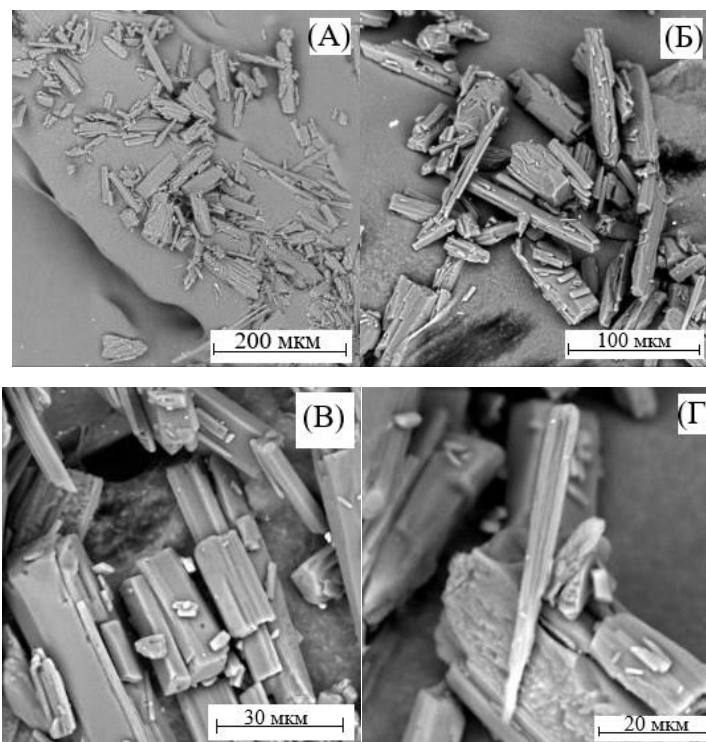


Рисунок 3.2 – АФС ГМЛ-1 (метод СЭМ)

Методом ДСК получена термограмма АФС ГМЛ-1, которая продемонстрировала ее выраженную кристалличность (Рисунок 3.3).

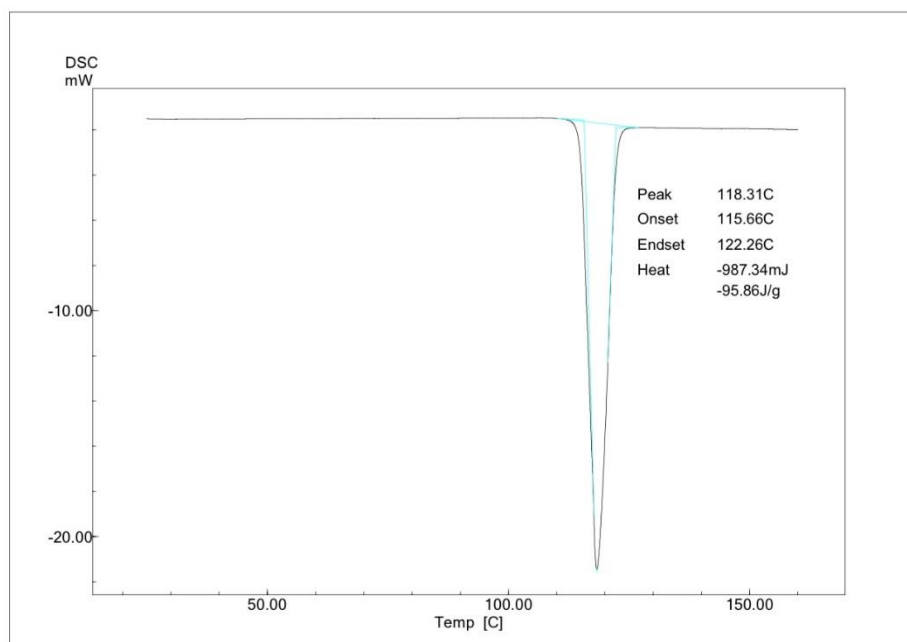


Рисунок 3.3 – Термограмма АФС ГМЛ-1, полученная методом ДСК

Методом комбинационного рассеяния подтверждено предположение о

кристаллическом состоянии АФС ГМЛ-1. Интенсивность и ширина пиков спектра свидетельствует о преобладании фракции, имеющей кристаллическую структуру (Рисунок 3.4).

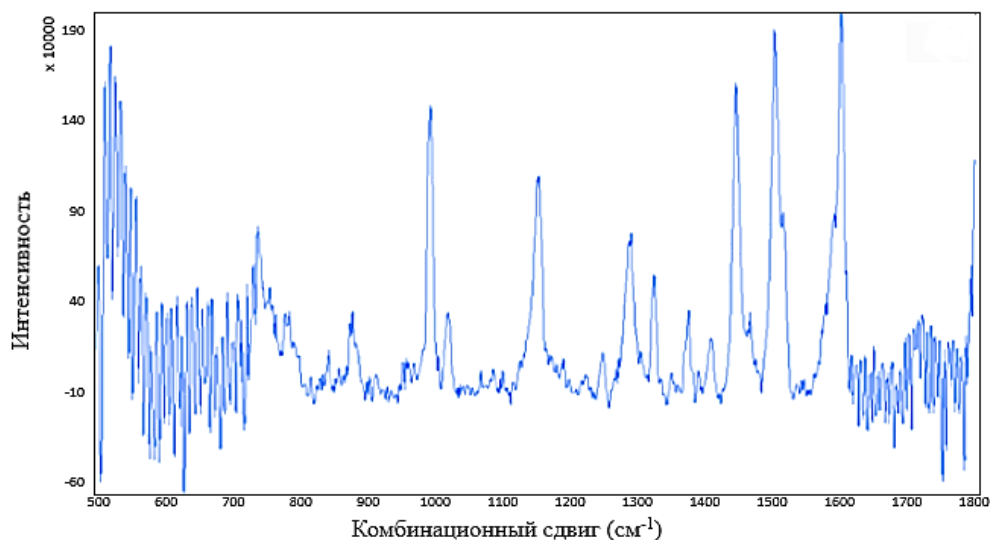


Рисунок 3.4 – Спектр АФС ГМЛ-1, полученный методом комбинационного рассеивания

Методом УФ-спектрофотометрии изучена поглощающая способность раствора соединения ГМЛ-1 и определено, что максимум поглощения — 256 ± 2 нм (Рисунок 3.5).

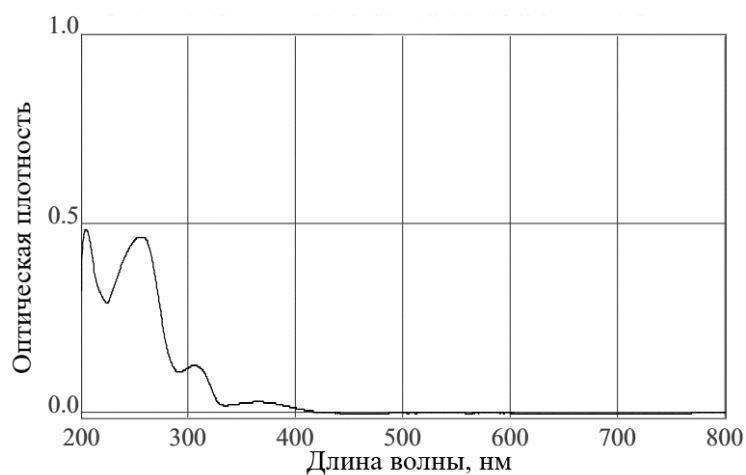


Рисунок 3.5 – УФ-спектр ГМЛ-1 в этаноле (концентрация раствора 0,005 мг/мл)

Методом лазерной дифракции изучено распределение частиц АФС ГМЛ-

1 по размеру (Рисунок 3.6). Установлено, что распределение неоднородно (от 5 до 500 мкм), в навеске преобладает фракция размером $209,1 \pm 2,8$ мкм (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Результаты изучения распределения частиц АФС ГМЛ-1 по размеру методом лазерной дифракции

Образец ФС	X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀	ИРЧ	VMD, мкм
АФС ГМЛ-1	$7,8 \pm 0,2$	$43,3 \pm 2,0$	$209,1 \pm 2,8$	$4,7 \pm 0,2$	$76,1 \pm 1,3$

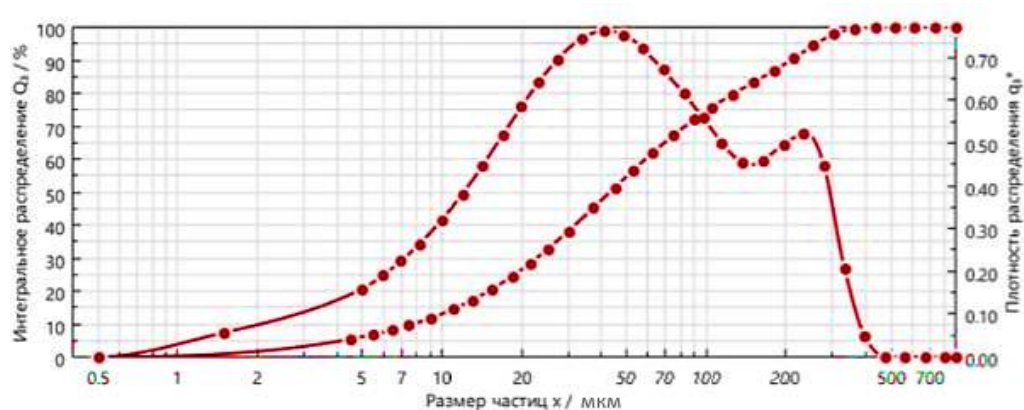


Рисунок 3.6 – Интегральное распределение частиц АФС ГМЛ-1 по размеру

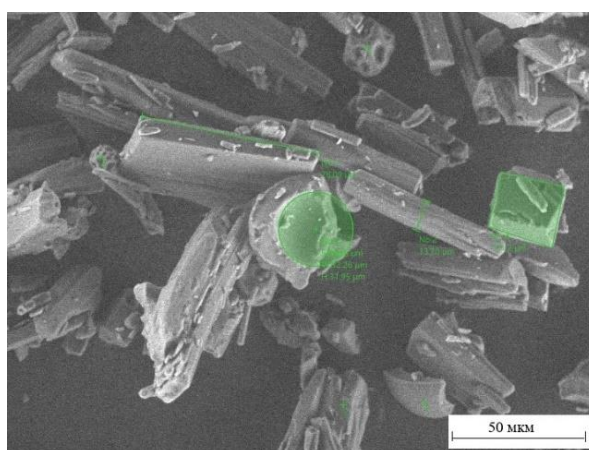


Рисунок 3.7 – Оценка морфологии частиц АФС ГМЛ-1

Рисунок 3.7 демонстрирует выраженную анизодиаметрическую форму кристаллов АФС ГМЛ-1, обуславливающую неудовлетворительную степень сыпучести.

Процесс изучения фармацевтико-технологических характеристик осложнялся склонностью порошка АФС ГМЛ-1 к слипанию за счет возникновения электростатических сил между частицами (Таблица 3.2)

В процессе определения сыпучести порошка ГМЛ-1 не наблюдалось его самопроизвольного истечения из воронки даже при вибрационном воздействии. Данные, полученные в ходе исследования насыпной плотности, преобразованы в коэффициенты Хауснера и прессуемости. Значение первого ($KX=1,69$) значительно превосходит допустимое (значение KX менее 1,25 характеризует удовлетворительную сыпучесть и прессуемость смеси), что подтверждает результаты испытания сыпучести. КП характеризует прессуемость порошка ГМЛ-1 и также превосходит допустимые значения (считается удовлетворительным при значении менее 20%).

Таблица 3.2 – Результаты изучения фармацевтико-технологических характеристик АФС ГМЛ-1

Фармацевтико-технологические характеристики АФС ГМЛ-1	Значение
Внешний вид	желтый кристаллический
Сыпучесть, с/100 г	1666,67±417,67
Угол естественного откоса, град	55,00±0,58
Насыпная плотность, г/см ³	
- без уплотнения	0,309±0,004
-с уплотнением	0,524±0,007
Коэффициент прессуемости (КП)	41,00
Коэффициент Хауснера (КХ)	1,69
Потеря в массе при высушивании, %	0,13±0,05
Растворимость:	
-вода	1: более 10000 (практически не растворима)
-0,1 М хлороводородная кислота	1: более 10000 (практически не растворима)
-этанол	1:100 (умеренно растворима)

Таким образом АФС ГМЛ-1 представлена кристаллическим порошком желтого цвета с широким распределением частиц по размеру в диапазоне от 5 до

500 мкм (преобладает фракция с размером $209,1 \pm 2,8$ мкм). Кристаллы имеют форму объемных палочек и их осколков, обуславливающих низкую степень сыпучести и низкую прессуемость навески.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что АФС ГМЛ-1 имеет неудовлетворительные фармацевтико-технологические характеристики [4, 16, 34].

Проведен анализ фотостабильности соединения ГМЛ-1. Согласно полученным результатам, в условиях как подтверждающих, так и стрессовых испытаний, 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). Из представленных данных следует, что АФС ГМЛ-1 обладает склонностью к фотодеградации и указанный факт необходимо учитывать, при разработке состава и технологии ЛП ГМЛ-1.

3.2. Применение технологического подхода к повышению растворимости АФС ГМЛ-1

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

В отделе химии лекарственных средств оценена возможность получения соли АФС ГМЛ-1, с улучшенными биофармацевтическими характеристиками, в виде гидрохлорида. Предполагалось, что данная соль может образовываться за счет протонирования «пиридинового» атома азота пиразинового кольца действием сильной кислоты. Исследование продемонстрировало, что в процессе получения предполагаемого гидрохлорида происходило быстрое осмоление основного соединения, что может быть объяснено наличием незамещенного α -положения пиррольного кольца в молекуле ГМЛ-1. Известно, что α -незамещенные производные пиррола склонны к процессам полимеризации в сильноокислых условиях. Таким образом, получение водорастворимой соли основания ГМЛ-1 с

сильными кислотами оказалось невозможным. Следовательно, важной задачей в ходе разработки состава таблеток ГМЛ-1 стало использование технологических подходов к повышению растворимости АФС.

Одним из технологических приемов для повышения растворимости АФС является применение полимера или комбинации полимеров, способствующих увеличению растворимости соединения, при разработке состава ЛП [9]. 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 (Polyethylenglycol 1500, 6000), Soluplus®; ГПЦ (Klucel™ LF) и их комбинации при различных соотношениях (ГМЛ-1:полимер).

Кинетика высвобождения для АФС ГМЛ-1 из массы с полимерами в среду ВО изучалась «Модифицированным тестом растворения» (Рисунок 3.8, Таблица 3.3). По причине того, что АФС ГМЛ-1 практически нерастворима в ВО, изучить ее кинетику высвобождения не удалось.

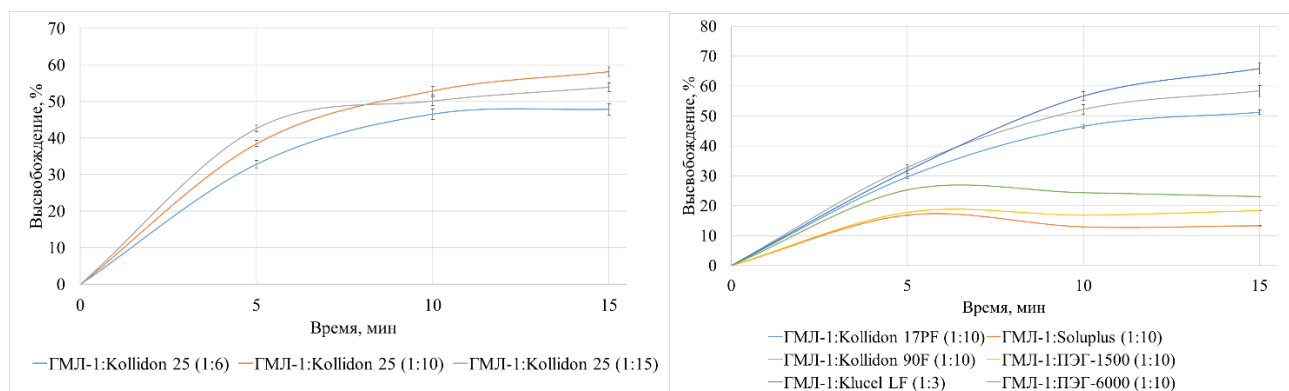


Рисунок 3.8 – Высвобождение АФС ГМЛ-1 из составов с полимерами в среду ВО за 15 минут

Таблица 3.3 – 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

Составы ГМЛ-1:полимер	Массовое соотношение	Высвобождение, %
ГМЛ-1:Kollidon®25	1:15	53,9±2,3
ГМЛ-1:Kollidon®17 PF	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

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 данного 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» (Рисунок 3.9, Таблица 3.4):

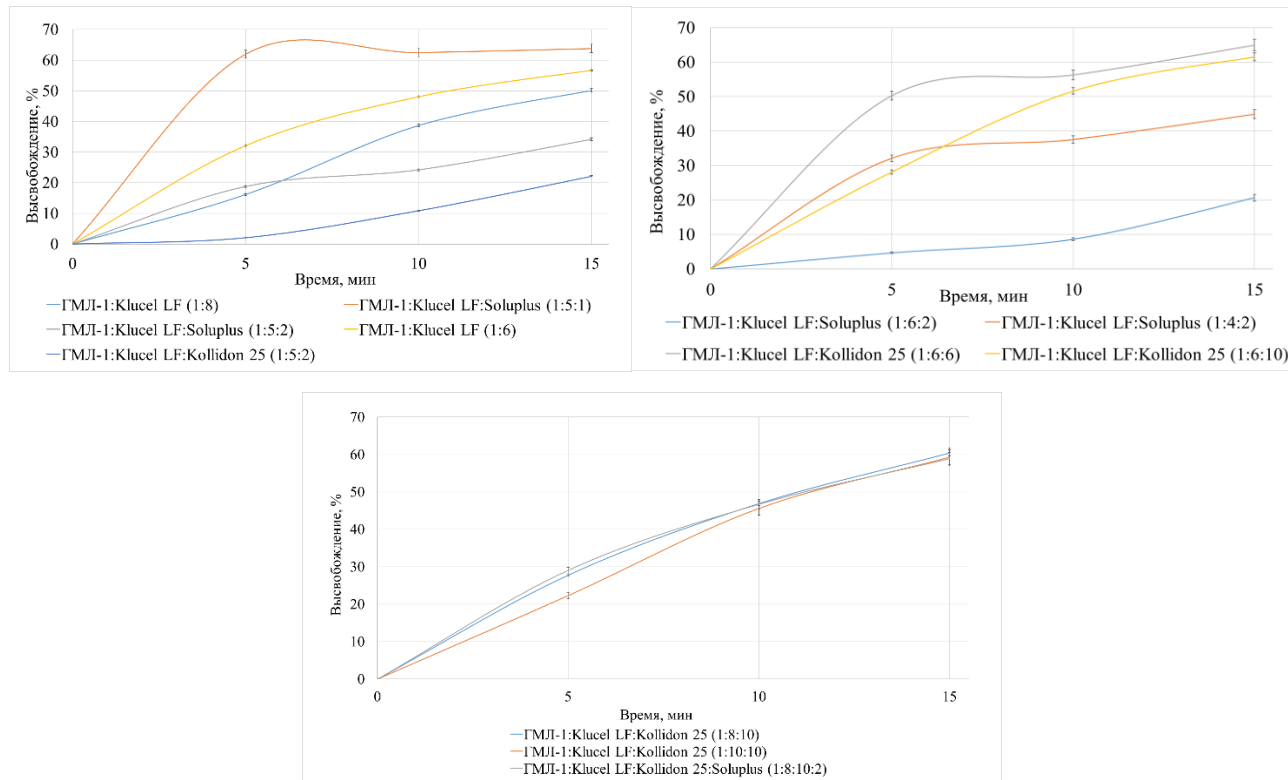


Рисунок 3.9 – Высвобождение АФС ГМЛ-1 из составов с полимерами в среде ВО за 15 минут

Таблица 3.4 – 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 ГМЛ-1:Klucel™ LF (1:3) — 65,9±2,6% за 15 минут.

Принимая во внимание низкую дозировку, данные по растворимости, фармацевтико-технологические и физико-химические свойства АФС принято решение о разработке состава таблеток ГМЛ-1 методом влажной грануляции спиртовым раствором связующего, который является эффективным способом улучшения биофармацевтических свойств АФС и способствует достижению соответствия показателя «Однородность массы дозированных лекарственных форм» требованиям фармакопей ЕАЭС. 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.

3.3. Разработка состава таблеток ГМЛ-1, 1 мг

Поскольку предложенная по результатам фармакологических исследований

доза ГМЛ-1 (1 мг) достаточно низкая, то влияние АФС ГМЛ-1 на технологические свойства таблеточной смеси будет незначительно. Поэтому в процессе разработки таблеток ГМЛ-1 руководствовались не только требованиями Фармакопеи ЕАЭС к технологическим параметрам таблеточных смесей и таблеток, но и результатами аналитических исследований показателя «Однородность массы дозированных лекарственных форм», удовлетворительные значения которого могут быть прямым подтверждением правильности выбора качественного и количественного состава рецептуры и технологии получения таблеток ГМЛ-1.

3.3.1. Выбор наполнителя

Классическая комбинация ВВ в таблетках включает в себя один или несколько наполнителей, связующее для образования гранул и увеличения прочности таблеток при одновременном уменьшении усилия давления прессования, дезинтегрант для ускорения процесса распадаемости таблетки, и вещество, способствующее скольжению гранул относительно друг друга и препятствующее налипанию таблеточной смеси в процессе прессования.

Подбор ВВ базировался на подходе, при котором конечный состав рецептуры определялся при поэтапном введении ВВ, относящихся к разным по функциональности группам, основываясь на промежуточных результатах изучения технологических параметров таблеточных смесей и модельных таблеток с целью корректировки промежуточных результатов исследования технологических характеристик.

Наполнитель выбирали из перечня ВВ, представленного в главе 2 «Материалы и методы».

Самой простой технологией получения таблеток с точки зрения осуществления является прямое прессование, и таким образом при выборе наполнителя для таблеток ГМЛ-1 в первую очередь проводились эксперименты с наполнителями, подходящими для данной технологии: МКЦ-102, DI-CAFOS® А 60, DI-CAFOS® А150, PROSOLV® SMCC-50, PROSOLV® 90.

Для этого предварительно измельчали АФС ГМЛ-1, а затем смешивали ее и наполнители при различных соотношениях с целью дальнейшего изучения показателей сыпучести и однородности дозирования. Однако, в процессе измельчения субстанции ГМЛ-1 наблюдалась агрегация частиц из-за возникновения электростатического взаимодействия между ними. Кроме того, из-за низкой дозы АФС не удавалось достигнуть равномерного распределения субстанции в наполнителе.

Таким образом, для разработки состава таблеток ГМЛ-1, использовалась одна из широко распространенных технологий для получения низкодозированных таблетированных ЛФ - влажное гранулирование, в которой в качестве увлажнителя применялся спиртовой раствор АФС ГМЛ-1 для ее равномерного распределения в таблеточной смеси. Кроме того, данная технология используется в качестве подхода к повышению растворимости плохорастворимых АФС.

