

«Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Гутнова Таисия Скандарбековна

**РАЗРАБОТКА СОСТАВОВ И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ВИТАМИНА D**

3.4.1– Промышленная фармация и технология получения лекарств

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, доцент
Компанцев Дмитрий Владиславович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ВИТАМИН D - ЗАВИСИМЫХ НОЗОЛОГИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1. Клинические аспекты рациональной фармакотерапии витамина D ..	16
1.1.1. Микронизированные и наноструктурированные лекарственные формы витамина D, перспективы развития	27
1.2. Достоинства и недостатки различных лекарственных форм монопрепаратов витамина D ₃	29
1.2.1. Некоторые современные подходы к оптимизации технологического процесса таблетирования	29
1.2.2. Способы и подходы к таблетированию препаратов витамина D	30
1.2.3. Факторы, влияющие на качество получаемых таблеток	31
1.3. Преимущества использования кишечнорастворимой оболочки таблетированных лекарственных форм	33
1.4. Современная номенклатура монопрепаратов витамина D ₃	34
Заключение по обзору литературы	38
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Объекты исследования	40
2.1.2 Вспомогательные вещества, применяемые в технологии микроэмульсий, лиофилизатов и таблеток колекальциферола.....	41
2.2 Методы исследования.....	43
2.2.2 Методики оценки технологических свойств порошков и модельных таблеточных смесей	45
2.2.3 Методики оценки технологических свойств модельных таблеток ..	48

2.2.5 Тест Растворение.....	54
2.2.6 Методы и инструменты управления рисками для качества	56
2.2.7 Математические методы	57
2.2.8 Дизайн исследования.....	57
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛИОФИЛИЗАТА КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА	60
3.1 Разработка состава и технологии микроэмульсии колекальциферола	60
3.1.1 Исследование образования комплекса полимер-колекальциферол .	60
3.1.2 Разработка состава микроэмульсии с масляным концентратом колекальциферола	63
3.1.3 Исследования экспериментальных составов микроэмульсии с масляным концентратом колекальциферола	64
3.1.4 Разработка технология микроэмульсии с масляным концентратом колекальциферола	67
3.2 Разработка технологии лиофилизата колекальциферола	70
3.2.1 Разработка параметров технологического процесса получения лиофилизата колекальциферола	70
3.2.2 Разработка технологической схемы получения лиофилизата колекальциферола	73
3.2.3 Изучение фармацевтико-технологических характеристик лиофилизата колекальциферола	74
3.2.4 Разработка показателей качества лиофилизата колекальциферола .	74
3.2.5 Разработка проекта НД на лиофилизат колекальциферола	77
3.2.6 Исследование стабильности лиофилизата колекальциферола	78
3.2.7 Анализ рисков технологического процесса получения лиофилизата колекальциферола	79

Выводы к главе 3.....	80
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК С ЛИОФИЛИЗАТОМ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА	82
4.1. Изучение фармацевтико-технологических характеристик порошка лиофилизата колекальциферола.....	82
4.2 Обоснование выбора вспомогательных веществ для получения таблеточной массы методом прямого прессования	83
4.3 Разработка состава таблеток-ядер с лиофилизатом колекальциферола	85
4.4. Исследование фармацевтико-технологических показателей таблеток-ядер с лиофилизатом колекальциферола.....	86
4.5 Разработка параметров процесса нанесения кишечнорастворимого покрытия на таблетки-ядра с лиофилизатом колекальциферола.....	92
4.6 Результаты теста Растворение для таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой	94
4.7 Разработка технологии таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой с отсроченным высвобождением	95
4.8 Установление срока годности лекарственного препарата	99
4.9 Анализ рисков технологического процесса получения таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой.....	100
Выводы к главе 4.....	105
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ С ОТСРОЧЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ.....	107
5.1. Изучение фармацевтико-технологических характеристик порошка колекальциферола	107
5.2 Разработка состава таблеток-ядер колекальциферола.....	111
5.3 Разработка технологии таблеток-ядер колекальциферола.....	115

5.4	Разработка технологических режимов нанесения пленочного покрытия таблетки-ядра колекальциферола	117
5.5	Результаты теста Растворение для таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой	118
5.5	Технологическая схема производства таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой	119
5.6	Анализ рисков технологического процесса получения таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой	122
	Выводы к главе 5.....	124
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	126
	СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	128
	Список литературы	130
	Приложение А	149
	Приложение Б.....	150
	Приложение В	151
	Приложение Г	152
	Приложение Д	153
	Приложение Е.....	154
	Приложение Ж.....	160
	Приложение З.....	161

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Витамин D₃ (колекальциферол) играет ключевую роль не только в регуляции кальций-фосфорного обмена, но и в профилактике и терапии широкого спектра заболеваний, включая аутоиммунные, кардиоваскулярные и онкологические патологии. Ряд клинических протоколов предполагает использование данного витамина в дозах 5000-50000 МЕ (импульсная терапия), что актуализирует создание дозированных лекарственных форм с увеличенным содержанием активной фармацевтической субстанции (АФС).

На фармацевтическом рынке России масляные концентраты колекальциферола представлены преимущественно в виде импортных субстанций, тогда как порошковые премиксы, пригодные для получения твёрдых лекарственных форм (ТЛФ), практически отсутствуют. При этом масляная форма колекальциферола отличается высокой реакционной способностью и подвержена быстрому окислению под действием кислорода, света и температуры, что затрудняет её прямое использование в технологии таблеток.

Создание стабильных таблетированных форм, обладающих свойствами отсроченного (гастрорезистентного) высвобождения в тонком кишечнике, требует использования порошкообразной субстанции, обладающей приемлемыми технологическими свойствами, что может быть достигнуто использованием стандартизованного промышленно производимого порошкообразного концентрата или переводом масляной субстанции в порошкообразное состояние с сохранением активности и обеспечением контролируемого высвобождения. Наиболее перспективным подходом в этом контексте является формирование микроэмульсии с последующей лиофилизацией, получением таблеток ядер с нанесением кишечнорастворимого покрытия, направленного на защиту АФС в желудке и реализацию отсроченного высвобождения в тонком кишечнике — основном месте всасывания липофильных витаминов.

В условиях растущей глобальной дефицитности витамина D и увеличения спроса на соответствующие лекарственные препараты (ЛП) особенно остро встаёт задача разработки отечественных таблетированных лекарственных форм, отвечающих современным требованиям качества и биодоступности.

Степень разработанности темы исследования. Вопросы разработки стабильных лекарственных форм на основе липофильных субстанций, включая витамин D₃, представлены в работах Российских ученых. Так Флисюк Е.В., с соавторами (2022) обосновали возможность формирования термодинамически стабильных микроэмульсий для назальной доставки лекарственных средств (ЛС), с детальной оценкой областей существования, реологических характеристик и профилей высвобождения *in vitro*, что демонстрирует технологическую применимость данного подхода для липофильных соединений. В дальнейшем авторы продемонстрировали эффективность использования β-циклодекстрина для повышения биодоступности флавоноидов: в исследовании Флисюк Е.В., с соавторами (2020) показано увеличение растворимости дигидрокверцетина в 4,7 раза за счёт комплексообразования, подтверждённого методами ДСК и ИК-спектроскопии. Флисюк Е.В. и соавторы (2021) разработали пролонгированные таблетки метформина на основе комбинированной полимерной матрицы (ГПМЦ + карбомер), оптимизировав состав методом Бокса–Бенкена и верифицировав кинетику высвобождения по моделям Хигучи и Корсмейера–Пеппаса. Молоховой Е.И. с соавторами (2019) описана методология разработки таблеток с фитоэкстрактами (на примере гинкго билоба), включая подбор вспомогательных веществ (ПВП, МКЦ, кросповидон), оценку прочности, распадаемости и содержания действующих веществ по фармакопейным методикам. В другой работе (Молохова Е.И., Кузнецова И.А., 2020) исследовано влияние влажности и температуры на стабильность поливитаминных таблеток (группа В и витамин С), что подчёркивает значимость контроля условий хранения. Однако данные исследования не включали витамин D, а подходы к стабилизации и модификации высвобождения в них не реализованы.

Анализ данных иностранной литературы, а также спецификаций лекарственных препаратов в виде таблеток колекальциферола указывают на использование в качестве АФС масляного концентрата при этом свойство сыпучести достигается путем его насыщения компонентами, обладающими сорбционными свойствами, так же имеющими фармакопейные ограничения при использовании в составе твердых лекарственных форм - Колекальциферол №: ЛП-(003875)-(РГ-RU) от 01.12.23 «АФС витамин D₃ кристаллический. Вспомогательные вещества: крахмал модифицированный, сахароза, натрия аскорбат кристаллический, триглицериды со средней длиной цепи, кремния диоксид, D, L-альфа-токоферол».

Цель и задачи исследования. Целью данного исследования является теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии таблетированных лекарственных препаратов на основе витамина D с модифицированным высвобождением.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи исследования:

1. Произвести построение теоретической модели взаимодействия колекальциферола с различными полимерами методом квантово-механического моделирования.
2. Разработать состав и подобрать вспомогательные вещества для получения лиофилизата масляного концентрата колекальциферола.
3. Обосновать состав и разработать технологию получения таблеток-ядер методом прямого прессования с использованием разработанного лиофилизата.
4. Разработать состав и технологию нанесения пленочных покрытий (защитного и кишечнорастворимого) для обеспечения гастрорезистентности лекарственной формы и требуемого профиля высвобождения.
5. Разработать состав и технологию таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой, с использованием порошковой субстанции, обеспечивающей модифицированное высвобождение.

6. Провести анализ рисков технологического процесса на этапах получения лиофилизата и таблетирования с использованием методологии QRM (Quality Risk Management) для определения критических точек контроля.

Научная новизна исследования. С использованием метода функционала плотности (DFT) в программе ORCA 4.1 (базисные наборы UB3LYP/3-21G и 6-311G) получена количественная зависимость энергии Гиббса образования комплексов колекальциферола от структуры полимера, которая позволила ранжировать 7 полимеров по их способности к комплексообразованию: минимальное значение ΔG ($-5353,65$ кДж/моль) зафиксировано для 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина, что обосновало его выбор в качестве солюбилизатора при формировании микроэмульсии.

С применением фотонно-корреляционной спектроскопии установлена зависимость гидродинамического радиуса частиц микроэмульсии от режима механической обработки: при перемешивании с подогревом до 60 °С и скоростью 1500 об/мин в течение 5 мин средний радиус снижается с $290,6$ нм (без подогрева) до $20,1$ нм, что подтверждает достижение наноразмерного диапазона, необходимого для стабильной лиофилизации.

На основании визуальной и органолептической оценки лиофилизатов, полученных с тремя криопротекторами (трегалоза, ПВП, маннитол), выявлена зависимость структурной целостности лиофилизата от природы криопротектора: только при использовании маннитола (23 %) формируется аморфный порошок без трещин и расслоения, с полной регидратацией; для трегалозы и ПВП — наблюдается фрагментация и необратимая агрегация.

С использованием определения фармацевтико-технологических характеристик таблеточных смесей (индекс Карра, индекс Хауснера, угол естественного откоса, сыпучесть) установлена зависимость пригодности смеси к прямому прессованию от типа наполнителя: смесь с Parateck® M200 обеспечивает индекс Карра $18,6$ % и индекс Хауснера $1,19$, что соответствует зоне «удовлетворительной прессуемости», в отличие от МКЦ 102 ($18,5$ %, $1,23$) и

SuperTab® 30GR (16,7 %, 1,20), для которых наблюдается снижение прочности таблеток до <80 Н.

С использованием двухстадийного теста «Растворение» по модифицированной методике USP-NF (0,1 % октоксилола-9 в 0,1М HCl → буфер рН 6,8) получена количественная зависимость профиля высвобождения от состава и концентрации кишечнорастворимого покрытия: при нанесении VivaCOAT® protect E в концентрации 12 % (масса покрытия 10 %) обеспечивается ≤ 10 % высвобождения за 120 мин в кислой среде и ≥ 80 % — за 45 мин в щелочной, что соответствует критерию гастрорезистентности ФЕАЭС; при концентрации 10% — отмечается растрескивание покрытия и нарушение профиля.

С применением методологии анализа опасностей и критических контрольных точек (НАССР) в сочетании с принципами управления рисками качества (QRM, ICH Q9) выявлена зависимость воспроизводимости состава лиофилизата и таблеток от контроля параметров на критических стадиях.

Экспериментально установлена зависимость распадаемости и прочности таблеток-ядер от типа наполнителя – только при использовании Parateck® M200 достигается совокупность требований — прочность ≥ 86 Н (до 115,1 Н), распадаемость ≤ 11 мин (7 мин 47 с в серии 3.3), истираемость $> 99,9$ %, что делает данный наполнитель единственным пригодным для последующего нанесения пленочного покрытия.

Приоритет выявленных зависимостей и технологических решений подтверждён патентом РФ № 2743010 «Способ получения нанокапсул витамина D₃» (заявка № 2020111853, приоритет от 23.03.2020).

Теоретическая значимость работы заключается в:

– анализе и обобщении имеющихся в отечественной и зарубежной научной литературе (PubMed, Scopus, Espacenet, USPTO, 2018–2024 гг.) данных о технологиях доставки липофильных АФС, позволившем выявить отсутствие в научно-технической базе интегрированного подхода, сочетающего получение лиофилизата колекальциферола из микроэмульсии, прямое прессование таблеток

и нанесение кишечнорастворимой оболочки для обеспечения гастрорезистентности и отсроченного высвобождения АФС;

– создании нового теоретического подхода к переводу масляного концентрата колекальциферола в порошкообразное состояние, основанного на физико-химическом обосновании возможности формирования стабильной микроэмульсии, последующей лиофилизации и сохранения биодоступности АФС — в отличие от известных решений, использующих органические растворители или не обеспечивающих контролируемое высвобождение;

– установлении количественного критерия выбора солюбилизатора для стабилизации колекальциферола в микроэмульсии: на основе расчётов методом функционала плотности (DFT) в программе ORCA 4.1 (базисные наборы UB3LYP/3-21G и 6-311G) определена зависимость энергии Гиббса образования комплекса от химической структуры полимера, что позволило обосновать приоритет 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина ($\Delta G = -5353,65$ кДж/моль) среди семи исследованных полимеров.

Практическая значимость работы заключается в:

– разработке состава и технологии таблеток колекальциферола дозировкой 125мг, соответствующих требованиям Фармакопеи Евразийского экономического союза (Ф ЕАЭС) и Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания (ГФ XV) (лабораторный регламент на производство «таблеток колекальциферола, 125мг» от 01.02.2023 г.);

– подготовке отчёта о фармацевтической разработке таблеток колекальциферола, 125мг (от 30.09.2021 г.).

Внедрение в производство проведено в ООО «Квадрат-С» (акт внедрения методических рекомендаций по разработке инновационной технологии нанокапсулирования витамина D₃ с целью повышения биодоступности от 30.09.2021г.)

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная

академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации в тематическом блоке «Нанотехнологии в фармации» (акт внедрения от 05.02.2021 г.).

Методология и методы исследования.

Методологическую основу исследований составили научные публикации в области изучения колекальциферола и твердых ЛФ.

В ходе выполнения экспериментальной работы были использованы современные физико-химические методы (спектроскопия, хроматография и др.). Для изучения физико-химических свойств модельных композиций применяли методы, рекомендуемые Ф ЕАЭС. Метод ВЭЖХ реализован для разработки методики количественного определения содержания АФС в таблетках колекальциферола. Математическая и статистическая обработка данных проводилась в соответствии с требованиями ОФС. Статистическая обработка результатов эксперимента проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel и Statistica 6.0.

Объектами исследования являлись активная фармацевтическая субстанция колекальциферола (витамин D₃) в виде масляного концентрата (производства DSM Nutritional Products Ltd, Швейцария) и порошкообразной субстанции (BASF A/S, Дания), вспомогательные вещества, используемые для формирования микроэмульсий, лиофилизации, прямого прессования и нанесения пленочных покрытий (включая β-циклодекстрин, Твин-80, эмульсионный воск, маннитол, Parteck® M200, магния стеарат, dl-α-токоферола ацетат и др.), а также разрабатываемые лекарственные формы: лиофилизат колекальциферола, таблетки-ядра, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, обеспечивающие гастрорезистентность и отсроченное высвобождение АФС в тонком кишечнике.

Предметом исследования стало изучение подходов к получению порошка из масляного концентрата АФС колекальциферола с последующим получением из этого порошка твердой лекарственной формы с отсроченным высвобождением.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Результаты технологических исследований микронизированной субстанции витамина D₃ и ее стабилизация.

2. Разработка оптимального состава и технологии получения микрочастиц витамина D₃.

3. Технологические исследования таблетированных препаратов на основе витамина D с улучшенными биофармацевтическими показателями и критические точки технологической схемы.

4. Результаты аналитических исследований разработанных таблетированных ЛФ.

5. Результаты разработки норм качества предложенных таблетированных ЛФ.

Достоверность результатов научных положений и выводов. Достоверность результатов обеспечивается благодаря использованию современных технологических, химических и физико-химических методов. Исследования были проведены с помощью современного оборудования, аппаратного оформления и программного обеспечения. Расчёты возможности образования комплексов между АФС и полимерами исследовалась с помощью программы "ORCA 4.1». Выбор набора, объёма и последовательности проводимых экспериментов и тестов разрабатывался в соответствии с концепцией «Quality by Design» ICH Q8. Для интерпретации свойств сыпучести и прессуемости использовали коэффициенты Карра и Хауснера. Оценка рисков осуществлялась соответствии с рекомендациями гармонизированного руководство ICHQ9 (Quality Risk Management (QRM)). Статистическая обработка результатов экспериментов проводилось с использованием программы Microsoft Office Excel и Statistica 6.0. Результаты экспериментов обрабатывались методами вариационной статистики, для оценки различий средних и значимости коэффициента корреляции использовали критерии на основе t-статистики Стьюдента.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на X международной научно-практической конференции «Беликовские чтения» (г. Пятигорск, 2021 г.); междисциплинарном форуме «Медицина молодая» (г. Москва, 2021 г.); краевом молодежном конкурсе инновационных проектов «ЭВРИКА» (г. Ставрополь, 2020 г.); XXIV международной научно-практической конференции «Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки» (Норт-Чарлстон, 2020 г.); 72-й международной научно-практической конференции «Во имя жизни и здоровья» (г. Пятигорск, 2019 г.); международной научно-практической конференции «Фармацевтическая технология: вчера, сегодня, завтра» (г. Пятигорск, 2019 г.); VIII международной научной конференции «Общество: научно-образовательный потенциал развития (идеи, ресурсы, решения)» (г. Чебоксары, 2019 г.); VIII международной научно-практической конференции «Беликовские чтения» (г. Пятигорск, 2019 г.); VII международной научной-практической конференции «Беликовские чтения» (г. Пятигорск, 2018 г.).

18 марта 2019 года протоколом дирекции Фонда содействия инновациям при правительстве РФ работа была признана победителем программы «УМНИК-2018».

В 2021 году полученные результаты диссертационного исследования были представлены на конкурс молодых ученых и специалистов, которые были удостоены премии главы Республики Северная - Осетия Алания С.И. Меняйло.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в разработке программы исследований, в постановке цели и задач исследования, их реализации в качестве экспериментальной части работы и публикации в научных изданиях. Лично проведён анализ литературы по тематике работы и патентный поиск. Автором выполнен комплекс исследований по изучению физико-химических и фармацевтико-технологических свойств АФС колекальциферола, научное обоснование выбора ЛФ, их технологии и подхода к достижению отсроченного высвобождения АФС, а также выбор соответствующих ВВ. Результаты

исследований, обобщённые и представленные в работе, получены автором лично и внедрены в практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам 2, 3 и 4.

Публикация материалов исследования.

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 3 статьи в научных изданиях, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России, 1 патент РФ на изобретение RU2743010 C1 «Способ получения нанокапсул витамина D3».

Объем и структура диссертации.

Работа изложена на 161 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, экспериментальной части, выводов к главам, общих выводов, библиографического списка и приложений. Работа иллюстрирована 41 таблицами и 31 рисунками. Библиографический список содержит 152 ссылки на литературные источники, из них 88 – отечественные и 64– иностранные.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ВИТАМИН D - ЗАВИСИМЫХ НОЗОЛОГИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Клинические аспекты рациональной фармакотерапии витамина D

Переход на качественно новый уровень исследований в молекулярной биологии, начавшийся в последнем десятилетии XX века, раскрыл ранее не известные молекулярные механизмы метаболизма витамина D, с параллельным выделением и синтезом активных метаболитов, изучением их взаимодействия с молекулярными мишенями. Достигнут большой прогресс в понимании физиологического механизма регуляции гомеостаза кальция в крови и патогенеза многих сопутствующих заболеваний.

На сегодняшний день существует несколько соединений-стеринов, относящиеся к формам витамина D₃. Наиболее важную роль в обмене веществ человека играют эргокальциферол (D₂) и холекальциферол (D₃) [106,110,111].

Организм человека получает витамины из растительной пищи – эргокальциферол и из животной – холекальциферол. Эти вещества являются жирорастворимыми, поэтому они могут всасываться в двенадцатиперстную кишку и попадать в печень [44]. Витамины D₂ и D₃ проходят несколько стадий гидроксилирования: сначала они образуют 25-гидроксиэргокальциферол и 25-гидроксихолекальциферол соответственно, а затем происходит формирование 1,25-дигидроксиэргокальциферола и 1,25-дигидроксихолекальциферола [110] (рис. 1.1).

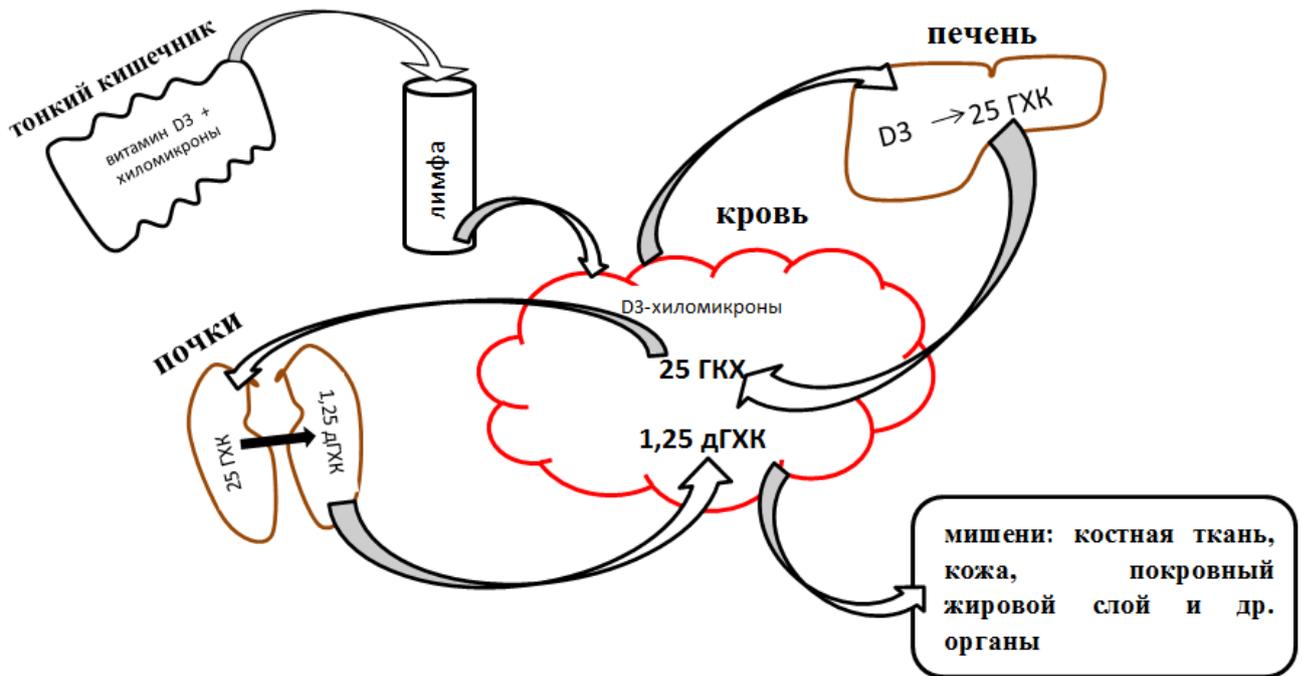


Рисунок 1.1 – Механизм всасывания витамина D₃

Источник: составлено автором на основе литературных данных

Витамин D₃ необходим для метаболизма кальция, фосфора и магния. Недостаток витамина D₃ в крови приводит к уменьшению запасов кальция в организме. В результате у детей развивается остеопороз, затем деформация костей и рахит. У взрослых остеомиелит переходит в хроническую форму, которая заканчивается переломами костей [23,34,50].

Метаболиты эргокальциферола менее активны, поэтому с 2012 года в Российской Федерации (РФ) препараты витамина D₂ не применяются [55].

Современный уровень развития научной дисциплины «патология человека» выделяет значительный пул метаболических нарушений, связанных с обменом фосфата кальция, требующие введения экзогенного витамина D и его метаболитов. Основой для рационального терапевтического подхода к лечению являются новые представления о патогенезе различных заболеваний и фармакологии метаболитов витамина D [102].

Витамин D играет важную роль в профилактике и лечении постменопаузального и старческого остеопороза. Распространенность дефицита витамина D остается чрезвычайно высокой среди пожилых людей. Это указывает

на то, что как восприятие проблемы, так и существующие до сих пор результаты исследований остаются неадекватными [139].

Остеопороз—системное заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой, является основной проблемой общественного здравоохранения во многих государствах из-за высокой распространенности переломов, особенно—шейки бедра и позвонков. Высокий уровень остеопоротических переломов приводит к значительной смертности, заболеваемости, снижению мобильности и ухудшению качества жизни [107]. Масса скелета определяется сочетанием эндогенных (генетических, гормональных) и экзогенных (питательных веществ, физической активности) факторов. Питание играет важную роль в здоровье костей. Двумя питательными веществами, необходимыми для здоровья костей, являются кальций и витамин D₃. Сокращение запасов кальция связано с уменьшением костной массы и остеопорозом, тогда как хронический и тяжелый дефицит витамина D₃ приводит к остеомалации, метаболическому заболеванию костей, характеризующемуся сниженной минерализацией костей [34,50].

Недостаточность витамина D₃, доклиническая фаза дефицита витамина D₃, чаще всего встречается у пожилых людей. Основными причинами дефицита и недостаточности витамина D₃ являются снижение почечного гидроксирования витамина D, плохое питание, недостаточное воздействие солнечного света и снижение синтеза витамина D в коже [107].

Адекватное воздействие солнечного света может предотвратить и способствовать излечению недостаточности витамина D. К этому методу в настоящее время имеется неоднозначное отношение в медицинской среде из-за экспериментальной и клинической доказанности канцерогенного влияния ультрафиолетового излучения на кожу человека. Однако данный метод остаётся наиболее изученным и доступным при его реализации в комплексном курортологическом лечении и реабилитации детей, имеющих патологии костно-мышечного аппарата. Западные специалисты в области доказательной медицины считают, что наиболее рациональным подходом к восполнению алиментарной недостаточности витамина D является контролируемое обогащение

повседневного рациона человека адекватным количеством усвояемых форм витамина D₃. Статистически достоверно установлено, что при употреблении монопрепаратов и БАД-ов в дозах 400-800 МЕ витамина D, вводимые отдельно или в сочетании с кальцием, способны обратить вспять недостаточность витамина D, что в итоге предотвращает потерю костной массы и улучшает плотность костной ткани у пожилых людей [109].

Рекомендованная доза витамина D₃ для пожилых людей старше 65 лет составляет 700-800 мг/день [19].

Российские эндокринологи доказали, что витамин D₃ может быть полезен при лечении и профилактике следующих заболеваний [35]:

- витамин D₃ снижает риск развития рака молочной железы, предстательной железы, поджелудочной железы и желчного пузыря [24,113].
- при сахарном диабете 1, 2 типа препарат изменяет уровень сахара в крови [104,113,116,146,150];
- ревматоидный артрит (регулирует активность генов, связанных со склонностью к заболеваниям иммунной системы) [113, 122];
- витамин D₃ помогает организму бороться с вирусными инфекциями [102];
- заболевания, связанные с репродуктивными функциями [32,33,34,35,45,109].

При хроническом гепатите или циррозе печени, сопровождающемся дефектом 25-гидроксилирования и/или потерей метаболита в кишечнике рекомендуется применять 25-гидроксихолекальциферол. Дефект в синтезе 1,25-дигидроксихолекальциферола, метаболита почечного происхождения, присутствует в широкой группе заболеваний. Это: хроническая почечная недостаточность, гипопаратиреоз, гипокальциемический D-резистентный рахит и остеопороз. При лечении этой группы заболеваний, которые иногда носят профилактический характер, предпочтительно вводить дигидроксилированные метаболиты витамина D [27,102]. Хроническую почечную недостаточность связывают с почечной остеодистрофией – это термин, используемый для описания спектра заболеваний костей. Дефицит 1,25-

дигидроксихолекальциферола (кальцитриола) играет основную роль в развитии остеодистрофии почек, в частности в развитии вторичного гиперпаратиреоза. В последние десятилетия понимание сложных взаимодействий между кальцием, фосфором, витамином D₃ и паратиреоидным гормоном возросло, что привело к рациональному подходу терапии, в которой аналоги витамина D стали важным компонентом [120].

Вторичный гиперпаратиреоз остается серьезной проблемой у пациентов, находящихся на гемодиализе. Использование аналогов витамина D₃ до сих пор является основой для его лечения. Исследование проводилось для оценки эффективности внутривенного введения альфакальцидола один, два или три раза в неделю у пациентов, находящихся на гемодиализе с вторичным гиперпаратиреозом. Пациенты получали альфакальцидол внутривенно дважды или трижды в неделю в течение 4 месяцев (стадия 1). Затем кратность внутривенного введения альфакальцидола уменьшали до одного раза в неделю в течение еще 4 месяцев (стадия 2). Дозу альфакальцидола корректировали в сравнении с интактным паратиреоидным гормоном (ПТГ), уровнями кальция и фосфора в сыворотке крови и кальций-фосфорным продуктом. Концентрацию этих веществ измеряли ежемесячно. Ультразвуковое исследование паращитовидной железы проводилось в качестве исходного уровня, а затем повторялось в конце стадии 1 и стадии 2. По результатам исследования было сформировано заключение: внутривенное введение альфакальцидола один раз в неделю является эффективным, безопасным и менее затратным средством подавления интактного ПТГ по сравнению с двойным или трехкратным еженедельным введением у пациентов с хроническим гемодиализом [118].

Первоначальные аналоги витамина D, которые широко использовались в клинической практике, включают кальцитриол (1,25- [ОН]₂ D₃) и альфакальцидол (1α- [ОН] D₃). Эти объекты были тщательно изучены с целью оптимизации их влияния на вторичный гиперпаратиреоз. При беременности повышается всасывание кальция в кишечнике. Токсичность витамина D проявляется через гиперкальциемию и гиперкальциурию. Таким образом, существует

гипотетическая проблема, когда вторичный гиперпаратиреоз следует за дефицитом витамина D, кальций и витамин D могут вызывать временную гиперкальцемию.

Возникновение значительной гиперкальцемии и гиперфосфатемии, привело к разработке альтернативных аналогов витамина D, которые эффективно снижают секрецию ПТГ, не вызывая этих осложнений. В последнее время 3 таких аналога, 22-окса-1,25- (ОН)₂ D₃ (кальцитриол), 1α- (ОН) D₂ (доксеркальциферол) и 19-нор-1,25- (ОН)₂ D₂(парикальцитол), получили официальное разрешение на проведение первой фазы клинических испытаний. Только парикальцитол с кальцитриолом был изучен в сравнительных клинических испытаниях на пациентах на диализе. Полученные результаты предполагают клиническое преимущество парикальцитола перед кальцитриолом [118].

Известно, что активный метаболит витамина D – 1α-25-дигидроксивитамина D₃ (кальцитриол) – регулирует гомеостаз кальция и фосфата и минерализацию костей. Кроме того, было подтверждено, что кальцитриол действует как мощный противораковый агент в многочисленных клеточных культурах и на животных моделях рака. Однако, побочный эффект в виде гиперкальцемии, препятствует внедрению этой субстанции в клиническую практику (химиотерапия рака). Синтез аналогов кальцитриола с такими же или повышенными антипролиферативными и пролифференцирующими активностями, со сниженным нежелательным воздействием на системный кальциевый и костный метаболизм делает их перспективными средствами в рациональной терапии некоторых видов карцинов. В этом отношении было показано, что аналоги фосфоната проявляют определенную степень диссоциации между активностью витамина D *in vitro* и нежелательной гиперкальцемией *in vivo*. В экспериментах *in vivo* показано, что эти соединения обладают мощным антипролиферативным действием в широком диапазоне линий опухолевых клеток, даже в тех, которые устойчивы к лечению кальцитриолом.

Рецепторы для витамина D₃ есть в яичниках, матке, плаценте и яичках [20]. Витамин D₃ оказывает положительное влияние на репродуктивные функции и здоровье детей [48,118].

Витамин D₃ повышает тестостерон и снижает иммуноглобулины, связывающие мужские половые гормоны [5,7,35,82]. Солнечные лучи влияют на уровень витамина D₃ в коже. Во время пиков (март, август) тестостерон в крови повышался на 16–18 % [92]. В ходе исследований было установлено, что уровень холекальциферола в крови мужчин должен быть не ниже 64,4–124,8 мг/л. Более высокий уровень может привести к бесплодию у мужчин [24].

В последнее время было доказано влияние витамина D₃ на эстрогены [32]. Из-за повышенного содержания в организме холекальциферола увеличивается риск развития поликистоза, а так же повышается риск возникновения преэклампсии и гестационного сахарного диабета. Исследования показали, что более половины женщин страдают от дефицита или недостатка холекальциферола [11,15]. Уменьшение уровня витамина D₃ негативно сказывается на состоянии здоровья потомства. Этот фактор может привести к низкому весу и риску развития диабета [140].

Рост интереса потребителей к препаратам витамина D₃ связан с открытием системных эффектов этого витамина на организм человека, кроме известного ранее влияния на обмен кальция. Один из таких системных эффектов – статус витамина D₃ во время беременности. Концентрация витамина D₃ у беременной женщины определяет статус витамина D у ее новорожденного ребенка [91,92].

Низкий уровень витамина D₃ у матери во время беременности связан с более низкой минеральной плотностью костей и мышечной силой у младенца [127]. Негативный статус витамина D₃ у матери также был связан с осложнениями беременности, такими как преэклампсия [125], преждевременные роды [93] и развитие гестационного сахарного диабета у новорожденного [115]. В Швеции примерно 3% беременностей осложняются преэклампсией [49]. Достаточная концентрация 25-гидроксивитамина D (25 (ОН) D) в третьем триместре связан с более низкими шансами преэклампсии [137].

Преэклампсия является многосистемным комплексным заболеванием беременности с серьезными материнско-плодовыми и неонатальными последствиями, которые осложняют до 8% беременностей [142].

Преэклампсия была определена как гестационная гипертензия и протеинурия и возврат всех аномалий к норме через 12 недель после родов [115]. Гестационная гипертензия определялась как постоянное систолическое артериальное давление 140 мм рт.ст. и выше и постоянное диастолическое артериальное давление 90 мм рт.ст. и выше в первые 20 недель беременности. Почки и плацента, основные органы для превращения 25-гидроксивитамина D [25 (ОН) D] в его биологически активную форму 1,25-дигидроксивитамин D (1,25 (ОН)₂D), подвергаются физиологическому и метаболическому воздействию во время беременности [135,143,151]. Поэтому контролю уровня витамина D в крови у беременных уделяется большое внимание как возможному этиологическому фактору при преэклампсии. Дефицит этого витамина может влиять на здоровье матери и плода, увеличивая выработку воспалительных цитокинов и стимулируя активность Т-регуляторных клеток [112,147]. Это так же относится к недостаточной минерализации костей у детей [118,133], низкой массе тела при рождении [94] и другим неблагоприятным исходам беременности [101,123]. Протеинурию определяли как выведение более 300 мг белка за 24 ч или соотношение белок-креатинин более 0,3.