С целью выбора оптимального наполнителя на первом этапе изучали влагопоглощающую способность МКЦ 101, лактозы моногидрата, дикальция фосфата и их смесей. Для этого отбирали одинаковые навески наполнителей и их смесей и увлажняли этанолом до необходимой консистенции (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Определение влагопоглощающей способности наполнителей

№	Наполнитель	Объем этилового спирта, г
1	МКЦ 101	4,5±0,1
2	Лактоза моногидрат	1,4±0,1
3	Дикальция фосфат	2,0±0,1

Конечную точку увлажнения определяли по следующей методике: к небольшому количеству таблеточной массы (0,5 – 1,0 г) прикладывали усилие до образования комка, который не должен рассыпаться при падении с высоты 15 – 20 см (недостаточное увлажнение).

Полученные увлажненные смеси пробивали через сито (диаметр отверстий $\varnothing 1,00 \pm 0,05$ мм), высушивали при температуре $45 \pm 0,5^\circ\text{C}$, калибровали, повторно пробивая высушенный гранулят через сито (диаметр отверстий $\varnothing 1,00 \pm 0,05$ мм), и

исследовали технологические характеристики полученных гранулированных масс. Затем прессовали таблетки при одинаковых условиях используя двояковыпуклые пуансоны $\varnothing 5,0 \pm 0,2$ мм, средней массой – $0,050 \pm 0,005$ г и изучали их технологические параметры (Таблица 3.6).

Экспериментально полученные результаты очень близки, однако имеют некоторые отличия, критичные для технологии влажной грануляции. Несмотря на то, что МКЦ 101 требует большего количества этанола для увлажнения, таблетки на основе нее обладают лучшей прочностью, по сравнению с лактозой. Это обусловлено тем фактом, что структурные особенности волокон МКЦ могут проявлять как свойства связующего при прессовании, так и свойства дезинтегранта при контакте со средой растворения.

Таблица 3.6 – Технологические характеристики гранулированных наполнителей и модельных таблеток на их основе

№	Таблеточная смесь				Модельные таблетки		
	Сыпучесть, с/100 г	Угол естественного откоса, °	КХ	КП, %	Устойч. табл. к раздавл., Н	Распадаемость, с	Истираемость, %
1	$20,83 \pm 0,42$	$47,0 \pm 0,2$	1,13	16,5	$8,9 \pm 1,5$	$8,1 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,2$
2	$23,81 \pm 0,55$	$44,0 \pm 0,1$	1,20	21,1	$5,5 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,3$
3	$20,00 \pm 0,39$	$40,0 \pm 0,1$	1,18	15,8	$15,1 \pm 1,0$	$11,8 \pm 0,9$	$0,2 \pm 0,3$

Представленные результаты позволяют сделать выбор в пользу МКЦ 101. В ходе испытания модельных таблеток на основе МКЦ 101 на истираемость получено высокое значение, поэтому принято решение о включении связывающего ВВ в состав рецептуры, которое позволило бы снизить показатель истираемости и уменьшить давление прессования [36].

3.3.2. Выбор связующего с применением дисперсионного анализа

По результатам, полученным в Разделе 3.2. установлено, что наибольшее

влияние на высвобождение АФС ГМЛ-1 в среду растворения оказывают полимеры KlucelTM LF (ГПЦ) и Kollidon[®] 25 (ПВП), которые относятся к группе связующих ВВ. Таким образом, данные полимеры выбраны для использования в ДА с целью выбора связующего.

Для выбора типа и количества связующего, на основании которого готовится раствор гранулирующей жидкости, проводили построение дисперсионного комплекса. Для этого выделили следующие технологические факторы, влияющие на качественные характеристики таблеточных смесей и модельных таблеток: А – тип связующего: a_1 – Kollidon[®] 25 (ПВП), a_2 – Klucel[®] LF (ГПЦ); В – концентрация связывающего раствора: b_1 – 8%, b_2 – 10%; С – количество связующего в таблетке: c_1 – 2%, c_2 – 4%, c_3 – 6%; незначительным изменением количества МКЦ 101 можно пренебречь. При выборе концентрации раствора связующего руководствовались результатами эксперимента по определению влагопоглощаемости наполнителей (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Модельные составы таблеток ГМЛ-1

№	ГМЛ-1, мг	МКЦ 101, мг	Kollidon [®] 25, мг	Klucel TM LF, мг	МС, мг	Концентрация раствора, %
			a_1	a_2		b
1	1	47,5	1	-	0,5	8
2	1	46,5	2	-	0,5	8
3	1	45,5	3	-	0,5	8
4	1	47,5	-	1	0,5	8
5	1	46,5	-	2	0,5	8
6	1	45,5	-	3	0,5	8
7	1	47,5	1	-	0,5	10
8	1	46,5	2	-	0,5	10
9	1	45,5	3	-	0,5	10
10	1	47,5	-	1	0,5	10
11	1	46,5	-	2	0,5	10
12	1	45,5	-	3	0,5	10

Модельные таблеточные смеси получали по следующей технологии: предварительно готовили раствор для увлажнения. Для этого отмеривали необходимое количество этилового спирта (96%), растворяли расчетное значение связующего и АФС ГМЛ-1, перемешивали до полного растворения. Приготовленным раствором увлажняли отмеренное количество МКЦ 101,

пробивали через сито (диаметр отверстий $\varnothing 1,00 \pm 0,01$ мм). Высушивали при температуре $45 \pm 0,5^\circ\text{C}$ до постоянной массы и повторно калибровали через сито (диаметр отверстий $\varnothing 1,00 \pm 0,01$ мм) и опудривали МС в качестве скользящего вещества.

Полученную таблеточную массу оценивали по показателям Y_1 – коэффициент прессуемости (%), Y_2 – коэффициент Хауснера, которую затем прессовали при давлении 60 МПа, $\varnothing 5,00 \pm 0,02$ мм. Усилие давления прессования выбирали с таким расчетом, чтобы показатель устойчивость модельных таблеток к раздавливанию составлял не менее 30 Н. Масса таблетки – $50,0 \pm 5,0$ мг.

Таблица 3.8 – Результаты исследования фармацевтико-технологических характеристик таблеточных смесей и таблеток

Номер модельной смеси	Модельные смеси		Модельные таблетки		
	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5
	КП	КХ	Устойчивость таблеток к раздавливанию	Истираемость	Распадаемость
1	2	3	4	5	6
1	15,8	1,19	$222,00 \pm 0,02$	$0,94 \pm 0,02$	$750,0 \pm 2,0$
2	14,0	1,17	$232,00 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,01$	$1048,0 \pm 2,0$
3	11,5	1,22	$259,00 \pm 0,05$	$0,28 \pm 0,01$	$1582,0 \pm 3,0$
4	20,7	1,27	$172,00 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,02$	$714,0 \pm 3,0$
5	19,3	1,21	$202,00 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,02$	$855,0 \pm 3,0$
6	16,8	1,19	$232,00 \pm 0,03$	$0,87 \pm 0,01$	$903,0 \pm 4,5$
7	17,51	1,20	$229,66 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,01$	$956,0 \pm 3,0$
8	16,29	1,17	$256,24 \pm 0,05$	$0,53 \pm 0,01$	$1134,0 \pm 4,0$
9	15,98	1,16	$290,88 \pm 0,05$	$0,44 \pm 0,01$	$1356,0 \pm 4,0$
10	19,91	1,27	$190,24 \pm 0,02$	$0,89 \pm 0,02$	$702,0 \pm 3,0$
11	18,13	1,25	$218,90 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,01$	$816,0 \pm 3,0$
12	16,89	1,19	$251,02 \pm 0,04$	$0,50 \pm 0,01$	$870,0 \pm 3,0$

Модельные таблетки оптимизировали по следующим показателям: Y_3 – устойчивость таблеток к раздавливанию (Н), Y_4 – истираемость таблеток (%); Y_5 – распадаемость таблеток (с). Результаты оценки показателей таблеток представлены в Таблице 3.8.

На основании вышеуказанных данных строится многофакторный дисперсионный комплекс (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Результаты ДА таблеточных смесей и таблеток

Объект	Показатель качества (размерность)	Источник дисперсии	Число степеней свободы	Общая сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	$F_{эксп}$	$F_{табл}$
1	2	3	4	5	6	7	8
Таблеточная смесь	КП	Фактор А	1	71,15	35,54	9,98	4,96
		Фактор В	1		3,64	0,54	4,96
		Фактор С	2		10,16	1,80	4,26
	КХ	Фактор А	1	0,0158	0,0061	6,23	4,96
		Фактор В	1		0,0000083	0,005	4,96
		Фактор С	2		0,00129	0,69	4,24
Таблетки	Устойчивость к раздавливанию (Н)	Фактор А	1	4756,76	2062,60	7,65	4,96
		Фактор В	1		15,1201	0,031	4,96
		Фактор С	2		1210,54	4,66	4,26
	Истираемость (%)	Фактор А	1	0,625	0,141	2,89	4,96
		Фактор В	1		0,074	1,33	4,96
		Фактор С	2		0,292	0,94	4,96
	Распадаемость (с)	Фактор А	1	380924,9	267904,1	23,70	4,96
		Фактор В	1		2,083	0,000055	4,96
		Фактор С	2		33929,1	0,975	19,00

Данные, полученные в ходе исследования, подвергали ДА. С помощью F критерия Фишера выявляли значимость показателей таблеточной массы и таблеток ($\alpha < 0,05$, $F_{эксп} > F_{табл}$).

При обработке расчетных значений КП, установлено, что наибольшее влияние оказывает тип связывающего ВВ, при этом предпочтительно применение Klucel™ LF (ГПЦ) (Рисунок 3.10, 3.11). Наименьшее влияние на показатель сыпучести оказывает концентрация раствора связующего.

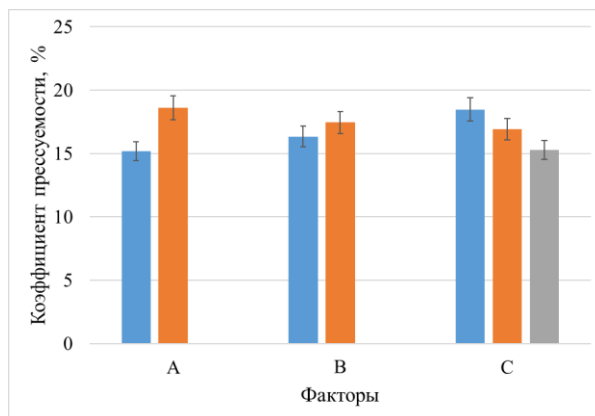


Рисунок 3.10 – Влияние факторов на показатель сыпучести модельных таблеточных смесей, выраженный через КП

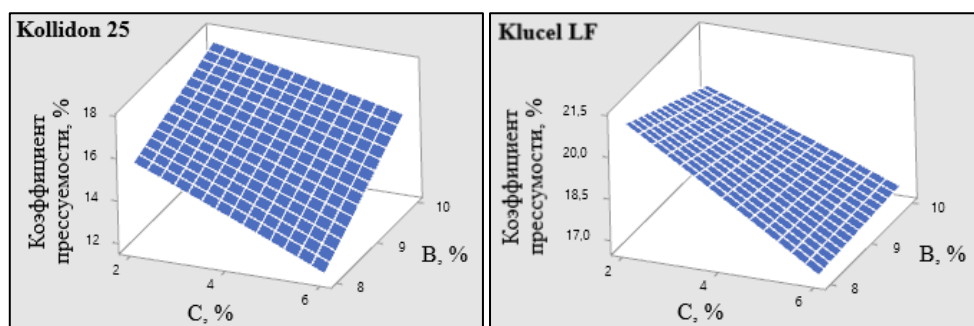


Рисунок 3.11 – Поверхностная диаграмма влияния факторов на КП

Обработка расчетных значений коэффициента КХ, характеризующего прессуемость, показала, что значимое влияние также оказывает тип связывающего. Замечено, что увеличение концентрации связывающего ВВ в растворе не оказывает значимого влияния на показатель прессуемости в то время, как увеличение количества, связывающего в составе, позволяло заметно снизить значение КХ. При этом видно, что использование Kollidon® 25 (ПВП) предпочтительнее по сравнению с Klucel™ LF (ГПЦ) (Рисунок 3.12, 3.13).

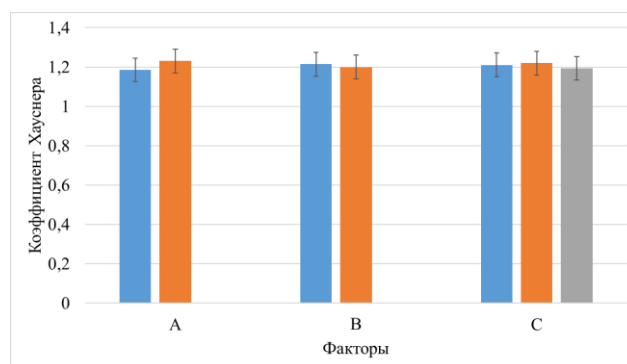


Рисунок 3.12 – Влияние факторов на показатель прессуемости модельных таблеточных смесей, выраженный через КХ

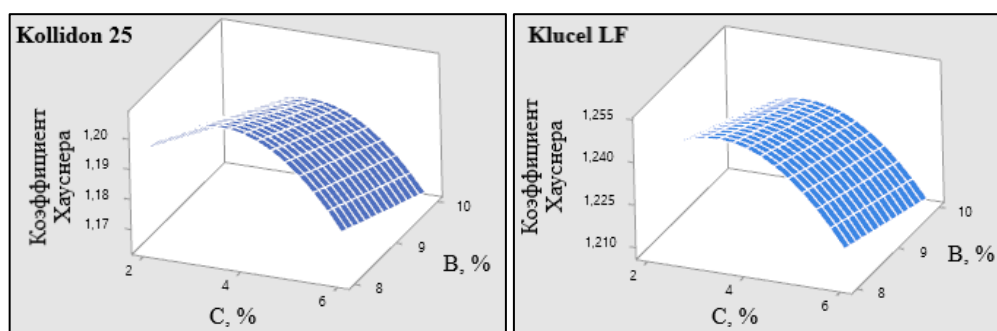


Рисунок 3.13 – Поверхностная диаграмма влияния факторов на КХ

При обработке данных устойчивости к раздавливанию модельных таблеток установлено значимое влияние двух факторов: типа и количества связующего в рецептуре. Диаграммы демонстрируют различие между степенью влияния разных концентраций раствора связующего, при этом Kollidon® 25 (ПВП) обеспечивает более высокую устойчивость к раздавливанию при более низких значениях показателей истираемости, однако значительно увеличивает время распадаемости, что нежелательно для таблеток ГМЛ-1 (Рисунок 3.14, 3.15)

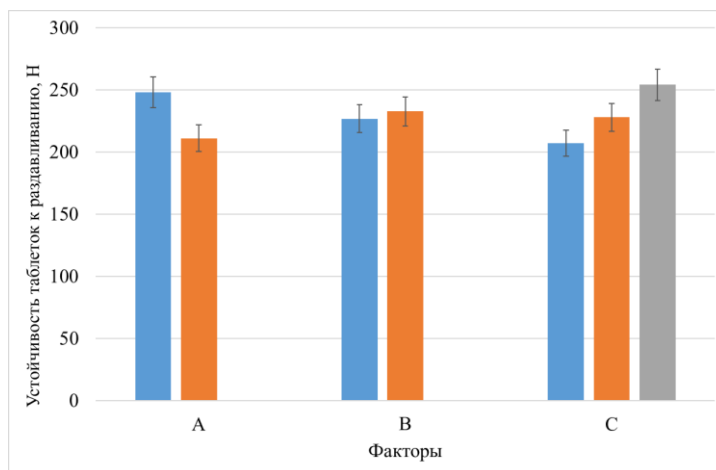


Рисунок 3.14 – Влияние факторов на показатель устойчивости к раздавливанию модельных таблеток

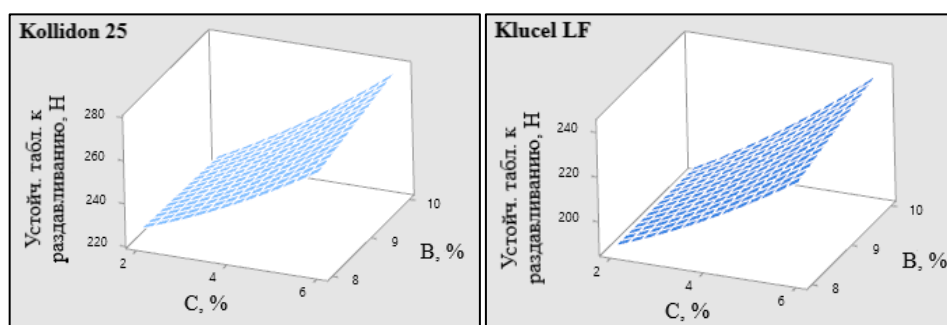


Рисунок 3.15 – Поверхностная диаграмма влияния факторов на показатель устойчивости к раздавливанию модельных таблеток

Анализ данных по истираемости модельных таблеток подтвердил значимость влияния выбора типа связующего. Kollidon® 25 (ПВП) демонстрирует большие значения истираемости, которые, однако, соответствуют норме, установленной Фармакопеей ЕАЭС издания (не более 1% по массе). Диаграммы демонстрируют, что увеличение значения истираемости происходит при использовании в качестве

связывающего ВВ Klucel™ LF и 8% раствора связующего ВВ (Рисунок 3.16, 3.17).

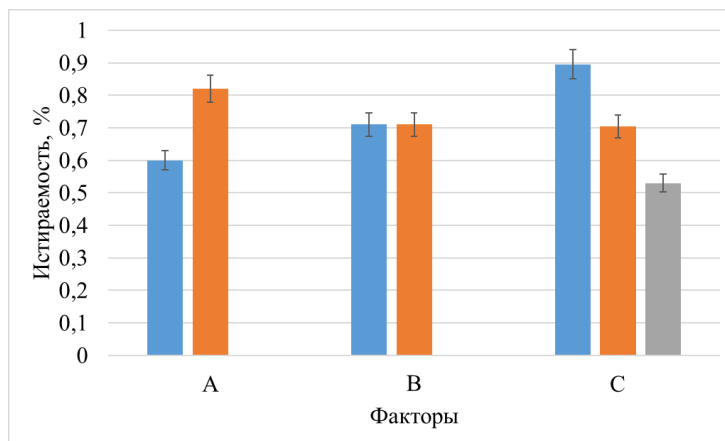


Рисунок 3.16 – Влияние факторов на показатель истираемости модельных таблеток

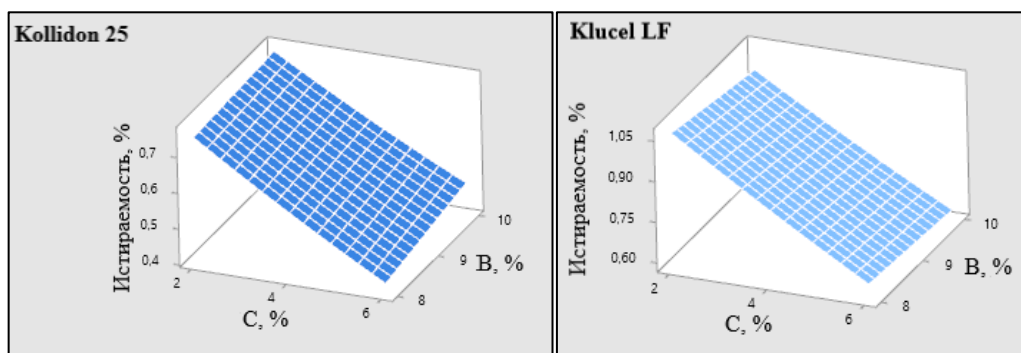


Рисунок 3.17 – Поверхностная диаграмма влияния факторов на истираемость модельных таблеток

Из полученных данных видно, что значительный вклад в увеличение времени распадаемости вносит Kollidon®25 и количество связывающего вещества в таблетке (Рисунок 3.18, 3.19).

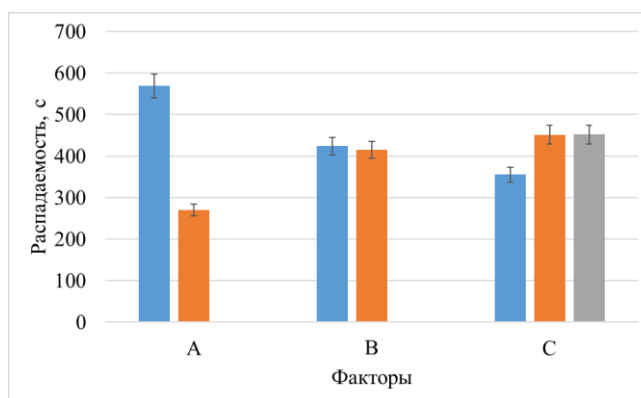


Рисунок 3.18 – Влияние факторов на показатель распадаемости модельных таблеток

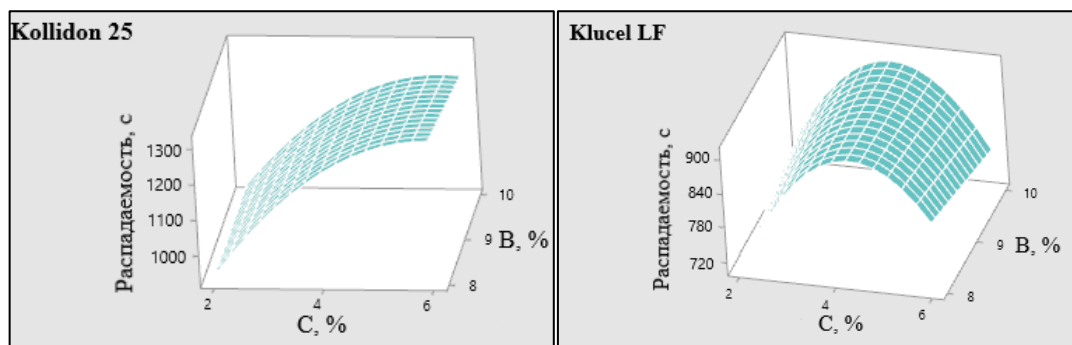


Рисунок 3.19 – Поверхностная диаграмма влияния факторов на распадаемость модельных таблеток

Таким образом из результатов ДА можно сделать вывод о том, что на качественные показатели модельных таблеточных смесей и таблеток большее влияние оказывает тип связующего. При этом концентрация раствора связующего не оказывает значимого влияния на все показатели, кроме истираемости, при этом предпочтительнее использовать 10% раствор. Увеличение содержания связующего ВВ предсказуемо отражается на исследуемых фармацевтико-технологических показателях модельных таблеток ГМЛ-1.

Поскольку наиболее критичным показателем для таблеток ГМЛ-1, содержащих гидрофобную АФС, является время распадаемости, а Kollidon® 25 оказывает более негативное влияние на данный параметр, то целесообразно использовать Klucel™ LF в качестве связывающего ВВ. Так как влияние концентраций раствора связующего для двух типов равноценное, при этом 10% раствор уменьшает показатель истираемости, решено выбрать 10% раствор Klucel™ LF на основе этанола [8, 30].

3.3.3. Выбор дезинтегранта и смазывающего с применением обобщенной функции желательности Харрингтона

Разработано и проанализировано восемнадцать составов смесей для таблетирования ГМЛ-1 (Таблица 3.10):

Задачами данного этапа исследования являлись обоснование выбора:

- типа дезинтегранта из кросповидона, НКК и НКГ;
- количества дезинтегранта: 1 мг; 2 мг; 3 мг;
- стадии добавления дезинтегранта в таблеточную смесь: в таблеточную смесь (вариант 1) или 50% в таблеточную смесь и 50% на стадии опудривания (вариант 2);
- выбор смазывающего ВВ из МС и НСФ.

Решение поставленных задач с применением математической обобщенной функции желательности Харрингтона помогает выбрать тип и оптимизировать количество дезинтегранта и смазывающего ВВ в рецептуре.

Ориентируясь на результаты теста распадаемости, полученные на предшествующем этапе оптимизации состава таблеток, предложены следующие вариации модельных составов с различными по механизму действия дезинтегрантами (Таблица 3.10):

Таблица 3.10 – 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	44,5	3,0	1,0	-	-	0,5	-
2	1,0	44,5	3,0	1,0	-	-	-	0,5
1*	1,0	44,5	3,0	1,0	-	-	0,5	-
2*	1,0	44,5	3,0	1,0	-	-	-	0,5
3	1,0	43,5	3,0	2,0	-	-	0,5	-
4	1,0	43,5	3,0	2,0	-	-	-	0,5
3*	1,0	43,5	3,0	2,0	-	-	0,5	-
4*	1,0	43,5	3,0	2,0	-	-	-	0,5
5	1,0	42,5	3,0	3,0	-	-	0,5	-
6	1,0	42,5	3,0	3,0	-	-	-	0,5
5*	1,0	42,5	3,0	3,0	-	-	0,5	-
6*	1,0	42,5	3,0	3,0	-	-	-	0,5
8	1,0	44,5	3,0	-	1,0	-	-	0,5
7*	1,0	44,5	3,0	-	1,0	-	0,5	-
8*	1,0	44,5	3,0	-	1,0	-	-	0,5
9	1,0	43,5	3,0	-	2,0	-	0,5	-
10	1,0	43,5	3,0	-	2,0	-	-	0,5
9*	1,0	43,5	3,0	-	2,0	-	0,5	-
10*	1,0	43,5	3,0	-	2,0	-	-	0,5
11	1,0	42,5	3,0	-	3,0	-	0,5	-
12	1,0	42,5	3,0	-	3,0	-	-	0,5
11*	1,0	42,5	3,0	-	3,0	-	0,5	-
12*	1,0	42,5	3,0	-	3,0	-	-	0,5

№	ГМЛ-1	МКЦ-101	ГПЦ	Дезинтегранты			Смазывающие ВВ	
				Кросповидон	NaKK	NaKG	МС	НСФ
13	1,0	44,5	3,0	-	-	1,0	0,5	-
14	1,0	44,5	3,0	-	-	1,0	-	0,5
13*	1,0	44,5	3,0	-	-	1,0	0,5	-
14*	1,0	44,5	3,0	-	-	1,0	-	0,5
15	1,0	43,5	3,0	-	-	2,0	0,5	-
16	1,0	43,5	3,0	-	-	2,0	-	0,5
15*	1,0	43,5	3,0	-	-	2,0	0,5	-
16*	1,0	43,5	3,0	-	-	2,0	-	0,5
17	1,0	42,5	3,0	-	-	3,0	0,5	-
18	1,0	42,5	3,0	-	-	3,0	-	0,5
17*	1,0	42,5	3,0	-	-	3,0	0,5	-
18*	1,0	42,5	3,0	-	-	3,0	-	0,5

* Примечание - добавление дезинтегранта в таблеточную массу на стадии опудривания

Модельные таблеточные смеси получали по следующей технологии: предварительно готовили 10% спиртовой раствор Klucel™ LF (ГПЦ). Для этого отмеривали необходимое количество спирта этилового 96%, растворяли расчетное количество связующего, перемешивали до полного растворения, а затем в полученный раствор добавляли предварительно просеянную точную навеску АФС ГМЛ-1. Приготовленным раствором увлажняли отмеренное количество МКЦ 101 и соответствующей номеру рецептуры дезинтегрант, пробивали через сито (диаметр отверстий $\varnothing 1,00 \pm 0,01$ мм). Высушивали при температуре $45 \pm 0,5^\circ\text{C}$ до постоянной массы и повторно калибровали через сито (диаметр отверстий $\varnothing 1,00 \pm 0,01$ мм). Полученный гранулят опудривали просеянным МС или НСФ в качестве ВВ, предотвращающего налипание таблеточной смеси на рабочую часть таблеточного пресса.

Полученную таблеточную смесь исследовали по показателю «Потеря в массе при высушивании», затем прессовали при давлении 60 МПа, $\varnothing 5,00 \pm 0,02$ мм. Усилие давления прессования выбирали с таким расчетом, чтобы показатель устойчивость модельных таблеток к раздавливанию составлял не менее 30Н. Масса таблетки – $50,0 \pm 5,0$ мг. Каждый модельный состав выполнялся в двух вариантах, отличающихся стадией добавления дезинтегранта к таблеточной смеси: в таблеточную массу до увлажнения и на стадии опудривания.

Таблица 3.11 – Результаты исследования технологических характеристик модельных таблеточных смесей и таблеток

№ состава	Модельные смеси	Модельные таблетки			Желательность Харрингтона (D)
	Потеря в массе при высушивании (%)	Устойчивость таблеток к раздавливанию, Н	Распадаемость, с	Растворение, %	
1	1,30±0,02	211,20±0,03	768,0±0,3	78,8±1,0	0,8781
2	1,00±0,01	157,40±0,02	744,0±0,2	79,3±0,5	0,8457
1*	0,80±0,01	95,80±0,02	831,0±0,2	77,6±0,6	0,7395
2*	1,10±0,02	91,40±0,03	727,0±0,1	78,9±0,4	0,8213
3	0,90±0,04	119,30±0,05	712,0±0,4	80,1±0,5	0,9427
4	1,60±0,02	129,70±0,04	690,0±0,2	77,8±0,3	0,8876
3*	1,50±0,03	148,30±0,04	696,0±0,1	81,7±0,3	0,8912
4*	1,40±0,03	130,40±0,02	689,0±0,1	77,6±0,8	0,8211
5	1,30±0,02	115,40±0,03	770,0±0,1	73,1±1,0	0,7998
6	1,10±0,01	106,10±0,06	765,0±0,2	75,3±0,5	0,8624
5*	1,60±0,02	135,90±0,02	857,0±0,5	80,2±0,4	0,8351
6*	1,80±0,01	118,70±0,03	859,0±0,2	75,1±0,2	0,7688
7	1,00±0,01	117,30±0,03	749,0±0,5	74,6±0,3	0,7534
8	0,90±0,01	114,60±0,01	743,0±0,4	73,1±0,2	0,7851
7*	1,10±0,02	106,20±0,02	739,0±0,6	70,4±0,1	0,8122
8*	0,90±0,02	107,90±0,02	738,0±0,5	79,6±0,4	0,8273
9	0,90±0,07	105,90±0,03	751,0±0,6	71,5±0,2	0,8026
10	1,00±0,03	104,40±0,03	749,0±0,3	71,3±0,3	0,7987
9*	1,00±0,05	93,10±0,04	730,0±0,5	72,7±0,4	0,8457
10*	0,80±0,01	90,00±0,03	724,0±0,4	72,8±0,5	0,8072
11	1,10±0,03	119,80±0,03	810,0±0,2	77,2±0,2	0,8723
12	1,00±0,02	122,50±0,04	813,0±0,2	79,4±0,3	0,7712
11*	1,30±0,04	98,90±0,02	801,0±0,1	77,6±0,6	0,8318
12*	1,40±0,05	115,50±0,03	800,0±0,2	78,1±0,5	0,8042
13	1,90±0,02	127,70±0,04	778,0±0,5	81,4±0,3	0,7145
14	2,20±0,03	115,60±0,03	867,0±0,2	75,2±0,2	0,6374
13*	2,50±0,04	100,50±0,05	860,0±0,6	76,4±0,3	0,7249
14*	2,40±0,04	99,70±0,02	855,0±0,5	73,2±0,6	0,7931
15	2,30±0,02	101,90±0,03	851,0±0,4	71,5±0,3	0,6782
16	2,50±0,03	101,10±0,04	849,0±0,4	71,3±0,3	0,6340
15*	2,80±0,05	129,40±0,06	833,0±0,2	70,7±0,5	0,6248
16*	2,70±0,06	108,90±0,08	832,0±0,6	70,9±0,6	0,6495
17	2,10±0,03	115,20±0,05	812,0±0,6	69,7±0,4	0,7093
18	2,00±0,03	108,10±0,02	824,0±0,5	69,5±0,4	0,6598
17*	2,60±0,04	119,40±0,03	815,0±1,0	68,3±0,3	0,6883
18*	2,90±0,04	125,50±0,04	814,0±0,9	67,8±0,4	0,7120

Примечание: Курсивом выделены составы, не соответствующие требованиям Фармакопеи ЕАЭС.

Модельные таблетки оценивали по показателям: время распадаемости (ς), устойчивость таблеток к раздавливанию (Н), испытание «Растворение» (%).

Результаты, полученные в ходе исследования и представленные в Таблице 3.11 показали, что наибольшим значением показателя желательности Харрингтона обладает состав под номером 3, а наименьшим – под номером 15* (Таблица 3.12).

Полученные данные могут быть визуализированы в виде графических иллюстраций, представленных на Рисунке 3.20.

Так, для составов, содержащих кросповидон, можно отметить значительное различие в показателе времени распадаемости, но небольшую разницу в высвобождении ГМЛ-1 по результатам теста «Растворение», что делает нецелесообразным выделение дополнительной технологической стадии опудривания гранулята дезинтегрантом.

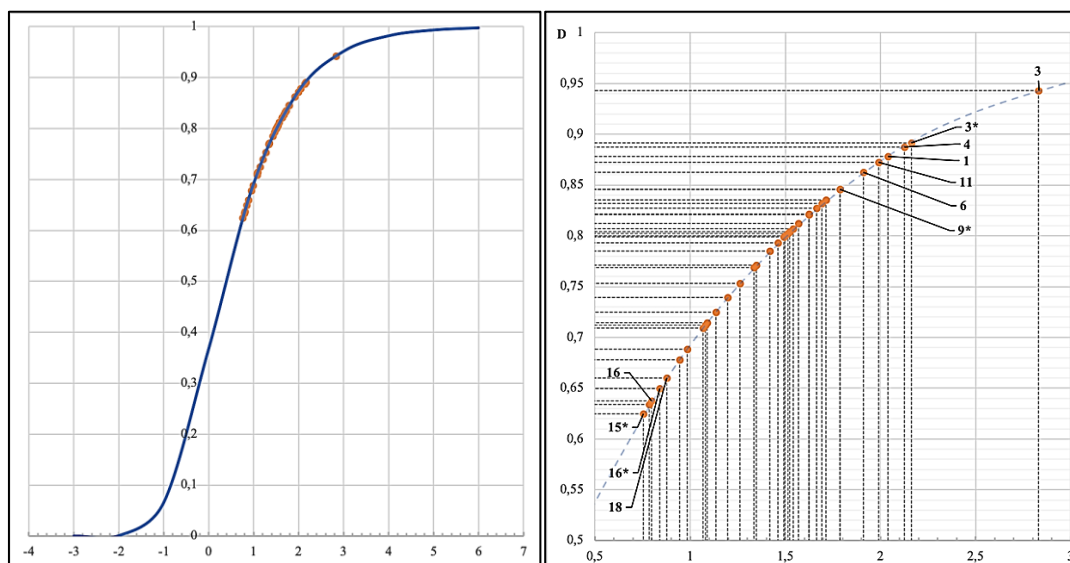


Рисунок 3.20 – Графическая интерпретация значений желательности Харрингтона для модельных составов: А – Общий вид расположения расчетных значений желательности D на графике функции; В – Рабочий участок функции желательности Харрингтона

Технологическая стадия добавления дезинтегранта играет неоднозначную роль для разных модельных составов. В случае с НКГ добавление дезинтегранта на стадии опудривания, конкретно в количестве 3 мг, заметно ухудшает результаты

теста «Растворение», что может объясняться процессом набухания и создания слоя, замедляющего диффузию ГМЛ-1 с поверхности.

Таблица 3.12 – Результаты применения математической обобщенной функции желательности Харрингтона

Желательность (D)	Числовая система предпочтений	№ модельных составов
Очень хорошо	0,80 <d< 1,00	9, 9*, 10*, 11*, 11, 12*, 7, 8*, 7*, 5*, 6, 4, 4*, 3*, 2, 2*, 1, 3
Хорошо	0,63 <d< 0,80	15, 14, 14*, 15, 16, 16*, 17, 17*, 18, 18*, 13, 13*, 12, 10, 8, 7, 6*, 5, 6*, 1*
Удовлетворительно	0,37 <d< 0,63	15*
Плохо	0,20 <d< 0,37	–
Очень плохо	0,00 <d< 0,20	–

Также для составов с НГК, частично добавляемом на стадии опудривания, наблюдаются особенно большие значения потери в массе при высушивании, что можно объяснить более выраженной гигроскопичностью частиц НГК по сравнению с кросповидоном и НКК. Модельные таблетки, содержащие в составе НКК, демонстрируют недостаточное высвобождение ГМЛ-1 и большие значения времени распадаемости по сравнению с таблетками, содержащими кросповидон, что может быть объяснено преобладающим капиллярным механизмом дезинтегрирующего действия НКГ, которого недостаточно для такого наполнителя, как МКЦ-101 [35].

Таблица 3.13 – Состав таблеток ГМЛ-1, 1 мг

Состав (Серия 460)	Количество, г
ГМЛ-1	0,0010
МКЦ 101	0,0435
ГПЦ	0,0030
Кросповидон	0,0020
Магния стеарат	0,0005
Масса таблетки	0,0500

Таким образом, модельный состав таблеток ГМЛ-1, 1 мг представлен в Таблице 3.13.

3.4. Испытание «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» для таблеток ГМЛ-1, 1 мг

Тест «Растворение» для таблеток ГМЛ-1, 1 мг разработанного состава проводили согласно методике, описанной в Главе 2 «Материалы и методы».

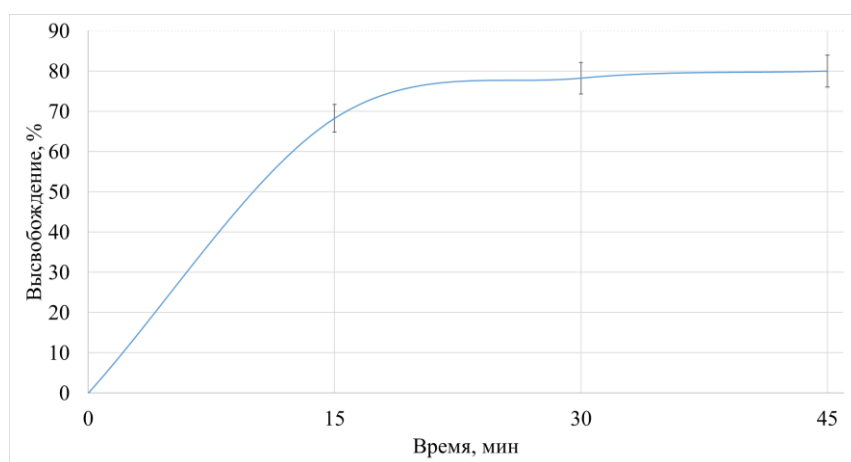


Рисунок 3.21 – Профиль высвобождения ГМЛ-1 из модельных таблеток ГМЛ-1, 1 мг, полученных методом влажного гранулирования 10% спиртовым раствором ГПЦ

По итогам испытания «Растворение» в среду 3% натрия лаурилсульфата за 45 минут переходит $80,0 \pm 0,5\%$ АФС ГМЛ-1 (Рисунок 3.21).

3.5. Изучение влияния молекулярной массы ГПЦ на кинетику высвобождения АФС ГМЛ-1 из модельных таблеток

С целью исследования влияния молекулярной массы ГПЦ на кинетику высвобождения АФС ГМЛ-1 в среду 3% раствора натрия лаурилсульфата наработали таблетки ГМЛ-1 четырех серий разработанного состава с разными типами ГПЦ: Klucel™ EF (М.м. = 80000), Klucel™ LF (М.м. = 95000), Klucel™ JF (М.м. = 140000), Klucel™ GF (М.м. = 370000) После чего для полученных таблеток

ГМЛ-1 провели тест «Растворение», результаты которого продемонстрированы на Рисунке 3.22.

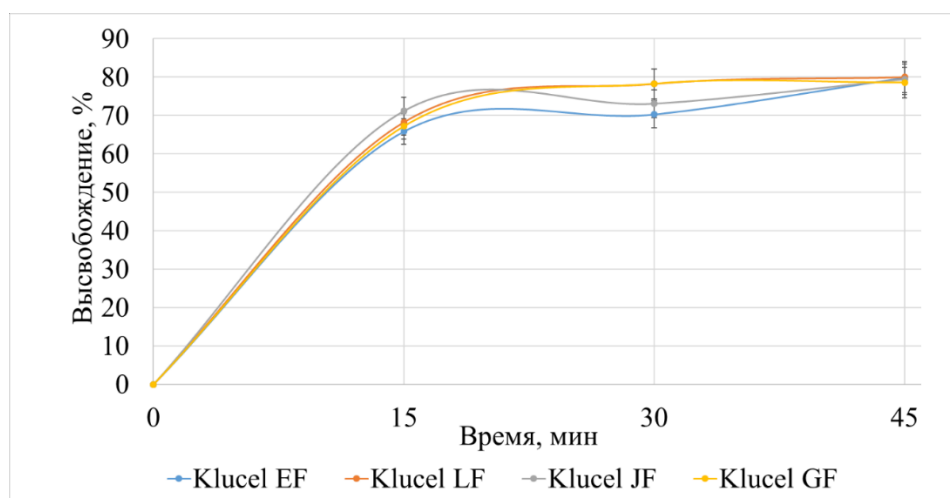


Рисунок 3.22 – Кинетика высвобождения АФС из таблеток ГМЛ-1 с разными типами ГПЦ

Из графической иллюстрации результатов теста «Растворение» видно, что высвобождение АФС ГМЛ-1 из таблеток всех серий соответствует требованиям Фармакопеи ЕАЭС. Кроме того, наиболее высокий показатель в данном исследовании показали таблетки, в состав которых входил Klucel™ LF ($80,0 \pm 0,5\%$ за 45 мин). На основании представленных данных можно сделать вывод, что вариабельность молекулярной массы полимера ГПЦ в диапазоне (80000 – 370000) не оказывает существенного влияния на высвобождение АФС ГМЛ-1 из таблеток в среду растворения 3% натрия лаурилсульфата.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3

Изучены физико-химические и фармацевтико-технологические свойства АФС ГМЛ-1. Установлено, что АФС ГМЛ-1 представляет из себя кристаллы в виде объемных палочек и множества их осколков, налипающих на поверхность крупных частиц за счет электростатических сил, что обуславливает низкую степень сыпучести ($KП=41\%$; $KХ=1,69$) АФС ГМЛ-1; получено интегральное

распределение частиц ГМЛ-1 по размеру: распределение неоднородно (от 5 до 500 мкм) с преобладанием фракции размером $209,06 \pm 2,84$ мкм. Определено, что соединение ГМЛ-1 склонно к деструкции при воздействии света.

В качестве подхода к повышению растворимости АФС ГМЛ-1 получали полупродукт ГМЛ-1 с полимерами и изучали высвобождение АФС в среду ВО. Установлено, что самой эффективной комбинацией является ГМЛ-1: KlucelTMLF (1:3) — $65,88 \pm 2,63\%$ за 15 минут.

Проведено обоснование выбора ВВ для получения модельных таблеток ГМЛ-1, 1 мг технологией влажной грануляции спиртовым раствором связующего. При помощи ДА определено, что оптимальным связующим является ГПЦ (10% спиртовой раствор). Конечный состав установлен с применением обобщенной функции желательности Харрингтона – в качестве наиболее эффективного дезинтегранта выбран кросповидон, а в качестве смазывающего вещества – магния стеарат. Конечный 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.

Изучены фармацевтико-технологические характеристики полученных модельных таблеток: устойчивость к раздавливанию – $119,30 \pm 0,05$ Н; распадаемость – $712,0 \pm 0,4$ с; растворение – $80,0 \pm 0,5\%$.

Исследовано влияние молекулярной массы ГПЦ в диапазоне (80000 – 370000) на кинетику высвобождения АФС ГМЛ-1 из таблеток в среду 3% натрия лаурилсульфата. Установлено, что вариабельность молекулярной массы ГПЦ не оказывает существенного влияния на высвобождение АФС ГМЛ-1 из таблеток в среду растворения 3% натрия лаурилсульфата.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ГМЛ-1

Разработанная технология влажного гранулирования 10% спиртовым раствором ГПЦ обеспечивает соответствие фармацевтико-технологических характеристик полученных модельных таблеток ГМЛ-1 требованиям ФЕАЭС. Тем не менее, данные таблетки обладают высоким значением распадаемости – $712,0 \pm 0,4$ с, при этом показатель высвобождения АФС ГМЛ-1 из таблеток в среду растворения находится на нижней границе требований для объединенного образца ($80,0 \pm 0,5\%$ за 45 мин). Согласно данным, описанным в литературе, применение спирта или спиртового раствора связующего в технологии влажного гранулирования может приводить к замедлению распадаемости таблеток и затруднению высвобождения АФС из них [47, 49]. Исходя из этого, важной задачей исследования является оптимизация технологии таблеток ГМЛ-1 путем снижения количества этилового спирта в составе гранулирующей жидкости, используемой на этапе влажной грануляции с сохранением высокого уровня высвобождения АФС в среду растворения.

4.1. Оптимизация технологии влажного гранулирования для получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг

Для решения задачи оптимизации воспроизведены различные варианты технологии таблеток ГМЛ-1, 1 мг, методом влажной грануляции (Таблица 4.1.). Особенностью предложенных технологий является введение ГМЛ-1 в состав смеси после предварительной микронизации, которая используется в фармацевтической технологии в качестве подхода к повышению растворимости, до стадии увлажнения.

Кроме того, осуществлялась наработка таблеток ГМЛ-1 разработанного состава технологией сухой грануляции брикетированием. Однако, результаты по показателям «Распадаемость» и «Однородность дозирования» для таблеток ГМЛ-1 полученные данным способом не соответствовали требованиям ФЕАЭС.

Таблица 4.1 – Технологии таблеток ГМЛ-1, 1 мг

1	2	3	4	5	6	7
1. Микронизация АФС ГМЛ-1						
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 1, увлажняют раствором связующего.		Полученная на этапе 1 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, 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 и прессуют таблетки						

После наработки таблеточных смесей и модельных таблеток ГМЛ-1 по технологиям 1-7 проводились исследования фармацевтико-технологических характеристик (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Фармацевтико-технологические свойства таблеточных смесей и таблеток ГМЛ-1, 1мг

№	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

Из Таблицы 4.2 видно, что фармацевтико-технологические свойства всех серий соответствовали необходимым требованиям, описанным в Фармакопее ЕАЭС.