Исследования показывают противоречивые результаты относительно того, влияет ли 25 (ОН) D на течение беременности [43,117,145,148]. Почти во всех перекрестных исследованиях сообщалось о значительной связи между дефицитом витамина D и риском преэклампсии [90,95,131]. Результаты исследований «случай-контроль» показали, что концентрации витамина D в сыворотке у женщин с преэклампсией были ниже, чем у женщин без преэклампсии [37,89,98,109,119,126,128,138], однако некоторые другие исследования не смогли достичь таких результатов [133,136].

В исследование, проведенном в Швеции, было включено 2122 женщины. Из них 118 прерывали беременность, 13 переехали, и их медицинские карты не

могли быть изучены, а 6 образцов были непригодны для анализа из-за отклонений от протокола исследования. Следовательно, 25 (ОН) D анализ был проведен на 1985 образцах. Средний возраст исследуемых женщин 30 – 33 года.

В целом, 10% женщин имели уровень 25 (ОН) D <30 нмоль/л. Концентрации <30 нмоль/л и <50 нмоль/л были обнаружены у 51% и 82% женщин соответственно, родивших в Африке, 46% и 69% женщин, родившихся в Азии. Среди женщин, родивших в Северной Европе, 2% имели концентрации <30 нмоль/л и 13% <50 нмоль/л [113].

Результаты показывают, что целенаправленное вмешательство общественного здравоохранения для лечения и профилактики дефицита витамина D в этих группах риска является оправданным. Кроме того, концентрация 25 (ОН) D увеличивается во время беременности, и влияние сезона на концентрацию 25 (ОН) D представляется более выраженным на поздних сроках беременности, чем на ранних.

Витамин D может снизить риск развития преэклампсии путем воздействия на иммунную модуляцию и сосудистую функцию. Чтобы оценить роль витамина D₃ в развитии преэклампсии, был проведен систематический обзор и метаанализ, включающий новые данные из широкомасштабных эпидемиологических исследований. Существует мало информации о потреблении витамина D при беременности и в период лактации. Некоторые предположили, что потребность в витамине D у женщин в этот период может возрастать до 6000 МЕ/день [113].

Другие данные рандомизированных контролируемых исследований показывают, что 4000 МЕ/день витамина D₃ во время беременности «нормализуют» метаболизм витамина D и улучшают исходы родов, включая первичное кесарево сечение и сопутствующие заболевания при беременности без риска побочных эффектов [96].

Оптимальная доза витамина D₃ для беременных женщин составляет до 4000 МЕ/день. Но в некоторых случаях требуется прием несколько большего количества холекальциферола – около 5 000 МЕ ежедневно [33].

Рассмотренные источники доказывают, что концентрация холекальциферола, содержащаяся в мультивитаминных комплексах для беременных недостаточна для нормального формирования и развития плода. Средняя профилактическая доза для взрослых составляет 5 000 МЕ ежедневно или 600 000 МЕ один раз в месяц, при этом лечебная доза для беременных может увеличиваться до 25000 МЕ ежедневно, профилактическая доза при беременности приравнивается к 6000 МЕ ежедневно [83].

Холекальциферол может поступать в организм человека в составе традиционных пищевых продуктов (табл. 1.1), либо в составе биологически активных добавок.

Таблица 1.1 – Пищевые источники витамина D₃

Продукт*	Содержание витамина*D ₃ МЕ/100 г
Печень трески	5000–8000
Сельдь	294–1676
Лосось дикий	600–1000
Лосось консервированный	200–800
Масло сливочное	52
Сметана	50
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт.
Сыр	44
Говяжья печень	45–15

Источник: составлено автором по данным Е.А. Пигаровой [24]

Матери, получавшие добавки витамина D на ранних сроках беременности, имели более низкие шансы на преэклампсию (объединенные ОШ 0,81 и 95% ДИ 0,75–0,87, $p = 2,4 \times 10^{-8}$, 2 исследования). Другой мета-анализ исследований показал связь между более высокими уровнями 25 (ОН) D в сыворотке крови и сниженным риском преэклампсии (объединенный ОШ 0,52 и 95% ДИ 0,30-0,89, $p = 0,02$, 6 исследований) [129]. Это исследование показывает, что низкие концентрации 25 (ОН) D в материнской сыворотке увеличивают риск преэклампсии, а добавление витамина D снижает этот риск.

Примеры некоторых витаминных комплексов для беременных [79] представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Примеры некоторых витаминных комплексов для беременных

Название препарата	Форма выпуска	Содержание витамина D ₃ , МЕ
Элевит Пронаталь (ElevitPronatal)	Таблетки, покрытые оболочкой	500
АЛФАВИТ Мамино здоровье витаминно-минеральный комплекс	Таблетки, покрытые оболочкой и без оболочки	400
Витрум Пренаталфорте (Vitrum Prenatal forte)	Таблетки, покрытые оболочкой	400
Витажиналь	Капсулы	200
Мульти-табс Перинатал (Multi-tabsPerinatal)	Таблетки, покрытые оболочкой	200

Источник: составлено автором на основе литературных данных

Витаминные комплексы для беременных женщин и женщин в период лактации, представленные в таблице 1.2, содержат витамин D₃ намного меньше рекомендуемого минимального потребления, что характеризует очень важным дополнительный прием препаратов витамина D₃ и кальция.

Лечение витамин D зависимых нозологий у женщин добавками витамина D безопасно и рекомендуется для всех женщин, которые беременны или кормят грудью. Обнаруживаемые значения концентрации витамина D в исследуемой плазме, как правило, ниже предельной физиологической нормы, которые характерны для значительной доли населения. Женщины с пигментированной кожей, ожирением, низкой физической активностью находятся в более высокой области риска. Большинство рандомизированных и перекрестных исследований указывают на необходимость обогащения организма витамином D₃ в период беременности и лактации. Таким образом, авторы исследования делают заключение, что применение лекарственных препаратов (ЛП) витамина D₃ имеют

положительное воздействие на краткосрочные и долгосрочные преимущества для здоровья

1.1.1. Микронизированные и наноструктурированные лекарственные формы витамина D, перспективы развития

Витамин D является естественным нутриентом пищи человека, и в природных источниках липофилен, как любые липиды и липидоподобные вещества всасывается в кишечнике превращаясь в эмульсию под действием компонентов желчи [66,67].

Наиболее близким к физиологическому трофическому пути всасывания является микроэмульсия «D₃-капелька», производства «TevaPharm. Industries Ltd» (Израиль). Это жидкая лекарственная форма - капли для приема внутрь в дозировке холекальциферола 4000 МЕ/мл. Состав вспомогательных компонентов представлен производными полиэтиленгликоля, который является растворителем и способен образовывать комплексы с витамином D₃ в водной среде. Прочность комплекса высокая, так как имеется большое количество водородных связей, что обеспечивает стабильность лекарственной формы. Отсутствие изолирующих компонентов (ферментная активность слюны и ферментная активность желудочного сока) могут оказывать значительное негативное влияние на биофармацевтические свойства данной эмульсии. Наибольшее влияние на биодоступность в данном случае оказывает процесс коагуляции: микрочастицы могут слипаться в более крупные агрегаты под влиянием химической активности ферментных систем слюны и желудка [45].

Большая часть растительных и синтетических молекул характеризуется высокой гидрофобностью, что приводит к «плохому» средству с биологическими мембранами и недостаточной биодоступности. Когда молекулы не в состоянии солубилизоваться, они не поглощаются системным кровотоком и не проявляют своей активности [40,42].

В США и Италии запатентована технология получения наноэмульсии NeDS – RSTIB2009/055754 (мицелярный размер наночастиц от 100 до 300 нм). Мелкая мицелярная дисперсия позволяет полностью солубилизовать активный

ингредиент, таким образом, адсорбировать и значительно увеличивать контактную поверхность со слизистыми оболочками. На основе патента разработана БАД в форме орального спрея «D3FORCE^{osteο™}» с дозой витамина D₃ 1000 МЕ (1 срабатывание в день под язык). Благодаря такой лекарственной форме этап прохождения через печеночный барьер нивелируется и активное начало сразу же попадает в системный кровоток, через васкуляризированную подъязычную слизистую оболочку [67,76].

Достоинством подъязычного спрея витамина D₃ является высокая эффективность и удобство применения, но главным недостатком считается использование консервантов, солубилизаторов и антиоксидантов в составе ЛФ.

Благодаря стадии микронизации наблюдается высокая биодоступность лекарственного препарата [82]. Таким образом, представляется актуальным создание ЛФ витамина D₃ в виде микроэмульсии (системы доставки липофильных лекарственных препаратов), защищенной от ферментов полости рта и желудка. Актуальность подбора вспомогательных веществ, которые способны формировать стабильные смеси с микронизированными веществами в составе твердой лекарственной формы, становится особенно высокой [54,73,76,77]. Микрочастицы могут быть получены несколькими способами, в настоящей работе использован метод нанесения полимерной оболочки [59].

В настоящее время для получения таблеток все чаще используют технологию прямого прессования. Согласно общей теории, смесь обладает лучшей стабильностью в случае, если частицы лекарственного и вспомогательного веществ обладают одинаковыми размерами.

Например, таблетки «АкваДетрим» 500 МЕ содержат 1 % холекальциферола, «Кальций D₃ Никомед Форте» 0,5 содержат 0,4% холекальциферола на 1 таблетку, использование стандартной технологической схемы получения таблеток в обоих случаях обуславливает неоднородность дозирования. Из-за чего производители таблеток с содержанием АФС менее 1% прибегают к различным дополнительным технологическим приёмам и этапам.

1.2. Достоинства и недостатки различных лекарственных форм монопрепаратов витамина D₃

Увеличение спектра терапевтических эффектов при использовании холекальциферола привело к обеспеченному спросу на его препараты [33]. Промышленность производит растворы витамина D₃, эмульсию и капсулы для жевания [55]. Спиртовой раствор неудобен для применения из-за испарения растворителя, а после того, как упаковка была вскрыта, концентрация холекальциферола в растворителе увеличивается. Эффективность масляного раствора витамина D₃ значительно выше, чем у спиртовых растворов, потому что он быстрее проникает в кишечник. Недостаток масляных растворов заключается в том, что они имеют высокую вязкость, неприятный вкус, неустойчивые растворители [26,29,57,81]. Эти эмульсии быстро впитываются, не вызывают аллергии, но содержат большое количество антиоксидантов и стабилизаторов, что может привести к аллергиям [4,30].

Более удобны капсулы и таблетки. Таблетка не требует особых условий для хранения и транспортировки, имеет более длительный срок хранения, в отличие откапсул [70].

1.2.1. Некоторые современные подходы к оптимизации технологического процесса таблетирования

Данные литературы, а также ассортимент реализуемых на фармацевтическом рынке РФ препаратов холекальциферола указывают на совершенствование твердой лекарственной формы витамина D₃, созданной с учетом современных методов фармацевтической технологии.

Такой лекарственной формой могут стать таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Ядро таблетки предполагается создать с использованием современных вспомогательных веществ, способных оказывать активное влияние на биодоступность препарата. Сконструированный таким образом препарат обеспечит пролонгацию эффекта и лучшую по сравнению с существующими аналогами всасываемость активного начала [1,2,62].

1.2.2. Способы и подходы к таблетированию препаратов витамина D

Измельчение лекарственного вещества повышает его всасывающую способность, однако этот процесс имеет ряд недостатков: потерю жидкости, воздействие высокой температуры, а также отсыревание. Лучшей альтернативой измельчению АФС является применение солубилизаторов, которые способствуют быстрому превращению твердых частиц в легкоусвояемые продукты. Наиболее востребованными в фармацевтической промышленности являются солубилизаторы, которые состоят из производных органических и спиртовых кислот, эфиров сульфаниловой кислоты, а также природных полимеров (содержащие растительные масла, алкалоидные смолы, поливиниловый эфир, гликолевая кислота, карбоксилат калия, лаурат натрия) [20,22,31].

В настоящее время в фармацевтической промышленности широко используются циклодекстрин и маннит, которые, несмотря на широкую распространенность, снова были представлены на выставке «IPhEB&CPhI» (Международная выставка фармацевтических ингредиентов, производства и дистрибуции лекарственных средств), организованной компанией Merck в 2016 году.

Циклодекстрины – это циклические сахараиды, которые состоят из 6, 7 и 8 α - (1-4) глюкопиранозныхсубъединиц [34]. А.А. Сандамов в своей работе "Применение циклодекстрина" (2016 г.) показывает, что циклодекстрины помогают растворить некоторые трудно растворимые фармацевтические субстанции и повысить биодоступность некоторых из них[75]. Циклодекстрин состоит из молекулы, в который может быть «включен» холекальциферол, защищающее АФИ от воздействия окислительных процессов, а также от влияния солнечного света. Применение циклодекстрина в таблетках для витамина D₃ поможет повысить его растворимость и эффективность.

В своей статье А.А. Сандамов дал четкую характеристику [75]: "Уникальная особенность Parteck M заключается в том, что у него очень большая площадь поверхности, которая позволяет адсорбировать дополнительные компоненты и

обеспечивать высокое качество прессования. Это позволяет производителям уменьшить размер таблеток, уменьшая расход основного вещества в таблетках. Компактная поверхность Parteck M обеспечивает быстрое разложение таблеток и их растворение. Свойства поверхности такие же, как и на поверхности таблеток, что позволяет равномерно распределять действующие вещества в таблетке». На этих рисунках изображены частицы маннитола и Parteck® M [75], которые были получены с помощью электронно-оптических микроскопов.

Исследование [75] показало, что при использовании продукта Parteck M частицы в толще вещества распределяются более равномерно и имеют одинаковые размеры, что обеспечивает стабильность смеси при дозировке.

1.2.3. Факторы, влияющие на качество получаемых таблеток

Механическая прочность таблеток зависит от многих факторов. В случае прямого прессования прочность таблеток будет зависеть от физико-химических свойств прессуемых веществ [85,86,87].

Прочность таблеток, получаемых с использованием технологического приёма «влажная грануляция», зависит от количества и природы связывающих веществ, от величины давления прессования и от влажности таблетлируемого материала [87].

Количество связывающих веществ и оптимальная влажность, как правило, указываются в технологических регламентах. Давление прессования подбирается отдельно для каждого препарата и контролируется путем измерения стойкости таблеток к раздавливанию и времени их распадаемости. Излишнее давление прессования часто приводит к расслаиванию таблеток. Кроме того, при этом происходит резкое уменьшение пор, что снижает проникновение жидкости в таблетку, увеличивает время ее распадаемости.

Влагосодержание выше оптимального (обычно 0,5–5%) приводит к прилипанию таблеточной массы к пресс-инструменту. Недостаточное содержание влаги, т.е. пересушивание материала, приводит к расслаиванию в момент прессования или же к недостаточной механической прочности [87].

Распадаемость и растворимость таблеток также зависит от многих факторов:

- количества и природы связывающих веществ;
- количества и природы разрыхляющих веществ, способствующих распадаемости таблеток;
- давления прессования;
- физико-химических свойств веществ, входящих в таблетку – прежде всего от способности их к смачиваемости, набуханию и растворимости.

Средняя масса таблеток зависит от ряда составляющих:

- текучести материала;
- фракционного состава;
- формы загрузочной воронки и угла ската;
- скорости вращения матричного стола, т.е. от скорости прессования [31,59,62].

1.2.4. Проблемы получения криогенных порошков и способы их решения с помощью криопротекторов

Криогенные порошки — это тонкодисперсные порошки (размер частиц обычно менее 100 мкм), получаемые методом измельчения сухого сырья при экстремально низких температурах (до -190°C).

Ключевые особенности криогенных порошков:

- Сохранение биоактивности. При криоизмельчении минимизируются окислительные процессы, ферментативная деградация и термическое разрушение термолабильных соединений. В результате в порошке сохраняются витамины, ферменты, полифенолы и другие биологически активные вещества (БАВ) в нативном состоянии.

- Высокая биодоступность. Мелкий размер частиц и нарушение клеточных структур при низкотемпературном разрушении повышают доступность БАВ для усвоения организмом.

- Стабильность при хранении. Низкая температура процесса и отсутствие влаги снижают скорость химических и микробиологических реакций, увеличивая срок годности продукта.

- Технологичность. Порошковая форма удобна для дозирования, смешивания и включения в различные.

Основные проблемы получения криогенных порошков:

1. Кристаллизация льда и механическое повреждение клеток. При замораживании образуются кристаллы льда, которые разрывают клеточные мембраны, приводя к потере цитоплазмы и БАВ. Это снижает выход целевого продукта и его биоактивность.

2. Агломерация частиц. После измельчения ультрамелкие частицы склонны к слипанию из-за высоких поверхностных сил, что ухудшает сыпучесть и однородность порошка.

3. Потеря летучих компонентов. Ароматические соединения и эфирные масла могут испаряться в процессе сублимации, снижая органолептические качества.

4. Неравномерность замораживания. Градиенты температуры в объеме образца приводят к неоднородной кристаллизации, что осложняет последующее измельчение и сублимацию.

Для устранения проблем, связанных с получением криопорошков, для их изготовления используются криопротекторы.

Криопротекторы — вещества, защищающие биологические объекты от повреждений при замораживании и сублимации. Их действие основано на: снижении точки замерзания, ингибировании роста кристаллов льда, стабилизации макромолекул через образование водородных связей.

Криогенные порошки представляют собой перспективный формат сохранения биоактивных материалов, однако их получение сопряжено с рядом технологических вызовов. Применение криопротекторов позволяет эффективно решать ключевые проблемы: от кристаллизационного повреждения до окислительной деградации.

1.3. Преимущества использования кишечнорастворимой оболочки таблетированных лекарственных форм

Для кишечнорастворимых покрытий обычно употребляют высокомолекулярные соединения со свойствами полиэлектролитов и большим

числом карбоксильных групп, растворимые в органических растворителях, после испарения которых образуется нерастворимая в воде цельная эластичная оболочка. Карбоксильные группы в кислой среде не диссоциируют и в связи с этим не подвергаются гидролизу. В нейтральной или щелочной среде они диссоциируют, образуя растворимые соли, в результате чего в этих местах молекул образуется большое количество микроскопических пор, через которые кишечный сок проникает внутрь таблетки. Благодаря этому оболочка таблетки разрывается и лекарственное вещество переходит в кишечный сок.

В связи с тем, что всасывание витамина D₃ происходит в тонком кишечнике, планируется создать таблетки с кишечнорастворимой оболочкой. Отличительной особенностью кишечнорастворимых таблеток является специальное покрытие или специальные вещества, обеспечивающие отсроченное высвобождение действующего начала, устойчивость в желудочном соке и локализацию основного терапевтического действия в кишечном тракте [88,121], пролонгируя в определенной степени его воздействие на рецепторы.

1.4. Современная номенклатура монопрепаратов витамина D₃

Российский рынок фармацевтических препаратов, представленных в ограниченном ассортименте, не смог обеспечить монотерапию витамином D₃[56], несмотря на то, что многие заболевания требуют монотерапии. Некоторые лекарственные препараты имеют ряд недостатков, например, ограниченные сроки годности, способ применения, а также могут быть подвержены порче растворителя. В педиатрии детям до двух лет не рекомендуется принимать комплексные минеральные препараты, так как они активизируют ферменты [69].

Результаты анализа фармацевтического рынка представлены в таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Лекарственные препараты витамина D₃ и его аналоги

Название препарата, производитель	Доза АФС	Состав	Форма выпуска
«АкваДетрим» («MedanaPharmaS.A.», Польша)	15000 МЕ/мл	Холекальциферол, бензиловый спирт, макрогалаглицерилрицинолеат	Мицеллярный раствор, таблетки
«Вигантол» («MERCK KGaA», Германия)	20 000 МЕ/мл	Холекальциферол, триглицериды	Масляный раствор
«Д ₃ -капелька» («TevaPharm. IndustriesLtd», Израиль)	4000 МЕ/мл	Холекальциферол, метилпара-гидроксибензоат, макрогалаглицерилгидроксистеарат, пропиленгликоль	Микроэмульсия
«Кальций Д ₃ Никомед Форте» («Такеда АС», Норвегия)	400 МЕ/табл	Холекальциферол, кальция карбонат, сорбитол, повидон	Таблетки жевательные
«АльфаД ₃ -Тева» («TevaPharm.IndustriesLtd», Израиль)	10 МЕ/капс, 20 МЕ/капс	Альфакальцидол, этанол абсолютный; арахисовое масло	Капсулы
«Альфадол» («PANACEA BIOTEC Ltd», Индия)	10 МЕ/капс	Альфакальцидол, масло кукурузное	Капсулы
«Оксидевит» (« ЗАО «НПК ЭХО»», Россия)	360 МЕ/мл	Альфакальцидол, ионол пищевой, масло подсолнечное рафинированное дезодорированное	Масляный раствор
«Этальфа» («Leo Pharmaceutical	капсулы – 10 МЕ/капс;	Альфакальцидол, кунжутное масло,	Капсулы

Products», Дания)	капли для приема внутри – 80 МЕ/мл; раствор для в/в – 80 МЕ/мл.	витамин Е, этанол, макрогол, глицеролгидроксистеарат; кислота лимонная моногидрат	Капли для приема внутри Раствор для внутривенного введения
«Тевабон» («TevaPharm. Industries», Израиль)	40 МЕ/капс	Альфакальцидол, алендроновая кислота, этанол; арахисовое масло	Таблетки
«Тевабон» («R.P.SCHERER», Германия)	40 МЕ/капс	Альфакальцидол, алендроновая кислота, этанол; арахисовое масло	Капсулы
«Зэмплар» («CATALENT PHARMA SOLUTIONS LLS», США)	40 МЕ/капс	Парикальцитол, триглицериды среднецепочечные, желатин, глицерин.	Капсулы
«Зэмплар» («HOSPIRA» Италия)	80 МЕ/мл	Парикальцитол, этанол, полиэтиленгликоль.	Раствор для в/в введения
«Остеотриол» («TevaPharm. IndustriesLtd.», Израиль)	10 МЕ/капс; 20 МЕ/капс	Кальцитриол, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, глицерилкаприлокапрат.	Капсулы
«Рокальтрол» («R.P.SCHERER», Германия)	10 МЕ/капс; 20 МЕ/капс	Кальцитриол, бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол, масло кокосовое фракционированное.	Капсулы

Источник: составлено автором на основе литературных данных

На основании данных, приведенных в таблице 3, в Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты витамина D:

1) Холекальциферол (АкваДетрим, Вигантол, D₃-капелька, Кальций D₃ Никомед Форте, Осталон кальций – D);

2) Альфакальцидол – метаболит 1-альфа, 25-дигидроксивитамина D₃ (Альфа-D₃Тева, Альфадол, Этальфа, Тевабон);

3) Парикальцитол – синтетический аналог витамина D₃ (Земплар);

4) Кальцитриол – активная форма витамина D₃ (Остеотриол, Рокальтрол).

Все эти препараты импортные.

Несмотря на то, что для производства фармацевтических и парафармацевтических продуктов с витамином D₃ используются различные химические модификации секостероидов, все они являются участниками единого метаболического пути, т.е. проявляют D витамин – зависимую активность.

Анализ распределения лекарственных форм фармацевтической продукции с D-витаминной активностью указывает на преобладание жидких лекарственных форм (ЛФ) среди монопрепаратов витамина D (рис.1.2).

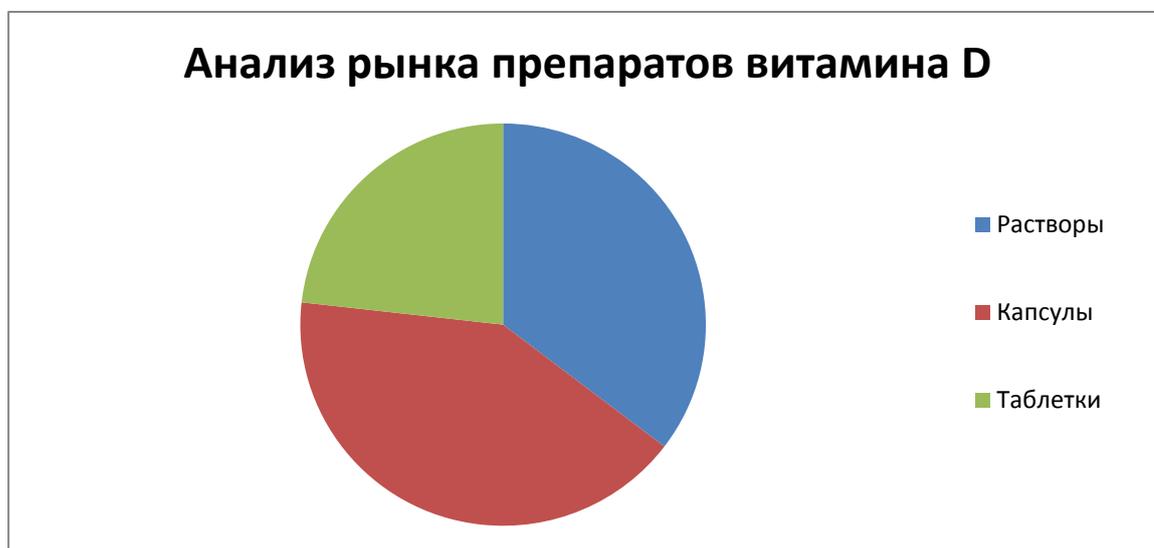


Рисунок 1.2 – Анализ рынка фармацевтических препаратов витамина D

Источник: составлено автором на основе литературных данных

Жидкие ЛФ имеют, как правило, большую биодоступность и лучшую переносимость по сравнению с твердыми лекарственными формами, но наряду с этим имеют ряд недостатков, что в частности подтверждается превалированием

на лекарственном рынке твердых лекарственных форм (капсул). Сравнительный анализ биодоступности раствора и капсул показал преимущество растворов: около 50% и менее 20% соответственно.

Препараты витамина D, зарегистрированные в качестве ЛС и БАД в лекарственной форме – таблетки, на рынке представлены в меньшем количестве: 4 позиции из 17 анализируемых. Следует отметить, что собственно холекальциферол представлен только в одном наименовании ЛП («АкваДетрим», Польша).

«АкваДетрим» – единственный препарат витамина D₃ в России, зарегистрированный как ЛП, с подтвержденной высокой эффективностью [63,79]. Недостатком препарата является относительная биодоступность – около 50%. Для лечения некоторых патологических состояний этого недостаточно [48,118].

Новые фармакологические действия и данные об оптимальной дозировке витамина D₃, говорят о необходимости разработки твердой лекарственной формы витамина D₃ как совершенствованного монопрепарата [34,44,45]. Анализ рынка препаратов витамина D₃ подтверждает необходимость создания микронизированной лекарственной формы витамина D₃ в виде таблеток с максимальной лечебной дозой для взрослых и беременных женщин около 5 000 МЕ.

Заключение по обзору литературы

Современные исследования показали, что монотерапия витамином D₃ сформировало устойчивую потребность в препаратах с контролируемым высвобождением и высоким уровнем биодоступности. Продукты с такими показателями в полном объеме на российском рынке не представлены.

Прием высокой дозы витамина нежелателен из-за его токсического воздействия и кумулятивных свойств. Применение витамина D в повышенных концентрациях требует создания «умной» лекарственной формы. Для того, чтобы обеспечить введение большого количества витамина D₃ с минимальным токсическим эффектом, необходимо создать активную матрицу, которая будет содержать активную субстанцию витамина.

Для более полного растворения лекарственного средства подбирают дополнительные вещества, улучшающие его структуру и фармакотерапевтические свойства.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

Объектом настоящего исследования является фармацевтическая субстанция колекальциферола(3бета,5Z,7E)-9,10-Секохолеста-5,7,10(19)-триен-3-ол, USP-NF Cholecalciferol, витамин D₃). Колекальциферол (ККФ) имеет брутто формулу C₂₇H₄₄O, молекулярную массу 384,6 г/моль (рисунок 2.1).

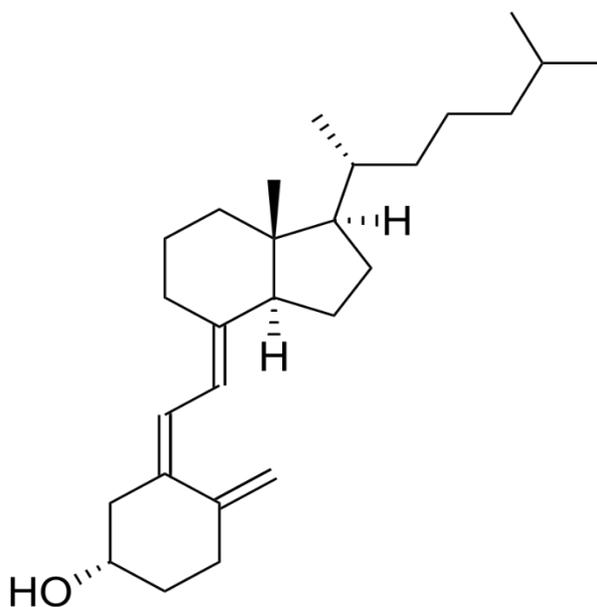


Рисунок 2.1 – Холекальциферол (3бета,5Z,7E)-9,10-секохолеста-5,7,10(19)-триен-3-ол, витамин D₃)

Источник: ФС.2.1.0288 Холекальциферол ГФ XV

Субстанция колекальциферола(Cholecalciferol USP-NF, EP 8.0 01/2008:0574) производства «BASF/S» Дания (партия 5431-1703003) представляет собой белый кристаллический порошок, не растворимый в воде и растительном масле, хорошо растворимый в органических растворителях, чувствительный к действию света и кислорода воздуха, особенно при нагревании.

Кроме того в работе применяли колекальциферол в виде *масляного концентрата* (EP 8.0 01/2008:0574), производства «DSM Nutritional Products Ltd» Швейцария (партия № 5011574-UT19120103). Концентрат включает колекальциферол (25,0 мг/г), α – токоферол (10,0 мг/г) и триглицериды среднецепочечных жирных кислот (65,0 мг/г).

2.1.2 Вспомогательные вещества, применяемые в технологии микроэмульсий, лиофилизатов и таблеток колекальциферола

Вспомогательные вещества, применяемые в работе, представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Вспомогательные вещества, используемые для фармацевтической разработки

№ п/п	Наименование	Нормативная документация	Производитель
1.	Витамин Е	ГФ XV ФС.2.1.0050.18	«ХубейМаксфармИндастризКо.Лтд», Китай
2.	Микрокристаллическая целлюлоза 102	EP, JP, USP-NF	«ETC», Китай
3.	SuperTab 30GR (лактозы моногидрат)	USP-NF, Ph.Eur., JP	«DFEPharma», Германия
4.	Parteck® M 200 (маннитол)	USP-NF, Ph.Eur., JP	«MerckKGaA», Германия
5.	Магния стеарат	ГФ XV ФС.2.1.0378	«Fengchengroupco., LTD», Китай
6.	Гидроксипропил-β-циклодекстрин	CAS RN128446-35-5	«Ahainternationalco., LTD», Китай
7.	Trehalose (трегалоза)	USP 1673715, Ph.Eur. Y0001172	«MerckKGaA», Германия
8.	Povidone (поливинилпирролидон)	USP	«MerckKGaA», Германия
9.	Альгинат натрия	CAS RN 9005-38-3	King Hope Co., Ltd, Китай
10.	Натрий карбоксиметил-целлюлоза,	ГФ XV ФС.2.1.0377	ООО ГК Русхим, Россия
11.	Поливинилпирролидон 8000	ГФ XV ФС.2.1.0619	neoFroxx GmbH, Германия
12.	Этилцеллюлоза	USP-Y0001633	Shanghai Unique Chemical Co.,Ltd, Китай
13.	Полиэтиленгликоль 400	USP-1546445	ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия
14.	Твин-80	EP, JP, USP-NF	«Химмед», Россия
15.	Воск эмульсионный	USP-NF, Ph.Eur., JP	«ETC», Китай
16.	Воск пчелиный	USP-NF, Ph.Eur., JP	«Syntop Chemical Co., Ltd.», Китай
17.	Камедь ксантановая	ГФ XV ФС.2.4.0010	«FengchengroupCo., Ltd.», Китай
18.	Пектин яблочный	USP-NF	«Xiamen Huaxuan Gelatin Co., Ltd.», Китай«Xanthan Gum»
19.	Вода очищенная	ГФ XV ФС.2.2.0020	В условиях лаборатории

Источник: составлено автором на основе литературных данных

В настоящей работе нами использованы композиции готовых пленочных покрытий: VivaCOAT® protect E (JRSPharmaGMBH&Co.KG, Германия) и SheffCoat™MENT (KerryInc, Китай).

VivaCOAT® protect E – это белая готовая к применению система энтеросолюбильного покрытия на основе сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1).

VivaCOAT®protect E растворяется при значениях $pH > 5,5$. Он был разработан для защиты чувствительных к кислоте желудочных жидкостей АФС. Аналогичным образом, он защищает желудок от раздражающих активных веществ, задерживая действие ЛП до тех пор, пока лекарственная форма не достигнет тонкой кишки. Рекомендуемая концентрация изготавливаемой суспензии данной марки до 12%.

SheffCoat™MENT– это функциональное покрытие с замедленным высвобождением или энтеросолюбильное пленочное покрытие, которое высвобождает АФС при определенном pH и/или области пищеварительного тракта. В зависимости от составляющей может быть двух видов: SheffCoat™MENT MA – сополимер метакриловой кислоты и SheffCoat™MENTHPMC-P – гидроксипропилметилцеллюлозыфталат. Рекомендуемая концентрация изготавливаемых суспензий данных марок 10%.

Качественный и количественный состав готовых пленочных покрытий представлен в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Состав готовых пленочных покрытий и рекомендуемые концентрации их суспензий

Наименование готового покрытия	Состав готового покрытия	Концентрация суспензии, % масс
Viva COAT® protect E	Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) – 46%, титана диоксид (E171) – 30%, полидекстроза – 12%, тальк – 7%, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 3350 – 5%, краситель индиготин (E132) – 2%	10
		12
SheffCoat™ ENT MA	Сополимер метакриловой кислоты– 42%, титана диоксид (E171) – 23%, тальк – 17%,	10

	макрогол 4000 – 15%, краситель индигодин (E132) – 3%	
SheffCoat™ ENT НРМС-Р	Гидроксипропилметил-целлюлоза – 42%, титана диоксид (E171) – 23%, тальк – 17%, макрогол 4000 – 15%, краситель индигодин (E132) – 3%	10

Источник: составлено автором на основе литературных данных

2.2 Методы исследования

2.2.1 Методики оценки технологических свойств АФС

Растворимость субстанции. Анализ проводили согласно методике, описанной в ОФС 2.9.42 Ф ЕАЭС.

Метод оптической микроскопии. Анализ проводили по методике, описанной в ОФС 2.9.37 Ф ЕАЭС. Форму и размер частиц определяли для АФС и таблетированной массы на оптическом микроскопе БИОМЕД-1, с диапазоном увеличений от 4-х до 64-х крат, стереоскопическом панкратическом микроскопе «Альтами СМ0655-Т», с диапазоном увеличений от 6-х до 110-х крат (по ГОСТ 8074-82), оборудованный специальной цифровой камерой «Альтами UCMOSO3100КРА» и с помощью цифрового штангенциркуля (ГОСТ 166-89): точность – 0,02 мм, погрешность – 0,03 мм.