На следующем этапе исследования для таблеток, полученных способами 1-7, проводился тест «Растворение» (Рисунок 4.1), для определения технологии, способствующей наиболее высокому уровню высвобождения АФС ГМЛ-1 из таблеток в среду растворения 3% натрия лаурилсульфата.

По результатам теста «Растворение» можно сделать вывод, что таблетки ГМЛ-1, полученные по технологиям 3 и 5, не соответствовали требованиям Фармакопеи ЕАЭС. Таким образом, данные технологии являются не подходящими для получения таблеток ГМЛ-1.

Самое высокое высвобождение АФС 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.

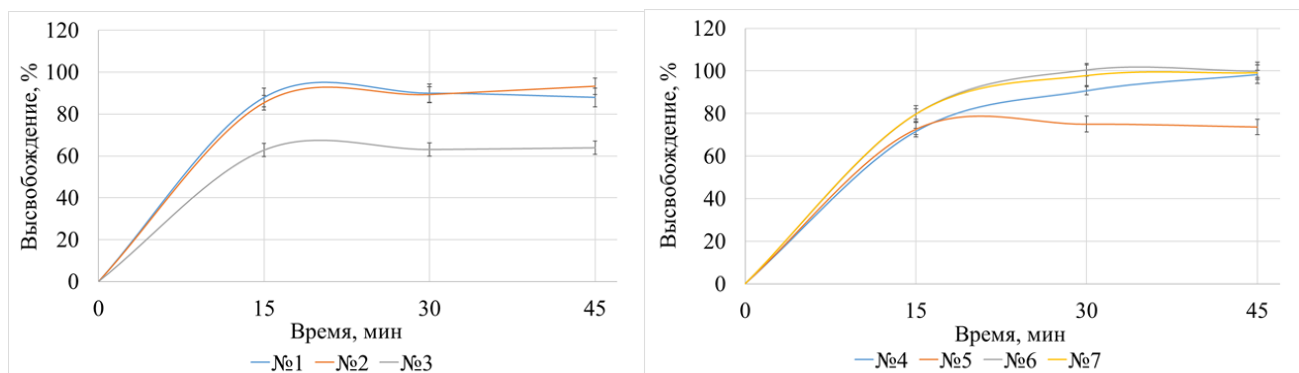


Рисунок 4.1 – Высвобождение АФС из таблеток ГМЛ-1

В ходе проведенного исследования определена оптимальная технология влажной грануляции для получения модельных 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 кросповидон;
4. Полученную на этапе 1 смесь добавляют к смеси, полученной на этапе 2;
5. Полученную смесь увлажняют ВО q.s.;
6. Влажную массу пробивают через сито 1,0 мм и помещают в сушильный шкаф, предварительно разогретый до $45 \pm 5^\circ\text{C}$, до показателя остаточной влажности соответствующего требованиям Фармакопеи ЕАЭС;
7. После сушки таблеточной массы производят сухую калибровку через сито 1,0 мм и прессуют таблетки [17].

4.2. Оптимизация режима прессования таблеточной смеси и изучение гранулометрического состава

Проведено подробное исследование гранулометрического состава гранулированной таблеточной смеси разработанного состава таблеток ГМЛ-1 с целью понимания взаимосвязи отдельных параметров, напрямую влияющих на

технологические параметры гранулята.

Отвешивали компоненты состава в рассчитанных количествах. АФС ГМЛ-1, МКЦ-101, KlucelTM LF, кросповидон и МС предварительно просеивали через сито с диаметром отверстий Ø0,315 мм. Гранулят получали по предпочтительной технологии описанной Разделе 4.1. Изучали технологические параметры гранулированной таблеточной смеси (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Технологические параметры полученной таблеточной смеси (ТС) в сравнении с АФС ГМЛ-1

Характеристика	АФС ГМЛ-1	ТС ГМЛ-1
Сыпучесть, с/100 г	1666,67±417,67	8,67±1,35
Угол естественного откоса, °	55,00±0,58	35,50±1,45
Насыпная плотность, г/см ³ - без уплотнения - после уплотнения	0,309±0,004 0,524±0,007	0,259±0,010 0,312±0,008
Потеря в массе при высушивании, %	0,13±0,05	2,01±0,15
Коэффициент прессуемости, %	41,00	19,40
Коэффициент Хауснера	1,69	1,23

Навеску гранулированной таблеточной смеси исследовали методом дифракционного анализа. В Таблице 4.4 представлены обобщенные данные по распределению частиц по размеру исходя из результатов трех последовательных измерений гранулированной таблеточной смеси.

Таблица 4.4 – Усредненное распределение частиц по размеру гранулированной таблеточной смеси

$x_{10,3}$	= 196.11 ± 2.64 мкм [1.35 %]	$x_{50,3}$	= 658.43 ± 13.07 мкм [1.98 %]	$x_{90,3}$	= 1124.23 ± 35.07 мкм [3.12 %]
$x_{16,3}$	= 262.53 ± 3.54 мкм [1.35 %]	$x_{84,3}$	= 1030.95 ± 35.83 мкм [3.48 %]	$x_{99,3}$	= 1407.42 ± 29.17 мкм [2.07 %]
SMD	= 407.73 ± 5.01 мкм [1.23 %]	VMD	= 659.25 ± 16.03 мкм [2.43 %]	Span	= 1.41 ± 0.03

На Рисунке 4.2 проиллюстрировано распределение части по размеру

гранулированной таблеточной смеси.

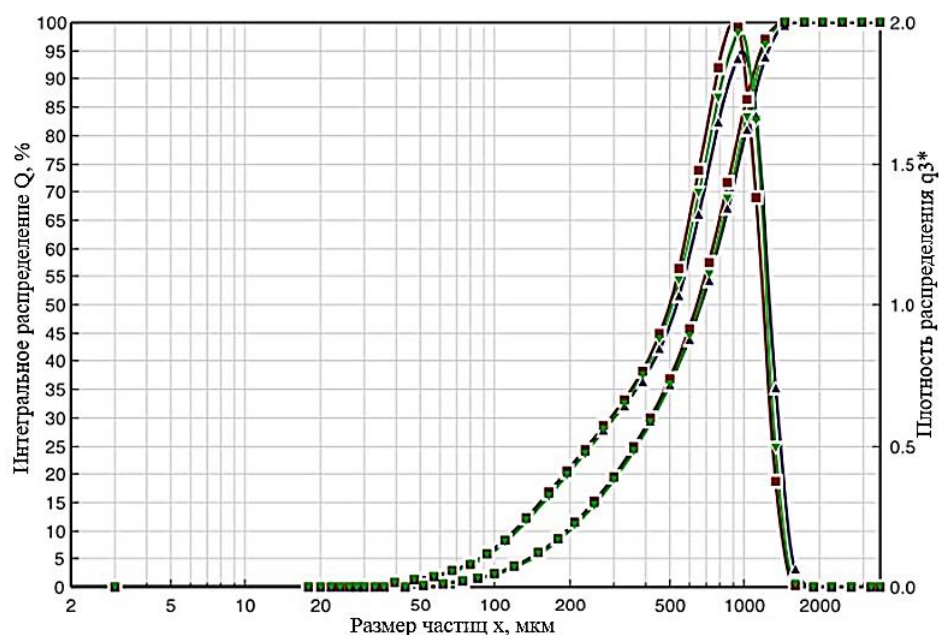


Рисунок 4.2 – Результаты изучения распределения частиц по размеру гранулированной таблеточной смеси методом лазерной дифракции

Таблица 4.5 – Характеристические значения (s_{10} , s_{50} и s_{90}) интегральных распределений факторов форм

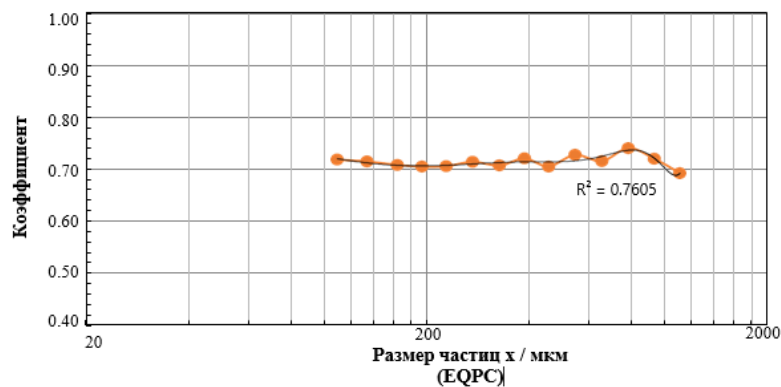
Фактор формы	s_{10}	s_{50}	s_{90}
Соотношение сторон	0,58	0,72	0,85
Сферичность	0,58	0,66	0,79

Примечание: s_Q - значение коэффициента геометрической формы для которой Q% всех частиц имеют значение меньше или равное представленному значению

Диаграммы распределений факторов формы – соотношение сторон и сферичность (по размеру частиц и интегральные) – дают представление о распределении формы частиц образца гранулированной таблеточной смеси (Таблица 4.5).

Графическая визуализация позволяет утверждать, что частицы гранулированной таблеточной смеси имеют высокие значения соотношения сторон (Рисунок 4.3 Б), что говорит о компактности частиц. Соотношение сторон гранул практически не зависит от их размера (Рисунок 4.3 А).

А.



Б.

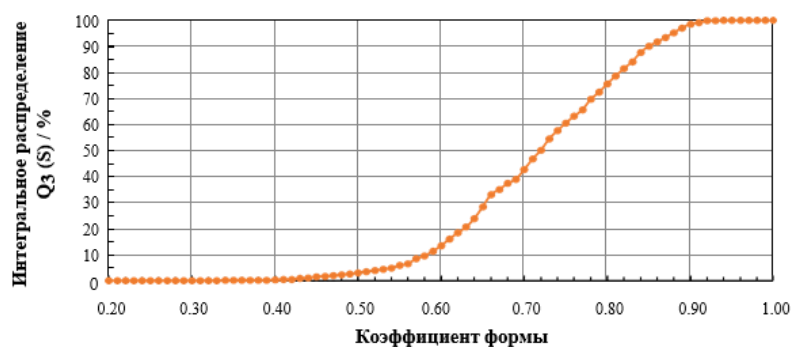


Рисунок 4.3 – Кривые зависимости коэффициентов формы от размера частиц гранулированной таблеточной смеси (А) и интегрального распределения частиц по размеру (Б)

Установлена зависимость между показателем сферичности и размером гранул (Рисунок 4.4, 4.5):

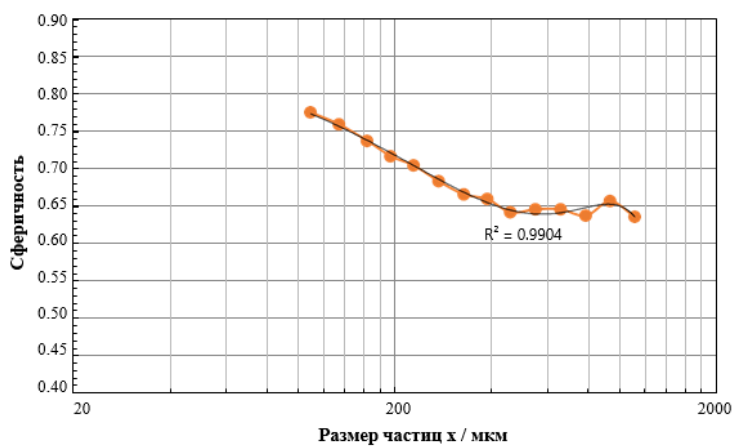


Рисунок 4.4 – Зависимость между показателем сферичности и размером гранул таблеточной смеси

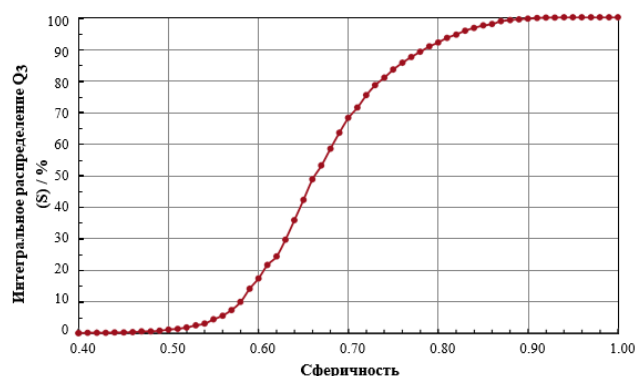


Рисунок 4.5 – Интегральное распределение показателя сферичности гранул
таблеточной смеси

Галерея произвольно выбранных частиц позволяет сделать вывод о высокой сферичности частиц (сферичность $>0,5$), объясняющей высокие показатели степени сыпучести модельной гранулированной таблеточной смеси выбранного состава (Рисунок 4.6).

















 EQPC 395,686 мкм Сферичность 0,665 Соотношение сторон 0,566	 EQPC 181,516 мкм Сферичность 0,795 Соотношение сторон 0,732	 EQPC 223,346 мкм Сферичность 0,734 Соотношение сторон 0,730	 EQPC 722,368 мкм Сферичность 0,650 Соотношение сторон 0,869
 EQPC 501,694 мкм Сферичность 0,648 Соотношение сторон 0,699	 EQPC 575,899 мкм Сферичность 0,596 Соотношение сторон 0,751	 EQPC 782,501 мкм Сферичность 0,584 Соотношение сторон 0,734	 EQPC 268,365 мкм Сферичность 0,750 Соотношение сторон 0,711
 EQPC 204,670 мкм Сферичность 0,665 Соотношение сторон 0,782	 EQPC 169,245 мкм Сферичность 0,676 Соотношение сторон 0,686	 EQPC 191,007 мкм Сферичность 0,753 Соотношение сторон 0,678	 EQPC 180,028 мкм Сферичность 0,773 Соотношение сторон 0,698
 EQPC 361,122 мкм Сферичность 0,701 Соотношение сторон 0,752	 EQPC 174,830 мкм Сферичность 0,840 Соотношение сторон 0,630	 EQPC 252,222 мкм Сферичность 0,834 Соотношение сторон 0,764	 EQPC 410,465 мкм Сферичность 0,681 Соотношение сторон 0,626

Рисунок 4.6 – Данные динамического анализа изображения для гранул ГМЛ-1,
полученные на анализаторе QICPIC

Таким образом, результаты изучения гранулометрического состава позволяют предположить, что разработанная таблеточная смесь обладает хорошей прессуемостью и пригодна для дальнейшего прессования.

4.3. Исследование процесса таблетирования с применением метода построения диаграмм SeDeM

С целью подтверждения пригодности разработанной таблеточной смеси для последующего прессования принято решение о построении диаграммы SeDeM как для разработанной гранулированной таблеточной смеси, так и для АФС ГМЛ-1.

По данным Таблицы 4.6 построены диаграммы для АФС ГМЛ-1 и гранулированной таблеточной смеси (Рисунок 4.7 А, Б), на которых отчетливо видно, как происходит значительное увеличение площади диаграммы для гранулированной таблеточной смеси.

Таблица 4.6 – Данные для построения диаграмм SeDeM

Параметр	Отношение фактора к v	Уравнение	Значение (v)		Радиус (r)	
			АФС	ТС*	АФС	ТС
Насыпная плотность без уплотнения (D_a)	$10v$	$D_a = P/V_a$	0,309	0,259	3,09	2,59
Насыпная плотность с уплотнением (D_c)	$10v$	$D_c = P/V_c$	0,524	0,312	5,24	3,12
Пористость (I_c)	$10v/1,2$	$I_c = D_c - D_a/D_c * D_a$	1,32	0,65	1,0	5,42
Коэффициент прессуемости (IC)	$v/5$	$IC = (D_c - D_a/D_c)$	41,00	19,4	1,8	3,88
Прессуемость (I_{cd})	$v/20$	экспериментально	15,00	160,00	0,75	8,0
Коэффициент Хауснера (IH)	$(30-10v)/2$	$IH = D_c/D_a$	1,69	1,23	3,45	8,85
Угол естественного откоса (α)	$10-(v/5)$	$\alpha = \tan h/r$	3,49	7,78	0,7	8,44
Сыпучесть (t'')	$10-(v/2)$	экспериментально	1666,67	8,67	0,03	4,29
Потеря в массе при высушивании (%HR)	$10-v$	экспериментально	0,13	0,90	0,87	4,0
Гигроскопичность (%H)	$10-(v/2)$	экспериментально	0,36	3,18	0,18	8,41
Содержание частиц, размером менее 50 мкм (%Pf)	$10-(v/5)$	экспериментально	1,8	0,89	0,36	9,82
Гомогенность (I θ)	$500v$	Уравнение (11)	0,0035	0,015	1,75	7,5

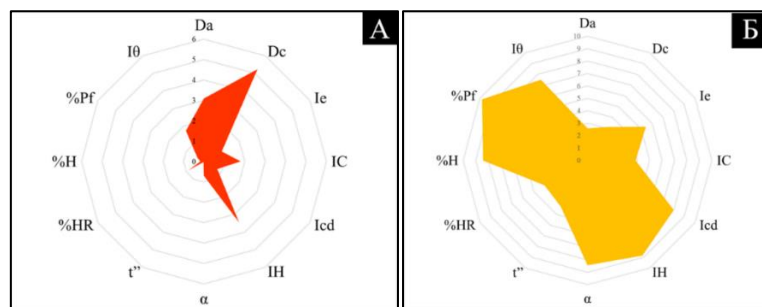


Рисунок 4.7 – Диаграммы SeDeM для АФС ГМЛ-1 (А) и гранулированной таблеточной смеси (Б)

Полученные данные могут быть также подтверждены индексами, рассчитанными на основе данных диаграмм SeDeM (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Значения индексов, рассчитанных на основе данных диаграмм SeDeM

Индекс	Значение		Предел приемственности
	АФС	ТС	
IP	0,083	0,58	0,5
IPR	1,6	6,19	5

Таким образом методом построения диаграмм SeDeM разработанная технология влажного гранулирования ВО позволяет получить таблеточную массу с требуемыми технологическими свойствами для прессования.

4.4. Изучение процесса таблетирования с применением моделей Хеккеля и Кавакита

С целью подтверждения пригодности разработанной таблеточной смеси для прессования и подбора оптимального значения усилия прессования применена математическая модель Хеккеля.

Таблеточную смесь получали оптимизированной технологией влажного гранулирования, а затем использовали для получения данных для построения графика, описывающего процессы, происходящие в таблеточной смеси при

наложении давления. Данные, полученные в ходе эксперимента, представлены в Таблице 4.8.

На основе полученных данных строили график зависимости давления прессования от натурального логарифма пористости таблетки (Рисунок 4.8).

Таблица 4.8 – Зависимость между давлением прессования и характеристиками полученных таблеток

Давление прессования (Р), МПа	Высота, см	Масса, г	Устойчивость табл. к раздавл., Н	Плотность брикета(D), г/см ³	Пористость (ε)	ln (1/ε)
33,17	0,2906±0,0001	0,0488±0,0001	52,26±1,12	1,1523±0,0010	0,7757±0,0002	0,254
66,34	0,2870±0,0001	0,0489±0,0001	48,46±1,55	1,2068±0,0011	0,1596±0,0001	2,182
99,51	0,2880±0,0002	0,0491±0,0001	49,06±1,83	1,2702±0,0011	0,1018±0,0001	2,385
132,68	0,2828±0,0002	0,0504±0,0002	46,69±2,01	1,2833±0,0009	0,0872±0,0001	2,439
165,85	0,2848±0,0002	0,0502±0,0010	43,66±2,13	1,2994±0,0009	0,0853±0,0001	2,461
199,02	0,2852±0,0001	0,0495±0,0001	42,44±2,27	1,3185±0,0010	0,0835±0,0001	2,483
232,19	0,2814±0,0001	0,0515±0,0002	45,73±1,01	1,2234±0,0008	0,0820±0,0001	2,501
265,36	0,2837±0,0002	0,0525±0,0001	44,12±2,04	1,2953±0,0011	0,0812±0,0001	2,506
298,53	0,2812±0,0001	0,0499±0,0001	42,44±1,87	1,2825±0,0009	0,0811±0,0001	2,512

Поведение кривой графика позволяет предположить, что таблеточная смесь ГМЛ-1 может быть отнесена к порошкам типа С, в которых при наложении давления в процессе прессования преобладает пластическая деформация.

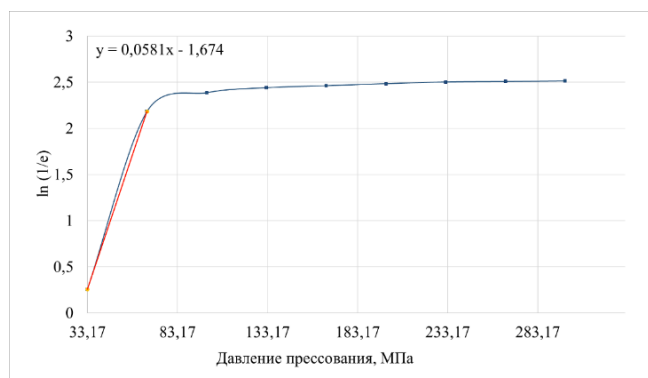


Рисунок 4.8 – Графическая интерпретация уравнения Хеккеля для таблеточной смеси ГМЛ-1

Тангенс угла наклона графика k определяли регрессионным анализом линейного участка прямой Хеккеля.

Таблица 4.9 – Значения коэффициентов уравнения Хеккеля

A(a)	k(b)	D_a	D_b	δ, 1/k, МПа
1,672	0,058	0,869	0,557	172,12

Из Рисунка 4.9 видно, что интервал значений давления прессования, при которых таблетка имеет приемлемые значения прочности на раздавливание, находится в границах от 33,17 до 283,17 МПа. При этом рассчитанное оптимальное значение давления прессования составило 172,41 МПа, что соответствует примерно 12,1 кН. Достаточно высокие значения коэффициентов A(a) (1,672) и k(b) (0,058) (Таблица 4.9) указывают на преобладание пластической деформации гранул таблеточной смеси при увеличении давления прессования, что позволяет отнести разработанную таблеточную смесь к порошку типа С.

Для построения графической интерпретации математической модели Кавакита (Рисунок 4.9) также проводили сбор экспериментальных и расчетных данных (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Данные для построения графической интерпретации модели Кавакита

Давление прессования (P), МПа	Средняя масса, г	Высота таблетки, см	Объем таблетки, см³	Степень уменьшения объема (C)	P/C
33,17	0,0510±0,0010	0,2848±0,0002	0,0559	2,0450	16,2200
66,34	0,0505±0,0020	0,2806±0,0001	0,5507	1,7717	37,4442
99,51	0,0505±0,0020	0,2871±0,0002	0,0563	1,7957	55,4157
132,68	0,0510±0,0010	0,2844±0,0003	0,0558	1,7010	78,0012
165,85	0,0510±0,0015	0,2880±0,0004	0,0565	1,7622	94,1153
199,02	0,0505±0,0010	0,2848±0,0003	0,0559	1,7506	113,6867
232,19	0,0505±0,0010	0,2852±0,0002	0,0560	1,7520	132,5285
265,36	0,0500±0,0010	0,2824±0,0002	0,0554	1,7498	151,6516
298,53	0,0490±0,0010	0,2816±0,0001	0,0552	1,7346	172,1031

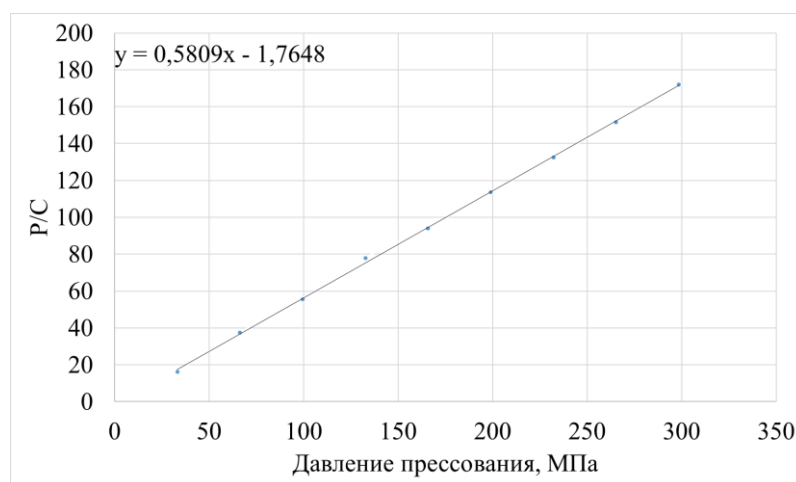


Рисунок 4.9 – Графическая интерпретация модели Кавакита для таблеточной смеси ГМЛ-1

В Таблице 4.11 приведены значения коэффициентов уравнения, описывающего модель Кавакита.

Таблица 4.11 – Значения коэффициентов уравнения, описывающего модель Кавакита

1/ab, МПа	1/a	a	b	1/b, МПа
1,7648	0,5810	1,7215	0,3292	3,04

Анализ уравнения функции, описывающей график (Рисунок 4.10), показывает, что для уменьшения объема навески таблеточной смеси вдвое, необходимо усилие прессование, равное 3,04 МПа. Это говорит о высокой способности порошка разработанного состава к прессованию.

С целью проверки эффективности установленного с применением модели Хеккеля интервала значений давлений прессования проводили исследование времени распадаемости таблеток (Таблица 4.12). Результаты проиллюстрированы на Рисунке 4.10.

Оптимальным давлением прессования является 100 МПа. Согласно ОФС таблетки должны распадаться в течении 15 минут, а устойчивость таблеток размера 5 мм к раздавливанию, должна быть не менее 30 Н.

Таблица 4.12 – Контроль значений показателя времени распадаемости и прочности таблеток ГМЛ-1, 1 мг на раздавливание

Давление прессования, МПа	Распадаемость, с	Устойчивость таблеток к раздавливанию, Н
90	159,0±8,0	39±4
100	181,0±9,5	49±5
110	288,0±14,0	43±4
120	297,0±14,5	45±5
130	310,0±15,0	47±5
140	430,0±22,5	50±5
150	568,0±27,5	54±6
160	644,0±32,0	59±6
170	791,0±36,0	84±8
180	879±40,0	82±8

Представленные данные (Рисунок 4.10, 4.11) иллюстрируют приемлемость интервала давлений прессования, установленных с помощью модели Хеккеля.

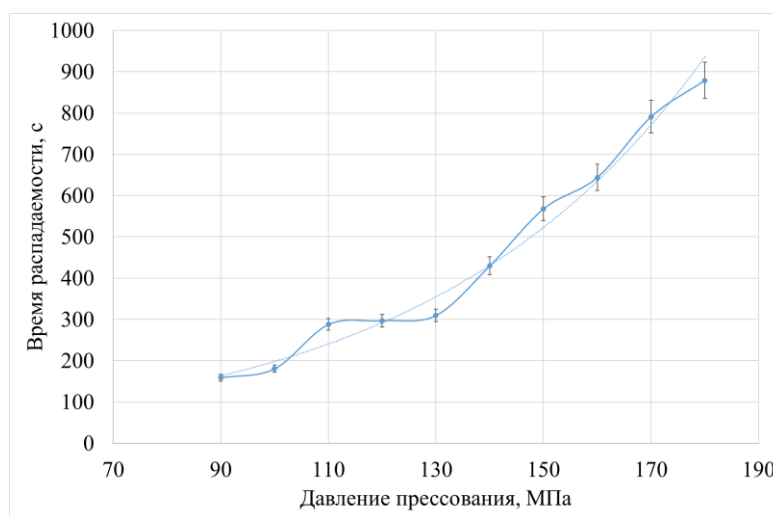


Рисунок 4.10 – Контроль приемлемости значений показателя времени распадаемости таблеток ГМЛ-1, 1 мг в установленном с применением математической модели Хеккеля интервале

При увеличении усилия прессования соответственно увеличивается время распадаемости. Однако, во всех случаях экспериментальные значения времени распадаемости и прочности таблеток ГМЛ-1, 1 мг на раздавливание соответствуют

требованиям Фармакопеи ЕАЭС.

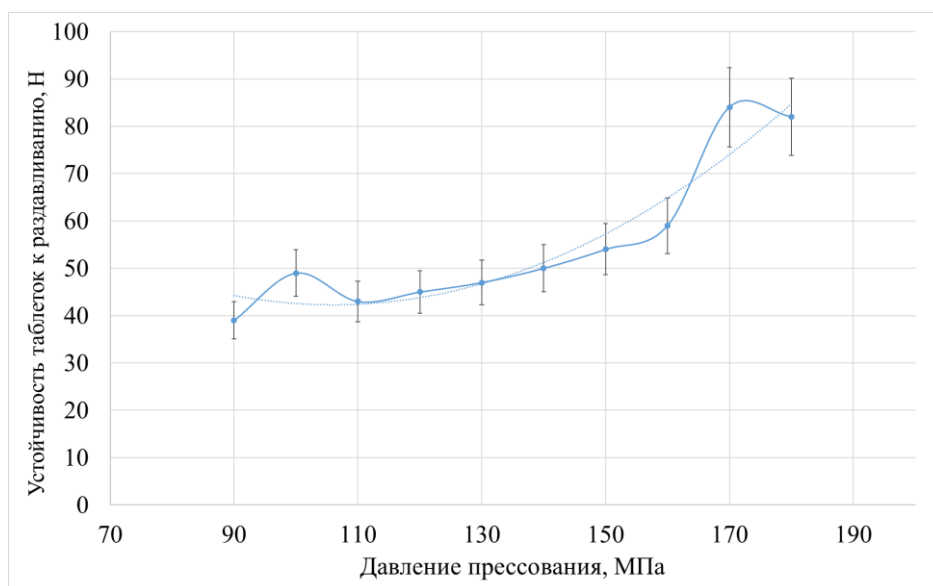


Рисунок 4.11 – Контроль приемлемости значений показателя устойчивости к раздавливанию таблеток ГМЛ-1, 1 мг в установленном с применением математической модели Хеккеля интервале

Таким образом, результаты исследования прессуемости разработанной таблеточной смеси с применением математических моделей Хеккеля и Кавакита подтверждают целесообразность выбора подходов к разработке состава и технологии таблеток ГМЛ-1.

4.5. Исследование фотостабильности модельных таблеток ГМЛ-1, 1 мг

В ЛСККЛС провели изучение фотостабильности полученных модельных таблеток ГМЛ-1 по методикам, описанным в Главе 2. Полученные результаты подтвердили протекание процессов фотодеструкции в заданных условиях: до проведения испытаний – 0,043%; после проведения исследований в стандартных условиях – 0,183%; после проведения стрессовых испытаний – 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 ГМЛ-1 подвергается деструкции.

Данный факт свидетельствует в пользу необходимости защиты ГМЛ-1 в составе твердой дозированной ЛФ при фармацевтической разработке ЛП.

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

4.6. Подбор пленочной оболочки для модельных таблеток ГМЛ-1, 1 мг

Выбор оболочки с целью защиты от фотодеструкции АФС ГМЛ-1 в составе таблеток осуществлялся на основании изучения ассортимента отечественного рынка функциональных пленочных покрытий, доступности необходимого количества сырья для полного процесса разработки и возможности дальнейшей закупки для производства. Кроме того, образцы покрытий передавались для охарактеризовывания в ЛСККЛС.

Многочисленные научные исследования доказывают, что значительный вклад в светозащитные свойства оболочек вносит белый пигмент титана диоксид, функциональность которого обеспечивается наилучшей укрывающей способностью и высокой оптической плотностью, что позволяет отражать свет от поверхности таблеток. Для повышения фотостабильности таблеток-ядер предпочтительно использовать те оболочки, которые в своем составе содержат высокий процент пигмента титана диоксида (>20%).

Цветные покрытия, содержащие титана диоксид в составе обычно не более 20% и имеющие диапазон поглощения электромагнитного излучения в диапазоне 350 – 450 нм, обеспечивают свои защитные функции за счет механизма поглощения света [3, 132].

На основании этого, из предложенного перечня отобраны покрытия трех марок: Opadry®QX 321A220002 Yellow (содержание титана диоксида – 23,5%, отражающее действие), Opadry®QX – 03K510010 Green и Opadry®П 57U110000 Green (поглощающее действие) и проведена разработка технологических режимов их нанесения на модельные таблетки (ядра) ГМЛ-1, а также сравнительный анализ

процесса и изучены защитные свойства функциональных оболочек.

4.6.1. Разработка технологических режимов нанесения пленочной оболочки на модельные таблетки ГМЛ-1, 1 мг

На этапе подготовки ядер ГМЛ-1 к нанесению оболочки производились расчеты, необходимые для приготовления суспензии в достаточном количестве для осуществления процесса нанесения оболочки для 0,5 кг ядер таблеток в количестве 5% ($2,5 \text{ мг} \pm 10\%$) от массы ядра. После чего, при помощи аналитических весов отвешивали необходимые количества порошка покрытия и ВО, а затем готовили водную суспензию рассчитанной концентрации.

Из литературы известно, что для пленочной оболочки на основе ГПМЦ концентрация суспензии не должна превышать 15%, а на основе ПЭГ/ПВС диапазон концентраций варьируется от 20 до 35%, и окончательно определяется непосредственно разработчиками [3].

Таким образом, для оболочки Opadry®QX (321A220002 Yellow) выбрана концентрация пленкообразующей суспензии – 20%, а для Opadry®QX (03K510010 Green) и Opadry®II (57U110000 Green) – 10%.

На следующем этапе модельные таблетки исследовались по показателю истираемость, значение которого составило $0,21 \pm 0,03\%$, а затем загружались в барабан коатера и прогревались до необходимой температуры. Для оболочки на основе ГПМЦ целевой диапазон температуры в слое таблеток – $42-45^\circ\text{C}$, а на основе ПЭГ/ПВС – $30-45^\circ\text{C}$. После чего выставлялись параметры для нанесения ПП на электронном табло аппарата и запускался процесс.

Температуры входящего в систему ($T_{\text{вх.возд}}$) и выходящего из системы воздуха ($T_{\text{вых.возд}}$) подбирались таким образом, чтобы постоянно поддерживать необходимый диапазон температуры в слое таблеток указанный выше.

Расход воздуха внутри процесса покрытия устанавливался так, чтобы создавалось отрицательное давление, при этом сохранялась необходимая температура в слое таблеток, факел распыла, и движение таблеток.

Определение оптимального давления в сопле форсунки и скорость подачи суспензии устанавливались опытным путем до начала процесса. Для этого, подавался воздух на форсунку под различным давлением и скоростью, а игла форсунки направлялась на темный пластиковый лист. Таким методом определялось, при каких значениях заданных параметров: 1) образуется факел распыла в виде правильного эллипса; 2) наносимое покрытие наносится в количестве, при котором оно успевает высыхать на таблетках и не образуются стекающие капли суспензии и другие дефекты.

Форсунка устанавливалась внутрь барабана в положение так, чтобы игла располагалась к слою таблеток под прямым углом. Скорость барабана определялась в зависимости от массы загрузки таблеток, при этом визуально их движение в барабане должно было выглядеть как плавно текущий каскад.

Таблица 4.13 – Разработанные параметры нанесения пленочных оболочек на модельные таблетки ГМЛ-1

Наименование	Opadry® QX (321A220002 Yellow)	Opadry® QX (03K510010 Green)	Opadry® II (57U110000 Green)
Конц. суспензии (%)	20	10	10
Прирост в массе (%)	5	5	5
Загрузка (кг)	0,5	0,5	0,5
Давление в сопле (бар)	1,25±0,30	1,97±0,34	1,50±0,34
Расход воздуха (м³/ч)	70±5	75±10	75±10
Отрицательное давление, Па	-145±10	-140±10	-150±10
Скорость вращения барабана, об/мин	14±1	14±1	13±1
T _{вых.возд.} (°C)	55±2	55±5	55±5
T _{в слое таблеток} (°C)	45±5	45±5	45±3
T _{вх.возд.} (°C)	85±3	83±2	84±2

В ходе процесса осуществлялся регулярный контроль технологических параметров и проводился отбор покрываемых модельных таблеток для визуальной оценки на наличие дефектов и изменения в массе. Процесс нанесения оболочки продолжается до достижения прироста по массе 5% (2,5 мг ±10%) по сравнению с массой ядер таблеток.

Таким образом разработаны технологические параметры для процесса

нанесения пленочных оболочек Opadry®QX 321A220002 Yellow, Opadry®QX 03K510010 Green, Opadry®II 57U110000 Green на модельные таблетки ГМЛ-1 (Таблица 4.13).

После нанесения пленочной оболочки в количестве 5% от массы модельных таблеток, провели визуальную оценку (Рисунок 4.12) и передали в ЛСККЛС для определения покрытия с наилучшими светозащитными свойствами.

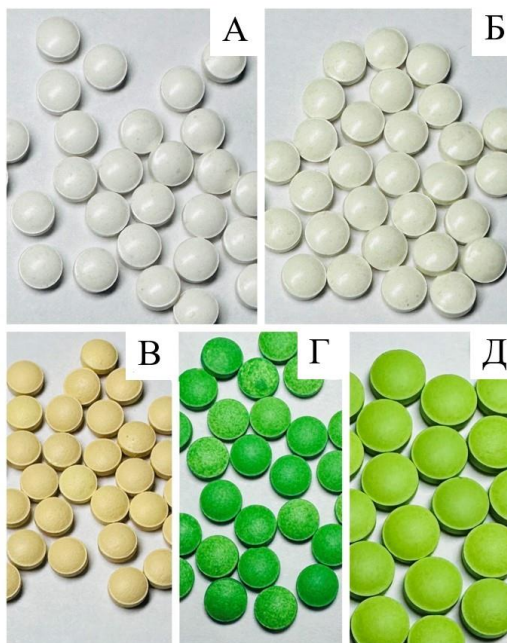


Рисунок 4.12 – (А) таблетки-плацебо ГМЛ-1 без оболочки; (Б) таблетки ГМЛ-1 без оболочки; (В) таблетки ГМЛ-1 покрытые оболочкой Opadry®QX 321A220002 Yellow (5%); (Г) таблетки ГМЛ-1 покрытые оболочкой Opadry®QX 03K510010 Green (5%); (Д) таблетки ГМЛ-1 покрытые оболочкой Opadry®II 57U110000 Green (5%)



Рисунок 4.13 – Таблетки ГМЛ-1, покрытые оболочкой Opadry®QX 03K510010 Green (5%)

В ходе разработки параметров нанесения пленочной оболочки Opadry®QX 03K510010 Green (5%) на модельные таблетки ГМЛ-1 наблюдалась проблема неравномерного окрашивания отдельных таблеток в серии (Рисунок 4.13).

Данная проблема сохранялась при варьировании параметрами процесса. Таким образом, для выявления всех возможных причин ее возникновения, построена диаграмма Исикавы (Рисунок 4.14).

Наиболее вероятными причинами возникновения проблемы неравномерного окрашивания отдельных таблеток являются плохая адгезия между оболочкой и ядром, или их взаимодействие. В таком случае, технологическим вариантом преодоления данного дефекта может быть нанесение подложки на ядро, например, белой или прозрачной оболочки в количестве 1% от массы таблеток, перед окрашиванием основным покрытием Opadry®QX 03K510010 Green.



Рисунок 4.14 – Диаграмма Исикавы для проблемы неравномерного окрашивания отдельных таблеток

Как указано выше, таблетки, покрытые оболочкой Opadry®QX 03K510010 Green (5%) переданы для исследования светозащитных свойств в ЛСККЛС, тем не менее использование данного покрытия не рекомендуется для дальнейшего использования в разработке таблеток ГМЛ-1.

4.7. Изучение фотостабильности таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочными оболочками

С целью изучения защитных свойств пленочных покрытий проведены исследования фотостабильности для таблеток, покрытых тремя отобранными пленочными оболочкой без упаковки. Испытания проведены в тех же условиях, что и экспериментальные образцы ядер таблеток ГМЛ-1 (методика описана в Разделе 2.9) (Таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Результаты исследования фотостабильности для таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочными оболочками (5%)

Показатель	Содержание примесей в таблетках ГМЛ-1 (%)			
	Ядра без покрытия	Покрытие Opadry®QX 321A220002 Yellow	Покрытие Opadry®QX 03K510010 Green	Покрытие Opadry®П 57U110000 Green
Содержания титана диоксида, %	-	23,5	13,7	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

По результатам проведенных испытаний процессы фотодеструкции протекали в таблетках со всеми тремя пленочными покрытиями. В условиях 1 рост содержания примесей был незначительным, в условиях 2 рост числа и содержания примесей был 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®П 57U110000 Green также позволяли добиться снижения фотодеструкции ГМЛ-1, однако суммарное содержание примесей при применении данных покрытий в условиях эксперимента было практически в два раза выше, чем при применении покрытия Opadry®QX 321A220002 Yellow (0,56% и 0,50%

соответственно).

Таким образом, показано, что покрытие Opadry®QX 321A220002 Yellow с наиболее высоким содержанием титана диоксида обеспечивает лучшую защиту ГМЛ-1 в составе таблеток от действия света. Покрытия Opadry®QX 03K510010 Green и Opadry®П 57U110000 Green, содержащие помимо титана диоксида светопоглощающие соединения, уступают ему в эффективности, что свидетельствует в пользу максимального вклада в защитный эффект исследованных пленочных покрытий титана диоксида.

4.8. Выбор упаковки для таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочными оболочками

Исследования по выбору упаковки проведены на экспериментальных образцах таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочной оболочкой Opadry®QX 321A220002 Yellow (Таблица 4.15).

Поскольку предыдущие исследования показали, что рекомендуемые условия для подтверждающих исследований фотостабильности не позволяют обнаружить различия между используемыми способами защиты, параметры экспозиции были увеличены и составили 5,4 млн люкс-ч общей световой экспозиции и 2160 Вт · ч/м² энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области.

Таблица 4.15 – 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

Испытуемые образцы представляли собой таблетки, покрытые пленочной оболочкой, упакованные в два вида первичной упаковки: банки темного стекла с

навинчиваемыми полимерными крышками, полимерные банки с навинчиваемыми крышками. Вторичная упаковка представляла собой картонную пачку.

Испытаниям были подвергнуты таблетки ГМЛ-1, упакованные в первичную упаковку двух видов и в первичную и вторичную упаковку.

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.

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 подвергавшемся 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.

4.9. Изучение кинетики высвобождения АФС ГМЛ-1 из разработанных таблеток

Для модельных таблеток ГМЛ-1 (без пленочной оболочки), и таблеток ГМЛ-1 покрытых пленочной оболочкой Opadry® QX 321A220002 Yellow (5%) проведено сравнительное изучение кинетики высвобождения АФС ГМЛ-1 в среду 3% натрия лаурилсульфата. Результаты испытаний представлены на Рисунке 4.15.

Согласно результатам теста «Растворение» таблетки ГМЛ-1 без пленочной

оболочки высвобождают в среду растворения АФС ($98,24 \pm 2,13\%$ за 45 мин); с пленочной оболочкой Opadry® QX 321A220002 Yellow (5%) ($92,18 \pm 1,03\%$ за 45 мин);

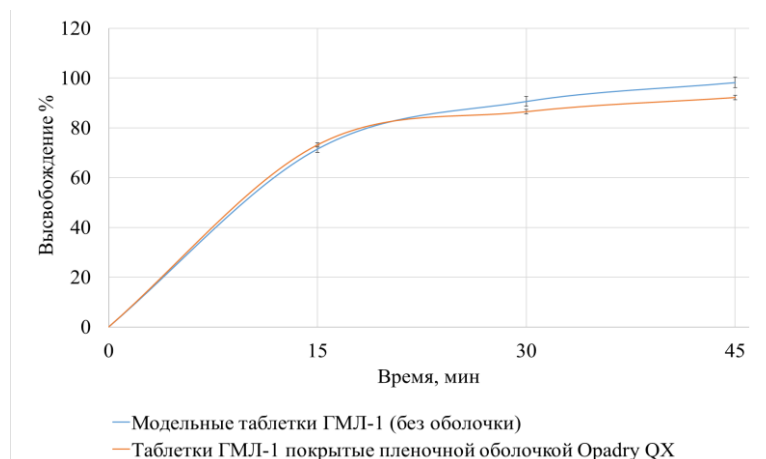


Рисунок 4.15 – Сравнительная кинетика высвобождения АФС ГМЛ-1 из таблеток в среду 3% натрия лаурилсульфата

На Рисунке 4.15 видно, что таблетки ГМЛ-1, покрытые оболочкой имеют изменённую скорость кинетики высвобождения. Данный факт объясняется тем, что пленочные покрытия представляет собой полимерный слой, который служит барьером для высвобождения АФС из таблеток в среду растворения. Однако, наличие пленочной оболочки незначительно влияет на конечный результат данного исследования.

4.10. Разработка технологической схемы и масштабирование производства таблеток ГМЛ-1, 1 мг, полученных технологией влажного гранулирования

С целью масштабирования разработанной технологии процесса получения таблеток ГМЛ-1 наработано три серии таблеток по 1000 г, что соответствует увеличению масштаба серии в 10 раз, по сравнению теми, которые получали на этапах разработки состава и технологии.

Процесс получения таблеток состоит из следующих стадий:

ВР.1. Подготовка производства

ВР.2. Подготовка сырья.

ТП.3. Получение массы для таблетирования.

ТП.4. Таблетирование и отбраковка.

ТП.5. Нанесение пленочного покрытия на модельные таблетки

УМО. 6 Фасовка, упаковка.

Стадия подготовки сырья (ВР.2.) включает в себя процессы просеивания АФС ГМЛ-1, МКЦ-101, ГПЦ, кросповидон и МС через вибросито с размером отверстий $\varnothing 0,315$ мм и микронизации (измельчения) АФС ГМЛ-1 в механической электроступке MG-200 АФС ГМЛ-1 в течении 2 мин.

На следующей стадии смешивают и совместно измельчают в механической электроступке MG-200 АФС ГМЛ-1 и ГПЦ в течении 3 мин. Параллельно данному процессу в высокоскоростном смесителе-грануляторе Etorch смешивают МКЦ-101 и кросповидон в течении 2 мин при 100 об/мин. После чего к смеси МКЦ-101 и кросповидона добавляют смесь АФС ГМЛ-1 и ГПЦ и перемешивают в течении 2 мин при 100 об/мин. После чего ВО увлажняют приготовленную таблеточную смесь (ТП.3) в течении 3 мин при 200 об/мин (ТП.3).