Около 10 мг изучаемого порошка помещали на предметное стекло, смачивали вазелиновым маслом и накрывали покровным стеклом. Микропрепарат изучали при увеличении 36-х и 40-х и фотографировали полученные изображения.

Метод фотонно-корреляционной спектроскопии использовали для определения фазового размера микрочастиц на установке *Photocor Complex* (производство ООО «Антек-97», Россия). Компьютерную обработку данных осуществляли с применением программного обеспечения *DynaLS*. Перед исследованием каждый образец разбавляли в 50 раз бидистиллированной водой.

Плотность масляного концентрата определяли согласно Ф ЕАЭС.

Вязкость масляного концентрата определяли как отношение коэффициента динамической вязкости (справочный коэффициент по растворителю – маслу подсолнечному) к величине плотности образца при температуре 20°C.

Кислотное число определяли согласно Ф ЕАЭС. Метод потенциометрический; прибор рН-метр – термометр "Нитрон"; титрант: раствор натрия гидроксида 0,1н; индикатор: тимолфталейн.

Скачок показаний рН более 0,20 единиц свидетельствует о наступлении точки эквивалентности. Фиксировали полученный объем титранта в этой точке и рассчитывали кислотное число (I_A) по формуле (1):

$$I_A = \frac{V \cdot 5.611}{a}, \quad (1)$$

где: V – объем титранта (NaOH) в точке эквивалентности, мл;
 a – навеска образца

Йодное число определено согласно Ф ЕАЭС по формуле (2). Титрант: натрия тиосульфат, индикатор: крахмал.

$$X = \frac{(V_2 - V_1) \cdot 0,01269 \cdot 100}{m}, \quad (2)$$

где: V_1 – объем раствора натрия тиосульфата 0,1н, пошедший на титрование в контрольном эксперименте, мл;
 V_2 – объем раствора натрия тиосульфата 0,1н, пошедший на титрование в анализируемом эксперименте, мл;
0,01269 – номинальное значение массовой концентрации раствора натрия тиосульфата 0,1н;
 m – масса анализируемого образца.

По степени высыхаемости масляный концентрат относится к полувсыхающим маслам, медленно вступают в реакцию, имеет в своем составе значительное количество олеиновой и линолевой кислот.

Число омыления определено согласно Ф ЕАЭС. Титрант: 0,5н хлористоводородная кислота, индикатор: фенолфталейн.

Растворы хлористоводородной кислоты 0,5н и индикатора готовят по Ф ЕАЭС.

Число омыления рассчитывают по формуле (3):

$$X = \frac{28,055F \cdot (V - V_1)}{m}, \quad (3)$$

где: 28,055 – масса калия гидроксида, эквивалентная 100 мл раствора хлористоводородной кислоты 0,5 н;

F – отношение фактической концентрации раствора хлористоводородной кислоты 0,5 н к номинальной концентрации;

V – объем раствора хлористоводородной кислоты 0,5н, израсходованный на нейтрализацию контрольной пробы, мл;

V₁ – объем раствора хлористоводородной кислоты 0,5н, израсходованный на нейтрализацию анализируемой пробы, мл;

m – масса анализируемой пробы, г.

Проектирование и анализ новых лекарственных препаратов и химических соединений (построение трехмерных моделей молекул полимеров) выполнялось в программе "HyperChem 8" для АФС (молекулы колекальциферола, витамина D₃). Трёхмерные модели помогают лучше понять молекулярные взаимодействия и свойства веществ. Оптимизация геометрии выполнена методом MM+, а затем эмпирическим методом RM1. Подобную операцию провели и с молекулой колекальциферола. Затем каждую молекулу мономера помещали в раствор витамина D и оптимизировали геометрию с помощью RM1. В дальнейшем для каждого комплекса выбраны периоды граничных условий, в которых растворитель и растворенные атомы находились на расстоянии 2,3 А.

2.2.2 Методики оценки технологических свойств порошков и модельных таблеточных смесей

Технологические и физико-химические характеристики порошковых лекарственных средств имеют большое значение при разработке состава и технологии таблеток.

Гранулометрический (фракционный) состав. Определение проводили путем просеивания 100,0 субстанции витамина D₃ через набор сит, состоящий из 3 сит с диаметром ячеек 0,75мм; 0,5 мм и 0,25 мм. Набор плотно закрывали крышкой. Просеивание проводилось с частотой вибраций 340-380 в минуту в течение 5 минут. Процедуру повторяли три раза, рассчитывая среднее значение массы вещества проходящего через сита.

Определение гранулометрического состава для 100,0 таблетуемой массы проводили по той же методике.

Потеря в массе при высушивании порошков и гранулированных таблеточных смесей проводилась согласно ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании» проводили с использованием прибора «Элвиз-2С». Анализатор влажности – полностью автоматизированный определитель остаточной влажности образца под действием инфракрасной лампы, вмонтированной в крышку прибора. Исследование проводили при температуре 105°С.

Сыпучесть порошков (скорость сыпучести через отверстие) определяли на приборе «Измеритель угла естественного откоса DF-1-05», по методике, изложенной в ОФС 2.1.10.2 Ф ЕАЭС. Измерения проводили через воронку диаметром 10 мм. Фиксировали три последовательных измерения и определяли среднеарифметическое значение в секундах.

Определение угла естественного откоса проводили на специальном приборе DF-1-05, соответствующему государственному стандарту КНР GB/T16813-2007. Воронка прибора изготовлена из нержавеющей сплава с отверстием диаметром 5 мм и глубиной регулировки до 10 мм. Измерение проводилось в три повторения (по методу, изложенному в Ф ЕАЭС) с помощью углового градусника в трех плоскостях и отражали в углах.

Определение плотности проводили по методике, изложенной в ОФС 1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения» Ф ЕАЭС, на приборе «Измеритель естественной плотности укладки DF-1-03», соответствующий национальному стандарту GB/T 16913.3-1997 «Методы определения характеристик пыли. Часть 3. Определение насыпной плотности.

Метод натуральной насыпной массы». Прибор включает в себя воронку, бункерный стержень и измерительный цилиндр из нержавеющей стали. Навеска образца 100 г загружается в специальную воронку со стопорным стержнем. После этого удаляются стержень для того, чтобы образец вытек из измерительного цилиндра. После каждой операции измерялась масса образца в цилиндре. Масса пустого цилиндра равен 209,622 г.

Плотность рассчитывали по формуле(4):

$$\rho^{\circ} = (1/3 (m_1 + m_2 + m_3)) / V, \quad (4)$$

где: ρ° – плотность образца, г/см³;

m_1, m_2, m_3 – масса образца, г;

V – объем измерительного цилиндра, мл.

Для интерпретации свойств сыпучести и прессуемости использовали коэффициенты Карра и Хауснера (ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения»), которые применяли в качестве инструмента обработки данных, полученных при оценке сыпучести порошков и модельных таблеточных смесей.

$$C = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0} \quad (5)$$

$$H = \frac{V_0}{V_f} \quad (6)$$

где V_0 – насыпная плотность порошка до уплотнения;

V_f – насыпная плотность порошка после уплотнения.

Коэффициенты связаны между собой следующим образом:

$$IC = (100 - IH) \times 100\% \quad (3)$$

Коэффициент Хауснера отражает способность порошка к прессованию. Чем выше его значение, тем хуже сыпучесть порошка, что выражается меньшим значением коэффициент Карра (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Взаимосвязь коэффициентов Карра и Хауснера

Характеристика сыпучести	Коэффициент Хауснера	Коэффициент Карра
Превосходная	1.00-1.11	<10
Очень хорошая	1.19-1.25	11-15
Хорошая	1.26-1.34	16-20
Удовлетворительная	1.35-1.45	21-25
Плохая	1.46-1.59	26-31
Очень плохая	>1.60	32-37

Источник: составлено автором на основе литературных данных

Коэффициент Хауснера отражает когезионные свойства частиц порошка и позволяет прогнозировать его сыпучесть. Значение считается удовлетворительным при значении менее 20%.

Измерение *прессуемости* (давления прессования) проводили на гидравлическом прессе с усилием в 4 т. Прессуемость измеряется в процентах по прочности, которые выражаются в относительных величинах от массы таблетки к ее высоте. Для определения коэффициента прессуемости навеску материала, которая составляла 0,4 г и 0,6 г, прессовали в матрице 10 мм и 12 мм соответственно, на гидравлическом прессе при давлении 4,14 МПа. Полученные таблетки взвешивали на аналитических весах, для определения массы таблетки; высоту таблеток определяли с помощью микрометра (ГОСТ 6507-90). Коэффициент прессуемости вычисляли по формуле (7):

$$K_{np} = \frac{m}{h}, \quad (7)$$

где: m – масса таблетки, г;
 h – высота таблетки, мм.

2.2.3 Методики оценки технологических свойств модельных таблеток

Определение прочности таблеток на раздавливание проводили по методике, изложенной в ОФС 2.5.1.34 Ф ЕАЭС.

Таблетки исследовали в барабане, разделенном перегородками плунжера на 11 секторов с датчиком усилия. Плунжер барабана до механического разрушения прижимает таблетку, при этом произведенное усилие фиксируется

прибором. В каждый из 10 секторов укладывают по 1 таблетке. Прочность таблеток «на ребро» определяется с помощью автоматического повышения давления, при этом прибором фиксируется высота и диаметр изучаемых таблеток [85,86].

Однородность массы дозированных лекарственных форм оценивали согласно методике, описанной в Ф ЕАЭС. Для проведения анализа взвешивали 20 таблеток с точностью до 0,001 г и определяли среднюю массу по формуле (8):

$$m_{\text{ср}} = \frac{\sum m_i}{20}, \quad (8)$$

где: $m_{\text{ср}}$ – средняя масса таблеток, г;

$\sum m_i$ – масса 20 таблеток, г.

Распадаемость таблеток определяли по методике, описанной в ОФС 2.5.1.34 Ф ЕАЭС.

Истираемость таблеток оценивали по стандартной методике ОФС 2.5.1.34 Ф ЕАЭС, на таблеточном анализаторе РЈ-3 с приводом, состоящий из барабана со съемной крышкой, по внутренней стенке которого расположены 12 лопастей. Истираемость таблеток вычисляли по формуле (9):

$$П = 100 - \left(\frac{P_{\text{нач}} - P_{\text{кон}}}{P_{\text{нач}}} \times 100 \right), \quad (9)$$

где: П – прочность таблеток, %;

$P_{\text{кон}}$, - масса таблеток до и после истирания, г.

2.2.4 Методики контроля качества лекарственного средства

В работе использовались хроматографические (ВЭЖХ) и спектрофотометрические методы анализа.

Раствор лекарственного средства (ЛС) для хроматографирования готовили следующим образом. На весах лабораторных электронных ЛВ 210-А (ЗАО «Сартогосм» Санкт-Петербург, Россия), отвешивали измельченный исследуемый препарат в количестве, эквивалентом примерно 5000 МЕ(1 таблетка ЛП), помещали в круглодонную колбу, добавляли 15 мл воды, растворяли при перемешивании и нагревали на водяной бане в течение 5 минут

при 60°C. К полученному раствору прибавляли 25 мл спирта этилового 96% и 8 мл раствора калия гидроксида 50%. Полученную смесь нагревали на водяной бане с обратным холодильником при температуре 60 °С в течение 30 минут. Затем охлаждали и экстрагировали в делительной воронке тремя порциями по 50 мл каждая.

Объединенные пробы промывали водой очищенной до нейтральной реакции среды (рН контролировали с использованием универсальной индикаторной бумаги) и упаривали на ротационном испарителе ИР-1МЗ (Химлаборприбор, Россия) при 60°C. Остаток после упаривания растворяли в 5-10 мл подвижной фазы, после чего количественно переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили до метки подвижной фазой и перемешивали. Затем, 4 мл раствора ЛС помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл. Полученный раствор фильтровали через шприцевой фильтр PTFEMembrane, 0,45 µm 13 mm Syringe Filters, Phenomenex, США, отбрасывая первые порции фильтрата и хроматографировали в условиях, описанных выше.

Условия хроматографического определения устанавливали с помощью хроматографа Хромос А02 (Хромос Инжиниринг, Россия), снабженного УФ-детектором ECD2000 (ЕСОМ, Чехия). Для разделения использовали колонку Luna C18(2) 150±4,6 мм, заполненную октадецилсиликагелем с размером частиц 5 мкм. Хроматографическое определение осуществляли в изократическом режиме, в качестве подвижной фазы использовали смесь метанола (HPLCgrade, J.T.Baker, США) и ацетонитрила (HPLCgrade, Panreac, Испания) в объемном соотношении 80:20. Скорость потока – 1,0 мл/мин; температура колонки – 25 °С; детектирование проводили спектрофотометрически при 267±2 нм. Объем вводимой пробы – 20 мкл, время анализа – 20 минут.

Приборы и реактивы

Для количественного определения ККФ использовали следующие реактивы:

Вода очищенная

ФС.2.2.0020.15

Безводный этанол	ОФС.1.3.0001.15
Раствор натрия аскорбата	ОФС.1.3.0001.15
Раствор калия гидроксида	ОФС.1.3.0002.15
Спирт этиловый 96%	ФС.2.1.0036.15
Пентан	ОФС.1.3.0001.15
Фенолфталеин	ОФС.1.3.0001.15, CAS 77-09-8
Толуол	ОФС.1.3.0001.15, CAS 108-88-3
Гексан	

Количественное содержание ККФ определяли методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Shimadzu серии LC-20 Prominence при следующих параметрах: колонка размером 250мм x 4,6мм, длина волны 254 нм, объем вводимой пробы 20 мкл.

Прибор оборудован спектрофотометрическим детектором с термостатированием измерительных ячеек и новой технологией обработки хроматографических высокоточных сигналов (начиная от 0,0001 мл/мин) в автономном режиме.

Хроматографические колонка и предколонка с силикагелем, химически связанным с октадецилсиланом (силикагель C18), с размером частиц 5 мкм; длина колонки – 25 см, предколонки – 7,5 см, внутренний диаметр колонок – 0,46 см.

Приготовление испытуемого раствора

В колбу помещали эквивалентное примерно 100 000 МЕ количество исследуемого препарата предварительно измельченного, взвешенного с точностью до 0,1 % (20 таблеток ЛП). Добавляли 5 мл воды очищенной, 20 мл безводного этанола, 1 мл раствора натрия аскорбата и 3 мл свежеприготовленного 50 % раствора калия гидроксида. Полученную смесь помещали на водяную баню с обратным холодильником в течение 30 мин. Охлаждали под струей воды. Раствор переносили в сепаратор воронки в двух количествах, в каждую добавляли 15 мл воды, 10 мл этанола (96%) и 50 мл пентана. Энергично встряхивали в течение 30 с. После того как два слоя станут прозрачными, переливали нижний водно-спиртовой слой до второй делительной воронки и встряхивали со смесью 10 мл этанола (96 %) и 50 мл пентана. После разделения переносили водно-спиртовой слой до третьей

разделительной воронки и слой пентана до первой разделительной воронки, промывая вторую разделительную воронку двумя количествами, каждый по 10 мл пентана и добавляли эти промывки к первой разделительной воронке. Встряхивали водно-спиртовой слой с 50 мл пентана и добавляли слой пентана в первую воронку. Промывали слой пентана двумя количествами, состоящих из 50 мл свежеприготовленного 30 г/л раствор калия гидроксида в этаноле (10%), энергично встряхивали, затем промывали 50 мл воды до промывки нейтрализуют фенолфталеином. Переливали промытый экстракт пентана в закупоренную колбу. Содержимое колбы сушили при пониженном давлении на водяной бане при 40°C. Далее охлаждали под струей воды и восстанавливали атмосферное давление азотом. Растворяли остаток в 5,0 мл толуола и добавляли 20,0 мл подвижной фазы для получения раствора, содержащего около 4000 МЕ/мл.

Приготовление стандартного раствора

Эталонный раствор (а). Растворяли 10,0 мг ККФ, без нагревания, в 10,0 мл толуола и разбавляли до 100,0 мл подвижной фазой.

Эталонный раствор (б). Растворяли 1,0 мл ККФ в 5,0 мл подвижной фазы на водяной бане при 90°C под обратным холодильником в течение 45 мин.

Эталонный раствор (с). Растворяли 0,10 г ККФ без нагревания, в толуоле и разбавляли до 100,0 мл тем же растворителем.

Эталонный раствор (г). Развели 5,0 мл контрольного раствора (с) до 50,0 мл подвижной фазой. Держали раствор в ледяной воде.

Эталонный раствор (е). Помещали 5,0 мл контрольного раствора (с) в мерную колбу, добавляли около 10 мг бутилгидрокситолуола и вытеснили воздух из колбы азотом. Нагревали на водяной бане при 90°C под обратным холодильником, защищая азотом воздуха, в течение 45 мин. Охладили и разбавили до 50,0 мл с подвижной фазой.

Колонка: размер: $l = 0,25$ м, $\varnothing = 4,6$ мм;

Неподвижная фаза: силикагель для хроматографии R (5 мкм).

Подвижная фаза: пентан, гексан (3: 997 об./об.).

Скорость потока: 2 мл/мин.

Обнаружение: спектрофотометр при длине волны 267 ± 2 нм.

Относительная задержка по отношению к холекальциферолу пре-холекальциферол равно около 0,4; транс-холекальциферол равно около 0,5.

Повторяемость: максимальное относительное стандартное отклонение 1,0% для пика ККФ после 6 инъекций.

Рассчитывали коэффициент преобразования (f), используя следующую формулу (10):

$$f = \frac{K-L}{M}, \quad (10)$$

где: K – площадь (или высота) пика ККФ на хроматограмме, полученной от эталонного раствора (d);

L – площадь (или высота) пика ККФ на хроматограмме, полученной от эталонного раствора (e);

M – площадь (или высота) пика пре-холекальциферола на хроматограмме полученный с помощью эталонного раствора (e).

Рассчитывали содержание ККФ в международных единицах за грамм, используя следующее выражение (11):

$$\frac{m'}{V'} \times \frac{V}{m} \times \frac{S_D + (f \times S_p)}{S'_D} \times 40\,000 \times 1000 \quad (11)$$

где: m – масса препарата, подлежащего исследованию в тестовом растворе, мг;

m' – масса ККФ CRS в контрольном растворе (a), в мг;

V – объем испытуемого раствора (25 мл);

V' – объем контрольного раствора (a) (100 мл);

S_D – площадь (или высота) пика ККФ на хроматограмме, полученной с тестируемого раствора;

S'_D – площадь (или высота) пика ККФ на хроматограмме, полученной с эталонного раствора (a);

S_p – площадь (или высота) пика пре-холекальциферол на хроматограмме

полученный с тестовым раствором;

f – коэффициент пересчета.

Определение сроков годности проводили по методике, описанной в Ф ЕАЭС. Для установления срока годности разработанных таблеток осуществляли их хранение в естественных условиях в потребительской упаковке, а также методом ускоренного хранения. Изменение качества исследуемых образцов (наличие продуктов деструкции или их отсутствие) определяли методом ВЭЖХ, согласно методикам определения посторонних веществ, изложенным в проектах НД.

Для определения срока годности таблеток ККФ методом «ускоренного старения» использовали климатическую камеру М 0/100-120 КТВ, которая состоит из: испытательной камеры, холодильного агрегата для осушения и охлаждения, шкафа электронного управления и блока регулировки влажности. Образцы таблеток в блистерах из ПВХ помещали в испытательную камеру, в которой с заданной точностью создавали определенные условия (температура 50 °С ($\Delta 25$ °С), влажность – 50%). Время проведения эксперимента рассчитывали из следующего положения: выдерживание образцов в камере в течение 74 суток эквивалентно 2 годам естественного хранения. Рассчитанные периоды контроля от времени начала эксперимента составили: 18,5 суток (эквивалентно 6 месяцам естественного хранения), 37 суток (эквивалентно 12 месяцам естественного хранения), 55,5 суток (эквивалентно 18 месяцам естественного хранения), 74 суток (эквивалентно 24 месяцам естественного хранения). По истечении каждого периода хранения таблетки подвергали полному химическому анализу и определяли содержание холекальциферола в таблетках методом ВЭЖХ (Shimadzu серии LC-20 Prominence).

2.2.5 Тест Растворение

Для таблеток-ядер холекальциферола испытание Растворение проводили на тестере «лопастная мешалка» ERWEKA серии DT light. Принимая во внимание то, что холекальциферол не растворим в воде, тест Растворение проводили согласно методике, описанной в USP-NF Cholecalciferol Tablets,

применяя в качестве среды растворения 0,1 % (по массе) раствор октоксилола-9 в воде.

Октоксинол-9 это неионогенное поверхностно-активное вещество, которое содержит гидрофильную полиэтиленоксидную цепь (в среднем она состоит из 9,5 звеньев этиленоксида) и ароматическую углеводородную липофильную или гидрофобную группу. Октоксинол-9 растворим в воде, этиленгликоле, диэтиловом эфире, этаноле, изопропиловом спирте.

Октоксинол-9 в специальной литературе известен под названиями: Полиэтиленгликоль *n* - (1,1,3,3 - тетраметилбутил) - фениловый эфир, Этоксилатоктилфенола, Полиоксиэтиленовый октил фениловый эфир, Полиэтоксилат 4-октилфенол, *t*-Октилфеноксиполиэтоксиэтанол.

В качестве стандартного раствора использовали 0,5 мг/мл холекальциферола USP в изопропиловом спирте.

Высвобождение АФС оценивалось методом спектрофотометрии ОФС.1.2.1.1.0003 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» на УФ-спектрофотометре при длине волны 267 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Результаты считаются удовлетворительными, если по истечении 45 минут в среду растворения переходит не менее 75% АФС.

Для таблеток покрытых кишечнорастворимой оболочкой проводили испытание Растворение на тестере «лопастная мешалка» ERWEKA серии DT light в две стадии.

1-я стадия – применяли в качестве среды растворения 0,1 % (по массе) раствор октоксилола-9 в хлористоводородной кислоте 0,1 М (испытание в кислотной среде). По 1000 мл приготовленного раствора, помещали в каждый из 6 сосудов для растворения. Доводили температуру среды растворения до $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Помещали по 1 таблетке в каждый из 6 сосудов для растворения, включали мотор перемешивающего устройства. Согласно методике через 2 ч (этого времени достаточно для защиты действующего вещества от воздействия кислой среды желудка и целенаправленного высвобождения действующего вещества в заданном сегменте желудочно-кишечного тракта) отбирали

аликвоту и сразу же продолжали процесс растворения в щелочной среде, как описано ниже.

Результаты считаются удовлетворительными, если в среду растворения высвободилось не более 10% от номинального содержания действующего вещества.

2-я стадия – испытание в щелочной среде. В качестве среды растворения применяли 0,1 % (по массе) раствор октоксилола-9 в фосфатном буферном растворе рН 6,8 с температурой $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Процесс растворения продолжали в течение 45 мин, чтобы таблетки растворились после смены среды растворения. Отбирали аликвоту и сразу же анализировали, измеряя оптическую плотность растворов на спектрофотометре при длине волны 267 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Результаты считаются удовлетворительными, если в среду растворения высвободилось не менее 75% от номинального содержания действующего вещества.

2.2.6 Методы и инструменты управления рисками для качества

Управление рисками – систематическое применение политики управления качеством, процедур и правил с целью общей оценки, контроля, обзора рисков и соответствующего информирования.

Гармонизированное руководство ICHQ9 (*Quality Risk Management (QRM)*, Управление рисками для качества), в совокупности с правилами надлежащей производственной практики (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") являются базовой основой фармацевтической системы качества, обеспечивающей безопасность, качество и эффективность ЛС.

Согласно руководству ICHQ9 в диссертационном исследовании опирались на эффективный метод управления рисками анализа опасностей и критических контрольных точек (НАССР). Система НАССР базируется на понятных принципах: выполнение анализа опасностей и определение превентивных мер для каждой операции процесса; определение критических

контрольных точек; установление критических пределов и системы контроля в критических контрольных точках; определение корректирующих действий, которые следует предпринять, когда система контроля показывает, что параметры в критической точке вышли за установленные пределы; введение системы, которая подтверждает эффективность работы по НАССР.

Данный подход позволил провести анализ всех критических контрольных точек (ККТ) технологических процессов производства.

2.2.7 Математические методы

Математическую обработку и анализ экспериментальных данных проводили в соответствии с требованиями ОФС 1.1.0013.15 ГФ XV Статистическая обработка результатов химического эксперимента, с использованием программы Microsoft Office Excel и Statistica 6.0. Для оценки различий средних и значимости коэффициента корреляции использовали критерии на основе t-статистики Стьюдента.

Результаты экспериментов обрабатывались методами вариационной статистики. Для определения достоверности количественных различий результатов экспериментов, вычисляли среднее арифметическое (M) и среднюю ошибку среднего арифметического (m). Из значений M и m определяли показатель существенности разницы (t) по формуле (12):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (12)$$

Используя полученные значения, определяли показатель достоверности значений (P).

2.2.8 Дизайн исследования

Дизайн исследования базировался на концепции «*Quality by Design*» ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» на, так называемом, «спланированном качестве» (рисунок 2.2).

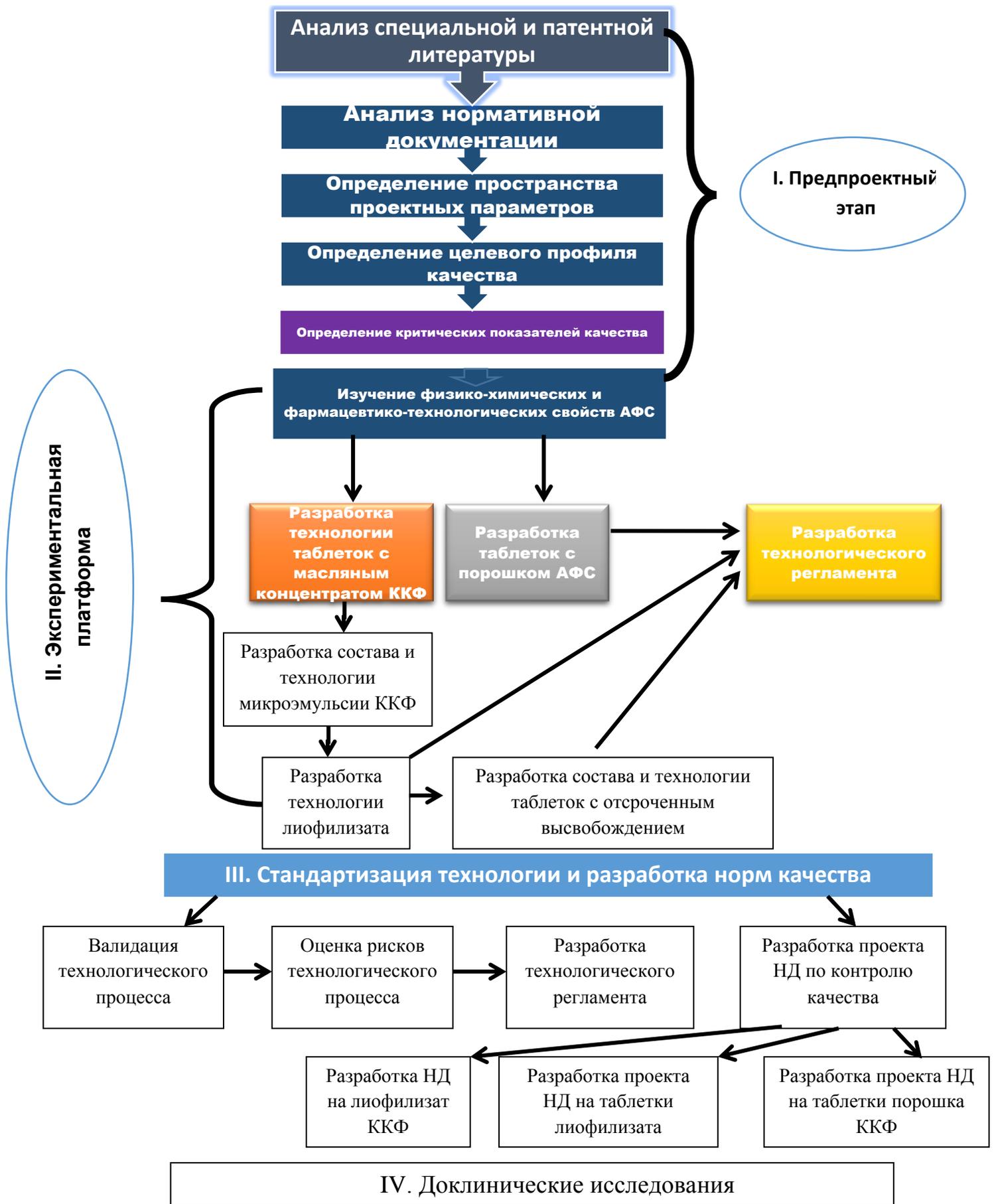


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования

Источник: составлено автором

Представленные блок-схемы лаконично и наглядно характеризуют планируемый базис исследования, позволяют свести воедино отдельные теоретические данные, на основании которых составлен прогноз, позволивший снизить количество малоэффективных и бесперспективных ветвей экспериментов.

На первом этапе опираясь на анализ первоначальных знаний (специальной литературы, монографий USP-NF Cholecalciferol и USP-NF CholecalciferolTablets и др.) определяли пространство проектных параметров, целевой профиль качества ЛП и критические показатели качества. Опорой для фармацевтической разработки таблеток холекальциферола являлась экспериментальная платформа, которая базировалась на проведении комплекса теоретических, технологических, физико-химических, аналитических и производственных исследований. Далее проводили стандартизацию технологии и разработку стратегии контроля качества. Общая оценка рисков выражалась во взаимосвязи характеристик материалов и параметров процесса с критическими показателями качества ЛП.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛИОФИЛИЗАТА КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

Проведенный в обзоре литературы анализ технологических приемов повышения биодоступности колекальциферола показал актуальность проведения фармацевтической разработки микроэмульсии колекальциферола с последующей лиофилизацией.

3.1 Разработка состава и технологии микроэмульсии колекальциферола

Перед началом разработки изучены основные показатели качества активной фармацевтической субстанции – масляный концентрат колекальциферола, производства «DSMNutritionalProductsLtd» Швейцария, результаты исследований которых позволяют сделать вывод о соответствии АФС сертификату качества и удовлетворения требований НД.

3.1.1 Исследование образования комплекса полимер-колекальциферол

Для исследования вероятности образования комплекса между полимерами и молекулой колекальциферола построены валидные квантово-механические модели колекальциферола и репрезентативных участков молекул следующих полимеров: 2-гидрокси- β -циклодекстрина, альгината натрия, натрий карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, пектина, этилцеллюлозы; полиэтиленгликоля.

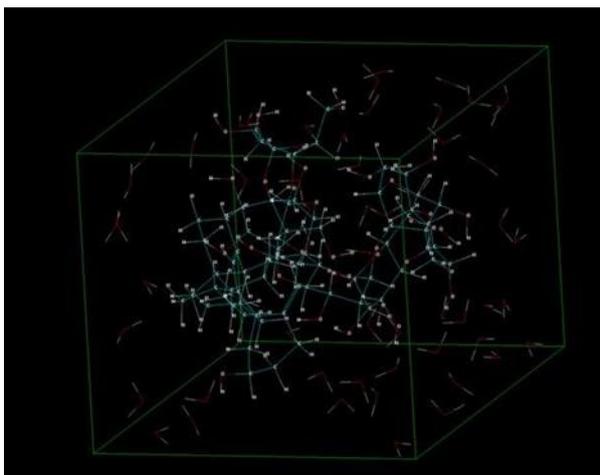


Рисунок 3.1 – 2-гидрокси- β -циклодекстрин в комплексе с ККФ. Параметры граничных условий: $X = 15A$ $Y = 13A$ $Z = 21A$
Количество молекул растворителя 136

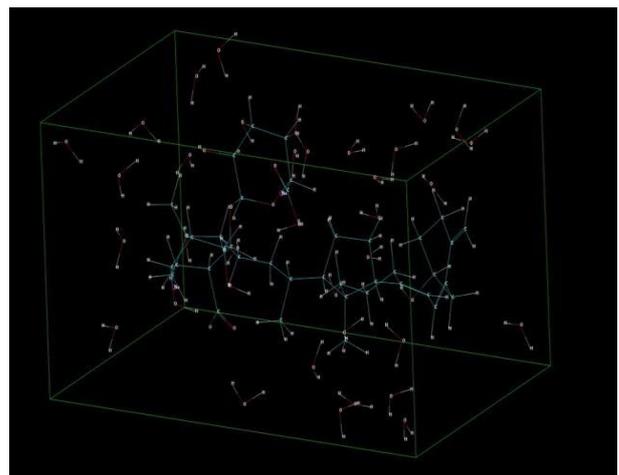


Рисунок 3.2 – Альгинат натрия в комплексе с ККФ
Параметры граничных условий:
 $X = 12A$ $Y = 10A$ $Z = 19A$
Количество молекул растворителя 76

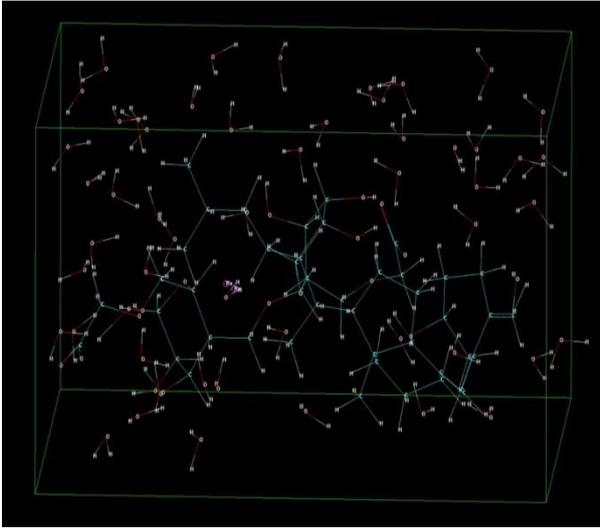


Рисунок 3.3 – Натрий карбоксиметилцеллюлоза в комплексе с ККФ

Параметры граничных условий:

$$X = 16\text{Å} \quad Y = 10\text{Å} \quad Z = 19\text{Å}$$

Количество молекул растворителя 101

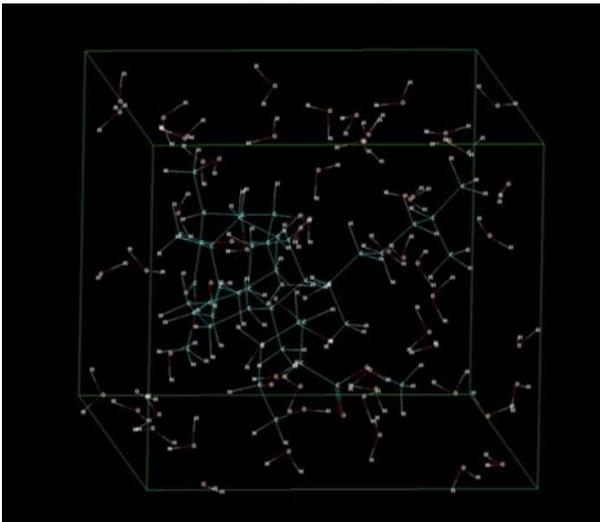


Рисунок 3.5 – Пектин в комплексе с ККФ

Параметры граничных условий:

$$X = 12\text{Å} \quad Y = 10\text{Å} \quad Z = 17\text{Å}$$

Количество молекул растворителя 68

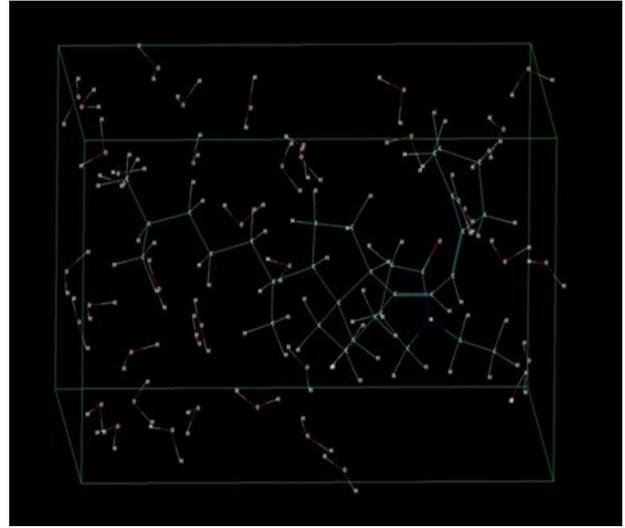


Рисунок 3.4 – Поливинилпирролидон в комплексе с ККФ

Параметры граничных условий:

$$X = 12\text{Å} \quad Y = 10\text{Å} \quad Z = 16\text{Å}$$

Количество молекул растворителя 64

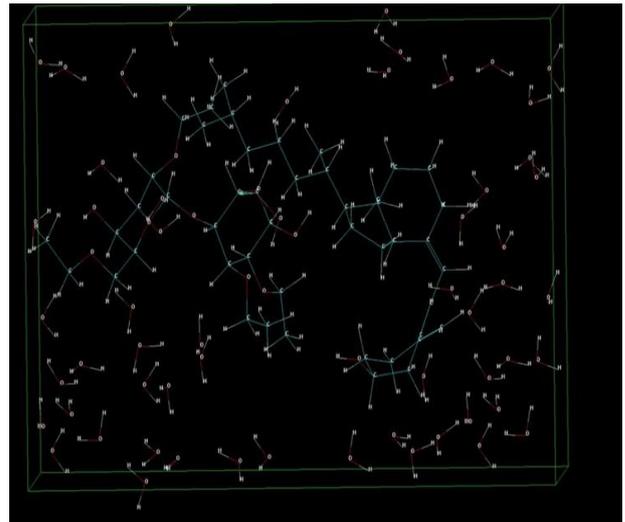


Рисунок 3.6 – Этилцеллюлоза в комплексе с ККФ

Параметры граничных условий:

$$X = 15\text{Å} \quad Y = 9\text{Å} \quad Z = 21\text{Å}$$

Количество молекул растворителя 94

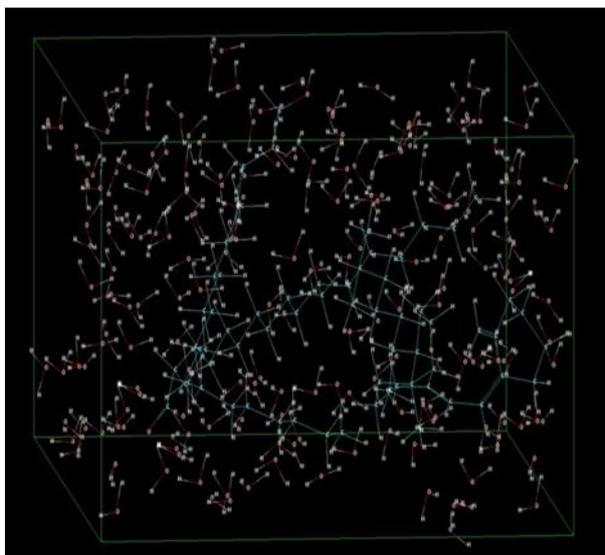


Рисунок 3.7 — ПЭГ в комплексе с ККФ

Параметры граничных условий:

$X = 20\text{Å}$ $Y = 13\text{Å}$ $Z = 30\text{Å}$

Количество молекул растворителя 258

Источник: составлено автором

Далее проводили вычисление молекулярной динамики для каждого комплекса по следующим параметрам моделирования:

- ✓ начальная температура = 500К,
- ✓ конечная температура = 298К,
- ✓ шаг температуры = 1К,
- ✓ время моделирования = 1000 пс,
- ✓ шаг моделирования = 0,001 пс.

В ходе моделирования установлено, что полимеры могут образовывать в воде комплексы с колекальциферолом, но чтобы определить наибольшую водородную связь для каждого из них, эксперимент продолжился с помощью программы "ORCA 4.1". Регулирование геометрии полимерных молекул и колекальциферола выполнено с использованием «Теоретической теории функционала (UB3LYP), базисные функции которой составляют 3-21 G». Колебание и расчеты энергии проведены в рамках теории функционала (UB3LYP) на основе базисной функции 6-311G.

Таблица 3.1 – Рассчитанные энергии Гиббса образования комплексов витамина D₃ с полимерами.

Комплексы с ККФ	Энергия Гиббса, кДж/моль
2-гидрокси-β- циклодекстрин	-5353,65
Альгинатнатрия	-4966,88
Этилцеллюлоза	-2776,11
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	-1987,63
Поливинилпирролидон	-1180,90
Полиэтиленгликоль	-392,88
Пектин	-18,966

Источник: составлено автором

Данные, представленные в таблице 3.1, показывают, что наименьшее количество водородных связей и, соответственно, прочность комплекса меньше в системах колекальциферолаколекальциферола с пектином, ПЭГ, поливинилпирролидоном и натрий карбоксиметилцеллюлозой, а наибольшее – с 2-гидрокси-β-циклодекстрином, что и послужило выбором его для дальнейших исследований.

3.1.2 Разработка состава микроэмульсии с масляным концентратом колекальциферола

Для сохранения устойчивости и стабильности, получаемых микроэмульсий применяли масляный концентрат колекальциферола 5000000 МЕ. Эта величина определена экспериментально и является оптимальной концентрацией. При смешении компонентов в пользу снижения концентрации до 4500000 МЕ наблюдается расслаивание системы, а при повышении концентрации до 5500000 – 6000000 МЕ – система кристаллизуется. Экспериментально обоснованная концентрация позволяет в наибольшей степени сохранять стабильность при условии хранения в естественных условиях и не требует специальных режимов работы.

При подборе состава исследовали пригодность следующих вспомогательных веществ: воск эмульсионный, воск микрокристаллический, воск пчелиный, камедь и пектин в различных соотношениях по отношению к масляной фазе. В качестве дисперсионной среды выбрана вода очищенная, так как для

получения эмульсии «масло/вода» необходимо наличие гидрофильной диспергируемой жидкости.

Таблица 3.2 – Составы модельных образцов микроэмульсий (в %)

Состав	1	2	3	4	5	6
ККФ концентрат	5	5	5	5	5	5
Коллифор HS15	3				10	
2 гидроксипропил- β -циклодекстрин		3				
Камедь					1	
Твин-80	3	1		2	3	3
Воскэмульсионный		2		2		
Воск микрокристаллический			3			
Пектин						5
Воскпчелиный			5			
Водаочищенная	до100%	до100%	до100%	до100%	до100%	до100%

Источник: составлено автором

3.1.3 Исследования экспериментальных составов микроэмульсии с масляным концентратом колекальциферола

Полученные образцы хранили в холодильнике при температуре +8°C в течение месяца, контролируя устойчивость и однородность внутренней среды исследуемой системы. Состав 3; 4; 6 оказались неустойчивыми по показателю «Описание» и были исключены из дальнейшего плана эксперимента (рисунок 3.8).

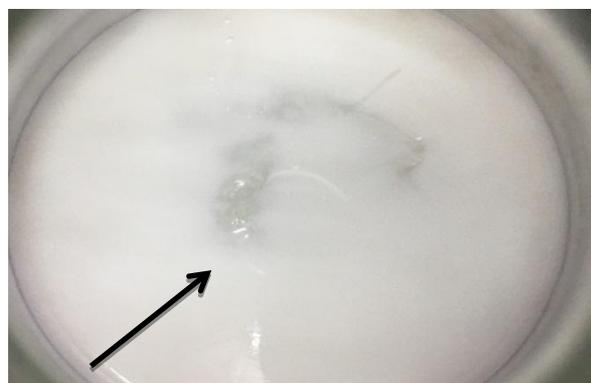
Состав 3



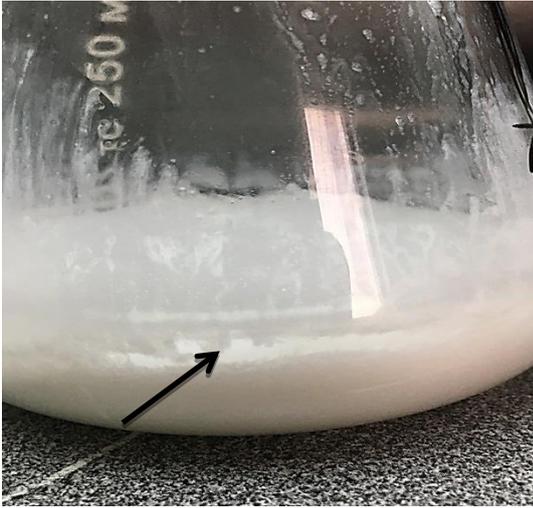
Смесь негомогенна (отмечается появление творожистого осадка)

Состав 6

Состав 4



Компоненты смеси не растворились, визуально наблюдается сгусток



Смесь расслоилась, невооруженным глазом виден слой водной среды, отделившейся от масляной фазы

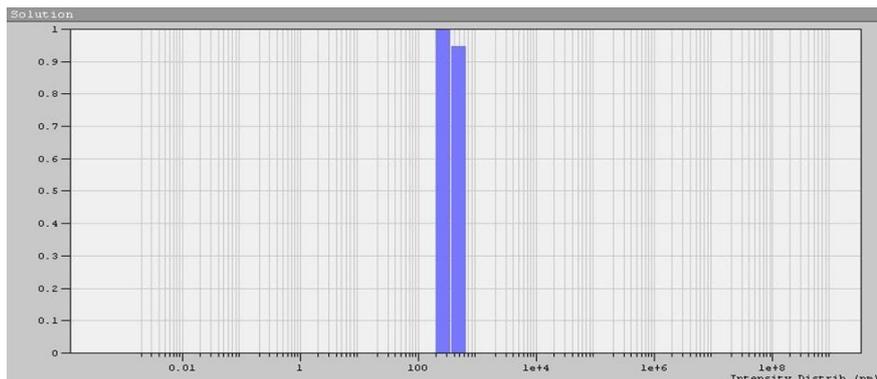
Рисунок 3.8 – Образцы, исключенные из эксперимента

Источник: составлено автором

Опираясь на визуальный метод контроля стабильными были признаны составы 1; 2; 5, для которых определяли фазовый размер частиц методом фотонно-корреляционной спектроскопии.

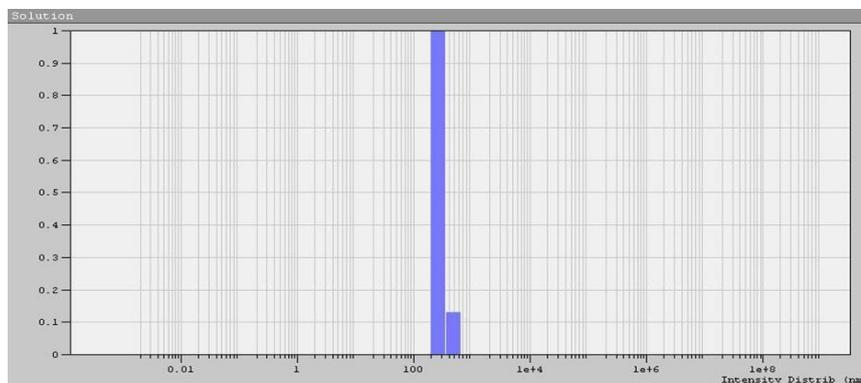
Результаты исследования представлены в виде гистограмм распределения гидродинамического радиуса, которые используются для анализа размера и распределения частиц микроэмульсии. Для создания гистограмм сначала проводятся измерения гидродинамического радиуса для каждой частицы в образце. Затем эти данные разбиваются на интервалы и подсчитывается количество частиц, попадающих в каждый интервал. Эти значения затем отражаются на гистограмме, где по оси X отмечены интервалы размеров, а по оси Y указано количество частиц в каждом интервале.

А. Состав 1



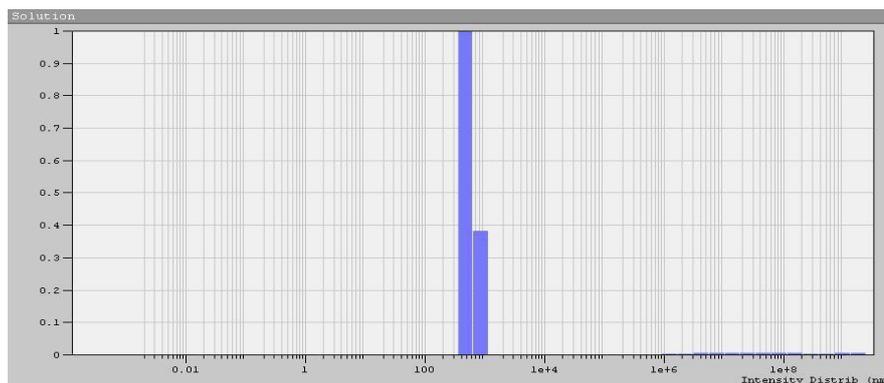
№ п/п	Средний гидродинамический радиус, нм	Положение самого интенсивного пика на гистограмме	Стандартное отклонение
1	372.9	265.5	75.09

Б. Состав 2



№ п/п	Средний гидродинамический радиус, нм	Положение самого интенсивного пика на гистограмме	Стандартное отклонение
1	290.6	265.5	17.55

В. Состав 5



№ п/п	Средний гидродинамический радиус, нм	Положение самого интенсивного пика на гистограмме	Стандартное отклонение
1	583.8	487.5	33.08

Рисунок 3.9 – Гистограммы распределения среднего гидродинамического радиуса

Источник: составлено автором

Анализ распределения значений на гистограммах А, Б, В указывает на образование микроэмульсии, а также позволяет сравнить исследуемые композиции и выделить из них образцы наиболее перспективные для проведения дальнейших исследований.

3.1.4 Разработка технологии микроэмульсии с масляным концентратом колекальциферола

Для следующего этапа работ выбран состав 2, с наименьшим размером микроэмульсии, так как контроль размера микроэмульсии является критически важным, поскольку от него зависят свойства дисперсной системы и, как следствие, эффективность доставки ЛС:

Таблица 3.3– Оптимальный состав микроэмульсии (в %)

Колекальциферолконцентрат	5
2 гидроксипропил-β-циклодекстрин	3
Твин-80	1
Воск эмульсионный	2
Вода очищенная	до 100

Источник: составлено автором

В химический стакан с подогретой до 50-60°C водой очищенной добавляли 5,0 г масляного концентрата колекальциферола; далее заданное количество 2-гидрокси-β-циклодекстрина; воска эмульсионного (предварительно расплавленного) и твин-80. Получали микроэмульсию высокоэффективным физическим методом при комнатной температуре с использованием ультразвугомогенизатора IKA T 18 digital ULTRA-TURRAX, который генерирует интенсивные силы, разрушая и смешивая масляную и водную фазы при оборотах вала 2000 об/мин. Время экспозиции до получения однородной эмульсии составляло 5 минут.

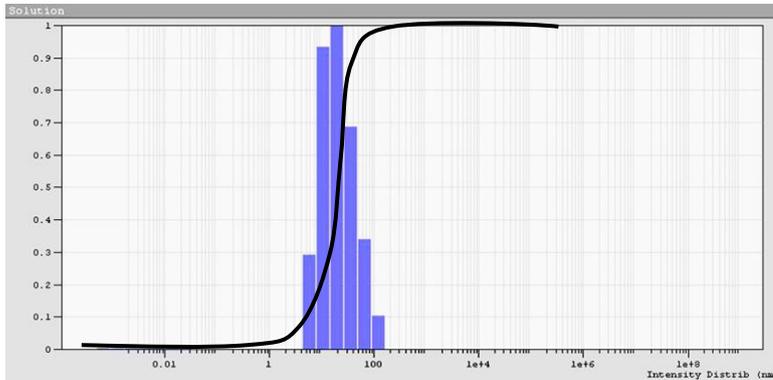
Полученный образец подвергали воздействию различных модельных технологических факторов, способных улучшить показатели качества готового продукта:

1) дополнительное перемешивание с использованием магнитной мешалки с подогревом MR Hei-Standard (Heldolph Instruments, Germany) при температуре подогрева 60°C и режиме 1500/мин в течение 5 минут;

2) центрифугирование с использованием устройства – High speed centrifuge (MECHANIKA PRECYZYJNA, Poland) при 5000 об/мин, в течение 5 минут;

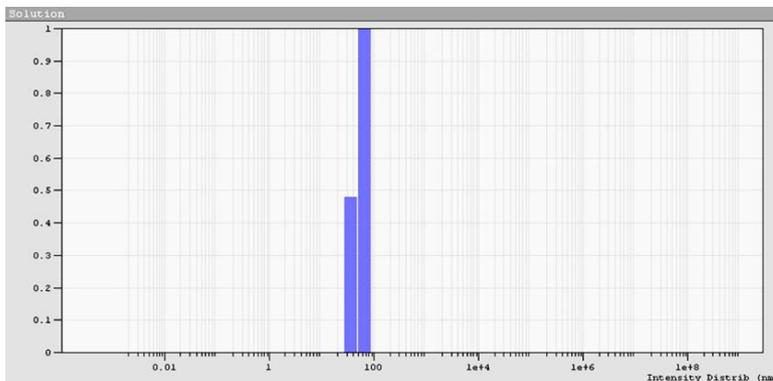
3) ультразвуковое озвучивание в ванне ультразвуковой УЗВ-7/100-МП-РЭЛТЕК УХЛ 4 ТУ 3444-005-26285789-2006, в течение 5 минут.

А. Гистограмма распределения среднего гидродинамического радиуса в анализируемом образце после перемешивания в магнитной мешалке с подогревом MR Hei-Standard (Heldolph Instruments, Germany).



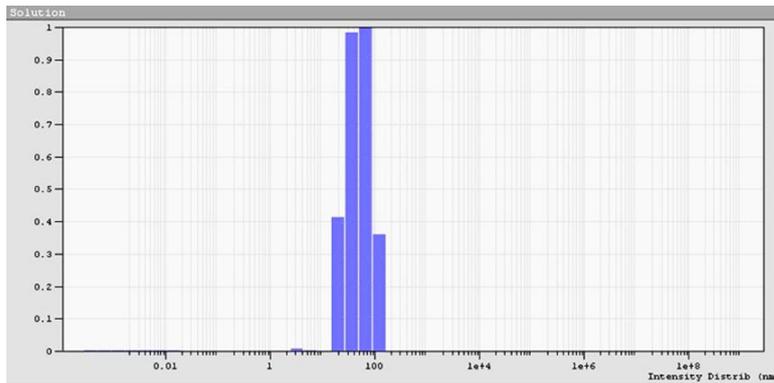
№ п/п	Средний гидродинамический радиус, нм	Положение самого интенсивного пика на гистограмме	Стандартное отклонение
1	27.64	20.09	5.09

Б. Гистограмма распределения среднего гидродинамического радиуса в анализируемом образце после центрифугирования - High speedcentrifuge (MECHANIKA PRECYZYJNA, Poland) 5000 об/мин.



№ п/п	Средний гидродинамический радиус, нм	Положение самого интенсивного пика на гистограмме	Стандартное отклонение
1	57.67	67.62	11.55

В. Гистограмма распределения среднего гидродинамического радиуса в анализируемом образце после озвучивания ультразвуком в ультразвуковой ванне УЗВ-7/100-МП-РЭЛТЕК УХЛ 4 ТУ 3444-005-26285789-2006.



№ п/п	Средний гидродинамический радиус, нм	Положение самого интенсивного пика на гистограмме	Стандартное отклонение
1	56.61	67.47	21.08

Рисунок 3.10 – Гистограммы распределения среднего гидродинамического радиуса микроэмульсии

Источник: составлено автором

Гистограммы распределения гидродинамического радиуса доказывают положительное влияние перемешивания анализируемого образца в магнитной мешалке с подогревом на размер микроэмульсии – радиус равен 55,28 нм. Микрочастицы подчиняются общим правилам: в процессе конденсации стремятся к сферической форме, в которой распределяются неравномерно. Все они стремятся занять наиболее выгодное термодинамическое положение. При ультразвуковом озвучивании происходит разрушение оболочек микрочастиц колекальциферола, что приводит к их большей агрегации, но подобранный состав оболочки препятствует термодинамической устойчивости – защитная пленка предотвращает процесс агрегации.

Известно, что химические процессы активнее протекают в жидкой среде особенно это актуально для воды, которая из-за своей дипольной структуры способствует ионизации и переходу в растворенное состояние веществ с ионной структурой. Ионы (в особенности ионы металлов) являются катализаторами множества химических процессов особенно окисления. Так как сухие фармацевтические ингредиенты имеют более длительный срок хранения, следующим этапом наших исследований стала разработка метода получения порошкообразной формы колекальциферола.

3.2 Разработка технологии лиофилизата колекальциферола

Полученную микроэмульсию высушивали в лиофильном сушильном шкафу Zirbus VaCo2 для получения сухой формы препарата при определенном режиме, который подбирали индивидуально экспериментальным путем.

3.2.1 Разработка параметров технологического процесса получения лиофилизата колекальциферола

На первом этапе образцы сушили при температуре -60°C в закрытой таре, а затем помещали на два часа в камеру сушки. Рабочую камеру лиофильных сушек соединяли с конденсором, в которой поддерживалась низкая температура, но всегда выше, чем температура в камере.

Второй этап – это создание высокого вакуума и удаление льда из раствора, а также кристаллов растворителя. Из-за разности давлений паров происходит переохлаждение воды. Очистка от оставшейся влаги происходит за 1,5 час.

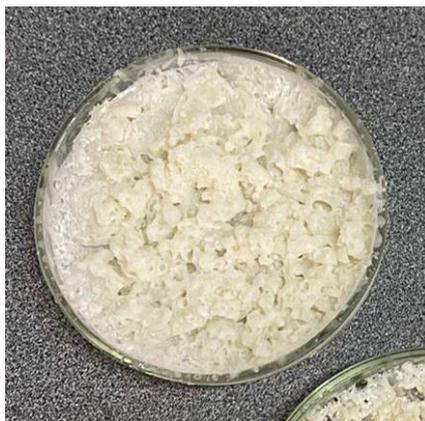
При разработке режима лиофилизации изучали влияние предварительной заморозки на качество препарата. Было выявлено, что не подвергшиеся предварительному замораживанию образцы имели вкрапления и не сохраняли исходного размера. Влияние предварительной заморозки положительно сказывается на качестве полученного порошка: в структуре препарата не обнаружено вкраплений, а размер частиц остается на допустимом уровне.

Перед тем как лиофилировать микроэмульсию, добавляли криопротектор, который был выбран из трех претендентов в количестве 10% от массы микроэмульсии (трегалоза - состав 1, маннитол – состав 2, поливинилпирролидон – состав 3). По завершению процесса лиофилизации визуально фиксировали следующую картину: образцы, в которых в качестве криопротектора использовалась трегалозы и поливинилпирролидона имели не ровную поверхность с разрывами и трещинами. Масса при изъятии из чашки петри слоилась. Процесс регидратации сопровождался образованием сгустка (на стеклянной палочке), который полностью не растворялся в течении 30 минут. (рис. 3.11).

Состав 1



Состав 2



Состав 3

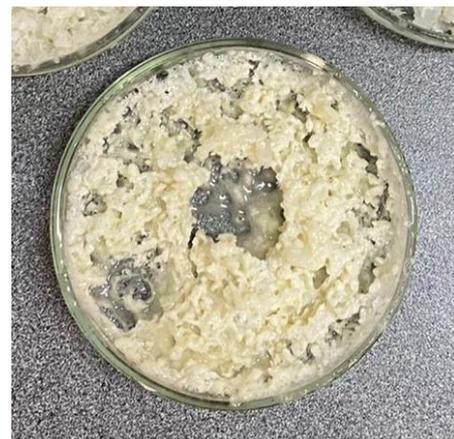


Рисунок 3.11 – Опытные образцы для выбора криопротектора

Источник: составлено автором

Наилучшие результаты визуально наблюдались для образцов, в которых в качестве криопротектора использовали маннитол. Дальнейшие исследования проводили с использованием этого криопротектора, в частности, изучалось влияние его концентрации на свойства микроэмульсии после лиофилизации для улучшения физических свойств полученного лиофилизата. Рассматривали влияние маннитола в концентрации 10 (состав 1), 25 (состав 2) и 35 (состав 3) % от массы микроэмульсии. Далее было определено, что увеличение концентрации маннитола благоприятно влияет на свойства лиофилизата. Уменьшается количество трещин, снижается выраженность расслоения массы лиофилизата, регидратация порошка обратно в эмульсию так же удовлетворительна (рис. 3.12).

Состав 1



Состав 2



Состав 3



Рисунок 3.12 – Влияние концентрации маннитола на физические характеристики микроэмульсии

Источник: составлено автором

Образец микроэмульсии сушили в лиофильной сушилке Zirbus VaCo2 используя алгоритм, описанный в разделе «2.2.2. Технологические методы» настоящей работы. При разработке режима лиофилизации изучали влияние предварительной заморозки на качество препарата. Было выявлено, что не подвергшиеся предварительному замораживанию образцы имели вкрапления и не сохраняли исходного размера. Влияние предварительной заморозки положительно сказывается на качестве полученного порошка: в структуре препарата не обнаружено вкраплений, а размер частиц остается на допустимом уровне [74].

Флаконы с микроэмульсией помещали на полки лиофильной камеры и охлаждали до -60°C в течение 2 часов. После достижения заданной температуры на препарате выдерживали в течение 3 часов. Затем включали вакуум в камере и начинали сублимационную сушку: поднимали температуру от -60 до $+20$ со скоростью $5^{\circ}\text{C}/\text{ч}$. Далее препарат досушивали от остаточной влаги 1% в течение 1,5 часов. Общее время лиофилизации составило приблизительно 30 часов.

Кинетика сушки микроэмульсии представлена на рисунке 3.13.

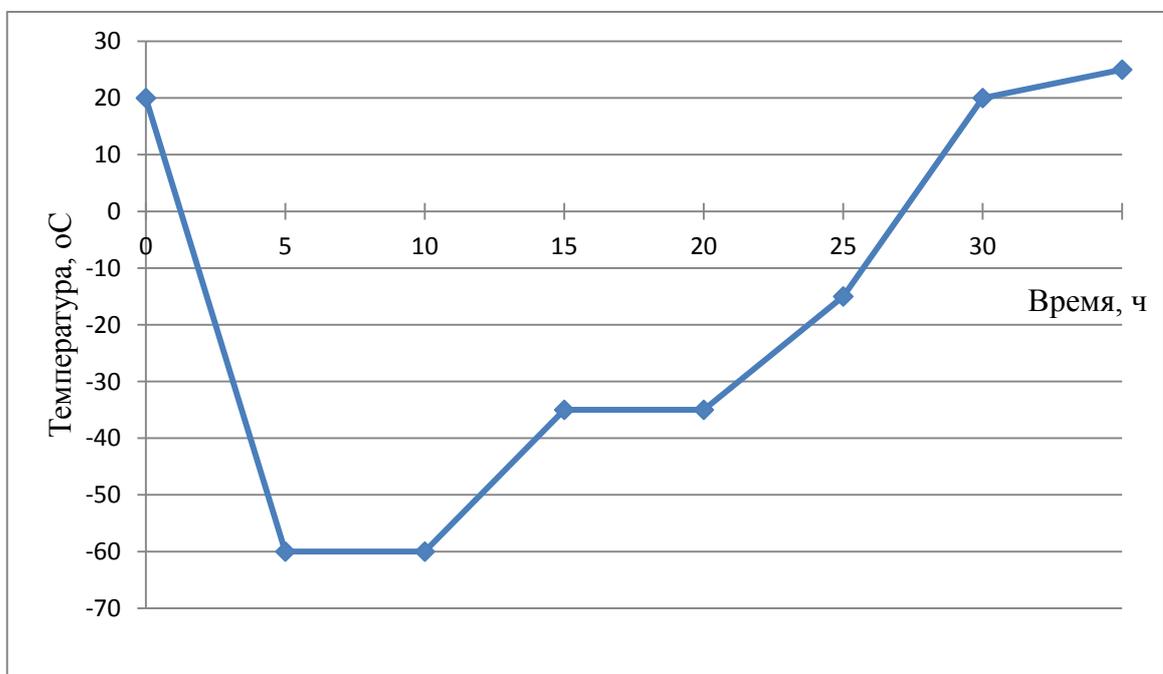


Рисунок 3.13 – Кинетика сушки лиофилизата колекальциферола

Источник: составлено автором

3.2.2 Разработка технологической схемы получения лиофилизата колекальциферола

Предложена технологическая схема получения лиофилизата колекальциферола, представленная на рисунке 3.14.

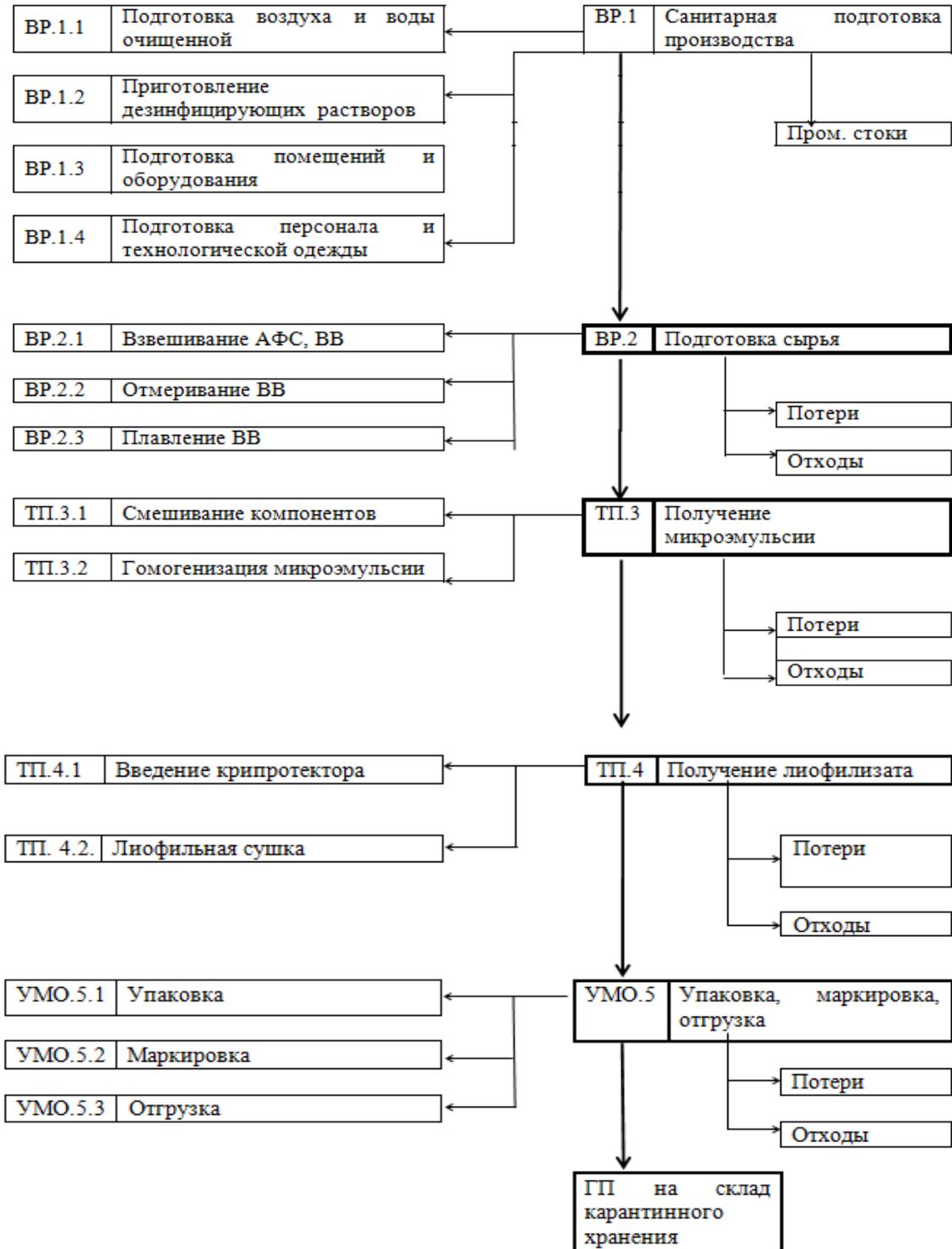


Рисунок 3.14 – Технологическая схема получения лиофилизата колекальциферола

Источник: составлено автором

На основе проведенных исследований нами разработан лабораторный регламент на производство лиофилизата колекальциферола (Приложение 1).

Технологический процесс состоит из вспомогательных работ (ВР), и двух технологических процессов (ТП), упаковки, маркировки и отгрузки (УМО) полупродукта.

Особенностью ТП 2 является последовательность смешивания компонентов. Масляный концентрат колекальциферола добавляют в нагретой воде очищенной, далее добавляют 2-гидрокси- β -циклодекстрин, воск эмульсионный (предварительно расплавленный) и твин-80. Получают микроэмульсию при комнатной температуре путем смешивания масляной и водной фазы с использованием ультрагомогенизатора IKA T 18 digital ULTRA-TURRAX.

Основное оборудование, используемое для получения лиофилизата колекальциферола: лиофильный сушильный шкаф Zirbus VaCo2. На основании технологической схемы были выделены контрольные точки технологического процесса.

3.2.3 Изучение фармацевтико-технологических характеристик лиофилизата колекальциферола

Ллиофилизат колекальциферола, полученный с использованием разработанной технологии имеет вид аморфного порошка светло кремового цвета, следующего состава: колекальциферол, гидроксипропил- β -циклодекстрин, твин-80, воск эмульсионный. Гранулометрический (фракционный) состав лиофилизата менее 0,25 мм. Порошок лиофилизата обладает хорошей сыпучестью (степень сыпучести установлена в пределах 15 сек, угол естественного откоса – 30°).

3.2.4 Разработка показателей качества лиофилизата колекальциферола

Для качественного и количественно анализа определения колекальциферола в лиофилизате нами адаптированы методики Ф ЕАЭС с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Типичная хроматограмма ЛС представлена на рисунке 3.15.

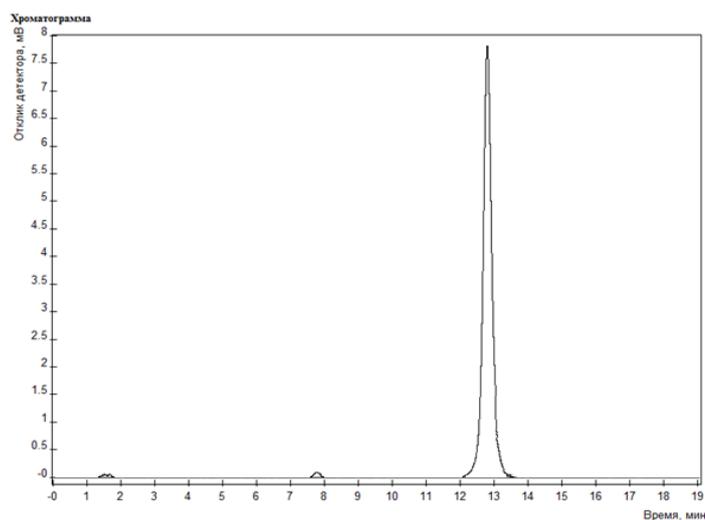


Рисунок 3.15 – Хроматограмма испытуемого раствора

Источник: составлено автором

Параллельно проводили хроматографирование растворов стандартного образца колекальциферола(Sigma), приготовленного аналогичным образом. Все растворы проб перед вводом центрифугировались при 8000 мин^{-1} , в течение 3 мин. Хроматограммы раствора стандартного образца, раствора плацебо и подвижной фазы представлены на рисунках 3.16 – 3.18.