Увлажненную таблеточную смесь пробивают через гранулятор Pharmag UAM с диаметром отверстий сита $\varnothing 2,0 \pm 0,02$ мм и сушат в сушильной камере при температуре $45,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ до значения показателя «потеря в массе при высушивании» $3,0 \pm 0,4\%$. Проводят калибровку полученного гранулята ($\varnothing 2,0 \pm 0,02$ мм) и опудривают МС в смесителе Бинов. От каждой серии таблеточной массы отбирают среднюю пробу для определения количественного содержания ГМЛ-1 и показателя однородности дозирования, после чего таблеточную смесь передают на стадию таблетирования (ТП.4.).

Таблеточную массу загружают в бункер таблеточной машины, выставляют массу таблетки и давление прессования. Таблетирование осуществляют на эксцентриковом таблеточном прессе Korsh (Erweka, Германия). Используют двояковыпуклые пуансоны диаметром $5,0 \pm 0,2$ мм, средняя масса таблетки - $0,050 \text{ г} \pm 10,0\%$. Проводят пробное таблетирование, проверяют качество пробной серии таблеток: внешний вид, среднюю массу, диаметр таблетки, устойчивость таблеток

к раздавливанию и истиранию.

Полученные таблетки ГМЛ-1, 1 мг загружают в коатер и проводят процесс нанесения пленочной оболочки (ТП.5). Проверяют качество пробной серии таблеток: внешний вид, среднюю массу, устойчивость таблеток к раздавливанию, растворимость, распадаемость и истирание.

Полученные таблетки ГМЛ-1, 1 мг упаковывают в банки из темного стекла и помещают в картонную пачку.

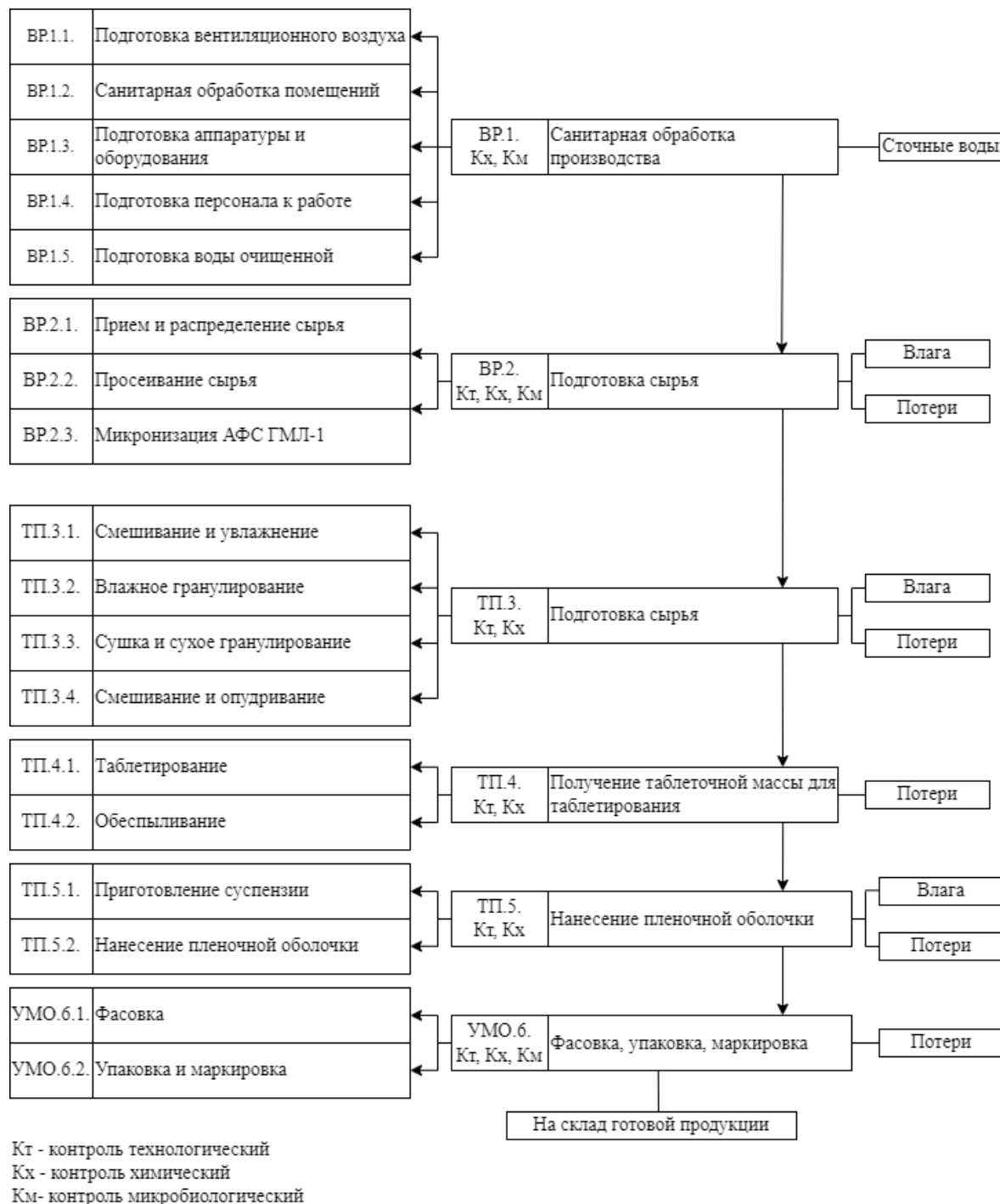


Рисунок 4.16 – Технологическая схема получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг

На основании проведенных работ разработана технологическая схема процесса получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг технологией влажного гранулирования, которая представлена на Рисунке 4.16, а также получен патент РФ 2831393 «Способ получения таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамид» (Дата приоритета: 14.07.2023) (Приложение 4).

Сотрудниками ЛСККЛС проведено определение показателей качества и разработана спецификация на выпуск для таблеток ГМЛ-1, 1 мг, полученных технологией влажной грануляции.

Удовлетворительные результаты показателя «Однородность массы дозирования» и «Однородность дозирования» подтверждают эффективность разработанного состава и технологии при достижении целевых значений данных показателей. Результаты испытания «растворение» для таблеток ГМЛ-1, 1 мг, полученных технологией влажного гранулирования, находятся в пределах $92,18 \pm 1,03\%$ за 45 мин, что соответствует требованиям Фармакопее ЕАЭС.

Для разработанной технологии получения таблеток ГМЛ-1 проведена оценка рисков, описанная в разделе 4.11.

По результатам масштабирования технологии разработан лабораторный регламент на производство таблеток ГМЛ-1, 1,0 мг (20.12.2022) (Приложение 1), выдан акт об апробации технологии производства (20.12.2022) (Приложение 3).

4.11. Управление рисками и их оценка в технологии получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг

В предыдущих разделах главы приведены конечный состав и технология получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг покрытых пленочной оболочкой. На основании этого, предложена технологическая схема производства (Рисунок 4.16), описание которой содержится в Разделе 4.10.

Согласно Рисунку 4.16. процесс получения таблеток ГМЛ-1 состоит из шести основных стадий, каждая из которых включает несколько производственных операций, опасности технологического характера могут возникнуть на 2-6 стадиях.

На основании Рисунка 4.16 определены, а затем проанализированы, ККТ и критические параметры качества, для каждой стадии данного процесса (Таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Определение ККТ технологии получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг методом НАССР

Операция / Стадия процесса	Потенциальная опасность	Риск значительный?	Почему?	Превентивные меры	Это ККТ?
Прием и распределение сырья	Несоответствие АФС и ВВ своим паспорту и спецификации может приводит как к изменению фармацевтико-технологических свойств полупродуктов, так и изменению терапевтической активности и токсикологии ЛП, снижению безопасности готового продукта	Да	1) Использование АФС ГМЛ-1 без наличия паспорта анализа; 2) Использование сырья не прошедшего входного контроля качества	Проведение анализа в ЛСККЛС	Да
Отвешивание АФС и ВВ	1) Изменение фармацевтико-технологических свойств гранулята таблеток; 2) Несоответствие таблеточной смеси и таблеток показателю однородность дозирования	Да	Использование неисправного весового оборудования.	Дополнительная проверка взвешенного материала. Контроль процесса взвешивания дополнительным сотрудником	Да
Просеивание сырья	Получение сырья неоднородного фракционного состава или попадание частиц неподходящего размера на этапе просеивания	Да	Отсутствие целостности сита	Визуальная проверка сита, до начала процесса	Да
Микронизация АФС	Налипание на стенки ступки и физическое взаимодействие частиц АФС друг с другом	Да	Возникновение электростатических сил между частицами	Визуальная оценка	Да

Операция / Стадия процесса	Потенциальная опасность	Риск значительный?	Почему?	Превентивные меры	Это ККТ?
Смешивание	Неравномерное смешивание	Да	Недостаточное смешивание	Визуальная оценка и отбор проб для проведения анализа в ЛСККЛС	Да
Влажное гранулирование	Недо- или переувлажнение смеси	Да	Неправильно рассчитанная масса ВО	Визуальная оценка	Да
	Неравномерное увлажнение смеси	Да	Неправильно подобраны рабочий режим двигателя смесителя или скорость грануляции		Да
	Получение гранул с большим диаметром	Да	Использование сетки гранулятора с неподходящим диаметром отверстий		Да
Сушка гранулята	Термическое разложение АФС	Да	Сушка при высокой температуре	Проведение анализа в ЛСККЛС	Да
	Неполное удаление влаги	Да	Сушка при низкой температуре или недостаточная продолжительность сушки	Контроль показателя остаточной влажности	Да
Сухое гранулирование	Получение гранулята состоящего из неравномерных частиц	Да	Неправильно установлена скорость грануляции	Визуальный и технологический контроль	Да
			Использование сетки гранулята не подходящего размера		
			Несоответствие гранулята требованиям по показателю остаточная влажность		
Смешивание и опудривание	Неравномерное смешивание и опудривание	Да	Время перемешивания не соответствует требуемому	Проведение анализа в ЛСККЛС	Да
Таблетирование	Несоответствие таблеток спецификации	Да	Не правильная настройка таблет-пресс	Технологический контроль по показателям масса таблетки и устойчивость таблетки к раздавливанию. Аналитический контроль в ЛСККЛС	Да

Операция / Стадия процесса	Потенциальная опасность	Риск значительный?	Почему?	Превентивные меры	Это ККТ?
Приготовление суспензии	Отклонение концентрации суспензии от рекомендованного диапазона	Да	Ошибка на этапе отвешивания	Визуальный контроль	Да
Нанесение пленочной оболочки на таблетки	1) Получение таблеток с дефектом пленочной оболочки; 2) Забивание иглы форсунки или других частей оборудования	Да	Некорректно настроенный технологический режим на коатере	Тщательный подбор технологического режима процесса. Регулярная ручная проверка настроек технологического режима	Да
Упаковка, фасовка, маркировка	Ошибка в маркировке серии или кампании, включая неправильную информацию на упаковке (дата производства, срок годности)	Да	Неправильная настройка оборудования	1) Ручная проверка компьютеризированной системы. 2) Внедрение системы качественного контроля на каждом этапе упаковки и маркировки для предотвращения ошибок и контаминации	Да

После определения ККТ технологии таблеток ГМЛ-1 для каждой из них описаны причины возникновения риска и заданы допустимый диапазон параметров. В результате, установлены процедуры мониторинга, которые сопровождаются принятием корректирующих мер в случае отклонения от нормы (Таблица 4.17)

Таблица 4.17 – Мониторинг ККТ технологии ГМЛ-1, 1 мг при помощи метода НАССР

ККТ	Допустимый диапазон	Мониторинг			Корректирующие действия
		Кто?	Как?	Когда?	
Прием и распределение сырья	В соответствии со спецификациям и паспортами	ЛСККЛС	Выдача протоколов анализа	Входной контроль качества. Перед производством серии продукта	Остановка процесса производства до получения сырья надлежащего качества

ККТ	Допустимый диапазон	Мониторинг			Корректирующие действия
		Кто?	Как?	Когда?	
Отвешивание АФС и ВВ	Определяется согласно регламенту	Инженерная служба	Выдача заключения	До начала производства серии продукта	Остановка процесса производства и поверка весового оборудования
Просеивание сырья	-	Технолог	Визуальная проверка	До начала производства серии продукта	Остановка процесса производства и замена сита
Микронизация АФС	2 мин	Технолог	Визуальная оценка	Во время процесса	Остановить процесс и связаться с ответственным сотрудником
Смешивание	> 2 мин	Технолог, ЛСККЛС	Визуальная проверка, выдача протокола анализа	После завершения процесса смешивания	Повторение операции
Влажное гранулирование	Необходимая масса ВО рассчитывается в зависимости от масштаба серии	Технолог	Визуальная оценка	До начала процесса грануляции	При недостаточном увлажнении смеси продолжить процесс увлажнения ВО
Влажное гранулирование	Рабочий режим двигателя смесителя более 3 мин после внесения каждой порции увлажнителя, скорость грануляции 200 об/мин.	Технолог	Визуальная оценка	До начала процесса грануляции	Остановить процесс производства и связаться с ответственным сотрудником
	Диаметр сетки гранулятора 2,0 мм				Провести повторную калибровку через сито Ø2,0 мм
Сушка гранулята	Температура 45±0,5°C	ЛСККЛС	Выдача протокола анализа	После завершения процесса сушки	Остановить процесс производства и связаться с ответственным сотрудником

ККТ	Допустимый диапазон	Мониторинг			Корректирующие действия
		Кто?	Как?	Когда?	
Сушка гранулята	Время сушки \geq 3 ч	Технолог	Проверка показателя остаточная влажность	Во время и после завершения процесса сушки	Продолжать сушку до достижения целевого показателя остаточной влажности
Сухое гранулирование	Скорость грануляции 7 отн. ед.	Технолог	Визуальный контроль	До начала и во время процесса	Остановить процесс и проверить настройки скорости грануляции
	Диаметр сетки гранулятора 2,0 мм			До начала процесса	Произвести замену сита
Смешивание и опудривание	Время перемешивания 2 мин.	ЛСККЛС	Выдача протокола анализа	После завершения процесса опудривания	Остановить процесс производства и связаться с ответственным сотрудником
Таблетирование	-	Технолог , ЛСККЛС	Технологический контроль по показателям средняя масса и устойчивость таблеток к раздавливанию Аналитический контроль в ЛСККЛС	До, во время и после завершения процесса таблетирования	Остановить процесс и перенастроить оборудование . В случае несоответствия серии спецификации, связаться с ответственным сотрудником
Приготовление пленкообразующей суспензии	Концентрация суспензии 20-35%	Технолог	Визуальный контроль	На всех этапах процесса	Остановить процесс производства и связаться с ответственным сотрудником

ККТ	Допустимый диапазон	Мониторинг			Корректирующие действия
		Кто?	Как?	Когда?	
Нанесение пленочной оболочки на таблетки	-	Технолог, ЛСККЛС	Визуальный контроль	На всех этапах процесса	Остановить процесс, связаться с инженерной службой и ответственным сотрудником, провести перенастройку оборудования
Упаковка, фасовка, маркировка	-	Технолог	1) Ручная проверка компьютеризированной системы. 2) Внедрение системы качественного контроля на каждом этапе упаковки и маркировки для предотвращения ошибок и контаминации.	На всех этапах процесса	Остановить процесс, связаться с инженерной службой и ответственным сотрудником, провести перенастройку оборудования

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4

Разработана оптимизированная технология таблеток ГМЛ-1, 1 мг, которая позволила получить ЛП без использования этилового спирта, при этом снизить время распадаемости таблеток с $712,0 \pm 0,4$ до $181,0 \pm 9,5$ с и увеличить высвобождение АФС с $80,0 \pm 0,5$ до $98,2 \pm 2,1\%$ за 45 мин в среду 3% натрия лаурилсульфата. С учетом того, что технология с использованием спирта приводит к дополнительным рискам на производстве: повышению токсичности, пожароопасности, остаточным органическим растворителям в продукте – технология влажного гранулирования ВО для получения таблеток ГМЛ-1 является предпочтительной.

Для полученной гранулированной таблеточной смеси изучены

фармацевтико-технологические свойства, методом лазерной дифракции определена преобладающая фракция размера частиц ($659,25 \pm 16,03$ мкм) и на основании расчетов сделан вывод об их высокой сферичности (сферичность $>0,5$).

При помощи построения диаграмм SeDeM подтверждено, что технология влажного гранулирования позволяет получить таблеточную массу с требуемыми технологическими свойствами для прессования. Путем применения математических моделей Хеккеля и Кавакита изучен процесс таблетирования гранулированной смеси ГМЛ-1 на основе разработанного состава и определено ее оптимальное давление прессования – 100 Мпа.

На основании результатов исследования фотостабильности модельных таблеток (ядер) сделан вывод о необходимости защиты ГМЛ-1 в составе твердой дозированной ЛФ.

С целью защиты от света модельных таблеток ГМЛ-1 предложена пленочная оболочка Opadry®QX – 321A220002 Yellow на основе привитого сополимера макрогол (ПЭГ) с поливиниловым спиртом, в количестве (5%) по отношению к массе ядра и разработана технология ее нанесения, и проведено исследование его эффективности. В качестве оптимальной упаковки для таблеток ГМЛ-1 определены банки из темного стекла или банки полимерные, помещенные в картонную пачку.

Проведено сравнительное изучение кинетики высвобождения модельных таблеток ГМЛ-1 (без пленочной оболочки), и таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочной оболочкой Opadry®QX 321A220002 Yellow (5%), по результатам которого высвобождение АФС ГМЛ-1 в среду 3% натрия лаурилсульфата – $98,24 \pm 2,13\%$ и $92,18 \pm 1,03\%$ за 45 мин соответственно.

Разработана технологическая схема и проведено масштабирование технологии получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг, покрытых пленочной оболочкой. По результатам масштабирования технологии разработан лабораторный регламент на производство таблеток ГМЛ-1, 1,0 мг (20.12.2022), выдан акт об апробации технологии производства (20.12.2022).

При помощи метода НАССР проведена оценка рисков технологии получения

таблеток ГМЛ-1, 1 мг.

Составлен отчет о фармацевтической разработке лекарственного средства
(20.12.2022) (Приложение 2).

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС	Активная фармацевтическая субстанция
ВВ	Вспомогательное вещество
ВО	Вода очищенная
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГПМЦ	Гидроксипропилметилцеллюлоза
ГПЦ	Гидроксипропилцеллюлоза
ГФ РФ	Государственная фармакопея Российской Федерации
ДА	Дисперсионный анализ
ДСК	Дифференциальная сканирующая калориметрия
ЕАЭС	Евразийский экономический союз
ЕЭК	Евразийская экономическая комиссия
ИРЧ	Интервал распределения частиц
ККТ	Критическая контрольная точка
КП	Коэффициент прессуемости
КХ	Коэффициент Хауснера
ЛП	Лекарственный препарат
ЛС	Лекарственное средство
ЛСККЛС	Лаборатория стандартизации и контроля качества лекарственных средств
ЛФ	Лекарственная форма
МКЦ	Микrokристаллическая целлюлоза
МС	Магния стеарат
НKK	Кроскармеллоза натрия
НД	Нормативная документация
НКГ	Натрия крахмала гликолят

НСФ	Натрий стеарил фумарат
ОФС	Общая фармакопейная статья
ПАВ	Поверхностно-активное вещество
ПВП	Поливинилпирролидон
ПВС	Поливиниловый спирт
ПЭГ	Полиэтиленгликоль
РАН	Российская академия наук
РСО	Раствор стандартного образца
СОП	Стандартная операционная процедура
СЭМ	Сканирующая электронная микроскопия
ТР	Тревожные расстройства
ФЕАЭС	Фармакопея Евразийского экономического союза
ЭПАБК	4-((3-оксо-3-этоксипропаноил)амино)бензойной кислоты
НАССР	Hazard Analysis and Critical Control Points – анализ опасностей и критических контрольных точек
IC	Carrs's index – коэффициент прессуемости
ICH	International Council for Harmonisation – Международный совет по гармонизации
ИН	Hausner Index – коэффициент Хауснера
LD ₅₀	Lethal Dose, 50% - доза, вызывающая летальный исход у 50 % животных
QbD	Quality by Design – качество путем разработки
SMD	Sauter mean diameter – средний диаметр Саутера
TSPO	Транслокаторный белок 18 кДа
VMD	Среднемассовый размер частиц

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ отраслевой практики по управлению рисками для качества лекарственных средств на российских фармацевтических предприятиях / А. Б. Каширина, Ж. И. Аладышева, Н. В. Пятигорская [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 5. – С. 362-376.
2. Антидепрессивный и ноотропный эффекты оригинальных лигандов транслокаторного белка TSPO / М. А. Яркова, П. Ю. Поварнина, Г. В. Мокров [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 4. – С. 3-7.
3. Бueva В.В., Алексеев К.В. Дизайн функциональных покрытий для таблеток: монография. – М.: Миттель Пресс, 2024. – 192 с.
4. Влияние микронизации на растворимость оригинальной фармацевтической субстанции ГМЛ-1 / Д. В. Юдина, В. А. Лунин, В. К. Алексеев, М. Ю. Седова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 5. – С. 275-276.
5. Дизайн, синтез и анксиолитическая активность 1-арилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамидов / Мокров Г.В., Деева О.А., Гудашева Т.А. [и др.]. // Биоорганическая и медицинская химия. – 2015. – №23. – С. 3368-3378.
6. Дискретная оптимизация реализации этапов фармацевтической разработки спрея для лечения заболеваний полости рта / Д. О. Шаталов, С. А. Кедик, Д. А. Ахмедова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 20-28.
7. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. - М., 2023. – 179 с. [сайт]. – URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf> (Дата обращения 25.02.2025).
8. Использование многомерного дисперсионного анализа для выбора типа и количества связующего для таблеток ГМЛ-1 / Тишков С.В., Блынская Е.В.,

Алексеев К.В. [и др.]. // Биофармацевтический журнал. – 2022. – №1(14). – С. 28-38.

9. Использование полимеров для улучшения растворимости фармацевтических субстанций в твердых лекарственных формах / Д. В. Юдина, Е. В. Блынская, К. В. Алексеев, А. И. Марахова // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2018. – № 5. – С. 787-791.

10. Исследование анксиолитической активности ряда новых производных диазепин-бензимидазола в установке «приподнятый крестообразный лабиринт» / Таран А.С.; Мальцев Д.В.; Яковлев Д.С. [и др.]. // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2017. – №1(53). – С. 24-26.

11. Исследование острой токсичности ГМЛ-1 / Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Алексеева С. В. [и др.]. // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2018. – № 2. – С. 65-70.

12. Ковалева, Е. К. Анализ критических стадий в производстве лекарственных средств из растительного сырья: диссертация на соискание ученой степени кандидата наук / Ковалева Екатерина Константиновна, 2014. – 141 с.

13. Комплексная оценка технологической готовности инновационного проекта при разработке фармацевтического продукта / А. М. Пятигорский, Г. Э. Бркич, В. В. Береговых, Н. В. Пятигорская // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, № 3. – С. 234-241.

14. Краснюк И. И. (мл.), Краснюк И. И. Твердые дисперсии в медицине и фармации монография — Москва: Изд-во Сеченовского университета, 2021. — 119 с. ил., цв. ил., табл.; 21. — ISBN 978-5-89152-085-1.