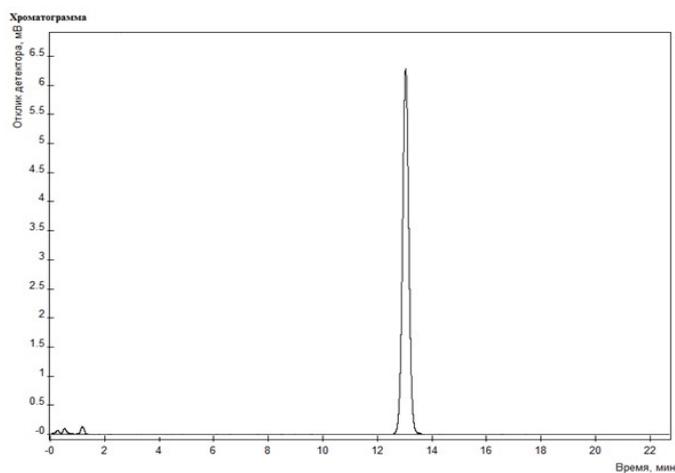


Рисунок 3.16 – Хроматограмма стандартного образца колекальциферола

Источник: составлено автором

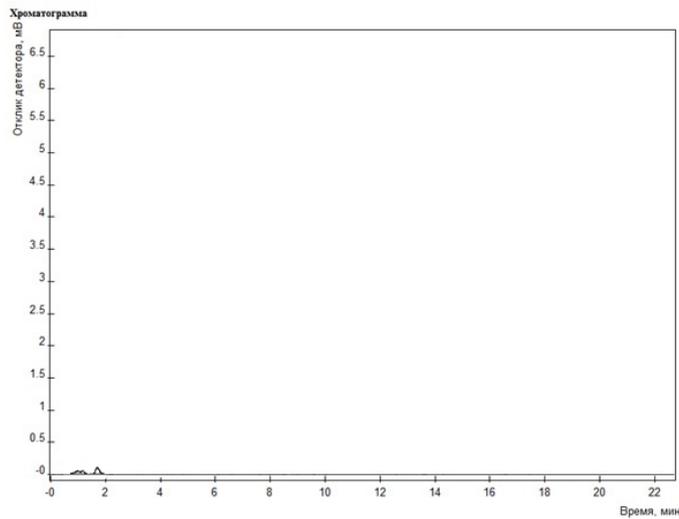


Рисунок 3.17 – Хроматограмма раствора плацебо

Источник: составлено автором

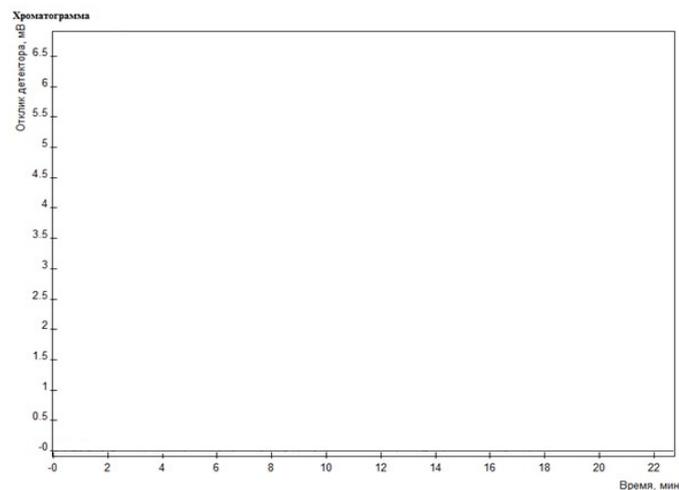


Рисунок 3.18 – Хроматограмма подвижной фазы

Источник: составлено автором

Как следует из представленных хроматограмм время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора совпадает со временем удерживания пика раствора СО колекальциферола и составляет 13 минут, вспомогательные вещества, входящие в состав ЛС не мешают определению колекальциферола. Посторонние пики на хроматограмме подвижной фазы и раствора плацебо в области колекальциферолане наблюдаются.

Проверку пригодности хроматографической системы проводили в соответствии с критериями, приведенными в Ф ЕАЭС. Система считается пригодной, если разрешение между пиком колекальциферола и соседними пиками

составляет $\geq 1,5$. Фактор асимметрии пика колекальциферола должен быть близок к единице, но $\geq 0,8$ и ≤ 2 . Хроматографические характеристики пиков колекальциферола, полученные в результате 6 параллельных определений приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Хроматографические характеристики пиков колекальциферола

№	Время удерживания (t_R), мин	Разрешение (R)	Фактор асимметрии (A_s)	Эффективность (N), тыс. теоретич. Тарелок
1	13,03 \pm 0,1	7,68 \pm 0,09	1,16 \pm 0,01	14,8 \pm 0,5
2	12,87 \pm 0,09	7,75 \pm 0,09	1,18 \pm 0,02	14,3 \pm 0,4
3	12,92 \pm 0,09	7,82 \pm 0,09	1,17 \pm 0,01	14,1 \pm 0,4
4	13,09 \pm 0,1	7,59 \pm 0,08	1,18 \pm 0,02	15,2 \pm 0,5
5	12,99 \pm 0,09	7,64 \pm 0,08	1,21 \pm 0,02	14,6 \pm 0,5
6	12,80 \pm 0,09	7,70 \pm 0,09	1,18 \pm 0,02	14,2 \pm 0,4
Σ	12,96 \pm 0,1	7,70 \pm 0,09	1,18 \pm 0,02	14,5 \pm 0,5

Источник: составлено автором

Таким образом, в условиях хроматографирования основные параметры пика колекальциферола соответствуют критериям пригодности. Средние значения характеристик пиков колекальциферола, полученных при анализе стандартных растворов: время удерживания – 13,06 мин, фактор асимметрии – 1,16; эффективность – 7,5 тыс. теоретических тарелок также соответствуют параметрам пригодности и позволяют использовать методику для подтверждения подлинности и количественного определения колекальциферола в лиофилизате.

3.2.5 Разработка проекта НД на лиофилизат колекальциферола

На основе проведенных исследований нами разработан проект НД на лиофилизат колекальциферола (Приложение Ж). Разработана спецификация лиофилизата колекальциферола, представленная в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Спецификация лиофилизата колекальциферола

Показатели качества	Нормы	Ссылки на методы испытаний
Описание	Аморфный порошок светло кремового цвета	Визуальный Органолептический ГФ РФ ОФС.1.1.0001

Количественное определение	Не менее 75 %	Ф ЕАЭС
Потеря в массе при высушивании	Не более 1 %	Ф ЕАЭС
Микробиологическая чистота	Категория 2	ГФ РФ ОФС.1.2.4.0002; ФЕАЭС, 2.3.1.2
Упаковка	Флаконы из темного стекла с навинчивающейся крышкой	
Маркировка	В соответствии с НД	
Условия хранения	В сухом, защищенном от света месте, при температуре от 15 – 25 °С	

Источник: составлено автором на основе литературных данных

Разработанный подход к ротации составов по признакам пригодности позволил определить состав и технологический метод в наилучшей степени, отвечающий требованиям, изложенным в Ф ЕАЭС. Полученный нами лиофилизат исследовался по заданным параметрам стабильности при хранении.

3.2.6 Исследование стабильности лиофилизата колекальциферола

С составом 2, определённым как оптимальный, проводили долгосрочные испытания стабильности. В течение года через каждые 3 месяца образцы исследовались по следующим показателям качества: запах, размер частиц, количественное содержание. Однородность эмульсии оценивали при просматривании невооруженным глазом в светлом и темном поле прибора по ОФС 2.9.19 ФЕАЭС. Определение размера микрочастиц осуществляли по ранее описанной методике. Результаты испытаний стабильности и устойчивости полученных микроэмульсий представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Результаты анализа стабильности и устойчивости лиофилизата колекальциферола

Параметр	Исходные характеристики	Результат после хранения		
		6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
Внешний вид	порошок светло-кремового цвета	не изменился, инородные включения отсутствуют	не изменился, инородные включения отсутствуют	мельчайшие инородные включения черного цвета
Запах	специфический	специфический, не изменился	специфический, не изменился	специфический, не изменился
Количественное	77 %	77 %	75 %	67 %

Параметр	Исходные характеристики	Результат после хранения		
		6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
содержание				

Источник: составлено автором на основе литературных данных

Таким образом, анализ исследуемых показателей, представленных в таблице позволяет сделать вывод о соответствии качества исследуемых образцов требованиям НД и выдерживают срок хранения в течение 12 месяцев.

Пригодность теоретической модели эксперимента, предложенной нами, подтверждается экспериментальными данными, полученными в ходе анализа образцов в течение года.

3.2.7 Анализ рисков технологического процесса получения лиофилизата колекальциферола

Управление риском для качества (Quality Risk Management, QRM) представляет собой важный аспект фармацевтической разработки в парадигме «качество путем разработки или проектирования» (Quality-by-Design), поскольку определяет проектное поле (designspace), критические показатели качества и критические показатели процесса.

В ходе фармацевтической разработки систематизированы и проанализированы основные аспекты QRM применительно к лиофилизату колекальциферола. Рассматривали следующие ключевые элементы QRM: анализ риска, контроль риска, информирование о рисках, проверка риска. При анализе рисков выбор сделан в пользу анализа опасностей и критических контрольных точек. (Hazard Analysis and Critical Control Points) (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Анализ опасностей и критических контрольных точек при производстве лиофилизата колекальциферола

№ Стадии	Наименование критической технологической стадии (операции)	Наименование критического параметра	Критерий оценки	Обоснование
ТП.3	Получение микроэмульсии			
3.1	Смешивание компонентов	Время и режим ультрадиспергирования	Режим 2000 об/мин, продолжительность 5 минут до	Отклонение приведет к нарушению

№ Стадии	Наименование критической технологической стадии (операции)	Наименование критического параметра	Критерий оценки	Обоснование
			получения однородной эмульсии.	однородности системы и образованию комков и осадка
ТП.4	Лиофильная сушка			
4.1	Введение крипротектора	Выбор крипротектора	Отсутствие трещин, снижение выраженности расслоения массы лиофилизата	Отклонение приведет к неровной поверхности с разрывами и трещинами
4.2	Лиофильная сушка	Время и температура сушки	I этап: $t = -60^{\circ}\text{C}$, 2 часа; II этап: под вакуумом в течение 1,5 ч.	Отклонение приведет к нарушению процесса перехода эмульсии и порошок.

Источник: составлено автором

Наиболее значимой критичной стадией является стадия перемешивания компонентов: последовательность ввода компонентов в систему и параметры ультрадиспергирования. Критичность данной стадии заключается в том, что при перемешивании необходимо соблюсти параметры перемешивания.

Изменение соотношения гидрофильной и липофильной фаз, а также последовательности ввода компонентов в систему и параметров перемешивания может привести к обращению фаз и образованию обратной эмульсии, что не позволит получить микроэмульсию колекальциферола.

Нарушение технологических параметров лиофильной сушки (время и температуры сушки) критически сказывается на показателе сыпучести порошка лиофилизата.

Выводы к главе 3

1. Теоретические расчеты теплоты образования комплексов между молекулой колекальциферола и различными вспомогательными веществами позволили предложить в качестве полимера 2-гидрокси- β -циклодекстрина (-5353,65 кДж/моль).

2. Получены лабораторные образцы микроэмульсии состава: масляный концентрат–5%; 2–гидрокси-β-циклодекстрин – 3%; твин-80 – 1%; воск эмульсионный – 2%; вода очищенная – до 100%.

3. Разработана обоснован оптимальный метод лиофильной сушки микроэмульсии получен стабилизированный порошок лиофилизата колекальциферола.

4. Разработаны показатели качества лиофилизата колекальциферола. Для качественного и количественно анализа определения колекальциферола в лиофилизате адаптирована методика высокоэффективной жидкостной хроматографии.

5. Исследования стабильности полученных образцов показали, что выбор рецептуры и технологии позволяет получить устойчивые образцы лиофилизатов стабильных в течение 12 месяцев.

6. Анализ рисков технологического процесса получения лиофилизата колекальциферола показал, что наиболее значимой и критичной является стадия перемешивания компонентов: соотношение компонентов, последовательность их ввода в систему и параметры ультрадиспергирования.

Нарушение технологических параметров лиофильной сушки (время и температуры сушки) критически сказывается на показателе сыпучести порошка лиофилизата.

7. Разработан проект НД и лабораторный регламент получения лиофилизата в соответствии с отраслевыми стандартами.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК С ЛИОФИЛИЗАТОМ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

Проведенный предварительный анализ специальной и патентной литературы положен в основу выбора критических показателей качества и границ проектного поля. Обоснование выполнения фармацевтической разработки таблеток с лиофилизатом колекальциферола с отсроченным высвобождением (ввиду всасывания ЛС кишечнике) требует выбора кишечнорастворимого пленочного покрытия, которое бы обеспечивало достижение заданных параметров растворения таблеток в кислой и щелочной средах.

4.1. Изучение фармацевтико-технологических характеристик порошка лиофилизата колекальциферола

На первом этапе фармацевтической разработки проведена оценка качества и изучение фармацевтико-технологических характеристик порошка лиофилизата колекальциферола, результаты определения которых приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1– Фармацевтико-технологические характеристики порошка лиофилизата колекальциферола

Характеристика	Значение	Примечание
Внешний вид	порошок светло кремового цвета	ОФС.1.4.1.0010.15
Растворимость	практически не растворим в воде; растворим в спирте этиловом, в спирте изопропиловом	ОФС.1.2.1.0005 «Растворимость»
Сыпучесть, г/с	6,55±0,08	"хорошая" ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков»
Угол естественного откоса, град	29,2± 0,65	"хорошая" ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков»
Насыпная плотность, г/см ³ - без уплотнения - после уплотнения	0,276± 0,005 0,339±0,006	ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения»
Плотность, г/см ³ .	0,6221± 0,005	ОФС.1.2.1.0014 «Плотность»
Потеря в массе при высушивании, %	4,41±0,4	ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании»
Индекс Карра, %	18,54	сыпучесть считается удовлетворительной при значении 15-20%

Индекс Хауснера	1,23	значение индекса 1,19–1,25 характеризует приемлемую сыпучесть и прессуемость
-----------------	------	--

Источник: составлено автором

Проведенная оценка фармацевтико-технологических характеристик порошка лиофилизата колекальциферола показала его соответствие требованиям прямого прессования по показателям насыпной плотности, сыпучести, Индекс Карра и Индекс Хауснера (прессуемости). Значение Индекса Карра порошка лиофилизата колекальциферола составляло 18,54%. Сыпучесть считается удовлетворительной при значении Индекса Карра 15-20%. Значение индекса Индекс Хауснера 1,23 характеризует приемлемую сыпучесть и прессуемость порошка лиофилизата колекальциферола. Референтные значения Индекс Хауснера лежат в интервале 1,19–1,25.

4.2 Обоснование выбора вспомогательных веществ для получения таблеточной массы методом прямого прессования

Вспомогательные вещества в таблетках включают в себя, как правило, несколько групп, имеющих специфические функциональные характеристики. К ним относят наполнители (для получения заданной массы таблетки), связующие (для увеличения прочности таблеток), дезинтегрант (для ускорения распадаемости таблетки), и лубриканты, способствующие скольжению гранул относительно друг друга и препятствующие налипанию таблеточной смеси в процессе прессования.

Технологически удовлетворительные показатели лиофилизата делают перспективным применение прямого прессования при разработке таблетированной ЛФ.

Выбор вспомогательных веществ для оптимального состава рецептуры, предназначенной для прямого прессования, основывался на контроле промежуточных результатов изучения технологических параметров таблеточных смесей и в дальнейшем модельных таблеток.

Экспериментальные образцы таблеточных масс с лиофилизатом колекальциферола получены с использованием трех разных наполнителей (МКЦ

102, SuperTab® 30GR, Pardeck® M 200) в соответствии с дизайном исследования приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Экспериментальные образцы таблеточных масс с лиофилизатом колекальциферола

№№ серий	Лиофилизат ККФ**, г	Магниястеарат, г	Наполнитель, г
Наполнитель - МКЦ 102, г			
1	0,0463	0,001	0,0777
Наполнитель - SuperTab® 30GR, г			
2	0,0463	0,001	0,0777
Наполнитель - Pardeck® M200, г			
3	0,0463	0,001	0,0777

Источник: составлено автором

Проведена оценка фармацевтико-технологических характеристик таблеточных смесей с лиофилизатом колекальциферола на соответствие требованиям прямого прессования, результаты определения которых приведены в таблице 4.3.

Таблица 4.3– Фармацевтико-технологические характеристики таблеточных смесей

Фармацевтико-технологические характеристики	МКЦ 102	SuperTab® 30GR	Pardeck® M200	Примечание
Внешний вид	порошок светло кремового цвета	порошок светло кремового цвета	порошок светло кремового цвета	
Сыпучесть, г/с	6,55 ± 0,08	6,92 ± 0,05	6,25 ± 0,08	"хорошая"ОФС. 1.4.2.0016«Сыпучесть порошков»
Угол естественного откоса	35,0 [°] ± 0,65	33,0 ± 0,07		"хорошая" ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков»
Насыпная плотность, г/см ³ - без уплотнения - послеуплотнения	0,276± 0,005 0,339±0,006	0,289±0,004 0,347±0,007	0,295±0,007 0,350±0,009	ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения»
Потеря в массе при высушивании, %	2,23±0,05	2,05±0,05	2,21±0,05	ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании»

Индекс Карра, %	18,54	16,71	18,6	сыпучесть таблеточной смеси считается удовлетворитель ной при значении 15-20%
Индекс Хауснера	1,23	1,20	1,19	значение индекса 1,19– 1,25 характеризует приемлемую сыпучесть и прессуемость смеси

Источник: составлено автором

Результаты изучения фармацевтико-технологических характеристик таблеточных смесей с использованием наполнителей МКЦ 102, SuperTab® 30GR, Pardeck® М 200 показали, что все таблеточные смеси обладают хорошей сыпучестью и прессуемостью (что подтверждают значения Индекса Карра и Индекса Хауснера) и пригодны для производства таблеток с лиофилизатом колекальциферола методом прямого прессования.

Принимая во внимание вышеизложенное, исследования по обоснованию технологических режимов производства таблеток методом прямого прессования, которая в настоящее время считается самой экономически эффективной технологией производства таблеток.

4.3 Разработка состава таблеток-ядер с лиофилизатом колекальциферола

Содержание субстанции колекальциферола в таблетке определялось рекомендованной суточной дозой и составляло 0,125 мг (5000 МЕ).

Для экспериментального изучения наработаны партии таблеток с наполнителями: МКЦ 102 – серии 1.1-1.5; SuperTab® 30GR – серии 2.1-2.5, Pardeck® М200 – серии 3.1-3.5). На предварительном этапе изучения качества таблеток, полученных без добавления стабилизатора – dl-альфа-токоферола ацетата, показали, что содержание колекальциферола через 18,5 суток (эквивалентно 6 месяцам естественного хранения) хранения в климатической камере уменьшается до недопустимых значений (менее 80%). Поэтому в

дальнейшем все серии таблеток без добавления стабилизатора – dl-альфа-токоферола ацетата исключили из эксперимента.

Модельные составы таблеток с лиофилизатом колекальциферола приведены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Модельные составы таблеток с лиофилизатом колекальциферола

№№ серийтаблеток*	Лиофилизат ККФ**, г	Витамин Е, г	Магниястеарат, г	Наполнитель, г
Наполнитель – МКЦ 102, г				
1.1	0,0463	-	0,001	0,0777
1.2	0,0463	0,0001	0,001	0,0776
1.3	0,0463	0,0002	0,001	0,0775
1.4	0,0463	0,0003	0,001	0,0774
1.5	0,0463	0,0004	0,001	0,0773
Наполнитель – SuperTab® 30GR, г				
2.1	0,0463	-	0,001	0,0777
2.2	0,0463	0,0001	0,001	0,0776
2.3	0,0463	0,0002	0,001	0,0775
2.4	0,0463	0,0003	0,001	0,0774
2.5	0,0463	0,0004	0,001	0,0773
Наполнитель – Parateck® M200, г				
3.1	0,0463	-	0,001	0,0777
3.2	0,0463	0,0001	0,001	0,0776
3.3	0,0463	0,0002	0,001	0,0775
3.4	0,0463	0,0003	0,001	0,0774
3.5	0,0463	0,0004	0,001	0,0773

Примечание: *средняя масса таблетки – 0,125 г;

** витамин D₃ – 5000 МЕ.

Источник: составлено автором

4.4. Исследование фармацевтико-технологических показателей таблеток-ядер с лиофилизатом колекальциферола

Изучали фармацевтико-технологические характеристики (истираемость ($M_{20 \text{ таб после}}/M_{20 \text{ таб до}}$), распадаемость, прочность на сжатие) модельных таблеток-ядер с лиофилизатом колекальциферола 0,125 мг (5 000МЕ), полученных при давлении прессования 10-20Н.

Внешний вид (высота таблеток, диаметр). Анализируемые таблетки имеют правильную форму, диаметр 6 мм без риски, края цельные без фаски, гладкую однородную поверхность без вкраплений. Отношение высоты к диаметру составляет 36 %, что соответствует требованиям НД.

Отклонения от средней массы. Обобщенные результаты исследования экспериментальных составов таблеток представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Технологические показатели отклонения от средней массы, модельных таблеток-ядер

Серия №	Давление прессования	Типоразмеры	Отклонения от средней массы, %
1.1	15-20 кН	d=6,06мм h=2,81мм	$\Sigma_m = 0,12512\text{Г}$ 0,1%
1.2	10-15 кН	d=6,07мм h=2,80 мм	$\Sigma_m = 0,12586 \text{ Г}$ 0,7%
1.3	10-15 кН	d=6,07мм h=2,82 мм	$\Sigma_m = 0,12498 \text{ Г}$ 0,02%
1.4	15-20 кН	d=6,07мм h=2,81 мм	$\Sigma_m = 0,12558 \text{ Г}$ 0,2%
1.5	10-15 кН	d=6,07мм h=2,85 мм	$\Sigma_m = 0,12647 \text{ Г}$ 1,18%
2.1	15-20 кН	d=6,07мм h=2,86 мм	$\Sigma_m = 0,12698 \text{ Г}$ 1,58%
2.2	10-15 кН	d=6,08мм h=2,86 мм	$\Sigma_m = 0,12412 \text{ Г}$ 0,07%
2.3	10-15 кН	d=6,07мм h=2,84 мм	$\Sigma_m = 0,12878$ 3,02%
2.4	15-20 кН	d=6,06мм h=2,83 мм	$\Sigma_m = 0,12647 \text{ Г}$ 1,18%
2.5	10-15 кН	d=6,07мм h=2,86 мм	$\Sigma_m = 0,12586 \text{ Г}$ 0,7%
3.1	15-20 кН	d=6,05мм h=2,81 мм	$\Sigma_m = 0,12512\text{Г}$ 0,1%
3.2	10-15 кН	d=6,07мм h=2,83 мм	$\Sigma_m = 0,12878$ 3,02%
3.3	10-15 кН	d=6,08 мм h=2,86 мм	$\Sigma_m = 0,12547 \text{ Г}$ 0,18%
3.4	15-20 кН	d=6,05 мм h=2,79 мм	$\Sigma_m = 0,12498 \text{ Г}$ 0,02%
3.5	15-20 кН	d=6,03 мм h=2,82 мм	$\Sigma_m = 0,12586 \text{ Г}$ 0,7%

Источник: составлено автором

Истираемость (механическая прочность на истирание). Результаты анализа таблеток на истираемость представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Определение истираемости таблеток-ядер

№ серии	Масса 20 таблеток до истирания, г	Масса 20 таблеток после истирания, г	Прочность, %	Метрологические характеристики
1.1	2,5472	2,5469	99,98	$\bar{x}=99,95$ $S_x=0,186$ $\Delta\bar{x}=0,48$ $\varepsilon=1,19$
1.2	2,5556	2,5539	99,93	
1.3	2,5175	2,5168	99,97	
1.4	2,5377	2,5365	99,95	
1.5	2,5476	2,5465	99,96	
2.1	2,5559	2,5542	99,91	
2.2	2,5178	2,5163	99,93	
2.3	2,5367	2,5355	99,94	
2.4	2,5479	2,5465	99,93	
2.5	2,5472	2,5469	99,98	
3.1	2,5470	2,5464	99,97	
3.2	2,5472	2,5469	99,98	
3.3	2,5556	2,5539	99,93	
3.4	2,5175	2,5168	99,97	
3.5	2,5377	2,5365	99,95	

Источник: составлено автором

Средние значения, полученные из 6 последовательных экспериментов для каждой серии таблеток, находятся в пределах 99,95 %, что соответствует требованиям Ф ЕАЭС. При определении показателя истираемость потеря в массе таблеток не должна превышать 1%.

Распадаемость. Распадаемость таблеток определяли на таблеточном анализаторе РЈ-3 со специальным приводом по методике, описанной в ЕАЭС. Результаты представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Результаты определения распадаемости анализируемых таблеток-ядер

Номер серии	Значение распадаемости	Метрологические характеристики n=20
1.1	16 мин 15 с	$\bar{x}=975$; $S_x=9,4939$; $\Delta\bar{x}=24,31$; $\varepsilon=\pm 32,5$
1.2	16 мин 05 с	$\bar{x}=965$; $S_x=9,3965$; $\Delta\bar{x}=24,06$; $\varepsilon=\pm 32,16$
1.3	15 мин 30 с	$\bar{x}=930$; $S_x=9,0556$; $\Delta\bar{x}=23,19$; $\varepsilon=\pm 30,99$
1.4	9 мин 30 с	$\bar{x}=570$; $S_x=5,5502$; $\Delta\bar{x}=14,21$; $\varepsilon=\pm 18,99$
1.5	16 мин 35 с	$\bar{x}=995$; $S_x=9,6885$; $\Delta\bar{x}=24,81$; $\varepsilon=\pm 33,14$
2.1	16 мин 20 с	$\bar{x}=980$; $S_x=9,5424$; $\Delta\bar{x}=24,43$; $\varepsilon=\pm 32,64$
2.2	7 мин 45 с	$\bar{x}=465$; $S_x=4,5277$; $\Delta\bar{x}=11,59$; $\varepsilon=\pm 15,48$
2.3	14 мин 40 с	$\bar{x}=880$; $S_x=8,5685$; $\Delta\bar{x}=21,93$; $\varepsilon=\pm 29,29$
2.4	16 мин 50 с	$\bar{x}=1010$; $S_x=9,8343$; $\Delta\bar{x}=25,16$; $\varepsilon=\pm 33,61$
2.5	16 мин 20 с	$\bar{x}=980$; $S_x=9,5424$; $\Delta\bar{x}=24,43$; $\varepsilon=\pm 32,64$
3.1	16 мин 50 с	$\bar{x}=1010$; $S_x=9,8343$; $\Delta\bar{x}=25,16$; $\varepsilon=\pm 33,61$
3.2	16 мин 30 с	$\bar{x}=990$; $S_x=9,6395$; $\Delta\bar{x}=24,66$; $\varepsilon=\pm 32,94$
3.3	9 мин 40 с	$\bar{x}=580$; $S_x=5,6473$; $\Delta\bar{x}=14,44$; $\varepsilon=\pm 19,29$
3.4	11 мин 20 с	$\bar{x}=680$; $S_x=6,6209$; $\Delta\bar{x}=16,92$; $\varepsilon=\pm 22,61$
3.5	9 мин 40 с	$\bar{x}=580$; $S_x=5,6473$; $\Delta\bar{x}=14,44$; $\varepsilon=\pm 19,29$

Источник: составлено автором

Требованиям Ф ЕАЭС по показателю распадаемость соответствовали серии 1.4; 2.2; 3.3; 3.4; 3.5, которые распадаются в течение не более 15 минут.

Механическая прочность на раздавливание. Определение прочности таблеток на раздавливание проводили по методике Ф ЕАЭС. Согласно данным, минимально допустимая прочность таблеток диаметром 6-7 мм составляет 30 Н [18]. Результаты экспериментов представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Определение прочности таблеток-ядер на раздавливание

№ серии	Прочность таблеток, Н	Метрологические характеристики
1.1	125,2	$\bar{x}=113,18$ $S_x=0,066;$ $\Delta\bar{x}=1,08$ $\varepsilon=4,37$
1.2	127,6	
1.3	86,7	
1.4	91,1	
1.5	125,2	
2.1	127,6	
2.2	87,2	
2.3	97,0	
2.4	125,1	
2.5	125,0	
3.1	125,2	
3.2	125,4	
3.3	127,6	
3.4	115,1	
3.5	86,7	

Источник: составлено автором

Таблица показывает, что полученные таблетки по показателю «Прочность таблеток на раздавливание» соответствуют требованиям Ф ЕАЭС: значение прочности исследованных таблеток находилось в пределах от 86,7 до 127,6 Н, среднее значение составило 113,18 Н.

Тест Растворение. Для таблеток-ядер с лиофилизатом колекальциферола испытание Растворение проводили на тестере «лопастная мешалка» ERWEKA серии DT light. Принимая во внимание то, что колекальциферол не растворим в воде, тест Растворение проводили согласно методике, описанной в USP-NF Cholecalciferol Tablets, применяя в качестве среды растворения 0,1 % (по массе) раствор октоксилола-9 в воде.

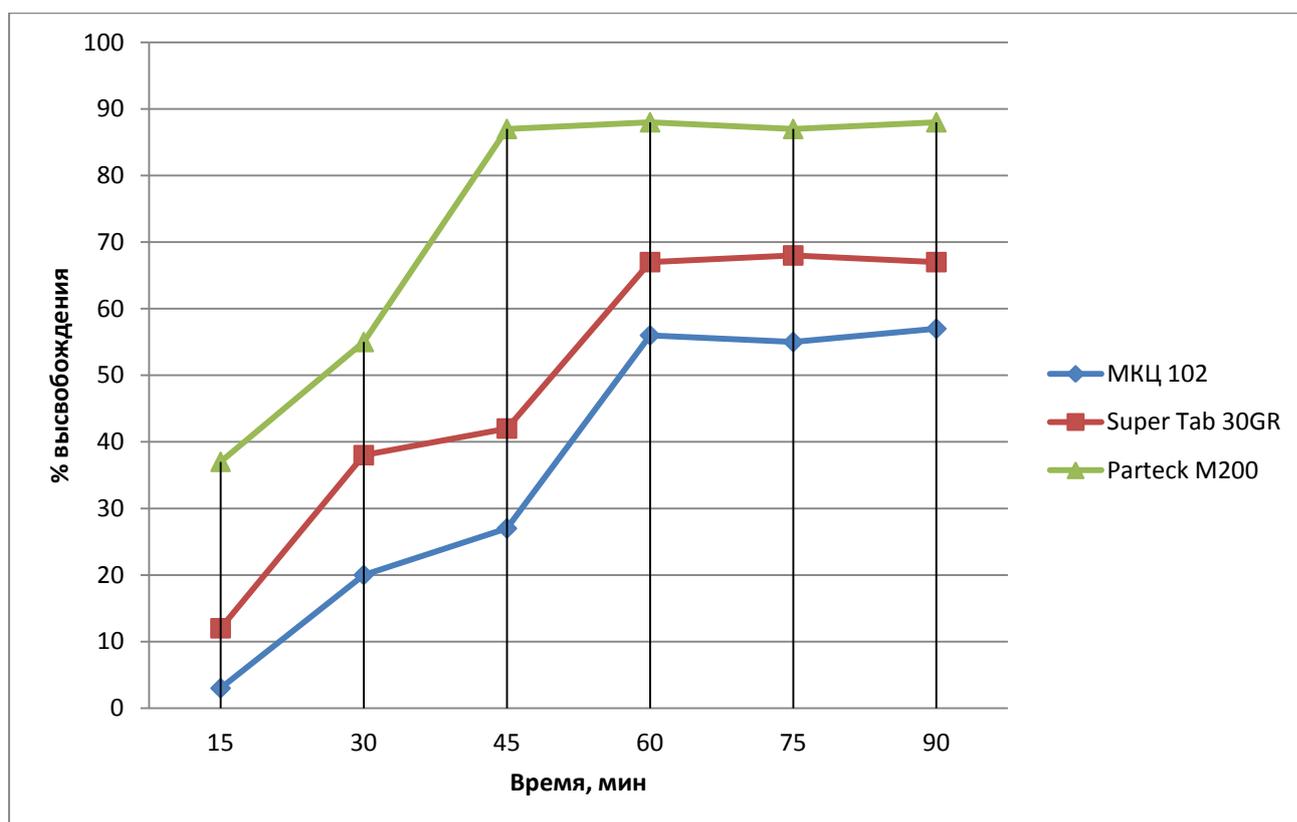


Рисунок 4.1 – Кинетика растворения полученных таблеток-ядер с лиофилизатом колекальциферола

Источник: составлено автором

Результаты исследования позволяют сделать заключение, о том, что только разработанный состав, содержащий в качестве вспомогательного вещества Par-teck® M200, способствует высвобождению колекальциферола из твердой лекарственной формы на уровне 80%. Такое высвобождение лекарственного средства позволяет предполагать, что при проведении теста Растворение в кислой среде с таблетками с лиофилизатом колекальциферола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой в щелочной среде будет достигнут требуемый уровень высвобождения за 45 минут в пределах 90%.

Обобщая результаты изучения фармацевтико-технологических характеристик модельных таблеток-ядер с лиофилизатом колекальциферола сделано заключение, что только разработанный состав, содержащий в качестве вспомогательного вещества Par-teck® M200, отвечает заявленным критическим показателем качества (распадаемость и тест Растворение), что может обеспечить попадание в границы проектного поля фармацевтической разработки.

4.5 Разработка параметров процесса нанесения кишечнорастворимого покрытия на таблетки-ядра с лиофилизатом колекальциферола

Колекальциферол (Витамин D₃) всасывается в тонком отделе кишечника, поэтому для достижения большей эффективности фармакотерапии разработанные таблетки-ядра необходимо покрывать кишечнорастворимой оболочкой. Лекарственная форма с кишечнорастворимым покрытием минует желудок и высвобождает АФС в тонкий кишечник.

В качестве кишечнорастворимого покрытия применяли VivaCOAT® protect E, SheffCoat™ ENT MA, SheffCoat™ ENT HPMC-P. Суспензию кишечнорастворимого покрытия получали путем перемешивания порошка покрытия в расчетном количестве воды. С помощью лопастной мешалки создавали глубокую воронку и постепенно добавляли рассчитанное количество сухой смеси на стенки воронки. Суспензию перемешивания в течение 45 минут. Время перемешивания установлено эмпирическим путем до получения гомогенной суспензии.

Покрытие таблеток оболочкой осуществляли на вращающемся коатере PC Series PC-1000H производства фирмы РТК (Корея).

В процессе определения однородного покрытия на таблетках колекальциферола, во избежание их слипания, образования сколов подобраны следующие условия нанесения покрытия, указанные в таблице 4.9. Масса оболочки составила 10 % от массы таблетки колекальциферола.