15. Краснюк И. И. (мл.). Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твердых дисперсий: диссертация на соискание ученой степени доктора наук / Краснюк Иван Иванович (мл.), 2010. – 373 с.

16. Определение оптимального полимерного носителя для твердой дисперсной системы на основе фармацевтической субстанции ГМЛ-1 / Д.И. Гаврилов, В.Б. Маркеев, Е.В. Блынская, К.В. Алексеев. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86. – № 11S. – С. 35.

17. Оптимизация технологии и оценка качества таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2- α] пиразин-3-карбоксамида / Д.И. Гаврилов, В.Б. Маркеев, С.В. Тишков [и др.] // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. – 2025. – №1 (21). – С. 77-82.
18. 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.
19. 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 .
20. Патент РФ 2545833. Фармацевтическая композиция с антиишемической и антиоксидантной активностью и способ ее получения: заявл. 03.12.2013: опубл. 10.04.2015 / В. А. Вайнштейн, А. А. Теслев, В. В. Сорокин и [и др.]; заявитель, патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России) – Электронная копия доступна на сайте Федерального института промышленной собственности // ФИПС: [сайт]. – URL: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2545833&TypeFile=html (Дата обращения 27.11.2024).
21. Патент РФ 2572076. 1-арилпирроло[1,2- α]пиразин-3-карбоксамида с нейрорепаративной активностью: заявл. 26.03.2014: опубл. 10.10.2015 / С. Б. Середенин, Г. В. Мокров, Т. А. Гудашева и [и др.]; заявитель, патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»– Электронная копия доступна на сайте Федерального института промышленной собственности // ФИПС: [сайт]. – URL: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2572076&TypeFile=html

view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2572076&TypeFile=html (Дата обращения 02.12.2024).

22. Патент РФ 2674342. Фармацевтическая композиция гидрохлорида 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана и натриевой соли 4-гидроксимасляной кислоты, улучшающая умственную и физическую работоспособность при десинхронозе: заявл. 28.11.2016 : опубл. 07.12.2018 / С. Б. Середенин, Б. М. Пятин, Н. И. Авдюнина и [и др.]; заявитель, патентообладатель Российская Федерация, от имени которой выступает Министерство обороны Российской Федерации – Электронная копия доступна на сайте Федерального института промышленной собственности // ФИПС: [сайт]. – URL: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPATAP&DocNumber=2016146645&TypeFile=html (Дата обращения 27.11.2024).

23. Патент РФ 2689396. Фармацевтическая композиция на основе N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло [1,2-а] пиазин-3-карбоксамиды: заявл. 06.07.2017: опубл. 09.01.2019 / С. Б. Середенин, Т. А. Гудашева, К. В. Алексеев и [и др.]; заявитель, патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (RU) – Электронная копия доступна на сайте Федерального института промышленной собственности // ФИПС: [сайт]. – URL: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2689396&TypeFile=html (Дата обращения 12.01.2025).

24. Патент РФ 2699568. Лиганды транслокаторного белка TSPO, обладающие антидепрессивной и ноотропной активностью: заявл. 21.12.2015: опубл. 06.09.2019 / С. Б. Середенин, М. А. Яркова, П. Ю. Поварнина [и др.]; заявитель, патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» – Электронная копия доступна на сайте Федерального института промышленной собственности // ФИПС: [сайт]. – URL: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2699568&TypeFile=html (Дата обращения 02.12.2024).

25. Патент РФ 2764032. Быстрорастворимая лекарственная форма индометацина и способ ее получения (варианты): заявл. 21.12.2020: опубл. 12.01.2022 / И. И. Краснюк (мл.), И. И. Краснюк, Т. М. Кошелева и [и др.]; заявитель, патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – Электронная копия доступна на сайте Федерального института промышленной собственности // ФИПС : [сайт]. – URL: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2764032&TypeFile=html (Дата обращения 27.11.2024).
26. Патент РФ 2772430. Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения: заявл. 10.03.2021: опубл. 19.05.2022 / А. В. Беляцкая, А. О. Елагина, И. И. Краснюк (мл.) [и др.]; заявитель, патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый «Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – Электронная копия доступна на сайте Федерального института промышленной собственности // ФИПС: [сайт]. – URL: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2772430&TypeFile=html (Дата обращения 27.11.2024).
27. Повышение биодоступности малорастворимых лекарственных веществ с помощью твердых дисперсий с полиэтиленгликолем / И. И. Краснюк, В. А. Попков, В. Ю. Решетняк, Ю. В. Сковпень // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 6. – С. 34.
28. Полковникова, Ю. А. Дизайн исследований по совершенствованию разработки лекарственных средств с твердыми дисперсиями / Ю. А. Полковникова,

А. И. Сливкин // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2023. – № 3. – С. 85-91.

29. Полковникова, Ю. А. Научно обоснованный подход к совершенствованию фармацевтической разработки липосомальных лекарственных средств / Ю. А. Полковникова, А. И. Сливкин // Биофармацевтический журнал. – 2023. – Т. 15 – № 6. – С. 40-44.

30. Применение многофакторного дисперсионного анализа и обобщённой желательности для оптимизации состава и технологии таблеток, содержащих N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло [1,2-а] пиазин-3-карбоксамид / С. В. Тишков, Е. В. Блынская, К. В. Алексеев [и др.] // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10. – № 1. – С. 69-81.

31. Применение напессованных покрытий для создания таблеток пролонгированного действия на основе гигроскопичных субстанций / Ю. М. Коцур, О. А. Терентьева, Е. В. Флисюк, И. А. Наркевич // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13. – № 4. – С. 113-120.

32. Разработка и валидация методики испытания "Растворение" для таблеток нового оригинального анксиолитика ГМЛ-1 / Л. М. Гаевая, Л. Н. Грушевская, М. С. Сергеева [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 3(63). – С. 29-32.

33. Разработка и валидация методики количественного определения ГМЛ-1 (N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-А]пиазин-3-карбамида в плазме крови крыс методом ВЭЖХ-МС / Новицкий А.А., Бочков П. О., Литвин А.А. и [др.]. // Вестник химии МГУ. – 2018. – №1(73). – С. 34–36.

34. Разработка и оценка анксиолитического действия таблетированной лекарственной формы ГМЛ-1 / Яркова М.А., Блынская Е.В., Юдина Д.В. [и др.]. // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – №4 (53) . – С. 39-43.

35. 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.

36. Разработка состава таблеток ГМЛ-1, полученных методом влажного

- гранулирования: выбор наполнителя и связующего / Д. В. Юдина, Е. В. Блынская, К. В. Алексеев [и др.] // Фармация. – 2018. – Т. 67. – № 3. – С. 35-40.
37. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 (ред. от 04.07.2023) "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза".
38. Саканян, К. М. Вспомогательные вещества в составе лекарственных средств: требования к качеству / К. М. Саканян, С. А. Кедик, А. В. Панов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2025. – Т. 28. – № 1. – С. 3-11.
39. Сравнительная фармакокинетика и относительная биодоступность таблетированной лекарственной формы нового анксиолитика ГМЛ-1 / А. А. Новицкий, А. А. Литвин, Р. В. Шевченко [и др.] // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2019. – Т. 60. – № 4. – С. 270-275.
40. Сравнительное исследование прессуемости таблетированных смесей ГМЛ-1, полученных по технологии влажной грануляции / Блынская Е.В., Юдина Д.В., Алексеев К.В. [и др.]. // Волгоградский медицинский научный журнал. – 2019. – №3. – С. 49-54.
41. Стрелкова, А. В. Масштабирование процесса нанесения пленочных покрытий на примере витаминно-минеральных комплексов: от идеи до валидации процесса / А. В. Стрелкова, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13. – № 3. – С. 85-92.
42. Управление рисками для качества (ICH Q9(R1)). Перевод: PharmAdvisor, версия перевода от 3/21/2023. URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3660/> (дата обращения: 20.11.2024).
43. Фармакокинетика потенциального анксиолитика ГМЛ-1 у крыс / Новицкий А.А., Бочков П.О., Шевченко Р.В. [и др.]. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – №81(6). – С. 24-28.
44. Фармакологическое изучение новых соединений, действующих как регуляторы белков-транслокаторов массой 18 кДа / Ярков С.А., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. [и др.]. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016.

– 79(1). – С. 7-11.

45. Фармакопея Евразийского экономического союза. – 2020. – URL: (дата обращения: 13.02.2025).

46. Фармацевтическая разработка - инструмент контроля качества оригинального лекарственного средства с анксиолитическим действием / Д. В. Юдина, Е. В. Блынская, К. В. Алексеев [и др.] // Фармация. – 2018. – Т. 67. – № 8. – С. 27-36.

47. Фармацевтическая технология. Таблетки: учебное пособие / под ред. С.А. Кедика. – М.: ЗАО ИФТ, 2015. – 672 с.

48. Фармацевтическая технология: учебник / К. В. Алексеев, С. А. Кедик. Изд.2-е, перераб. и дополн. – М.: АО ИФТ, 2022. – 768 с.

49. Хишова, О. М. Распадаемость и прочность таблеток на основе тонко измельченных растительных субстанций / О. М. Хишова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 97-106

50. Advances in Structure Pharmaceutics from Discovery to Evaluation and Design / Xu H., Wu L., Xue Y. [et. al.]. // Mol Pharm. – 2023. – №20 (9). – P.4404-4429.

51. Advancing algorithmic drug product development: Recommendations for machine learning approaches in drug formulation / J.D. Murray, J.J. Lange, H. Bennett-Lenane [et. al] // Eur. J. Pharm. Sci. – 2023. – №191. – P.106562.

52. An examination of process models and model risk frameworks for pharmaceutical manufacturing / O'Connor T. F., Chatterjee S., Lam J. [et. al.]. // Int J Pharm X. – 2024. – №8. – P. 100274.

53. An Improved Impact Ratio for Identifying Critical Process Parameters in Pharmaceutical Manufacturing Processes / Lamerz J., Danila O. M., Schuster A. [et. al.] // PDA J Pharm Sci Technol. – 2022. – №76(6). – P. 497-508.

54. An update into the medicinal chemistry of translocator protein (TSPO) ligands / Barresi E., Robello M., Costa B. [et.al.]. // Eur J Med Chem. – 2021. – №209. – P. 112924.

55. Analytical Method Lifecycle Management in Pharmaceutical Industry: a Review / E. Sousa L. Volta, R. Gonçalves, J. C. Menezes, A. Ramos // AAPS PharmSciTech. – 2021. – №22(3). – P.128.

56. Angiogenic Effects of Anxiolytic Fabomotizole / Kryzhanovskii S. A., Antipova T. A., Vititnova M. B. [et. al.]. // Dokl Biochem Biophys. – 2021. – №497(1). – P. 63-65.
57. Anxiety disorders / B. W. Penninx, D. S. Pine, E. A. Holmes, A. Reif // Lancet. – 2021. – №397(10277). – P. 914-927.
58. Anxiety disorders: Treatments, models, and circuitry mechanisms / Ren L., Fan Y., Wu W [et. al.]. // Eur J Pharmacol. – 2024. – №983. – P. 176994.
59. Anxiety disorders—Level 3 cause: [link]. – URL: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-anxiety-disorders-level-3-disease> (Дата обращения 10.06.2025).
60. Application of ICH Q9 Quality Risk Management Tools for Advanced Development of Hot Melt Coated Multiparticulate Systems / Stocker E., Becker K., Hate S. [et. al.]. // J Pharm Sci. – 2017. – №106(1). – P. 278-290.
61. Aslam, S. Y. The cognitive theory of panic disorder: A systematic narrative review / S. Y. Aslam, T. Zortea, P. Salkovskis // Clin Psychol Rev. – 2024. – №113. – P.102483. doi: 10.1016/j.cpr.2024.102483.
62. Attademo, L. Schizotypal personality disorder in clinical obsessive-compulsive disorder samples: a brief overview / L. Attademo, F. Bernardini // CNS Spectr. – 2021. – №26(5). – P. 468-480.
63. Baba, A. Genetics of social anxiety disorder: a systematic review / A. Baba, S. Kloiber, G Zai // Psychiatr Genet. – 2022. – №32(2). – P. 37-66.
64. Balon, R. Role of Benzodiazepines in Anxiety Disorders / R. Balon, V. Starcevic // Adv Exp Med Biol. – 2020. – №1191. – P. 367-388.
65. Binder jetting 3D printing of challenging medicines: From low dose tablets to hydrophobic molecules / Kozakiewicz-Latała M., Nartowski K.P., Dominik A. [et al.]. // Eur J Pharm Biopharm. – 2022. – №170. – P. 144-159.
66. Borodin V. I. Side effects of tranquilizers and their role in borderline psychiatry / V. I. Borodin // Psychiatr. and psychopharmacol. – 2000. – №3. – P.72–74.
67. Byrne, G. J. Interventions for generalized anxiety disorder / G. J. Byrne // Curr Opin Psychiatry. – 2023. – №36(2). – P.134-139.
68. Candidate Biological Markers for Social Anxiety Disorder: A Systematic Review

- / Caldiroli A, Capuzzi E, Affaticati LM. [et. al.]. // *Int J Mol Sci.* – 2023. – №24(1). – P. 835.
69. Cellular sources of TSPO expression in healthy and diseased brain / Nutma E., Ceyzériat K., Amor S. [et. al.]. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2021. – №49(1). – P. 146-163.
70. Cervin, M. Obsessive-Compulsive Disorder: Diagnosis, Clinical Features, Nosology, and Epidemiology / M. Cervin // *Psychiatr Clin North Am.* – 2023. – 46(1). – 1-16.
71. Characteristics, risk management and GMP standards of pharmaceutical companies in China / Chen H., Qin L., Jiang C. [et. al.]. // *Front Public Health.* – 2023. – №11. – P. 1103555.
72. Characterization and in vitro phase I microsomal metabolism of designer benzodiazepines: An update comprising flunitrazolam, norflurazepam, and 4'-chlorodiazepam (Ro5-4864) / Moosmann B., Bisel P., Westphal F. [et. al.]. // *Drug Test Anal.* – 2019. – №11(3). – P. 541-549.
73. Charoo, N. A. Quality risk management in pharmaceutical development / N. A. Charoo, A. A. Ali // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2013. – №39(7). – P.947-960.
74. Chatzi, A. The one-way ANOVA test explained / A. Chatzi, O. Doody // *Nurse Res.* – 2023. – №31 (3). – P. 8-14.
75. Chauveau, F. Have (R)-[¹¹C] PK11195 challengers fulfilled the promise? A scoping review of clinical TSPO PET studies / F. Chauveau, G. Becker, H. Boutin // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2021. – №49(1). – P. 201-220.
76. Coelho, C. M. Who worries about specific phobias? - A population-based study of risk factors. / C. M. Coelho, D. Gonçalves-Bradley, A. N. Zsido // *J Psychiatr Res.* – 2020. – №126. – P. 67-72.
77. Complex post-traumatic stress disorder / Maercker A., Cloitre M., Bachem R. [et. al.]. // *Lancet.* – 2022. – №400(10345). – P. 60-72.
78. Creation of Long-Term Physical Stability of Amorphous Solid Dispersions N-Butyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamide, Resistant to Recrystallization Caused by Exposure to Moisture / Markeev, V. B., Blynskaya, E. V.,

Alekseev, K. V. [et. al.]. // Materials. – 2025. – №18(1).– P. 203.

79. Credible pigeon permissioned blockchain traceability platform integrated with IoT based on HACCP / Fan M., Liu S., Xu L. [et. al.] // Sci Rep. – 2022. –12(1). – P. 22363.

80. Data-Knowledge-Driven Modeling and Operational Adjustment for the Pharmaceutical Tablet Manufacturing Process via Wet Granulation / Wang Z., Tang S., Yang Y. [et. al.]. // ACS Omega. – 2023. – №8(27). – P. 24441-24453.

81. DeGeorge, K. C. Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults / K. C. DeGeorge, M. Grover, G. S. Streeter // Am Fam Physician. – 2022. – №106(2). – P. 157-164.

82. Development of 3D printed mini-waffle shapes containing hydrocortisone for children's personalized medicine / Parulski C., Bya L.A., Goebel J. [et. al]. // Int J Pharm. – 2023. – №642. – P. 123131.

83. Development of a multiparticulate drug delivery system for in situ amorphisation / Holm T.P., Kokott M., Knopp M.M. [et. al.]. // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2022. – №180. – P.170-180.

84. Development of low dose micro-tablets by high shear wet granulation process / Gupta S., Thool P., Meruva S. [et. al.]. //Int. J. Pharm. – 2020. – №587. –P.119571.

85. Development of piroxicam mini-tablets enabled by spherical cocrystallization / H. Chen, C. Wang, S. Liu, C.C. Sun // Int. J. Pharm. – 2020. – №590. – P.119953.

86. Diagnosing selective mutism: a critical review of measures for clinical practice and research / Rodrigues Pereira C., Ensink J. B. M., Güldner M. G. [et. al.]. // Eur Child Adolesc Psychiatry. – 2023. – №32(10). – P. 1821-1839.

87. Dimitrova-Shumkovska, J. Diagnostic and Therapeutic Potential of TSPO Studies Regarding Neurodegenerative Diseases, Psychiatric Disorders, Alcohol Use Disorders, Traumatic Brain Injury, and Stroke: An Update / J. Dimitrova-Shumkovska, L. Krstanoski, I. Veenman // Cells. – 2020. – №9(4). – P. 870.

88. Direct Compaction Drug Product Process Modeling / Russell A., Strong J., Garner S. [et. al.]. // AAPS PharmSciTech. – 2022. – №23(1). – P.67.

89. Domschke, K. Therapieresistenz bei Angsterkrankungen – Definition und Behandlungsoptionen [Treatment resistance in anxiety disorders-Definition and

- treatment options] / K. Domschke, A. Ströhle, P. Zwanzger // *Nervenarzt*. – 2024. – №95(5). – P.407-415.
90. Dose Titration of Solid Dosage Forms via FDM 3D-Printed Mini-Tablet / Gorkem Buyukgoz G., Kossor C.G., Ji S. [et. al.]. // *Pharmaceutics*. – 2022. – №14(11). – P. 2305.
91. El Chemali, L. The mitochondrial translocator protein (TSPO): a key multifunctional molecule in the nervous system / L. El Chemali, Y. Akwa, L. Massaad-Massade // *Biochem J*. – 2022. – №479(13). – P. 1455-1466.
92. Endocannabinoid Hydrolase Inhibitors: Potential Novel Anxiolytic Drugs / Zhao H., Liu Y., Cai N. [et. al.]. // *Drug Des Devel Ther*. – 2024. – №18. – P. 2143-2167.
93. Endres, D. Neurobiologie der Zwangsstörung [Neurobiology of obsessive-compulsive disorder] / D. Endres, K. Domschke, M. A. Schiele // *Nervenarzt*. – 2022. – №93(7). – P. 670-677.
94. Formation of Indomethacin-Saccharin Cocrystals during Wet Granulation: Role of Polymeric Excipients / Tanaka R., Duggirala N.K., Hattori Y. [et. al.]. // *Mol. Pharm*. – 2020. – №17(1). – P.274-283.
95. From Wet to Protective: Film Formation in Waterborne Coatings / A. Arjmandi, H. Bi, S. U. Nielsen, K. Dam-Johansen // *ACS Appl Mater Interfaces*. – 2024. – №16(43). – P. 58006-58028.
96. GABAkines – Advances in the discovery, development, and commercialization of positive allosteric modulators of GABAA receptors / R. Cerne, A. Lippa, M.M. Poe [et. al.] // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2022. – №234. – P.108035.
97. Genetic and Neuroimaging Approaches to Understanding Post-Traumatic Stress Disorder / Nisar S., Bhat A. A., Hashem S. [et. al.]. // *Int J Mol Sci*. – 2020. – № 21(12). – 4503.
98. Gonda, X. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder / X. Gonda, S. R. Sharma, F. I. Tarazi // *Expert Opin Drug Discov*. – 2019. – №14(1). – P.81-89.
99. Guan, X. Brain Mechanisms Underlying Panic Attack and Panic Disorder / X. Guan, P. Cao // *Neurosci Bull*. – 2024. – №40(6). – P. 795-814.
100. Hiremath, P. Material Attributes and Their Impact on Wet Granulation Process

Performance / P. Hiremath, K. Nuguru, V. Agrahari // Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation. – 2019. – P. 263–315.

101. Identification of hazards and critical control points during attiéké (a fermented cassava product) process in Côte d'Ivoire / A. K. Kouamé, M. J. K. Bouatenin, T. N. Djéni, K. M. Dje // Lett Appl Microbiol. – 2020. – №70(2). – P. 87-94.

102. Identification of potential hazards and analysis of critical control points in cultured meat (*in vitro meat*) production / N. V. Zaitseva, S. E. Zelenkin, P. Z. Shur, D. V. Suvorov // Vopr Pitan. – 2023. – №92(6). – P. 45-53.

103. Impact of blend properties and process variables on the blending performance / Bekaert B., Grymonpré W., Novikova A. [et. al.]. // Int J Pharm. – 2022. – №613. – P. 121421.

104. Impact of Different Dry and Wet Granulation Techniques on Granule and Tablet Properties: A Comparative Study / Arndt O.R., Baggio R., Adam A.K. [et al.]. // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2018. – №12(107). – P. 3143-3152.

105. Impact of immediate release film coating on the disintegration process of tablets / Ma M., Powell D., Nassar M. [et. al.]. // J. Control. Release. – 2024. – №373. – P. 533-546.

106. In Vivo TSPO Signal and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease / Tournier B. B., Tsartsalis S., Ceyzéiat K. [et. al.]. // Cells. – 2020. – №9(9). – P. 1941.

107. Insight into the Structural Features of TSPO: Implications for Drug Development / Lacapere J. J., Duma L., Finet S. [et. al.]. // Trends Pharmacol. Sci. – 2020. – №41(2). – P. 110-122.

108. Investigating elastic relaxation effects on the optical properties of functionalised calcium carbonate compacts using optics-based Heckel analysis / Bawuah P., Karttunen A.-P., Markl D. [et al.]. // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – V. 544(1). – P.278-284.

109. Kearney, C. A. The Heterogeneity of Selective Mutism: A Primer for a More Refined Approach / C. A. Kearney, M. Rede // Front Psychol. – 2021. – №12. – P.700745.

110. Key factors behind various specific phobia subtypes / Zsido A. N., Kiss B. L., Basler J. // Sci Rep. – 2023. – №13(1). – P. 22281.