Таблица 4.9 – Параметры процесса нанесения покрытия на таблетки-ядра с лиофилизатом колекальциферола

Параметры процесса	Наименование покрытия и концентрация суспензии			
	Viva COAT® protect E		SheffCoat™ ENT MA	SheffCoat™ ENT HPMC-P
	10%	12%	10%	10%
Объем входящего воздуха, %	68 ± 2	70 ± 1	70 ± 1	70 ± 1
Температура входящего воздуха, °С	43 ± 2	44 ± 2	46 ± 2	46 ± 2

Температура выходящего воздуха, °С	40 ± 2	40 ± 2	40 ± 2	40 ± 2
Температура продукта, °С	42 ± 2	42 ± 2	42 ± 2	42 ± 2
Давление сжатого воздуха на форсунку, бар	$0,2 \pm 0,05$	$0,25 \pm 0,05$	$0,2 \pm 0,05$	$0,2 \pm 0,05$

Источник: составлено автором

После нанесения покрытий оценивали внешний вид таблеток, равномерность и однородность покрытия для определения качества нанесенного слоя.

При покрытии таблеток суспензией SheffCoat™ ENT MA и SheffCoat™ ENT НРМС-Р имелись образцы с неоднородным покрытием в виде «выщипов» за счет слипания таблеток. Изменения параметров процесса нанесения покрытия не дала положительных результатов.

В процессе исследования выявлено, что качественное однородное покрытие получено из суспензии Viva COAT® protect E с концентрациями сухих веществ 12%. Результаты исследования представлены на рисунке 4.2 и таблице 4.10. При покрытии таблеток суспензией данной марки с концентрацией 10% отмечались образцы с некачественным покрытием (потрескивание покрытия и расслаивание ядра таблетки).

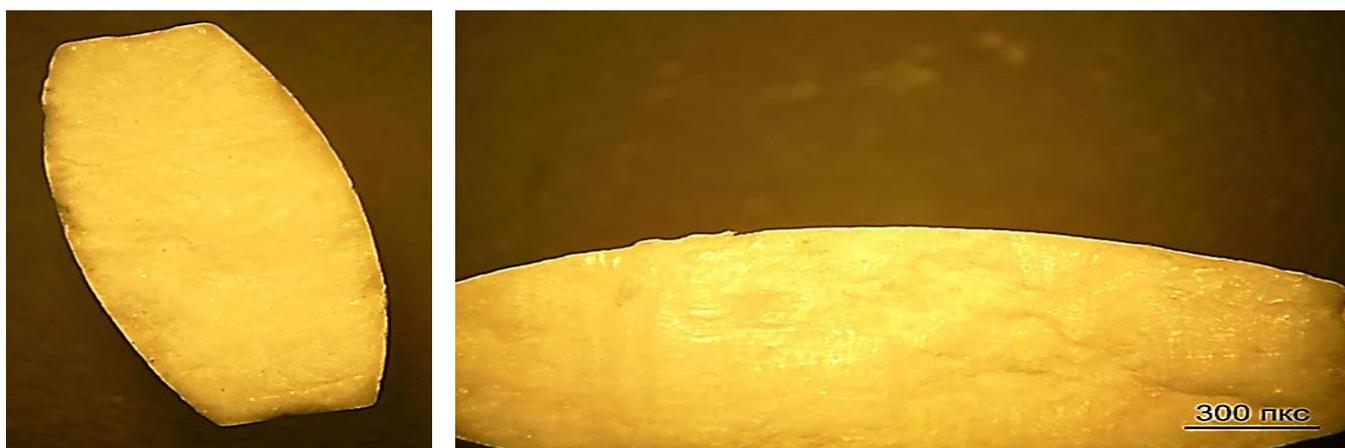


Рисунок 4.2 – Снимок среза таблетки с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой Viva COAT® protect E, полученный с использованием микроскопа «Альтами СМ0655-Т» $\times 40$

Источник: составлено автором

Таблица 4.10 – Результаты определения толщины слоя покрытия таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой Viva COAT® protect E

№ серии	Толщина, мкм
3.1	0,936987
3.3	0,955478
3.5	0,987896

Источник: составлено автором

Согласно полученным результатам (рисунок 4.2 и таблица 4.10) покрытие таблеток равномерное, толщина покрытия около 1 мкм.

По результатам испытаний принято решение использовать суспензию марки Viva COAT® protect E с концентрациями сухих веществ 12% для покрытия таблеток-ядер с лиофилизатом колекальциферола.

4.6 Результаты теста Растворение для таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой

Для таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой Viva COAT® protect E проводили испытание Растворение в две стадии.

На 1-й стадии применяли в качестве среды растворения 0,1 % (по массе) раствор октоксилола-9 в хлористоводородной кислоте 0,1 М (испытание в кислотной среде). Результаты считаются удовлетворительными, если в среду растворения за 120 мин высвободилось не более 10% от номинального содержания действующего вещества.

На 2-й стадия в качестве среды растворения применяли 0,1 % (по массе) раствор октоксилола-9 в фосфатном буферном растворе pH 6,8 (испытание в щелочной среде). Процесс растворения продолжали в течение 45 мин. Результаты испытания Растворение таблеток, покрытых оболочкой, считаются удовлетворительными, если количество колекальциферола, высвободившегося в щелочную среду растворения составило более 95 % от заявленного содержания действующего вещества. Результаты анализа представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Результаты испытания в тесте Растворение таблеток с лиофилизатом колекальциферола 0,125 мг (5 000МЕ), покрытых оболочкой Viva COAT® protect E

№ п/п	Содержание колекальциферола в анализируемом растворе, мг			
	Время, мин	1 стадия – кислотная	Время, мин	2 стадия – щелочная
1.	120	0,011	45	0,102
2.	120	0,012	45	0,109
3.	120	0,010	45	0,101
4.	120	0,011	45	0,105
5.	120	0,011	45	0,102
6.	120	0,012	45	0,104

Источник: составлено автором

Согласно полученным данным теста Растворение таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, отвечают требованиям Ф ЕАЭС.

4.7 Разработка технологии таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой с отсроченным высвобождением

Разработка технологии таблеток с лиофилизатом колекальциферола с отсроченным высвобождением опиралась на обоснование выбора в качестве вспомогательного вещества Parteck® M200 для получения таблеточной массы с приемлемыми технологическими характеристиками для прямого прессования и кишечнорастворимого покрытия Viva COAT® protect E.

Таблица 4.12 – Состав «Колекальциферол, таблетки 0,125 г, покрытые оболочкой»

Колекальциферола концентрат	0,005 г
2 гидроксипропил-β-циклодекстрин	0,003 г
Твин-80	0,001 г
Воскэмульсионный	0,002 г
Маннитол	0,1007 г
Магния стеарат	0,001г
Масса ядра	112,7 мг

Оболочка Viva COAT® protect E	12,5 мг
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) – 46%, титана диоксид (E171) – 30%, полидекстроза – 12%, тальк – 7%, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 3350 – 5%, краситель индигодин (E132) – 2%	
Масса таблетки	125,2 мг (0,125 г)

Источник: составлено автором

Все ингредиенты просеивали через стандартизированное сито для удаления частиц размером менее 0,025 мм и размером более 1 мм. При необходимости крупные частицы измельчали.

Затем отвешивали рассчитанное количество Parteck® M200 и смешивали его с лиофилизатом колекальциферола и витамина E (dl-альфа-токоферола ацетат). Смесь опудривали магния стеаратом, предварительно просеянным через сито с размером отверстий 0,35 мм. Перемешивание массы производили на универсальном приводе ERWEKA AR 403 с применением насадки ERWEKA RM миксер «пьяная бочка».

Гранулометрический (фракционный состав) таблеточной массы определяли по методике, описанной в главе 2.

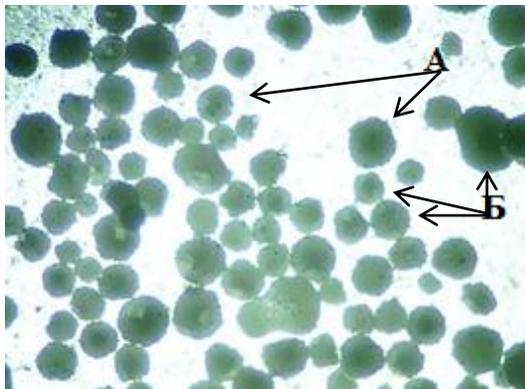
Таблица 4.13 – Результаты определения гранулометрического состава таблеточной массы

d ячеек	I	II	III	Σ
0,75	-	-	-	-
0,5	0,048	0,041	0,043	0,044
0,25	27,111	26,856	26,741	26,903
менее 0,25	72,841	73,103	73,216	73,053

Источник: составлено автором

Согласно результатам, представленным в таблице 4.13, таблеточная масса состоит из 3-х фракций. Преобладает фракция с размером частиц менее 0,25 мм, поэтому таблетки рекомендуется получать методом прямого прессования [68,87].

Для определения формы и размера частиц использовали стереоскопический панкратический микроскоп «Альтами СМ0655-Т», с диапазоном увеличений от 6-х до 110-х (по ГОСТ 8074-82). Анализ проводили по методике, описанной в Ф ЕАЭС. Результаты исследования представлены на рисунке 4.3.



- А. Форма частиц сферическая
- Б. Размер частиц: $1 \cdot 10^{-7} - 1 \cdot 10^{-8}$ мм

Рисунок 4.3 – Снимок таблеточной массы, полученный с оптического микроскопа «Альтами СМ0655-Т» $\times 36$

Источник: составлено автором

Частицы массы имеют шероховатую поверхность, без каких-либо включений. Исследования формы и размера частиц таблеточной массы дают возможность сделать вывод о том, что таблеточная масса обладает однородностью [21,28].

Полученную смесь таблетировали на лабораторном прессе «Пресс гидравлический ПГПР №222». Под действием давления прессования в пределах 15-20 кН частицы приходят в наиболее тесное соприкосновение; при этом, под действием проявляющихся молекулярных сил, имеет место сцепление между собой. С увеличением электростатических сил повышается стабильность и устойчивость таблеток к механическим повреждениям. Таблетки, полученные при давлении прессования менее 15 кН – не устойчивы к механическим повреждениям и рассыпаются в порошок. При увеличении давления прессования до 25 кН – таблетка разламывается в матрице. Таблетки из таблеточной массы получают стабильными и наиболее устойчивыми при давлении прессования в пределах 15-20 кН. Типоразмеры таблеток: $d=6$ мм, $h=2,8-2,9$ мм, таблетка двояковыпуклой формы.

Технологическая схема производства составлена в соответствии с отраслевыми стандартами [16,17,49] и представлена на рисунке 4.4.

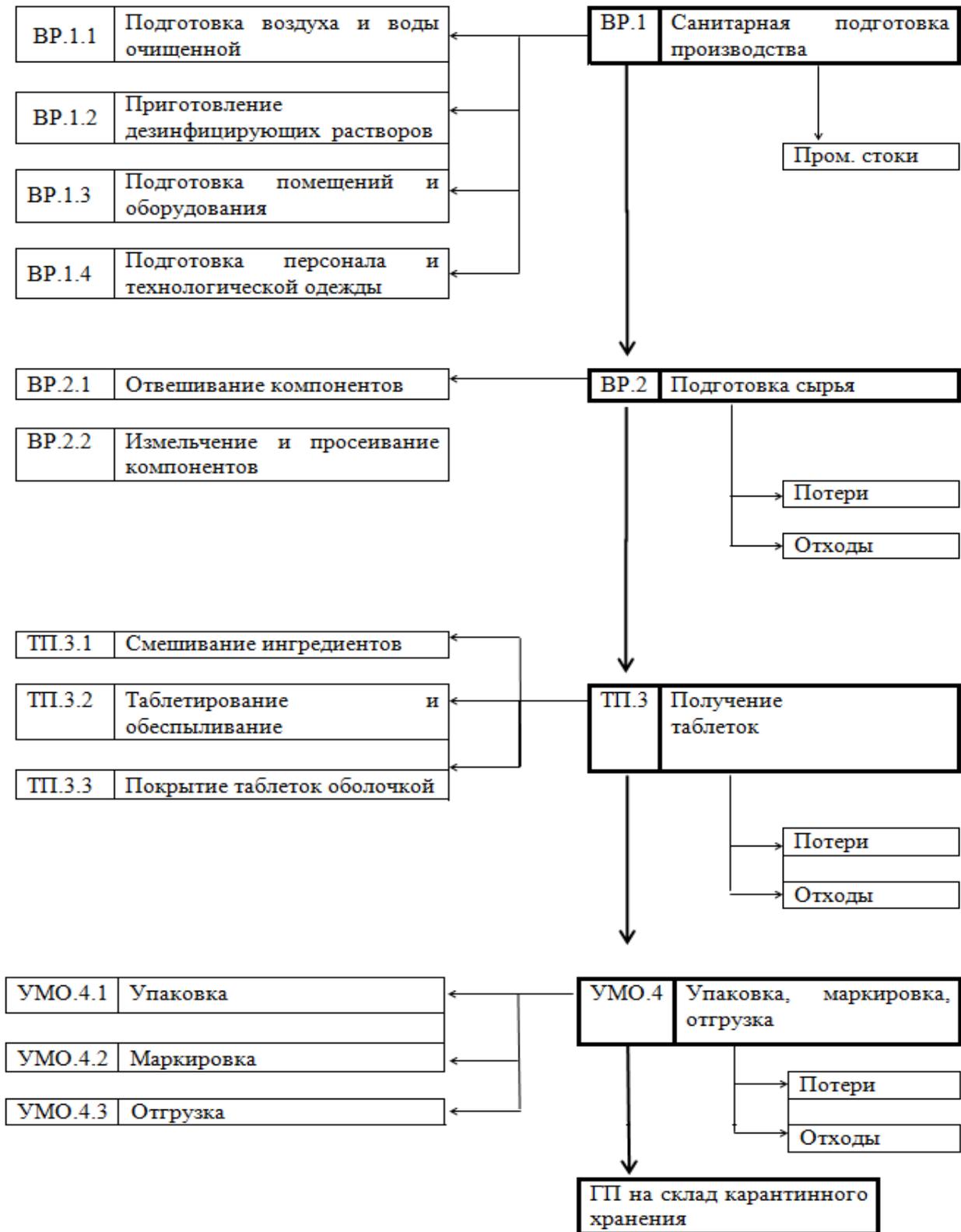


Рисунок 4.4 – Технологическая схема получения таблеток с лиофилизатом колекальциферола 0,125 мг (5 000 МЕ), покрытых оболочкой

Источник: составлено автором

4.8 Установление срока годности лекарственного препарата

Срок годности лекарственного препарата определяется как период времени, в течение которого значения качественных и количественных показателей, разработанных для данной лекарственной формы, остаются в пределах установленных значений, при условии, что препарат хранится с соблюдением требований, указанных в инструкции по хранению [71].

Важным этапом реализации комплекса научных исследований, сопровождающих фармацевтическую разработку [60], является определение срока годности разработанного лекарственного препарата.

Для надежного определения данного параметра были использованы методы естественного хранения и «ускоренного старения» описанные в Ф ЕАЭС.

При определении срока годности таблеток с лиофилизатом колекальциферола методом естественного хранения образцы выдерживали в таре из темного стекла при комнатной температуре (не выше 25°C).

Результаты изучения качества таблеток колекальциферола с использованием лиофилизата в процессе хранения представлены в таблице 4.14.

Таблица 4.14 – Результаты изучения качества таблеток с лиофилизатом колекальциферола в процессе хранения

№ серии	Содержание колекальциферола мг/табл.			
	Начальные значения	6 месяцев	12 месяцев	24 месяцев
	Наполнитель - Parateck® M200, г таблетки серии 3			
3.1	0,119±0,004	0,108±0,004	0,101±0,003	0,095±0,003
3.2	0,121±0,003	0,120±0,003	0,114±0,004	0,114±0,002
3.3	0,127±0,003	0,126±0,003	0,122±0,004	0,117±0,003
3.4	0,115±0,003	0,114±0,003	0,114±0,003	0,112±0,004
3.5	0,125±0,003	0,125±0,003	0,125±0,004	0,122±0,003

Источник: составлено автором

Результаты исследования, представленные в таблице 4.14, показывают, что самыми стабильными являются прописи № 3.5 — за весь срок хранения 24 месяца данные прописи сохранили концентрацию колекальциферола (95% и более от исходного содержания).

4. 9 Анализ рисков технологического процесса получения таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой

В ходе проведения фармацевтической разработки таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой при анализе рисков выбор сделан в пользу анализа опасностей и критических контрольных точек (ККТ) (Hazard Analysis and Critical Control Points). На основании технологической схемы изучены критические точки и обоснованы ошибки. Результаты представлены в таблице 4.15, 4.16 и 4.17.

Таблица 4.15 – Анализ опасностей и ККТ при производстве таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой

№ стадии	Наименование критической технологической стадии (операции)	Наименование критического параметра	Критерий оценки	Обоснование
2.3	Фармацевтико-технологические характеристики лиофилизата колекальциферола	Сыпучесть. Размер частиц	Менее 0,25 мм. Отсутствие комочков и посторонних включений.	Ухудшение сыпучести и размеров частиц не позволит провести прямое прессование.
5.2	Таблетирование и обеспыливание	Параметры таблетирования	Давление прессования – 15-20 кН. Показатели твердости на раздавливание, истираемости, распадаемости и теста Растворение.	Отклонения этих параметров может привести к получению таблеток-ядер не позволяющих нанести пленочное покрытие.
5.3	Покрывание таблеток оболочкой	1. Приготовление дисперсии кишечнорастворимого покрытия. 2. Нанесение дисперсии кишечнорастворимого покрытия	VivaCOAT® protectEс концентрациями сухих веществ 12%	Отклонения от установленных параметров диспергирования приведет к комкованию дисперсии. 2. Дефекты покрытия приведут к нарушению параметров отсроченного высвобождения в тесте Растворение. Получение таблеток

№ стадии	Наименование критической технологической стадии (операции)	Наименование критического параметра	Критерий оценки	Обоснование
				не соответствующих требованиям НД.
УМО.6	Фасовка, упаковка, маркировка			
6.1	Фасовка	Параметры работы автомата для упаковки таблеток в блистер	t нагрева формующего барабана – 80-90°C. t нагрева узла термосклейки – 120-130°C. Глубина вакуума на узле термосклеивания – 0,5-0,6 кгс/см ² . Давление сжатого воздуха на барабане формования – 2,0-3,0 кгс/см ² .	Отклонение приведет к нарушению герметичности упаковки.

Источник: составлено автором

Согласно рисунку 4.4 – технологическая схема получения таблеток с лиофилизатом колекальциферола 0,125 мг (5 000МЕ), покрытых оболочкой, процесс производства состоит из основных стадий, каждая из которых включает несколько производственных операций, опасности технологического характера могут возникнуть на стадиях 2-4. Анализ технологической схемы получения таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой позволил определить и промониторить ККТ и критические параметры качества, для каждой стадии данного процесса (Таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Определение ККТ производства таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой, методом НАССР

Операция / Стадия процесса	Потенциальная опасность	Риск значительный?	Почему?	Превентивные меры	Это ККТ?
Прием и распределение сырья	Несоответствие АФС и ВВ спецификации приводит к изменению фармацевтико-технологических характеристик полупродуктов	Да	Использование лиофилизата ККФ без паспорта анализа; Использование сырья не прошедшего входной контроль качества	Проведение анализа в ЛСККЛС	Да
Отвешивание лиофилизата ККФ и ВВ	Изменение фармацевтико-технологических свойств массы для таблетирования;	Да	Использование неисправного оборудования для взвешивания	Дополнительный контроль процесса взвешивания согласно маршрутной карте 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
Смешивание компонентов таблеточной смеси	Неравномерное смешивание приводит к несоответствию таблеточной смеси показателю однородности дозирования	Да	Недостаточное смешивание	Визуальный и технологический контроль. Отбор проб для проведения анализа в ЛСККЛС Контроль показателя потеря массы при высушивании	Да
Опудривание	Неравномерное смешивание при опудривании	Да	Время смешивания не соответствует требуемому	Проведение анализа в ЛСККЛС	Да
Таблетирование	Не соответствие таблеток фармацевтико-технологических характеристикам для нанесения пленочной оболочки	Да	Не правильная настройка таблет-пресса	Технологический контроль по показателям масса таблетки, истирание, прочность. Аналитический контроль в ЛСККЛС	Да
Приготовление суспензии для покрытия	Отклонение концентрации суспензии от рекомендованного	Да	Ошибка на этапе отвешивания диспергирования	Визуальный контроль	Да

Операция / Стадия процесса	Потенциальная опасность	Риск значительный?	Почему?	Превентивные меры	Это ККТ?
	диапазона				
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	Да

Источник: составлено автором

Проводили мониторинг ККТ методом НАССР производства таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой, по результатам которого в случае отклонения от норм принимали корректирующие меры (таблица 4.17)

Таблица 4.17 – Мониторинг ККТ методом НАССР производства таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой

ККТ	Допустимый диапазон	Мониторинг			Корректирующие действия
		Кто?	Как?	Когда?	
Прием и распределение сырья	Соответствие спецификациям и паспортам входного анализа	ЛС ККЛС	Протокол анализа. Внедрение фармацевтической системы качества для предотвращения ошибок	Входной контроль качества сырья	Остановка процесса производства до получения сырья надлежащего качества
Отвешивание лиофилизата ККФ и ВВ	Определяется согласно регламенту	Инженерная служба	Выдача заключения	До начала производства серии продукта	Остановка процесса производства и поверка весового

ККТ	Допустимый диапазон	Мониторинг			Корректирующие действия оборудования
		Кто?	Как?	Когда?	
Просеивание сырья	-	Технолог	Визуальная проверка	До начала производства серии продукта	Остановка процесса производства и замена сита
Смешивание компонентов		Технолог, ЛСККЛС	Визуальная проверка, Проверка показателя потеря массы при высушивании. Протокол анализа. Внедрение фармацевтической системы качества для предотвращения ошибок	После завершения процесса смешивания	Остановка процесса и повторение операции
Приготовление пленкообразующей суспензии	Концентрация суспензии	Технолог	Визуальный контроль	На всех этапах процесса	Остановить процесс производства
Нанесение пленочной оболочки на таблетки	-	Технолог, ЛСККЛС	Визуальный контроль. Внедрение фармацевтической системы качества для предотвращения ошибок	На всех этапах процесса	Остановка процесса, связаться с инженерной службой для проведения перенастройки коатера
Упаковка, фасовка, маркировка	-	Технолог	Ручная проверка компьютеризированной системы. Внедрение фармацевтической системы качества для предотвращения ошибок и контаминации.	На всех этапах процесса	Остановка процесса, связаться с инженерной службой и провести перенастройку оборудования

Источник: составлено автором

Анализ таблиц 4.15 – 4.17 показывает, что научно-обоснованный состав таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой, технологические режимы таблетирования методом прямого прессования, выбор и

нанесение кишечнорастворимого пленочного покрытия позволяют обеспечить критические показатели качества и попадание в запланированное проектное поле.

Выводы к главе 4

1. Результаты изучения фармацевтико-технологических характеристик лиофилизата колекальциферола показали, что лиофилизат обладает хорошей сыпучестью и прессуемостью и перспективен для применения технологии прямого прессования.

2. Получены модельные образцы таблеточных масс с терапевтическим содержанием активной фармацевтической субстанции колекальциферола в виде лиофилизата 0,125 мг (5000 МЕ).

3. Анализ фармацевтико-технологических характеристик модельных таблеток с лиофилизатом колекальциферола показал, что составы таблеток-ядер с наполнителем Parateck® M200, полученные прямым прессованием, удовлетворяют требованиям Ф ЕАЭС по показателям твердости на раздавливание, истираемости, распадаемости и теста Растворение.

4. В процессе исследования выявлено, что качественное однородное покрытие таблеток-ядер с наполнителем Parateck® M200 обеспечивает применение суспензии Viva COAT® protect E с концентрациями сухих веществ 12%.

5. Результаты теста Растворение модельных таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой, проведенного по модифицированной методике USP-NF CholecalciferolTablets с применением в качестве среды растворения 0,1 % раствора октоксилола-9 в хлористоводородной кислоте 0,1 М (испытание в кислотной среде) и на 2-й стадии в фосфатном буферном растворе рН 6,8 (испытание в щелочной среде) показали, что в кислотной среде за 120 мин высвободилось не более 10% от номинального содержания действующего вещества, в то время как в щелочной среде за 45 мин более 80% ЛС.

6. Проведенная фармацевтическая разработка таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой показала, что научно-обоснованный состав, технологические режимы таблетирования методом прямого прессования,

выбор и нанесение кишечнорастворимого пленочного покрытия позволяют обеспечить критические показатели качества и попадание в запланированное проектное поле.

7. В ходе фармацевтической разработки таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой систематизированы и проанализированы основные аспекты анализа опасностей и критических контрольных точек (приложение Е).

8. Разработан проект НД (приложение Ж, З) и лабораторный регламент получения таблеток с лиофилизатом колекальциферола, покрытых оболочкой (приложение Г).

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ С ОТСРОЧЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Для разработки состава и технологии таблеток колекальциферола покрытых оболочкой с отсроченным высвобождением применяли в качестве активной фармацевтической субстанции – порошкообразную субстанцию производства «BASF/A/S» Дания.

5.1. Изучение фармацевтико-технологических характеристик порошка колекальциферола

На первом этапе фармацевтической разработки проведена оценка качества и изучение фармацевтико-технологических характеристик активной фармацевтической субстанции колекальциферола производства «BASF/A/S» Дания.

Изучали *форму и размер частиц* исследуемой субстанции микроскопическим методом. Результаты исследования представлены на рисунке 5.1 и 5.2.

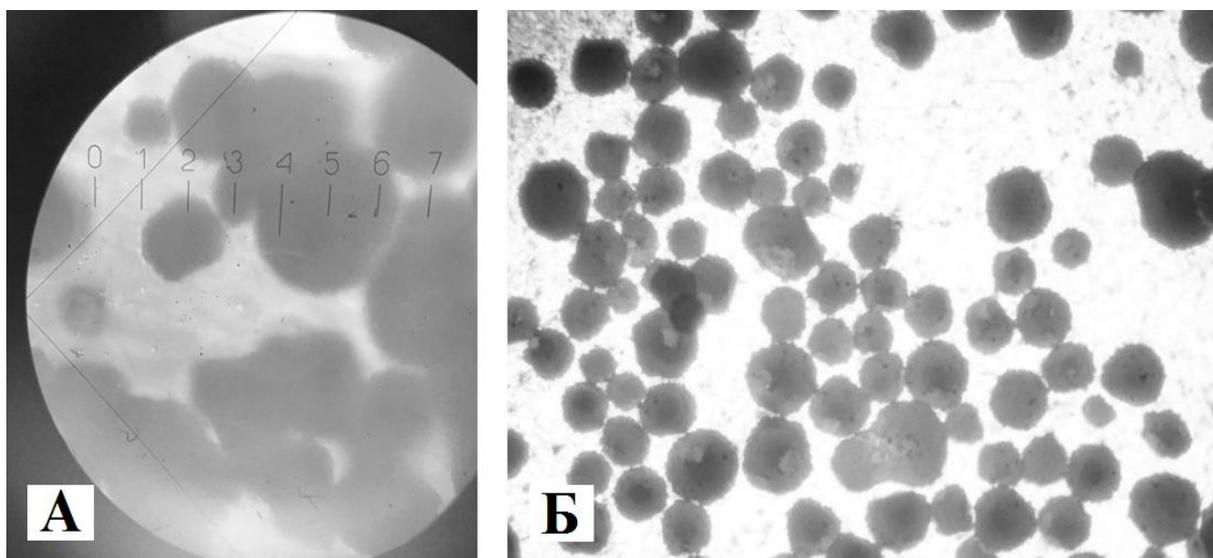


Рисунок 5.1 – Снимки субстанции колекальциферола, полученные с оптического микроскопа «БИОМЕД-1» $\times 40$ (А) и с микроскопа «Альтами СМ0655-Т» $\times 36$ (Б)

Источник: составлено автором

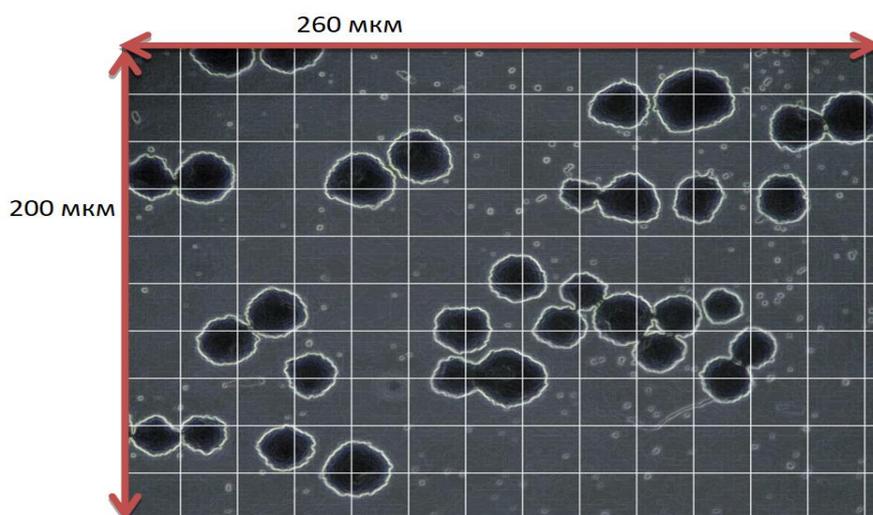


Рисунок 5.2 – Снимок субстанции колекальциферола, полученный с использованием микроскопа «Альтами СМ0655-Т» $\times 40$

Источник: составлено автором

Микроскопические исследования продемонстрировали, что частица субстанции имеет эквивалентный диаметр, равный радиусу окружности частицы, который равен площади проецируемой частицы (от 0,1 до 0,5 мм).

Исследование формы частиц колекальциферола позволило сделать вывод, что эта субстанция обладает одним из самых важных свойств кристаллов – однородностью (состояние кристаллов одинаково во всех точках поверхности).

При изучении растворимости АФС колекальциферола образовывалась устойчивая опалесцирующая суспензия при соотношении АФС – вода очищенная 1 – 30.

Гранулометрический (фракционный) состав субстанции колекальциферола, предназначенной для получения твердой лекарственной формы является важным начальным фактором для построения эксперимента и планирования состава вспомогательных веществ, которые будут задействованы в технологическом процессе.

Таблица 5.1 – Результаты определения гранулометрического состава субстанции колекальциферола

d ячеек	I	II	III	Σ
0,75	-	-	-	-

0,5	0,033	0,037	0,040	0,036
0,25	25,101	24,910	24,741	24,92
менее 0,25	74,588	75,009	74,328	74,64

Источник: составлено автором

Экспериментальные данные, представленные в таблице 5.1, позволяют сделать вывод о том, что исследуемый порошок состоит из 3-х фракций. Преобладает фракция с размером частиц менее 0,25 мм.

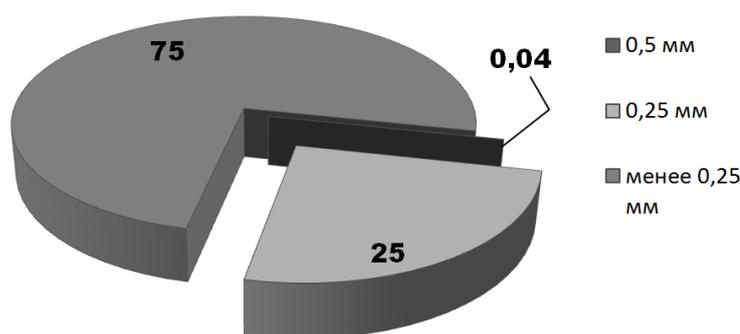


Рисунок 5.3 – Фракционный состав субстанции колекальциферола, %

Источник: составлено автором

Процент фракции, состоящей из однородных кристаллов АФС является косвенной характеристикой уровня оснащённости производства и совершенства технологического процесса. Примеси промежуточных продуктов и т.п. (постоянные примеси) включаются в формирующуюся решетку и искажают её. Полностью фракционно однородные кристаллы фармацевтической субстанции можно получить только в идеальных лабораторных условиях [21].

Следующим этапом исследования являлось определение *угла естественного откоса и степени сыпучести*. Результаты представлены в таблице 5.2. Средний угол естественного откоса составил $29,2^\circ$, что характерно для хорошо сыпучих материалов.

Таблица 5.2 – Результаты измерения угла естественного откоса субстанции колекальциферола

№ п/п	1	2	3	Σ	Σ среднее
1	30°	30°	30°	30°	$29,2^\circ$

№ п/п	1	2	3	Σ	Σ среднее
2	31°	29°	29°	29,7°	

Источник: составлено автором

На основании полученных значений измерения угла естественного откоса определения можно сделать вывод о том, что субстанция колекальциферола, согласно Ф ЕАЭС, обладает очень хорошей сыпучестью. Эта особенность обусловлена сферической структурой частиц колекальциферола.

Средняя навеска образца для определения *остаточной влажности* до сушки составила 3,0 г, после испарения влаги – 2,864. Среднее содержание влаги в образце составило 4,41%±0,4%. Полученный процент влаги соответствует заявленному в сертификате на субстанцию колекальциферола, согласно которому потеря массы при высушивании не должна превышать 6%.

Результаты измерения *плотности* образца представлены в граммах:

$$\begin{array}{l} m_1 - 62,236 \\ m_2 - 62,243 \\ m_3 - 62,140 \end{array} \rightarrow \Sigma 62,206$$

Среднее значение плотности субстанции колекальциферола составляет 0,6221 г/см³.

По результатам определения *коэффициента прессуемости* АФС можно спрогнозировать выбор предпочтительной технологии таблетирования (рисунок 5.4).

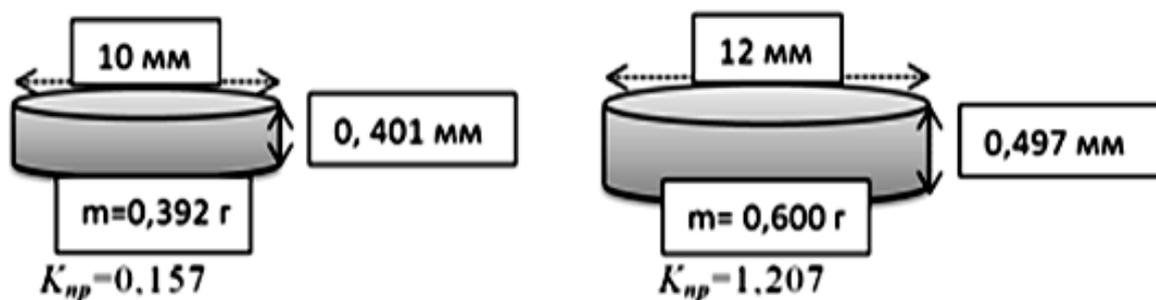


Рисунок 5.4 – Макет полученных таблеток (диаметром 10 и 12 мм соответственно) с указанием коэффициента прессуемости

Источник: составлено автором

Сводные результаты изучения фармацевтико-технологических характеристик АФС колекальциферола приведены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Фармацевтико-технологические характеристики порошка активной фармацевтической субстанции колекальциферола производства «BASF/S» Дания

Характеристика	значение	Примечание
Внешний вид	порошок светло кремового цвета	
Растворимость	практически не растворим в воде; растворим в спирте этиловом, в спирте изопропиловом	
Сыпучесть, г/с	6,55±0,08	"хорошая"ФС.1.4.2.0016«Сыпучесть порошков»
Уголестественногооткоса	29,2± 0,65	"хорошая" ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков»
Насыпная плотность, г/см ³ - без уплотнения - послеуплотнения	0,276± 0,005 0,339±0,006	
Плотность, г/см ³ .	0,6221± 0,005	
Потеря в массе при высушивании, %	4,41±0,4	
Индекс Карра, %	18,54	сыпучесть считается удовлетворительной при значении 15-20%
Индекс Хауснера	1,23	значение индекса 1,19–1,25 характеризует приемлемую сыпучесть и прессуемость

Источник: составлено автором

5.2 Разработка состава таблеток-ядер колекальциферола

Содержание субстанции колекальциферола в таблетке определялось рекомендованной суточной дозой для разных групп пациентов. АФС относится к низкодозируемой: содержание в таблетке составляет (в мг) 0,015 (600 МЕ), 0,020 (800 МЕ), 0,025 (1000 МЕ), 0,050 (2000 МЕ), 0,125 (5000 МЕ).

Результаты изучения фармацевтико-технологических характеристик порошка активной фармацевтической субстанции колекальциферола производства «BASF/S» Дания показали, что субстанция обладает хорошей сыпучестью и

прессуемостью. Принимая во внимание вышеизложенное, исследования по обоснованию состава таблеток сосредоточили на возможности применения технологии прямого прессования, которая в настоящее время считается самой экономически эффективной технологией производства таблеток.

При прямом прессовании важно содержание АФС в таблетке, а также ее дисперсность. В связи с этим, использование дополнительных вспомогательных веществ, способных формировать устойчивые и стабильные смеси в процессе непосредственного прессования становится особенно важным.

При выборе вспомогательных веществ учитывали значение плотности субстанции колекальциферола, значение которой $0,6221 \text{ г/см}^3$ требует необходимости смешивания с ВВ, имеющими близкие величины плотности. В противном случае может наблюдаться неравномерное распределение частиц и расслоение таблетлируемой массы.

Экспериментальные образцы лекарственного средства колекальциферола в виде твердой лекарственной формы – таблетки, изготавливали с использованием трех разных наполнителей (МКЦ 102, SuperTab® 30GR, Parteck® М 200) в соответствии с дизайном исследования.

На предварительном этапе изучения качества таблеток, полученных без добавления стабилизатора – dl-альфа-токоферола ацетата, показали, что концентрация колекальциферола через 18,5 суток (эквивалентно 6 месяцам естественного хранения) хранения в климатической камере уменьшается до недопустимых значений (мене 80%). Поэтому в дальнейшем все серии таблеток без добавления стабилизатора – dl-альфа-токоферола ацетата исключили из эксперимента.

Для экспериментального изучения наработаны партии таблеток с наполнителями: МКЦ 102 – серии 1.1-1.5; SuperTab® 30GR – серии 2.1-2.5, Parteck® М200 – серии 3.1-3.5). Модельные составы таблеток колекальциферола приведены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Модельные составы таблеток колекальциферола (мг)

№№ серий	Колекальциферол (МЕ)	Наполнитель	dl-альфа-токоферолаацетат	Магния стеарат
МКЦ 102				
1.1	0,015 (600)	98,885	0,1	1
1.2	0,020 (800)	98,880	0,1	1
1.3	0,025 (1000)	98,875	0,1	1
1.4	0,050 (2000)	98,850	0,1	1
1.5	0,125 (5000)	98,775	0,1	1
SuperTab® 30GR				
2.1	0,015 (600)	98,885	0,1	1
2.2	0,020 (800)	98,880	0,1	1
2.3	0,025 (1000)	98,875	0,1	1
2.4	0,050 (2000)	98,850	0,1	1
2.5	0,125 (5000)	98,775	0,1	1
Pardeck® M200				
3.1	0,015 (600)	98,885	0,1	1
3.2	0,020 (800)	98,880	0,1	1
3.3	0,025 (1000)	98,875	0,1	1
3.4	0,050 (2000)	98,850	0,1	1
3.5	0,125 (5000)	98,775	0,1	1

Примечание: *средняя масса таблетки – 0,1 г.

Источник: составлено автором

Изучали фармацевтико-технологические характеристики (истираемость ($M_{20 \text{ таб после}}/M_{20 \text{ таб до}}$), распадаемость, прочность на сжатие) модельных таблеток колекальциферола, полученных при давлении прессования 10-20Н, результаты которых приведены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Фармацевтико-технологические показатели модельных таблеток колекальциферола

Серия №	Истираемость	Распадаемость	Прочность на сжатие, Н
1.1	99,985%	1. 15 мин 15 с 2. 16 мин 30 с 3. 17 мин 05 с	111,7 126,4 137,5
1.2	99,917%	1. 15 мин 30 с 2. 16 мин 30 с 3. 17 мин 20 с	127,5 136,2 119,1
1.3	99,965%	1. 15 мин 30 с 2. 15 мин 45 с 3. 15 мин 45 с	89,1 95,0 76,0
1.4	99,985%	1. 15 мин 25 с 2. 16 мин 30 с 1. 17 мин 45 с	110,9 127,1 138,3

Серия №	Истираемость	Распадаемость	Прочность на сжатие, Н
1.5	99,946%	2. 15 мин 10 с 3. 16 мин 35 с 4. 17 мин 05 с	111,6 125,3 138,7
2.1	99,917%	1. 15 мин 15 с 2. 16 мин 20 с 3. 17 мин 10 с	125,5 137,2 120,1
2.2	99,970%	1. 15 мин 35 с 2. 16 мин 50 с 1. 17 мин 25 с	113,1 126,2 136,4
2.3	99,952%	2. 14 мин 40 с 3. 14 мин 40 с 4. 14 мин 50 с	96,9 92,1 102,1
2.4	99,931%	1. 15 мин 45 с 2. 16 мин 50 с 3. 17 мин 35 с	112,1 125,1 138,1
2.5	99,985%	1. 15 мин 10 с 2. 16 мин 20 с 3. 17 мин 55 с	112,8 128,9 133,3
3.1	99,917%	1. 9 мин 20 с 2. 9 мин 40 с 3. 9 мин 10 с	127,5 136,2 119,1
3.2	99,941%	1. 9 мин 20 с 2. 9 мин 40 с 4. 9 мин 50 с	92,6 89,1 91,6
3.3	99,925%	1. 7 мин 50 с 2. 7 мин 45 с 1. 7 мин 45 с	89,6 95,2 76,9
3.4	99,941%	1. 9 мин 50 с 2. 9 мин 40 с 3. 9 мин 30 с	89,1 95,0 76,0
3.5	99,972%	2. 11 мин 10 с 3. 11 мин 20 с 4. 10 мин 55 с	112,6 111,1 121,6

Источник: составлено автором

Анализ фармацевтико-технологических характеристик модельных таблеток колекальциферола показал, что наиболее критичным показателем явилось значение распадаемости. Только серии таблеток 3.1 - 3.5 с наполнителем Pardeck® M200 удовлетворяли требованиям Ф ЕАЭС.

5.3 Разработка технологии таблеток-ядер колекальциферола

АФС колекальциферола относится к низкодозируемой: содержание в таблетке составляет (в мг) 0,015 (600 МЕ), 0,020 (800 МЕ), 0,025 (1000 МЕ), 0,050 (2000 МЕ), 0,125 (5000 МЕ). В Таблице 5.6 приведены модельные загрузки на 100 г.

Таблица 5.6 – Модельные загрузки таблеточной массы (г)

Компоненты	Масса компонентов, г				
	0,015	0,020	0,025	0,050	0,125
Колекальциферол	0,015	0,020	0,025	0,050	0,125
Маннит Pardeck® M200	98,885	98,880	98,875	98,850	98,775
dl-альфа-токоферола ацетат	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Магния стеарат	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Мааса изагрузки	100,0				

Источник: составлено автором

Для преодоления возникающей проблемы однородности дозирования применяли метод тритурации. С этой целью заданное табличное значение (таблица 5.4) колекальциферола интенсивно смешивали с 10 г маннита. В смеситель «пьяная бочка» загружали Pardeck® M200 добавляли тритурацию колекальциферола+маннит и перемешивали в течение 10 мин. Далее добавляли dl-альфа-токоферола ацетат и опудривали магния стеаратом в течение 5 мин.

Таблица 5.7 – Фармацевтико-технологические показатели таблеточной массы для прямого прессования

Характеристика	Значение	Примечание
Сыпучесть, г/с	6,45±0,08	"хорошая" («Сыпучесть порошков», ОФС.1.4.2.0016)
Угол естественного откоса	35,0± 0,55	"хорошая" («Сыпучесть порошков», ОФС.1.4.2.0016)
Насыпная плотность, г/см ³ - без уплотнения - послеуплотнения	0,277± 0,005 0,338±0,006	ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения»

Потеря в массе при высушивании, %	2,23±0,05	ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании»
Индекс Карра, %	18,34	характеризует степень сыпучести таблеточной смеси; считается удовлетворительной при значении 15-20%
Индекс Хауснера	1,22	значение индекса 1,19–1,25 характеризует приемлемую сыпучесть и прессируемость смеси

Источник: составлено автором

Готовую смесь таблетировали на лабораторном прессе «Пресс гидравлический ПГПР №222», регулируя среднюю массу таблеток в пределах $0,125 \pm 0,001$.

Таблица 5.8 – Фармацевтико-технологические показатели модельных таблеток-ядер колекальциферола

Показатель	Серия №				
	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5
Истираемость, %	99,917	99,941	99,925	99,941	99,972
Прочность на сжатие, Н	127,6	90,1	87,23	86,7	115.1
Распадаемость	9 мин 23 с	9 мин 37 с	7 мин 47 с	9 мин 40 с	10.95
Растворение, %	85	86	84	85	83

Источник: составлено автором

Анализ фармацевтико-технологических характеристик модельных таблеток-ядер колекальциферола показал, что все составы с наполнителем Parateck® M200 имеют показатели истираемости (менее 1%) и прочности на сжатие (более 80 Н), позволяющие наносить пленочное покрытие.

Тест Растворение модельных таблеток-ядер колекальциферола проводили согласно методике, описанной в USP-NF Cholecalciferol Tablets, применяя в качестве среды растворения 0,1 % (по массе) раствор октоксилола-9 в воде. Показатели распадаемости (менее 15 мин) и теста Растворения (более 80% за 45 мин) позволяют прогнозировать достаточную фармацевтическую доступность после нанесения кишечнорастворимого пленочного покрытия.

5.4 Разработка технологических режимов нанесения пленочного покрытия таблетки-ядра колекальциферола

Колекальциферол всасывается в тонком отделе кишечника, поэтому для достижения большей эффективности фармакотерапии его необходимо покрывать кишечнорастворимой оболочкой. Лекарственная форма с кишечнорастворимым покрытием минует желудок и высвобождает АФС в тонкий кишечник.

В качестве кишечнорастворимого покрытия для модельных таблеток-ядер колекальциферола применяли VivaCOAT® protectE, SheffCoat™ ENT MA и SheffCoat™ ENT НРМС-Р. Составы готовых пленочных покрытий и рекомендуемые концентрации их суспензий приведены в главе 2 (Таблица 2.2.).

Изготовление суспензии для кишечнорастворимого покрытия проводили путем перемешивания лопастной мешалкой, создавая глубокую воронку в расчетном количестве воды и добавлением рассчитанного количества сухой смеси покрытия на стенки воронки. Время перемешивания (45 минут) установлено эмпирическим путем до получения гомогенной суспензии.

Покрытие таблеток оболочкой осуществляли на вращающемся коатере РС Series РС-1000Н производства фирмы РТК (Корея). Масса оболочки составила 10 % от массы таблетки-ядра.

В процессе выбора технологических режимов нанесения пленочного покрытия на таблетки-ядра колекальциферола определяли: однородность покрытия, слипание, образование сколов. Обоснованные условия нанесения покрытия на таблетки-ядра колекальциферола, указаны в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Разработка параметров процесса нанесения покрытия на таблетки-ядра колекальциферола

Параметры процесса	Наименование покрытия и концентрация суспензии			
	Viva COAT® protect E		SheffCoat™ ENT MA	SheffCoat™ ENT НРМС-Р
	10%	12%	10%	10%
Объем входящего воздуха, %	68 ± 2	70 ± 1	70 ± 1	70 ± 1
Температура входящего воздуха, °С	43 ± 2	44 ± 2	46 ± 2	46 ± 2

Температура выходящего воздуха, °С	40 ± 2	40 ± 2	40 ± 2	40 ± 2
Температура продукта, °С	42 ± 2	42 ± 2	42 ± 2	42 ± 2
Давление сжатого воздуха на форсунку, бар	0,2 ± 0,05	0,25 ± 0,05	0,2 ± 0,05	0,2 ± 0,05

Источник: составлено автором

После нанесения покрытий оценивали внешний вид таблеток, равномерность и однородность покрытия для определения качества нанесенного слоя.

При покрытии таблеток суспензией SheffCoat™ ENT MA и SheffCoat™ ENT НРМС-Р имелись образцы с неоднородным покрытием в виде «выщипов» за счет слипания таблеток. Изменения параметров процесса нанесения покрытия не дала положительных результатов.

В процессе исследования выявлено, что качественное однородное покрытие обеспечивает применение суспензия Viva COAT® protect E с концентрациями сухих веществ 12%.

5.5 Результаты теста Растворение для таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой

Для таблеток колекальциферола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой проводили испытание Растворение в две стадии.

На 1-й стадии применяли в качестве среды растворения 0,1 % (по массе) раствор октоксилола-9 в хлористоводородной кислоте 0,1 М (испытание в кислотной среде). Результаты считаются удовлетворительными, если в среду растворения за 120 мин высвободилось не более 10% от номинального содержания действующего вещества.

На 2-й стадия в качестве среды растворения применяли 0,1 % (по массе) раствор октоксилола-9 в фосфатном буферном растворе рН 6,8 (испытание в щелочной среде). Процесс растворения продолжали в течение 45 мин. Результаты испытания Растворение таблеток, покрытых оболочкой, считаются удовлетворительными, если количество колекальциферола, высвободившегося в

щелочную среду растворения составило более 95 % от заявленного содержания действующего вещества. Результаты анализа представлены в таблице 5.10.

Таблица 5.10 – Результаты теста Растворение для таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой

№ серии	Содержание колекальциферола в анализируемом растворе			
	Время, мин	1 стадия – кислотная	Время, мин	2 стадия – щелочная
3.1	120	0,011	45	0,120
3.2	120	0,012	45	0,118
3.3	120	0,010	45	0,121
3.4	120	0,011	45	0,119
3.5.	120	0,011	45	0,122

Источник: составлено автором

Согласно полученным данным теста Растворение, таблетки колекальциферола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой отвечают требованиям Ф ЕАЭС.

5.5 Технологическая схема производства таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой

Технологическая схема производства таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой, представленная на рисунке 5.5, разработана в соответствии с традиционным дизайном метода прямого прессования и отраслевыми стандартами.

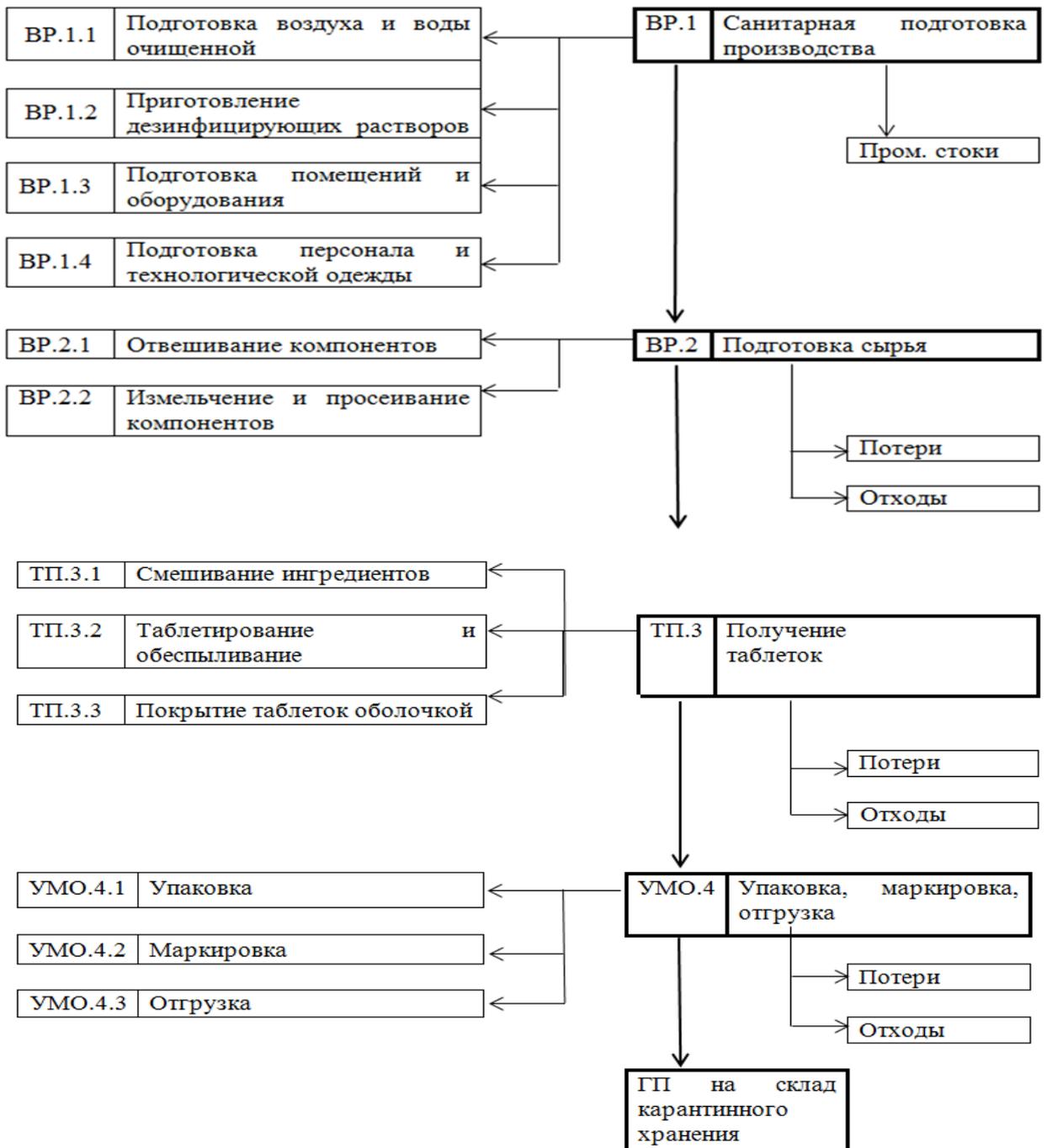


Рисунок 5.5 – Технологическая схема производства таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой

Источник: составлено автором

Получают таблеточную массу методом сухого перемешивания предварительно полученной тритурации колекальциферола с маннитом (Parteck® M200). Для получения тритурации заданное табличное значение колекальциферола интенсивно смешивают с маннитом. Далее в смеситель «пьяная бочка» загружают просеянные порошки Parteck® M200, тритурации

(колекальциферол+маннит),dl-альфа-токоферола ацетат и смешивают до получения однородной смеси в течение установленного времени. Калибруют (просеивают) на ручном сите. Полученную смесь опудривают магния стеаратом. Рассчитывают ожидаемый выход массы для таблетирования.

В ОКК проводят определение количественного содержания колекальциферола в таблеточной массе в пересчете на массу одной таблетки.

После положительного результата анализа массу для таблетирования передают на стадию ТП.3.2 «Таблетирование и обеспыливание». В процессе таблетирования на таблеточном прессе производят контроль качества таблеток. Проверяют геометрические размеры, среднюю массу и механическую прочность таблеток.

Далее таблетки-ядра покрывают кишечнорастворимой пленочной оболочкой.

Готовый продукт передают в ОКК для анализа на соответствие спецификации по описанию, распадаемости, средней массе, однородности по массе, теста Растворение. После получения положительного результата анализа емкости с таблетками передают на стадию УМО.4 «Фасовка и упаковка».

Фасуют препарат на блистерной машине-автомате в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой по 10 штук. Упаковку в картонную пачку (3 блистера и инструкция по применению) производят на вертикальной картонирующей машине-автомате.

Готовый продукт передают в ОКК для описания внешнего вида, определения подлинности, средней массы и однородности по массе, растворение, посторонних примесей, содержания, однородности дозирования, микробиологической чистоты.

Критерии приемлемости (приемочное и браковочное числа) устанавливают в соответствии с ГОСТ Р ИСО 2859-1, в зависимости от общего количества упаковок в серии, применяя уровень контроля II (нормальный уровень контроля) и приемлемый уровень качества AQL- 0,04 для критических дефектов; 1,0 для значительных дефектов; 1,5 для малозначительных дефектов. Полученные данные испытаний регистрируют в протоколе контроля.

Исследования по оценке стабильности показали, что за весь срок хранения 24 месяца наработанные серии таблеток сохранили содержание колекальциферола.

Результатом разработки состава и технологии таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой стали проект НД «Колекальциферол таблетки, покрытые оболочкой» и лабораторный технологический регламент.

5.6 Анализ рисков технологического процесса получения таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой

В ходе фармацевтической разработки таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой систематизированы и проанализированы основные аспекты Управление риском для качества (Quality Risk Management, QRM): анализ риска, контроль риска, информирование о рисках, проверка риска. При анализе рисков выбор сделан в пользу анализа опасностей и критических контрольных точек (Hazard Analysis and Critical Control Points) (таблица 5.11).

Таблица 5.11 – Анализ опасностей и критических контрольных точек при производстве таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой

№ стадии	Наименование критической технологической стадии (операции)	Наименование критического параметра	Критерий оценки	Обоснование
1	2	3	4	5
ВР. 2				
Подготовка сырья				
2.3	Измельчение и калибровка компонентов	Размер частиц	Менее 0,25 мм. Отсутствие комочков и посторонних включений.	Возможна мраморность и шероховатость поверхности таблеток, снижение прочности, несоответствие по показателю «внешний вид»
ТП. 3				
Получение таблеток				
3.1	Получение тритурации. Смешивание компонентов.	Время и скорость перемешивания компонентов	Время перемешивания (при скорости оборотов вала смесителя 50 об./мин.) – 30 минут	Отклонение приведет к неоднородности дозирования в составе таблеток

№ стадии	Наименование критической технологической стадии (операции)	Наименование критического параметра	Критерий оценки	Обоснование
3.2	Таблетирование и обеспыливание	Параметры таблетирования	Размер пуансонов. Давление прессования – 15-20 кН.	Отклонения от этих параметров может привести к получению таблеток, не соответствующих требованиям НД.
3.3	Покрытие таблеток оболочкой	Приготовление дисперсии и нанесение кишечнорастворимого покрытия	VivaCOAT® protectEс концентрациями сухих веществ 12%	Отклонения от установленных параметров покрытия может привести к получению таблеток, несоответствующих НД по тесту Растворение.
УМО.6	Фасовка, упаковка, маркировка			
6.1	Фасовка	Параметры работы автомата для упаковки таблеток в блистер	t нагрева формующего барабана – 80-90°С. t нагрева узла термосклейки – 120-130°С. Глубина вакуума на узле термосклеивания – 0,5-0,6 кгс/см ² . Давление сжатого воздуха на барабане формования – 2,0-3,0 кгс/см ² .	Отклонение приведет к нарушению герметичности упаковки.

Источник: составлено автором

Сформулированное на начальном этапе разработки таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой проектное поле (designspace), критические показатели качества и критические показатели процесса, отвечающие современной концепции «качество путем разработки или проектирования» (Quality-by-Design) достигается при выполнении параметров, приведенных в таблице 5.8.

Выводы к главе 5

1. Результаты изучения фармацевтико-технологических характеристик порошка активной фармацевтической субстанции колекальциферола производства «BASF A/S» Дания показали, что субстанция обладает хорошей сыпучестью и прессуемостью и перспективна для применения технологии прямого прессования.

2. Получены модельные образцы таблеточных масс с терапевтическим содержанием активной фармацевтической субстанции колекальциферола (в мг) 0,015 (600 МЕ), 0,020 (800 МЕ), 0,025 (1000 МЕ), 0,050 (2000 МЕ), 0,125 (5000 МЕ).

3. Анализ фармацевтико-технологических характеристик модельных таблеток колекальциферола показал, что составы таблеток-ядер с наполнителем Parateck® M200, полученные прямым прессованием, удовлетворяют требованиям Ф ЕАЭС.

4. В процессе исследования выявлено, что качественное однородное покрытие обеспечивает применение суспензия Viva COAT® protect E с концентрациями сухих веществ 12%.

5. Результаты теста Растворение модельных таблеток колекальциферола покрытых оболочкой, проведенного по модифицированной методике USP-NF Cholecalciferol Tablets с применением в качестве среды растворения 0,1 % раствора октоксилола-9 в хлористоводородной кислоте 0,1 М (испытание в кислотной среде) и на 2-й стадии в фосфатном буферном растворе pH 6,8 (испытание в щелочной среде) показали, что в кислотной среде за 120 мин высвободилось не более 10% от номинального содержания действующего вещества, в то время как в щелочной среде за 45 мин более 80% ЛС.

6. Сформулированное на начальном этапе разработки таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой проектное поле, критические показатели качества и критические показатели процесса для достижения получения состава и разработки технологии таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой с отсроченным высвобождением достигнуты.

7. В ходе фармацевтической разработки таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой систематизированы и проанализированы основные аспекты анализа опасностей и критических контрольных точек.

8. Разработан проект НД (приложение З) и лабораторный регламент получения таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой (приложение Г).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Теоретически обоснован выбор вспомогательных веществ для создания лиофилизата колекальциферола методом DFT: построены валидные квантово-механические модели колекальциферола и репрезентативных участков молекул полимеров. Расчеты в ORCA 4.1 показали наиболее низкую энергию Гиббса образования комплекса с 2-гидрокси- β -циклодекстрином ($\Delta G = -5353,65$ кДж/моль), что подтвердило его приоритет в качестве солюбилизатора и матрицы-носителя по сравнению с 6 другими полимерами.

2. Разработан состав и технология получения лиофилизата колекальциферола через промежуточную стадию — стабильную микроэмульсию (АФС 5%, 2-HP- β -CD 3%, Твин-80 1%, воск эмульсионный 2%). Оптимизирован режим лиофилизации (заморозка до -60 °С, сублимация при вакууме, 30 ч) и подобран криопротектор — маннитол (23%), обеспечивающий целостность структуры и полную регидратацию.

3. Обоснован состав и разработана технология получения таблеток-ядер методом прямого прессования: установлено, что наполнитель Parateck® M200 (маннитол микрокристаллический) обеспечивает оптимальные технологические параметры смеси (индекс Карра 18,6 %, Хауснера 1,19) и готовых таблеток (прочность ≥ 86 Н, распадаемость ≤ 11 мин), в отличие от МКЦ 102 и SuperTab® 30GR.

4. Подобраны состав и технология нанесения пленочных покрытий для обеспечения гастрорезистентности и отсроченного высвобождения: экспериментально подтверждено, что суспензия VivaCOAT® protect E (12% сухих веществ) обеспечивает однородную, не растрескивающуюся оболочку; таблетки выдерживают 120 мин в 0,1 М HCl ($\leq 10\%$ высвобождения) и высвобождают $\geq 80\%$ АФС за 45 мин в буфере pH 6,8, что соответствует требованиям ФЕАЭС к кишечнорастворимым формам.

5. Разработаны состав и технология получения таблеток колекальциферола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, с использованием лиофилизата витамина D₃ для обеспечения модифицированного высвобождения.

Результаты проведенных фармацевтико-технологических испытаний на таблетки покрытые оболочкой удовлетворяют требованиям Ф ЕАЭС и НД.

6. Проведён анализ рисков (QRM, HACCP) на критических стадиях — получение микроэмульсии (параметры ультрадиспергирования) и лиофилизация (температура/вакуум) — и определены критические точки контроля (ККТ), обеспечивающие воспроизводимость процесса и соответствие КПК (содержание АФС, распадаемость, профиль высвобождения).

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС	– активная фармацевтическая субстанция
АФЦ	– ацетилфталилцеллюлоза
БАД	– биологически активная добавка
ВВ	– вспомогательное вещество
ВМС	– высокомолекулярные соединения
ВР	– вспомогательные работы
ВЭЖХ	– высокоэффективная жидкостная хроматография
ГОСТ	– государственный стандарт
ГФ	– Государственная Фармакопея
ДИ	– доверительный интервал
ЕР	– Европейская Фармакопея
ЕС	– Европейский Союз
ЕЭК	– Евразийская экономическая комиссия
ККТ	– критические контрольные точки
ККФ	– колекальциферол
КПК	– критические показатели качества
ЛВ	– лекарственное вещество
ЛП	– лекарственный препарат
ЛС	– лекарственное средство
ЛФ	– лекарственная форма
МЕ	– международная единица (международные единицы)
МКЦ	– микрокристаллическая целлюлоза
МФЦ	– метилфталилцеллюлоза
НД	– нормативная документация
ОКК	– отдел контроля качества
ОФС	– общая фармакопейная статья
ОШ	– отношения шансов

ПАВ	– поверхностно-активное вещество
ПТГ	– паратиреоидный гормон
РФ	– Российская Федерация
ТЛФ	– твёрдые лекарственные формы
ТП	– технологический процесс
УМО	– упаковка, маркировка, отпуск
ФЕАЭС	– Фармакопея Евразийского экономического союза
DFT	– Density Functional Theory – метод функционала плотности (квантово-химический метод)
FDA	– управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
GMP	– Надлежащая производственная практика
НАССР	Hazard Analysis and Critical Control Points — анализ опасностей и критических контрольных точек DFT
HP- β -CD / 2-HP- β -CD	– 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (сокращение используется в тексте и таблицах)
ICH Q8/Q9	– Руководства Международной конференции по гармонизации (Q8 — Quality by Design; Q9 — Quality Risk Management)
QRM	– Quality Risk Management — управление качеством на основе анализа рисков

Список литературы

1. Барышников, А.Ю. Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов / А.Ю. Барышников // Вестн.РАМН. – 2012. –№ 3. – С. 23-31.
2. Барышникова, М.А. Взаимодействие липидных нанокапсул с клеткой / М.А. Барышникова, М.Т. Зангиева, А.Ю. Барышникова // Рос.биотерапевт. журн. – 2013. –Т. 12, № 1. – С. 11-15.
3. Бинарные системы дикарбаматное ПАВ – Твин 80: агрегационное поведение, антимикробная активность и мембранотропные свойства / Р. А. Кушназарова [и др.] // Жидк. крист. и их практич. использ.– 2022.– Т. 22, № 2. –С. 6–18.
4. Биологическая роль витамина D / Д. Т. Джатдоева [и др.] // Вестн.КазНМУ. – 2021. –№ 2. – С. 168–171.
5. Ланец И.Е. Современные взгляды на роль витамина d в организме человека/ И.Е. Ланец, Е.В. Гостищева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2022. – №5. – С. 39-45.
6. Применимость математических моделей для анализа процесса прямого прессования таблеток из лактозы и МКЦ. / Блынская Е.В., Маркеев В.Б., Алексеев К.В. [и др.]. // Известия ГГТУ. медицина, фармация. –2020. –№ 4. – С. 72-23.
7. Витамин D как новый стероидный гормон и его значение для мужского здоровья / С.Ю. Калинин[и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 27. – С. 38–47.
8. Витамин D. //Химическая Энциклопедия. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.xumuk.ru/encyclopedia_/770 (дата обращения: 25.05.2025 г.)
9. Нилова, Л.П. Токоферолы и токотриенолы: свойства, функции, природные источники. Аналитический обзор / Л.П. Нилова, Т.В. Пилипенко,

И.Ю. Потороко // Bulletin of the South Ural State University. Ser. Food and Biotechnology. – 2021. – Т.9. - №1. С. – 68-81.

10. Применение математических моделей для анализа процесса прямого прессования таблеток / Маркеев В.Б., Тишков С.В., Буева В.В. [и др.]. // Известия ГГТУ. медицина, фармация. –2020.– № 4. – С. 214-215.

11. Возможности использования витамина D₃ в лечении бесплодия, обусловленного синдромом поликистозных яичников / Ю. В. Можинская [и др.]. // Молодой ученый. – 2016. – № 18–1 (122). – С. 58–60.

12. Воски эмульсионные. //Справочник химика 21. Химия и химическая технология. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.chem21.info/info/881215/>.

13. Вспомогательные вещества в технологии лиофилизации лекарственных препаратов / О.Ю. Аршинова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. –№ 2. – С. 5-20.

14. Маркеев В.Б. Применение индексов смешивания при моделировании процессов в фармацевтическом производстве / Маркеев В.Б., Блынская Е.В., Тишков С.В. [и др.]. // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. –№3(57). – С. 50-60.

15. Горячева, О.А. Особенности питания беременных и кормящих женщин /О.А. Горячева // Росс. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 386-389.

16. ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики. – М., 2015. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200115791>.

17. ГОСТ Р 52249-2009 «Национальный стандарт Российской Федерации. Правила производства и контроля качества лекарственных средств» – М., 2010. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200071754>.

18. Государственная фармакопея РФ XV. [Электронный ресурс]. –Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/339/index.html (дата обращения: 11.10.2024).

19. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 27.08.2025).
20. Использование в технологии получения лекарственных препаратов современных вспомогательных веществ – высокомолекулярных соединений / Ю. В. Шикова [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 222–226.
21. Егорова С.Н. Анализ факторов риска в отношении показателей качества на этапе фармацевтической разработки таблетированной формы тиоктовой кислоты / С.Н. Егорова, И.В. Булыгина, Н.Н. Умарова, Н.В. Воробьева // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2023. – № 2(40). – С. 32-41.
22. Исследование методов включения лекарственных субстанций в липосомальные наночастицы / А. Е. Шахмаев [и др.] // Ремедиум. – 2015. – № 12. – С. 56–59.
23. Клиническая практика: место препаратов кальция и витамина D в лечении остеопороза / О.В. Добровольская [и др.] // Леч. врач. – 2021. – № 4. – С. 26-30.
24. Долго-Сабурова Ю.В. Витамин D и противоинфекционный иммунитет. Выбор метода диагностики и контроля лечения дефицита и недостаточности витамина D / Ю.В. Долго-Сабурова, И.Е.Зазерская, В.В.Дорофейков // Лабораторная служба.– 2021. – №10. – С. 47-54.
25. Комбинированные съедобные пленки на основе ксантановой камеди / Д.Е. Быков [и др.] // Изв. ВУЗов. Прикладная химия и биотехнология. – 2018. №2. – С. 110-116.
26. Компанцев, Д.В. Современные аспекты использования холекальциферола (витамина D₃) и перспективы разработки твердой лекарственной формы на его основе /Д.В. Компанцев, Т.С. Гутнова, Т.А. Шаталова // Астрахан. мед. журн. – 2018. – №4. – С. 43-54.