111. Köster, C. Evaluation of binders in twin-screw wet granulation - Optimization of tabletability / C. Köster, P. Kleinebudde // *Int. J. Pharm.* – 2024. – №659. – P.124290.
112. Leichsenring, F. A Review of Anxiety Disorders // F. Leichsenring, N. Heim, C. Steinert // *JAMA.* – 2023. – №329(15). – P. 1315-1316.
113. Leucht, S. Antipsychotic Drugs: A Concise Review of History, Classification, Indications, Mechanism, Efficacy, Side Effects, Dosing, and Clinical Application / S. Leucht, J. Priller, J. M. Davis // *Am J Psychiatry.* – 2024. – №181(10). – P.865-878.
114. Lipophilic Salts and Lipid-Based Formulations for Bridging the Food Effect Gap of Venetoclax / Koehl N.J., Henze L.J., Holm R. [et. al.] // *J. Pharm. Sci.* – 2022. – №111(1) . – P.164-174.
115. Manufacturing pharmaceutical mini-tablets for pediatric patients using drop-on-demand printing / V. Sundarkumar, W. Wang, Z. Nagy, G. Reklaitis // *Int J Pharm.* – 2023. – №644 – P.123355.
116. Membrane-Mediated Ligand Unbinding of the PK-11195 Ligand from TSPO / T. Dixon, A. Uyar, S. Ferguson-Miller, A. Dickson. // *Biophys J.* – 2021. – №120(1). – P. 158-167.
117. Mental disorders - Level 2 cause: [link]. – URL: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-mental-disorders-level-2-disease> (Дата обращения 10.06.2025).
118. Mini-Tablets: A Valid Strategy to Combine Efficacy and Safety in Pediatrics / Zuccari G., Alfei S., Marimpietri D. [et. al.]. // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2022. – №15(1). – P.108.
119. Mitochondrial TSPO Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression through Ferroptosis Inhibition and Immune Evasion / Zhang D., Man D., Lu J. [et. al.]. // *Adv Sci (Weinh).* – 2023. – №10(15). – P. e2206669.
120. Mood and Anxiety Disorders: Bipolar Disorder / S. Smith, A. Falk, R. Joseph, A. Wilk // *FP Essent.* – 2023. – 527. – 13-18.
121. Mood and Anxiety Disorders: Generalized Anxiety and Panic Disorders / Joseph R., Falk A., Smith S., Wilk A. // *FP Essent.* – 2023. – №527. – P.25-33.
122. Muris, P. Selective Mutism and Its Relations to Social Anxiety Disorder and

Autism Spectrum Disorder / P. Muris, T. H. Ollendick // Clin Child Fam Psychol Rev. – 2021. – №24(2). – P. 294-325.

123. Neurosteroids and translocator protein 18 kDa (TSPO) in depression: implications for synaptic plasticity, cognition, and treatment options / Rupprecht R., Pradhan A. K., Kufner M. [et. al.]. // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2023. – №273(7). – P. 1477-1487.

124. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis / Charlson, F.; van Ommeren, M.; Flaxman [et. al.]. // Lancet. – 2019. – №394 (10194). – P. 240–248.

125. Non-normal Data in Repeated Measures ANOVA: Impact on Type I Error and Power / Blanca M.J., Arnau J., García-Castro F.J. [et. al.]. // Psicothema. – 2023. – №35(1). – C. 21-29.

126. Novel TSPO-targeted Doxorubicin Prodrug for Colorectal Carcinoma Cells / Jia J. B., Ling X., Xing M. [et. al.]. // Anticancer Res. – 2020. – №40(10). – P. 5371-5378.

127. O'Leary, K.B. Pharmacotherapy for Anxiety Disorders / K. B. O'Leary, J. S. Khan // Psychiatr Clin North Am. – 2024. – №47(4). – P.689-709.

128. Page, S. Mathematical modeling of an aqueous film coating process in a Bohle Lab-Coater, part 1: development of the model / S. Page, K.H. Baumann, P. Kleinebudde // AAPS PharmSciTech. – 2006. – №7(2). – P.E42.

129. Page, S., Mathematical modeling of an aqueous film coating process in a Bohle Lab-Coater: part 2: application of the model / S. Page, K.H. Baumann, P. Kleinebudde // AAPS PharmSciTech – 2006. – №7(2). – P.E43.

130. Patent EP 2429505B1. Sofort-trennfilm-beschichtungssysteme mit erhöhter feuchtigkeitssperre und damit beschichtete substrate: app. 28.04.2010: pub. 11.04.2015 / Thomas P. Farrell Jason Teckoe; Current Assignee BPSI Holdings LLC – An electronic copy is available on the website Google Patent: [link]. – URL: <https://patents.google.com/patent/EP2429505B1/de?q=EP2429505B1> (Дата обращения 27.11.2024).

131. Patent WO 2006071077A1. Complex formulation of 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coa reductase inhibitor and antihypertensive agent, and process for preparing same: app.

28.12.2005: pub. 06.07.2006 / Jong Soo WooMoon Hyuk ChiYong Il Kim; Current Assignee Hanmi Pharm. Co., Ltd. – An electronic copy is available on the website Google Patent: [link]. – URL:

[https://patents.google.com/patent/WO2006071077A1/en?q=WO+2006%2f071077+\(06.07.2006\)+](https://patents.google.com/patent/WO2006071077A1/en?q=WO+2006%2f071077+(06.07.2006)+) (Дата обращения 27.11.2024).

132. Patent WO 2017175013A1. Delayed release pharmaceutical formulations comprising valproic acid, and uses thereof: app. 10.04.2017: pub. 12.10.2017 / N. O Gustafsson, H. R. Marcus Mårtensson, Niklas Bergh; Current Assignee Cereno Scientific Ab. – An electronic copy is available on the website Google Patent: [link]. – URL: <https://patents.google.com/patent/WO2017175013A1/en?q=WO2017175013A1+> (Дата обращения 27.11.2024).

133. Pazuniak, M. Obsessive-Compulsive Disorder in Autism Spectrum Disorder Across the Lifespan / M. Pazuniak M., S. R. Pekrul // Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. – 2020. – №29(2). – P. 419-432.

134. Perspectives on the impact of vortioxetine on the treatment armamentarium of major depressive disorder / Cuomo A., Barillà G., Cattolico M. [et. al.]. // Expert Rev Neurother. – 2024. – №24(5). – P.465-476.

135. Pharmaceutical Application of Tablet Film Coating / K. S. Seo, R. Bajracharya, S. H. Lee, H. K. Han // Pharmaceutics. – 2020. – №12(9). – P. 853.

136. Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis / Guaiana G, Meader N, Barbui C [et. al.]. // Cochrane Database Syst Rev. – 2023. – №11(11). – P. CD012729.

137. Piroxicam loaded polymer hybrid microspheres based tablets with modified release kinetics: Development, characterization and in vivo evaluation / Hamid H.A., Khan S., Noor Shah S.M. [et. al.]. // Pak. J. Pharm. Sci. – 2021. – №34(1(Supplementary)). – P. 327-335.

138. Post-traumatic Stress Disorder / Merians A. N., Spiller T., Harpaz-Rotem I. [et. al.]. // Med Clin North Am. – 2023. – №107(1). – P. 85-99.

139. Prikeržnik, M. Multivariate analysis for optimization and validation of the industrial tablet-manufacturing process / M. Prikeržnik, S. Srčič // Drug Dev Ind Pharm.

– 2021. – №47(1). – P. 61-71.

140. Psychological and pharmacological treatments for generalized anxiety disorder (GAD): a meta-analysis of randomized controlled trials / Carl E., Witcraft S. M., Kauffman B. Y. [et. al.]. // Cogn Behav Ther. – 2020. – №49(1). – P. 1-21.

141. Quality by Design in Pharmaceuticals: A Review of its Impact on Regulatory Compliance and Product Quality / Nunavath R. S., Singh M. T., Jain A. [et. al.]. // Drug Res (Stuttg). – 2024. – №74(1). – P. 18-23.

142. Quality in the pharmaceutical industry – A literature review / Hallem M. Reham, Salem Y. Maissa, Fatahallah A. Faten, E. Laila. // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2015. – №23 (5). – P. 463-469.

143. Recent advances of oral film as platform for drug delivery / He M., Zhu L., Yang N. [et. al.]. // Int. J. Pharm. – 2021. – №604. – P.120759.

144. Recent developments on PET radiotracers for TSPO and their applications in neuroimaging / Zhang L., Hu K., Shao T. [et. al.]. // Acta. Pharm .Sin. B. – 2021. – №11(2). – P. 373-393.

145. Risk Management – Current Issues and Challenges / Edited by Nerija Banaitiene. – Rijeka, Croatia: InTech, 2012. – 584 p.

146. Ropkins, K. Controlling organic chemical hazards in food manufacturing: a hazard analysis critical control points (HACCP) approach / K. Ropkins, A. J. Beck // Nahrung. – 2002. – №46(4). – P. 258-269.

147. Rozen, N. Emotions in social anxiety disorder: A review / Rozen N., Aderka I. M. // J Anxiety Disord. – 2023. – №95. – P. 102696.

148. Salpekar, J. A. Psychopharmacology Management in Autism Spectrum Disorder / J. A. Salpekar, L. Scahill // Pediatr Clin North Am. – 2024. – №71(2). – P.283-299.

149. Strell-Zimonyi, F. A szociális szorongás zavar a fejlődépszichopatológia tükrében [Developmental psychopathology perspective of Social Anxiety Disorder] / F. Strell-Zimonyi, A. Kovacs, M. Miklosi // Neuropsychopharmacol Hung. – 2020. – №22(3) – P. 91-100.

150. Study of anxiolytic activity in a series of new diazepam benzimidazole derivatives in the "elevated plus maze" setup / Taran, A.S.; Maltsev, D.V.; Yakovlev, D.S. [et. al.] //

Volgograd scientific medical journal. – 2017. – №53 (1). – P. 24-26.

151. Systematic risk identification and assessment using a new risk map in pharmaceutical R&D / Schuhmacher A., Brieke C., Gassmann O. [et. al.]. // Drug Discov Today. – 2021. – №26(12). – P.2786-2793.

152. Szuhany, K. L. Anxiety Disorders: A Review / K. L. Szuhany, N. M. Simon // JAMA. – 2022. – №328(24) . – P.2431-2445.

153. The mitochondrial translocator protein (TSPO) in Alzheimer's disease: Therapeutic and immunomodulatory functions / Fairley L. H., Lai K. O., Grimm A. [et. al.]. // Biochimie. – 2024. – №224. – P. 120-131.

154. Towards precision medicine for anxiety disorders: objective assessment, risk prediction, pharmacogenomics, and repurposed drugs / Roseberry K., Le-Niculescu H., Levey D. F. [et. al.]. // Mol Psychiatry. – 2023. – №28(7). – P. 2894-2912.

155. Translocator protein (18 kD) as target for anxiolytics without benzodiazepine- like side effects / Rupprecht R., Rammes G., Eser D. [et al.]. // Science. – 2009. – №325(5939). – P. 490-493.

156. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders / Rupprecht R., Papadopoulos V., Rammes G. [et al.]. // Nat. Rev. Drug Discov. – 2010. – №12. – P. 971-988.

157. Translocator protein (18 kDa) as a target for novel anxiolytics with a favourable side-effect profile / Nothdurfter C., Rammes G., Baghai T.C. [et al.]. // Journal of neuroendocrinology. – 2012. – №24(1). – P.82-92.

158. Translocator protein (18 kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecularfunction / Papadopolous V., Baraldi M., Guilarte T.R. [et al.]. // Trends Pharmacol. Sci. – 2006. – № 8. – P. 402-409.

159. Translocator protein (18kDa) TSPO: a new diagnostic or therapeutic target for stress-related disorders? / Rupprecht R., Wetzel C. H., Dorostkar M. [et. al.]. // Mol Psychiatry. – 2022. – №27(7). – P. 2918-2926.

160. Translocator protein (TSPO): the new story of the old protein in neuroinflammation / Lee Y. , Park Y. , Nam H. [et. al.]. // BMB Rep. – 2020. – №53(1). – P. 20-27.

161. Translocator Protein 18 kDa (TSPO) as a Novel Therapeutic Target for Chronic

- Pain / Liu J., Huang J., Zhang Z. [et. al.]. // *Neural Plast.* – 2022. – №2022. – P. 8057854.
162. Translocator protein agonist Ro5-4864 alleviates neuropathic pain and promotes remyelination in the sciatic nerve / Ma B., Liu X., Huang X. [et. al.]. // *Mol Pain.* – 2018. – №14. – P.1744806917748019.
163. Tsitsifli, S. Water Safety Plans and HACCP implementation in water utilities around the world: benefits, drawbacks and critical success factors / S. Tsitsifli, D. S. Tsoukalas // *Environ Sci Pollut.* – 2021. – №28. – P. 18837–18849.
164. TSPO ligands prevent the proliferation of vascular smooth muscle cells and attenuate neointima formation through AMPK activation / Wu L. P., Gong Z. F., Wang H. [et.al.]. // *Acta Pharmacol Sin.* – 2020. – №41(1). – P.34-46.
165. TSPO Radioligands for Neuroinflammation: An Overview / Salerno S., Viviano M., Baglini E. [et. al.]. // *Molecules.* – 2024. – №29(17). – P. 4212.
166. TSPO-Detectable Chronic Active Lesions Predict Disease Progression in Multiple Sclerosis / Polvinen E., Matilainen M., Nylund M. [et. al.]. // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2023. – №10(5). – P. e200133.
167. Voronina, T. A. Prospects for the search for new anxiolytics / T. A. Voronina, S. B. Seredenin // *Experiment and Clinical Pharmacology.* – 2002. – №5. – P.4-17.
168. Wang, J. TSPO: an emerging role in appetite for a therapeutically promising biomarker / J. Wang, K. Beecher // *Open Biol.* – 2021. – №11(8). – P.210173.
169. Žagar, J. Big data collection in pharmaceutical manufacturing and its use for product quality predictions / J. Žagar, J. Mihelič // *Sci Data.* – 2022. – №9(1). – P. 99.
170. Zwanzger, P. Pharmakotherapie von Angsterkrankungen – leitliniengerechte Therapie und Neuentwicklungen [Pharmacotherapy of anxiety disorders-Guideline-conform treatment and new developments] / P. Zwanzger, N. Singewald, B. Bandelow // *Nervenarzt.* – 2021. – №92(5) . – P. 433-440.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ
В.В. ЗАКУСОВА»
(ФГБНУ «НИИ ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ В.В. ЗАКУСОВА»)



УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора ФГБНУ

«НИИ фармакологии имени

В.В. Закусова»

д-р биол. наук, чл.-корр. РАН

Ю.В. Вахитова Ю.В. Вахитова

«20» декабря 2022 г.

**ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПРОИЗВОДСТВО
«ГМЛ-1 ТАБЛЕТКИ, 1,0 МГ»**

Москва 2022

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ
В.В. ЗАКУСОВА»
(ФГБНУ «НИИ ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ В.В. ЗАКУСОВА»)

УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора ФГБНУ

«НИИ фармакологии имени

В.В. Закусова»

д-р биол. наук, чл.-корр. РАН

 Ю.В.Вахитова Ю.В.Вахитова

«20» января 2022 г.

**ОТЧЕТ О ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
«ГМЛ-1 ТАБЛЕТКИ, 1,0 МГ»**

Москва 2022

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ
В.В. ЗАКУСОВА»
(ФГБНУ «НИИ ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ В.В. ЗАКУСОВА»)



УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора ФГБНУ

«НИИ фармакологии имени

В.В. Закусова»

д-р биол. наук, чл.-корр. РАН

Ю.В.Вахитов Ю.В.Вахитова

«20» сентября 2022 г.

**АКТ ПРОВЕДЕНИЯ АПРОБАЦИИ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА
«ГМЛ-1 ТАБЛЕТКИ, 1,0 МГ»**

Москва 2022

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2831393

Способ получения таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамида

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий" (RU)*

Авторы: *Мокров Григорий Владимирович (RU), Яркова Милада Альнордовна (RU), Вахитова Юлия Венеровна (RU), Середенин Сергей Борисович (RU), Алексеев Константин Викторович (RU), Блынская Евгения Викторовна (RU), Тишков Сергей Валерьевич (RU), Минаев Сергей Викторович (RU), Гаврилов Дмитрий Игоревич (RU)*

Заявка № 2023118643

Приоритет изобретения 14 июля 2023 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 05 декабря 2024 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 14 июля 2043 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



УТВЕРЖДАЮ

Директор Института биохимической
технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов им.
Патриса Лумумбы», доктор химических наук,
профессор


Я. М. Станищевский
«20» февраля 2024 года



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

В учебный процесс

Монографии

«Математическое моделирование технологии таблеток»

Настоящий акт подтверждает, что монография «Математическое моделирование технологии таблеток» ISBN 978-5-6048078-7-3 под авторством Тишкова С.В., Блынковой Е.В., Алексеева К.В., Маркеева В.Б., Гаврилова Д.И. внедрена в учебный процесс Института биохимической технологии и нанотехнологии РУДН (ИБХТН) для студентов магистратуры направления 28.04.01 «Нанотехнологии и микросистемная техника» в дисциплинах «Методы математического моделирования», «Основы фармацевтической технологии и нанотехнологии».

Ответственный за внедрение:

д. фарм.н. профессор ИБХТН РУДН



Марахова А.И.

УТВЕРЖДАЮ

Директор Института биохимической
технологии и нанотехнологии ФГАОУ
ВО «Российский университет дружбы
народов им. Патриса Лумумбы», доктор
химических наук, профессор


Я.М. Станишевский
«20» февраля 2024 года



АКТ О ВНЕДРЕНИИ

результатов диссертационной работы
«Разработка состава и технологии таблеток
N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]
пиазин-3-карбоксамида»
Гаврилова Дмитрия Игоревича

1. Наименование предложения для внедрения: Фрагмент диссертационной работы «Разработка состава и технологии таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиазин-3-карбоксамида».

2. Кем предложено, адрес исполнителя: ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская, 8.

3. Цель внедрения: Апробация метода получения таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиазин-3-карбоксамида.

4. Кем и где апробировано: д. фарм.н. Мараховой А.И., профессор ИБХТН РУДН; Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10/2.

5. Результаты внедрения: результаты внедрения теста «Растворение» для таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиазин-3-карбоксамида на тестере растворения модели РТ-DT 70.

6. Эффективность внедрения: результаты апробации теста «Растворение» для таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиазин-3-карбоксамида показали высокий уровень высвобождения ($95,1 \pm 2,3\%$) активной фармацевтической субстанции в среду растворения 3% лаурилсульфа натрия.

7. Замечания и предложения: отсутствуют.

Ответственный за внедрение:

д. фарм.н. профессор ИБХТН РУДН



Марахова А.И.

УТВЕРЖДАЮ

Директор Института биохимической
технологии и нанотехнологии ФГАОУ
ВО «Российский университет дружбы
народов им. Патриса Лумумбы», доктор
химических наук, профессор


Я. М. Станищевский
«20» февраля 2024 года

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ****В учебный процесс**

Результатов диссертационной работы

Гаврилова Дмитрия Игоревича

На тему: «Разработка состава и технологии таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2- α] пиазин-3-карбоксиамида»

Настоящий акт подтверждает, что результаты по разработке состава и технологии таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2- α] пиазин-3-карбоксиамида, предложенные в диссертационной работе Гаврилова Дмитрия Игоревича младшего научного сотрудника ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» внедрены в учебный процесс Института биохимической технологии и нанотехнологии РУДН (ИБХТН) для студентов магистратуры направления 28.04.01 «Нанотехнологии и микросистемная техника» в дисциплине «Основы фармацевтической технологии и нанотехнологии».

Ответственный за внедрение:

д. фарм.н. профессор ИБХТН РУДН



Марахова А.И.



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«МИРЭА – Российский технологический университет»

РТУ МИРЭА

просп. Вернадского, Д. 78, Москва, 119454
тел.: (499) 215 65 65 доб. 1140, факс: (495) 434 92 87
email: mirea@mirea.ru, <http://www.mirea.ru>

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

В учебный процесс

Монографии

«Математическое моделирование в технологии таблеток»

Настоящий акт подтверждает, что монография «Математическое моделирование в технологии таблеток» ISBN 978-5-6048078-7-3 под авторством Тишкова С.В., Бlynской Е.В., Алексеева К.В., Маркеева В.Б., Гаврилова Д.И. внедрена в учебный процесс федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», направления 33.04.01 «Промышленная фармация» в дисциплине «Технология готовых лекарственных форм».

Заведующий кафедрой биотехнологии и
промышленной фармации ИТХТ им. М.В.
Ломоносова федерального государственного
бюджетного учреждения высшего
образования «МИРЭА – Российский
технологический университет»,
Доктор технических наук, профессор

Подпись Кедика С.А. заверяю

Заместитель Первого проректора,
РТУ МИРЭА, к.х.н., доцент

20.09.2024

С.А. Кедик



Ю.А. Ефимова



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«МИРЭА – Российский технологический университет»

РТУ МИРЭА

просп. Вернадского, Д. 78, Москва, 119454
тел.: (499) 215 65 65 доб. 1140, факс: (495) 434 92 87
email: mirea@mirea.ru, <http://www.mirea.ru>

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Результатов кандидатской диссертации

на соискание степени кандидата фармацевтических наук

Гаврилова Дмитрия Игоревича

На тему: «Разработка состава и технологии таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пирозин-3-карбоксамид»

Настоящий акт подтверждает, что результаты по разработке режимов нанесения пленочной оболочки на таблетки N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пирозин-3-карбоксамид, предложенные в диссертационной работе Гаврилова Дмитрия Игоревича, младшего научного сотрудника ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», используются в учебном процессе кафедры биотехнологии и промышленной фармации ИТХТ имени М.В. Ломоносова, федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет».

Подходы, отраженные в диссертации, были внедрены в учебный процесс в виде информации, представленной в лекционных курсах: «Технология

готовых лекарственных форм» и «Конструирование лекарственных и диагностических препаратов» (1 курс магистратуры по направлению 19.04.01 Биотехнология).

Отдельные разделы экспериментальной части диссертации используются при проведении лабораторного практикума по дисциплине: «Технология готовых лекарственных форм» (1 курс магистратуры по направлению 19.04.01 Биотехнология).

Заведующий кафедрой биотехнологии и
промышленной фармации ИТХТ им.

М.В. Ломоносова федерального
государственного бюджетного
учреждения высшего образования
«МИРЭА – Российский
технологический университет»,
Доктор технических наук, профессор

С.А. Кедик

Подпись Кедика С.А. заверяю

Заместитель Первого проректора,
РТУ МИРЭА, к.х.н., доцент к.х.н.,
20.09.2024



Ю.А. Ефимова

**Акционерное общество****«Институт фармацевтических технологий»**

Юридический адрес: 121353, г. Москва, Сколковское шоссе, д.21, офис 1
ИНН 7731578255 КПП 773101001 ОГРН 1077761680182 info@ipt.ru.com

Исх. № 44/24 от «10» апреля 2024г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Генерального
директора АО «Институт
фармацевтических технологий»

 Ю. В. Кочкина

АКТ


внедрения результатов диссертационного исследования
Гаврилова Дмитрия Игоревича
на тему: «Разработка состава и технологии таблеток
N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]
пиразин-3-карбоксамида», в производственный процесс
АО «Институт фармацевтических технологий»:

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя комиссии — директора по науке Панова А.В., членов комиссии: заместителя директора по качеству Карповой А.В., старшего инженера-технолога Шняк Е.А., составили настоящий акт о том, что материалы исследований Гаврилова Д.И., младшего научного сотрудника ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» прошли апробацию в АО «Институт фармацевтических технологий». Результаты проведенных работ показали, что предложенный способ получения таблеток на основе N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамида с пленочным покрытием применим для получения продукта, соответствующего спецификации, описанной в диссертационной работе.


Председатель комиссии:
Директор по науке


к.х.н. Панов А.В.

Члены комиссии:
Заместитель
директора по качеству


к.фарм.н. Карпова А.С

Старший инженер-технолог


к.фарм.н. Шняк Е.А.