27. Костюченко, Л.А. Эффективность использования сочетанного витаминного комплекса: витамин Д и витамин К / Л.А. Костюченко, Н.С. Харитоновна, В.М. Вдовин // Бюлл. мед. науки. – 2018. – № 3 (11). – С. 33-40.
28. Критерий пластичности анизотропной среды с учетом кристаллографии структуры и его экспериментальная проверка / Я.А. Ерисов[и др.] // Вестн. Магнитогорск. гос.технич. ун-та им. Г.И. Носова. –2016. –Т. 14, №4.– С. 42-49.
29. Ламоткин, С. А. Исследование устойчивости растительных масел к окислению при разработке функциональных масложировых продуктов / С. А. Ламоткин, Г. Н. Ильина // Труды БГТУ. Серия 2: Химические технологии, биотехнология, геоэкология. – 2017. – № 1 (193). – С. 10–14.
30. Лекарственные препараты в России. Справочник Видаль. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/clinic-pointer/16.04.01.01>.
31. Лосенкова, С.О. Исследование перспективности отечественных научных разработок в области фармацевтической технологии / С.О. Лосенкова // Вестн. Смоленск. гос. мед. акад. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 134-146.
32. Пигарова, Е.А. Витамин D – вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Д.А. Яценко // Ожирение и метаболизм. – 2022. – № 19 (1). – С. 123–133.
33. Мальцев, С.В. Современные данные о витамине D – метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача / С.В. Мальцев // Практич. медицина. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 8-22.
34. Мальцева, Л. И. Роль витамина D в снижении плотности молочных желез у женщин с диффузной формой мастопатии / Л. И. Мальцева, Ю. В. Гарифуллова, М. Г. Калинкина // Практич. медицина. – 2018. – № 6. – С. 111–117.
35. Мальцев, С. В. Современные аспекты применения витамина D в клинической практике/ С. В. Мальцев // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – № 5 (3). – С. 244–252.

36. Мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие витамина Е и липосом/ З.К. Зиямутдинова [и др.] // Журнал биомедицины и практики. – 2021. – №5. – С. 424-429.
37. Метаболические изменения у пациенток с преэклампсией и пациенток группы высокого риска развития преэклампсии при дефиците витамина D / Э. Н. Васильева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 151.
38. Микрокапсулы: перспективы использования в современной фармацевтической практике / Э.Ф. Степанова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=14927>. Дата обращения: 15.05.19.
39. Нанокapsулирование витамина D / Т.С. Гутнова [и др.] // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2021. – Т. 64, № 5. – С. 98-105.
40. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов / В. Н. Постнов [и др.] // Биоэлектроника и биосенсорика. – 2013. – № 6 (30). – С. 16–27.
41. Наноструктурированный витамин Е: его свойства и применение в функциональных продуктах питания/ А. А. Кролевец [и др.] // Товаровед продовольственных товаров. – 2021. – № 5. – С. 372–381.
42. 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.
43. Наумов, А.В. Гормон D₃ как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как? / А.В. Наумов // Трудный пациент. – 2018. – № 3. – С. 20-27.
44. О ролях витамина D в профилактике и терапии мужского бесплодия / О.А. Громова [и др.] // Качеств. клинич. практика. – 2017. – № 3. – С. 61-71.

45. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности / Л. И. Мальцева [и др.] // Практич. медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 18–21.
46. Определение технологических показателей гидроксипропилметилцеллюлозы / М.А. Халикова [и др.] // Науч. ведомости. – 2010. – Т. 93, № 22. – С. 77-80.
47. Особенности лиофилизации липосомальных лекарственных препаратов / О.Ю. Аршинова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46, № 4. – С. 29–34.
48. Особенности состояния здоровья новорожденных в зависимости от обеспеченности их матерей витамином D во время беременности / Э. Н. Васильева [и др.] // Казан. мед. журн. – 2017. – Т. 98, № 5. – С. 691–696.
49. ОСТ 64-02-003-2002 "Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения". М., 2003. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://consultpharma.ru/index.php/ru/documents/proizvodstvo/688-ost64-02-003-2002>.
50. Остеопороз: современные возможности диагностики и лечения/ Л.И. Беневоленская [и др.]// Росс. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 389-393.
51. Пат. № 2012110715 А Российская Федерация, А61К 9/50. Способ получения микрокапсул: № 2012110715/15: заявл. 20.03.2012: опубл. 27.09.2013 / Быковская Е.Е., Кролевец А.А. –М.; 2013. – 2 с.
52. Пат. № 2743010 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/51, А23К 40/30, В82У 40/00. Способ получения микрокапсул витамина D3: № 2020111853: заявл. 23.03.2020: опубл. 12.02.2021 / Т.С.Гутнова. –М.; 2021. – 2 с.
53. Пат. № 96 117 128 А Российская Федерация, А61К 9/50. Микрокапсулы, способ изготовления и их применение: № 96117128/14: заявл. 22.08.1996: опубл. 27.12.1998 / Михель Шнайдер, Филипп Буссат. – М.; 1998. – 3 с.

54. Паценко, М.Б. Перспективы применения нанотехнологий в лечении бактериальных инфекций / М.Б. Паценко, В.Ю. Балабаньян, С.Э. Гельперина // Вестн. новых мед. технологий. – 2018. – № 1. – С. 131–140.

55. Перечень лекарственных средств в государственном реестре (ГРЛС) Минздрава РФ [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://zdravmedinform.ru/grls/medicaments> (дата обращения: 15.12.2022).

56. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С. Г. Семин [и др.] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 122–131.

57. Повышение стабильности витамина А в растительных маслах / С.Н. Бутова [и др.] // Пищев. пром-сть. – 2019. – № 5. – С. 15-17.

58. Изучение процесса прессования таблеток с N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамидом (ГМЛ-3) с помощью методов математического моделирования / В.Б. Маркеев, Е.В. Блынская, С.В. Тишков, К.В. Алексеев. // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – №12(57). – С. 43-48.

59. Попова, Е. В. Современные тенденции в разработке и производстве наноразмерных систем для доставки лекарственных соединений / Е. В. Попова, П. П. Бельтюков, А. С. Радилов // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. – 2020. – Т.20. – № 2. – С. 206–222.

60. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Решение Совета Евразийск. экономич. комиссии от 03.11.2016 – N 77. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: "http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780/". (дата обращения: 20.09.2020).

61. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Решение совета Евразийской комиссии № 85. – М., 2016. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026107?marker=8QA0M6>.

62. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ / И.Д.Гулякин[и др.] // Росс.биотерапевтич. журн. – 2014.–Т. 13, № 3. – С. 101-108.

63. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности. / Захарова И.Н. [и др.] // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, № 5. – С. 28-40.

64. Применение индексов смешивания при моделировании процессов в фармацевтическом производстве / Маркеев В.Б., Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев, В.К. [и др.]. // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. –№3(57). – С. 50-60.

65. Разработка детской лекарственной формы на основе микрокапсул с метронидазолом / Н.В. Автина [и др.] // Научн. ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 4 (99), № 13. – С. 170-176.

66. Разработка и исследование иммунолипосомальных конструкций / М. Т. Зангиева [и др.] // Росс.биотерапевтич. журн. – 2014. –Т. 13, № 2. – С. 19–27.

67. Разработка липосомальных форм лекарственных препаратов: методы оценки и показатели качества / Е. В. Мельникова [и др.] // Вестн. РГМУ. – 2018. – № 6. – С. 35–42.

68. Разработка состава таблеток витамина D₃ и определение срока их годности. / Т.С. Гутнова [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке.. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 27-32.

69. Роль витамина D в формировании здоровья детей дошкольного возраста / И.Н. Захарова [и др.] // Мед. Совет. – 2021. - № 1. – С. 37-49.

70. Руководство по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения. Рекомендация Коллегии ЕЭК № 19. – М., 2017. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.alt.ru/tamdoc/17rk0019/>.

71. Руководство по определению объема лабораторных испытаний при экспертизе лекарственных препаратов. Рекомендация Коллегии ЕЭК № 28. – М.,

2019. – [Электронный ресурс] – Режим доступа:
<https://www.alt.ru/tamdoc/19rk0028/>.

72. 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

73. Блынская Е.В., Алексеев К.В. Методологические аспекты фармацевтической разработки инновационных лекарственных препаратов: монография. – М.: «Миттель-пресс», 2020. – 271 с.

74. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Тишков С.В. Теоретические и практические основы лиофилизации лекарственных препаратов: монография. — Москва: Типография «Миттель пресс», 2019. — 219 с.

75. Сандамов, А. А. Высококачественные фармацевтические ингредиенты Merck – стандарт качества в индустрии / А. А. Сандамов // Фармацевтич. технологии и упаковка. – 2016. – № 2. – С. 28–31.

76. 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.

77. Сеткина С.Б., Хишова О.М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т.13, № 4. – С. 162-172.

78. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификаций / Б.Б. Сысуев [и др.]// Вестник ВолгГМУ. – 2014. – Т. 52, № 4. – С. 7-12.

79. Фармакопея Евразийского экономического союза. – 2020. – URL: <https://eec.eaeunion.org/upload/files/deptexreg/LSMI/Pharmacopoeia2024.web.pdf> (дата обращения: 13.02.2025).

80. 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.

81. Устойчивость к окислению растительных масел в зависимости от жирнокислотного состава / А.В. Бирбасова [и др.] // Изв. высш. учеб. заведений. Пищ. технология. – 2015. – Т. 343, № 1. – С. 61-64.

82. Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарственных препаратов / П.О. Бочков [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. № 1. – С. 12-20.

83. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы / В. М. Коденцова [и др.] // Вопр. питания. – 2017. – № 2. – С. 47–62.

84. 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.

85. Применение напрессованных 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.

86. 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

87. Тишков С.В. Аспекты управления рисками для качества в фармацевтической разработке / Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В. [и др.]// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. –2023. – Т. 26. №3. – С.3-10.

88. Буева В.В., Алексеев К.В. Дизайн функциональных покрытий для таблеток: монография. – М.: Миттель Пресс, 2024. – 192 с.

89. A nested case-control study of mid-gestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. / A.M. Baker [et al.] // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – № 95. – P. 5105-5109.
90. Active vitamin D deficiency mediated by extracellular calcium and phosphorus results in male infertility in young mice. / W. Sun [et al.] // *Am. J. Physiol Endocrinol Metab.* – 2015. – № 308. – P. 51-62.
91. Bergström, I. Vitamin D Levels in Children Born to Vitamin D-Deficient Mothers. / I. Bergström, A. Blanck, L. Säwendahl // *Horm. Res. Paediatr.* – 2013. – № 80. – P. 6-10.
92. Bischoff-Ferrari, H. A. Additive benefit of higher testosterone levels and vitamin D plus calcium supplementation in regard to fall risk reduction among older men and women / H. A. Bischoff-Ferrari. E. J. Orav, B. Dawson-Hughes // *Osteoporosis international.* – 2008. – № 9. – P. 8.
93. Bodnar, L.M. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. / L.M. Bodnar, R.W. Platt, H.N. Simhan // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – № 125. – P. 439-447.
94. Bodnar, L.M. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. / L.M. Bodnar, J.M. Catov, J.M. Zmuda // *J Nutr.* – 2010. – № 140. – P. 999-1006.
95. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D / R. Bouillon // *Nat Rev Endocrinol.* – 2017. – № 13. – P. 466-479.
96. Bruce, W.H. Wagner Vitamin D and Pregnancy: Skeletal Effects, Nonskeletal Effects, and Birth Outcomes / W.H. Bruce, L Carol // *Calcified Tissue International.* – 2013. – . – Vol. 92, № 2. – P. 128-139.
97. Colloid Interface Sci / T. Tadros [et al.] // *Adv.* – 2004. – № 303. – P. 108-109.
98. Decreased fractional urinary calcium excretion and serum 1,25-dihydroxyvitamin D and IGF-I levels in preeclampsia. / A. Halhali [et al.] // *J. Steroid Biochem Mol Biol.* – 2007. – № 103. – P. 803-806.

99. Development of a gel permeation chromatographic assay to achieve mass balance in cellulose acetate phthalate stability studies. / J.W. Mayhew [et al.] // *J. Pharm Biomed Anal.* – 2009. – Vol. 49, № 2. – P. 240-246.
100. DFE Pharma Tools (SuperTab® 30GR. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.dfepharma.com/excipients/oral-solid-dose/lactose/granulated>.
101. Alissa, E. M. Vitamin D and cardiovascular diseases: A narrative review // *Journal of Family Medicine and Primary Care.* – 2024. DOI: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1481_23.
102. Effect of Vitamin D on basal and Luteinizing Hormone (LH) induced testosterone production and mitochondrial dehydrogenase activity in cultured Leydig cells from immature and mature rams. / Y.Huang [et al.]// *AnimReprod Sci.* – 2015. – № 158. – P. 14-109.
103. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. / F.J. Schneuer [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014. – № 99. – P. 287-295.
104. Efficacy and safety of vitamin D in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia / X.L. Deng [et al.] // *Zhonghua Nan KeXue.* – 2014. – № 20. – P. 1082-1085.
105. Elder, D.P. Pharmaceutical excipients - quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. / D.P. Elder, M. Kuentz, R. Holm // *Eur J Pharm Sci.* – 2016. – Vol. 87, № 25. – P. 88-99.
106. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline / M. F. Holick [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911–1930.
107. Finberg, L. Vitamin D deficiency and rickets / L. Finberg // *J.Pediatr Endocrinol Metab.* – 2006. – № 19. – P. 203.
108. Flanagan, T. Potential for pharmaceutical excipients to impact absorption: A mechanistic review for BCS Class 1 and 3 drugs. / T. Flanagan // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2019. – Vol. 141, № 8. – P. 130-138.

109. Gennari, C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly / C. Gennari // *Public Health Nutr.* – 2004. – Vol. 2, № 4. – P. 547-549.
110. Halhali, A. Longitudinal changes in maternal serum 1,25-dihydroxyvitamin D and insulin like growth factor I levels in pregnant women who developed preeclampsia: comparison with normotensive pregnant women. / A. Halhali, A.R. Villa, E. Madrazo // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2004. – . – Vol. 89, № 90. – P. 553-556.
111. Harmon, Q. E. Use of Estrogen-Containing Contraception Is Associated With Increased Concentrations of 25-Hydroxy Vitamin D / Q. E. Harmon, D. M. Umbach, D. D. Baird // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101, № 9. – P. 3370–3377.
112. Holick, M.F. Vitamin D deficiency. / M.F. Holick // *N Engl. J. Med.* – 2007. – № 357. – P. 266-281.
113. Hollis, B.W. Vitamin D requirement during pregnancy and lactation / B.W. Hollis // *J. Bone Miner Res.* – 2007. – Vol. 22, № 2. – P. 39-44.
114. Hossein-nezhad, A. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D₃ Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells : A Randomized Double-Blind Clinical Trial / A. Hossein-nezhad, A. Spira, MF. Holick // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 587-595.
115. Huotari, A. Vitamin D and living in northern latitudes—an endemic risk area for vitamin D deficiency. / A. Huotari, K.H. Herzig // *Int. J. Circumpolar Health.* – 2008. – № 64. – P. 164-178.
116. Xiangqian Meng Influence of Vitamin D supplementation on reproductive outcomes of infertile patients: a systematic review and meta-analysis / Xiangqian Meng, Jiayao Zhang, Qi Wan, Jihua Huang, Tingting Han, Ting Qu, Lin-lin Yu // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2023. – Vol. 21, № 17. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01068-8>.
117. Impact of pregnancy on vitamin D status: a longitudinal study / J.Y. Zhang [et al.] // *J.Nutr.* – 2014. – Vol. 112, № 7. – P. 1081-1087.
118. Intravenous alfacalcidol once versus twice or thrice weekly in hemodialysis patients / A. Alghareeb [et al.] // *TherApher Dial.* – 2013. – Vol. 1, № 17. – P. 24-30.

119. Jeyabalan, A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity / A. Jeyabalan // *Nutr Rev.* – 2013. – Vol. 71, № 1. – P. 18-25.
120. Kim, G. Use of vitamin D analogs in chronic renal failure. / G. Kim, S.M. Sprague // *AdvRen Replace Ther.* – 2002. – Vol. 9, № 3. – P. 175-183.
121. Kogawa, M. Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption / M. Kogawa, D.M. Findlay, P.H. Anderson // *Endocrinology.* – 2010. – № 151. – P. 4613-4625.
122. Laing, E.M. New concepts in vitamin D requirements for children and adolescents: a controversy revisited / E.M. Laing, R.D. Lewis // *Front Horm Res.* – 2018. – № 50. – P. 42-65.
123. Lapillonne, A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. / A. Lapillonne // *Med Hypotheses.* – 2010. – № 74. – P. 71-75.
124. Loftsson, T. Excipient pharmacokinetics and profiling. / T. Loftsson // *Int J Pharm.* – 2015. – Vol. 480, № 1. – P. 48-54.
125. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of preeclampsia / S.Q. Wei [et al.] // *BJOG.* – 2012. – № 119. – P. 832-839.
126. Maternal 25(OH)D levels and sFLT-1/PIGF ratio improves predictability of severe preeclampsia in early pregnancy / P. Woodham [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2011. – № 204. – P. 22.
127. Maternal antenatal vitamin D status and offspring muscle development: Findings from the Southampton women's survey. / N.C. Harvey [et al.] // *J Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – № 99. – P. 330-337.
128. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. / L.M. Bodnar [et al.] // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – № 92. – P. 3517-3522.
129. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis / S.Q. Wei [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2013. – Vol. 26, № 9. – P. 889-899.

130. Mayer, S. Vitamin E-enriched nanoemulsions formed by emulsion phase inversion: Factors influencing droplet size and stability / S. Mayer, J. Weiss, D.J. McClements // *J. of Colloid and Interface Science.* – 2013. – № 402. – P. 122-130.
131. Mettyas, T. Secondary prevention of osteoporosis in non-neck of femur fragility fractures: is it value for money? A retrospective, prospective and cross-sectional cohort study / T. Mettyas, C.Carpenter// *J. Orthop Surg Res* – 2013. – № 8. – P. 44.
132. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—A review / G. Thoorens [et al.] // *Intern. J. of Pharmaceutics.* – 2014. – Vol. 473, № 2. – P. 64-72.
133. Midtrimester vitamin D status is not associated with preeclampsia prior to 37 weeks / L. Wetta [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2012. – № 206. – P. 346-347.
134. Novel prospective in colon specific drug delivery system. / V. Bansal [et al.] // *Polim Med.* – 2014. – Vol. 44, № 2. – P. 109-118.
135. Patient preference and acceptability of calcium plus vitamin D₃ supplementation: a randomised, open, cross-over trial / D.DenUyl[et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2010. – № 29. – P. 465-472.
136. Powe, C.E. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia / C.E. Powe, E.W. Seely, S. Rana // *Hypertension.* – 2010. – № 56. – P. 758-763.
137. Preeclampsia and Blood Pressure Trajectory during Pregnancy in Relation to Vitamin D Status / L. Barebring [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – № 11. – P. 655-657.
138. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartment / A. Halhali [et al.] // *J. Steroid Biochem Mol Biol.* – 2000. – № 85. – P. 1828-1833.
139. Rational and results of weekly treatment with calcidiol in postmenopausal and senile osteoporosis / M. Rossini [et al.] // *Minerva Med.* – 2007. – Vol. 98, № 1. – P. 53-68.

140. Roth, D. E. Vitamin D supplementation during pregnancy : safety considerations in the design and interpretation of clinical trials /D. E. Roth // J. Perinatol. – 2011. – Vol. 31, № 7. – P. 449–459.

141. Saberi, A.H. Fabrication of vitamin E-enriched nanoemulsions: Factors affecting particle size using spontaneous emulsification / A.H. Saberi, Y. Fang, D.J. McClements // J.of Colloid and Interface Science. – 2013. – № 391. – P. 95-102.

142. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004 / A.B. Wallis [et al.] // Am. J.Hypertens. – 2008. – Vol. 21, № 5. – P. 521-526.

143. Song, Y. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. / Y. Song ,L. Wang, A.G. Pittas // Diabetes Care. – 2013. – № 36. – P. 8-22.

144. The Effects of Pharmaceutical Excipients on Gastrointestinal Tract Metabolic Enzymes and Transporters-an Update / W. Zhang [et al.] // AAPS J. – 2016. – Vol. 18, № 4. – P. 830-843.

145. The effects of pregnancy and lactation on hormonal status and biochemical markers of bone turnover. / C. More [et al.] // Eur. J. ObstetGynecolReprod Biol. – 2003. – Vol. 106, № 2. – P. 209-213.

146. Vaidya, A. Vitamin D and insulin sensitivity : Can gene association and pharmacogenetic studies of the vitamin D receptor provide clarity / A. Vaidya, J. S. Williams // Metabolism. – 2012. – Vol. 61, № 6. – P. 759–761.

147. Vitamin D and inflammation. / X. Guillot [et al.] // Joint Bone Spine. – 2010. – № 77. – P. 552-557.

148. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies / M. X. Zhang [et al.] // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, № 10. – P. 8366–8375.

149. Vitamin D Status during Pregnancy in a Multi-Ethnic Population-Representative Swedish Cohort. / L. Barebring [et al.] // Nut. – 2016. – Vol. 8, № 10. – P. 655-657.

150. Vitamin D Status during Pregnancy: A Longitudinal Study in Swedish Women from Early Pregnancy to Seven Months Postpartum. / A. Lundqvist [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 153-168.

151. Vitamin D supplement improved testicular function in diabetic rats. / C. Ding [et al.] // BiochemBiophys Res Commun. – 2016. – № 473. – P. 7-61.

152. Vothani, S. B. A novel in-vitro dissolution test for cholecalciferol (D_3) tablets with cumulative drug release patterns at altered pH & agitation / Vothani S. B., Amudala S. R., Vasanth K. PM, Ch. Pallavi, Ch. Apparao // Journal of Xi'an Shiyou University, Natural Science Edition. – 2022. – Vol. 18. – P. 501–517.

Список наиболее важных работ по теме диссертации входящих в перечень ВАК и в изданиях международных баз цитирования:

Научные труды, опубликованные ранее пятилетнего периода:

1. Современные аспекты использования холекальциферола (витамина D₃) и перспективы разработки твердой лекарственной формы на его основе / Т.С. Гутнова, Д.В. Компанцев, Т.А. Шаталова // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 43-54.
2. Разработка состава таблеток витамина D₃ и определение срока их годности / Т.С. Гутнова, Д.В. Компанцев, Ф.С. Бугаев, Т.А. Шаталова, Л.А. Мичник, З.Д. Хаджиева // Медико-фармацевтический журнал «Пульс» – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 27-32.
3. Изучение фармако-технологических и физическо-химических свойств субстанции витамина D₃ / Т.С. Гутнова, Д.В. Компанцев, Е.А. Кульгав, А.А. Крымова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 195-201.

Перечень ВАК (К1, К2):

4. Разработка и валидация методики количественного определения витамина D₃ в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой / Т.С. Гутнова, Д.В. Компанцев, М.Т. Кисиева, Т.В. Потупчик // Фармация. – 2024. Т. 73, №3. – С. 24-32.
5. Технология получения нанокапсул для доставки лекарственных средств / Т.С. Гутнова, Д.В. Компанцев, Е.А. Теунова // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2024. Т.26, №10. – С. 166-171.
6. Сравнительная оценка биодоступности БАД и лекарственного препарата витамина D / Т.С. Гутнова, Д.И. Поздняков // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2024. №4 (46). – С. 127-133.

Патенты:

7. RU 2743010 С1, МПК А61К 9/51, А23К 40/30, В82У 40/00. № 2743010
Способ получения нанокапсул витамина D₃/ Т.С. Гутнова: заявитель и

патентообладатель Т.С. Гутнова– № 2020111853: заявл. 23.03.2020 опубл. 12.02.2021.

Конференции:

8. Гутнова, Т.С. Определение показателей качества таблеток витамина D3 / Т.С. Гутнова, Д.В. Компанцев, Ф.С. Бугаев // *Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки: сборник докладов XXIV Международной научно-практической конференции.* – Норт-Чарлстон, 2020. – С. 191-195.
9. Гутнова, Т.С. Разработка инновационного лекарственного средства витамина D3 эффективного в профилактике и лечении коронавирусной инфекции / Т.С. Гутнова, Д.В. Компанцев // *«Медицина молодая»: сборник научно-творческих работ в формате эссе междисциплинарного форума.* – Москва, 2022. – С. 266-276.
10. Гутнова, Т.С. Разработка состава и технологии создания премикса витамина D / Т.С. Гутнова, Д.В. Компанцев // *«Человек и лекарство» сборник материалов XXVII Российского национального конгресса.* – Москва, 2020. – С. 59

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2743010

Способ получения нанокapsул витамина D3Патентообладатель: *Гутнова Таисия Скандарбековна (RU)*Автор: *Гутнова Таисия Скандарбековна (RU)*

Заявка № 2020111853

Приоритет изобретения 23 марта 2020 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 12 февраля 2021 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 23 марта 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности Г.П. Налиев

УТВЕРЖДАЮ
 Управляющий ООО «Квадрат-С»
 ИП Комаров О.С. _____
 30 сентября 2021 г



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

внедрения в производственный процесс ООО «Квадрат-С»

Объект внедрения: Методические рекомендации по разработке инновационной технологии нанокапсулирования витамина D₃ с целью повышения биодоступности.

Авторы внедрения: аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета Гутнова Т.С.

Источник информации: результаты научно-исследовательской работы аспиранта кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета Гутновой Т.С., опубликованные в патенте на изобретение, научной статье в журнале «Химия и химическая технология».

Результаты внедрения: данные методические рекомендации являются полезными в получении инновационной нанокапсулированной лекарственной формы витамина D₃ с улучшенными биофармацевтическими свойствами.

Настоящим ООО «Квадрат-С», находящееся по адресу: 115230, г. Москва, Хлебозаводский проезд, 7 стр. 10; адрес производства: 612711, Кировская область Омутнинский район, пгт. Восточный, ул. Заводская, д. 1, подтверждает проведение технологических и аналитических испытаний и возможность внедрения методических рекомендаций по получению нанокапсул витамина D₃ из масляного концентрата через стадию получения наноэмульсии. Представленная технология получения характеризуется точностью, правильностью, устойчивостью, линейностью, значительно повышает биодоступность витамина D₃ и спектр применения (подбор оптимального состава и технологии нанесения кишечнорастворимой оболочки). Данные методические рекомендации представляют большой практический интерес в области улучшения биофармацевтических свойств (повышения биодоступности) жирорастворимых витаминов.

Начальник ОКК
 Бузмакова О.В.



Начальник опытного производственного участка
 Бугаёв Ф.С.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по УР
ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России
М.п. _____ А.Е.Гурина
«5» февраля 2021 г.

«СОГЛАСОВАНО»
Проректор по НИР
ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России
д.м.н., доц. _____ М.Г.Дзгоева
«5» февраля 2021 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ в учебный процесс результатов научных исследований

1. **Наименование предложения для внедрения:** фрагменты диссертационной работы по разработке состава и технологии получения таблеток витамина D₃, а также методов стандартизации и валидации разработанных таблеток
2. **Кем и когда предложено:** доктор фармацевтических наук Д.В. Компанцев, аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета Т.С. Гутнова, 05.02.2021 г.
3. **Основные источники информации:** диссертационная работа на соискание степени кандидата фармацевтических наук «Разработка составов и технологии специализированных таблетированных препаратов на основе витамина D» Гутновой Таисии Скандарбековны
4. **Где и когда внедрено:** в курс лекционных и практических занятий по фармацевтической технологии для студентов, обучающихся по специальности 33.05.01 Фармация федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 05.02.2021 г.
5. **Эффективность внедрения:** результаты диссертационного исследования Таисии Скандарбековны Гутновой используются в учебном процессе кафедры фармации в тематическом блоке «Нанотехнологии в фармации».

«5» февраля 2021 г.

Ответственный за внедрение:
Зав. кафедрой фармации,
кандидат фармацевтических наук, доцент

Ф.Н. Бидарова

УТВЕРЖДАЮ
Управляющий ООО «Квадрат-С»
ИП Комаров О.С. _____
"Квадрат-С" 30 сентября 2021 г.



ОТЧЕТ
о фармацевтической разработке лекарственного препарата
таблетки витамина D₃ 125 мг,
покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Москва, 2021 г.

УТВЕРЖДАЮ
Управляющий ООО «Квадрат-С»
ИП Комаров О.С.
"Квадрат-С" 30 сентября 2021 г.



ОТЧЕТ
о рисках расхождения технологического процесса (GAP-анализ)
производства таблеток витамина D₃ 125 мг

Москва, 2021 г.

Таблица Д.1 – Параметры и показатели, контролируемые в процессе производства таблеток

Контрольные точки	Критерий приемлемости	Результат		
		Серия 001.4	Серия 002.2	Серия 003.4
1	2	3	4	5
ТП.3.1 Получение массы для таблетирования				
Контроль процесса				
Продолжительность перемешивания ингредиентов, мин	30	30	30	30
Размер отверстий сита, мм	менее 0,25	0,1	0,1	0,1
Масса для таблетирования, кг				
- серия из 1 операции	7,393 -7,493	7,430	7,466	-
- серия из 2 операций	14,532 - 14,986	-	-	14,920
Контроль качества				
Содержание активной фармацевтической субстанции в таблетлируемой массе в пересчете на массу одной таблетки (125 мг)	0,093 ±15 % от 0,079 мг до 0,106 мг	0,09	0,091	0,097
ТП.3.2. Таблетирование				
Контроль качества				
-Описание таблеток	в соотв. с НД и ГФ XV	соотв.	соотв.	соотв.
-Средняя масса таблеток, мг	125±7,5 % (от 115 до 134)	125-126	128-129	124-125
-Геометрические размеры, мм				
диаметр	6,0 ± 0,2	6,0	6,0	6,0
высота	2,8 ± 0,4	2,8	2,7-2,8	2,8
-Механическая прочность, Н, не менее	30	91,1	87,2	115,1
-Распадаемость, мин	Не более 15	9	8	11
ТП. 3.2. Обеспыливание				

Контроль процесса								
-Масса таблеток, кг								
- серия из 1 операции		6,944-7,486		7,16		7,20		
- серия из 2 операций		13,888-14,972				14,60		
Контроль качества								
-Описание таблеток		В соотв. с НД и ЕАЭС		Соотв.		Соотв.		
-Средняя масса таблеток, мг		125 (от 115 до 134)		125		126		
-Однородность по массе, %		± 7,5		-0,8; +0,8		-1,6; +1,6		
-Распадаемость, мин		Не более 15		9		8		
-Прочность на истирание, %		Не менее 97		99,9		99,9		
ТП. 3.3. Покрывание оболочкой								
Контроль процесса								
-Состав и режим нанесения кишечнорастворимой оболочки								
Состав		Объем входящего воздуха, %	Температура входящего воздуха, °С	Температура выходящего воздуха, °С	Температура продукта, °С	Частота вращения насоса, %	Давление сжатого воздуха на форсунку, бар	
Сополимер метакриловой кислоты и этакрилата (1:1) – 46%, титана диоксид (Е171) – 30%, полидекстроза – 12%, тальк – 7%, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 3350 – 5%, краситель индиготин (Е132) – 2%		Viva COAT® protect E	68-71	44-46	40-42	42-44	2-5	0,2-0,25
Сополимер метакриловой кислоты – 42%, титана диоксид (Е171) – 23%, тальк – 17%, макрогол 4000 – 15%, краситель индиготин (Е132) – 3%		SheffCoat ™ ENT MA	70-71	46-48	40-42	42-44	3-4	0,2-0,25

Гидроксипропилметил-целлюлоза – 42%, титана диоксид (E171) – 23%, тальк – 17%, макрогол 4000 – 15%, краситель индиготин (E132) – 3%	SheffCoat ™ ENT HPMC- P	70-71	46-48	40-42	42-44	3-4	0,2
Контроль качества							
-Описание таблеток	В соотв. с НД и ГФ XV		Соотв.	Соотв.	Соотв.		
1	2		3	4	5		
-Средняя масса таблеток, мг	125 (от 115 до 134)		125	126	124		
-Прочность на истирание, %	Не менее 97		99,9	99,9	99,9		
-Распадаемость, мин	Не более 30		28	28	28		
УМО.4. Фасовка и упаковка.							
Контроль процесса							
УМО.4.1. Фасовка таблеток							
<i>Качество фасовки</i>							
1. Качество формования ячеек и полнота заполнения их таблетками	Отсутствие складок, заминов, прожиги, изменения формы ячейки, отсутствие пустых ячеек		Соотв.	Соотв.	Соотв.		
2. -Качество вырубки -Центровка	-Линия вырубки не должна иметь заусениц и рваных краев; -симметричное расположение ячеек относительно центральной оси блистера		Соотв.	Соотв.	Соотв.		
3. Правильность нанесения маркировки, четкость оттиска номера серии и срока	Соответствие номера серии и срока годности протоколу		Соотв.	Соотв.	Соотв.		

годности	упаковки			
4. Четкость печати на фольге, соответствие надписи фасуемому препарату	Полная информация в соответствии с ФСП и сменным заданием, четкий оттиск накатки плит склейки	Соотв.	Соотв.	Соотв.
5. Качество склейки фольги и пленки	Герметичная	Герметичная	Герметичная	Герметичная
УМО.4.2. Упаковка				
<i>Упаковка контурных ячейковых упаковок в пачки и короба</i>				
1. Внешний вид контурных ячейковых упаковок и пачек	Отсутствие помятостей, потергостей, механических повреждений	Соотв.	Соотв.	Соотв.
1	2	3	4	5
2. Качество и правильность нанесения маркировки на пачке и контурной ячейковой упаковке	Четкость оттиска серии и срока годности на пачке, соответствие номера серии и срока годности протоколу упаковки	Соотв.	Соотв.	Соотв.
3. Комплектность упаковки	В пачке 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению	Соотв.	Соотв.	Соотв.
4. Соответствие пачки, этикетки и инструкции по медицинскому применению упаковываемому продукту	В соответствии со сменным заданием	Соотв.	Соотв.	Соотв.
5. Количество пачек в коробе	В соответствии со сменным заданием	Соотв.	Соотв.	Соотв.
<i>Производственный склад готовой продукции</i>				
Количество, упаковок № 30, шт.				-
- серия из 1 операции	от 1900 до 2100	1975	1959	
- серия из 2 операций	от 3800 до 4200	-	-	4036
Контроль качества				
Описание	В соответствии с ФСП	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Подлинность	В соответствии с ФСП	Подтверждена	Подтверждена	Подтверждена
Средняя масса таблетки, мг	125 (от 115 до 134)	125	126	124
Однородность по массе	$\pm 7,5 \%$	-0,8; +0,8	-1,8; +1,7	-2,5; +1,7
Растворение, % от номинального содержания	Не менее 75 % (Q) через 30 мин.	98	95	99
Посторонние примеси, %	В соответствии с ФСП	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Однородность дозирования, %	± 15	-8,2; +2,0	-9,2; +3,1	-5,1; +3,1
Количественное определение, считая на среднюю массу таблетки, мг	$0,093 \pm 15 \%$ от 0,079 мг до 0,106 мг	0,09	0,091	0,97
Микробиологическая чистота	Категория 3А	Соотв.	Соотв.	Соотв.

Источник: составлено автором

Приложение Ж

Проект нормативной документации на лиофилизат витамина D₃

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА ПО КАЧЕСТВУ

СОГЛАСОВАН

УТВЕРЖДЕН

(наименование уполномоченного органа государства признания)

(наименование уполномоченного органа референтного государства)

(ФИО, должность, подпись)

(ФИО, должность, подпись)

«__» _____ 20__ г.

«__» _____ 20__ г.

М.П.

М.П.

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

(номер)

Международное непатентованное наименование (при его отсутствии общепринятое (группировочное) наименование, при его отсутствии последнего – химическое наименование): витамин D₃, холекальциферол

Лекарственная форма: лиофилизат (порошок)

Дозировка: 100,0

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Квадрат-С», Россия, 117485, г. Москва, ул. Обручева, 30/1с2
(наименование и страна держателя регистрационного удостоверения и государства его регистрации (место нахождения))

Номер и дата нормативного документа:
(номер и дата регистрационного удостоверения, выданного референтным государством)

Приложение 3

**Проект нормативной документации на таблетки витамина D₃ 125 мг,
покрытые кишечнорастворимой оболочкой**

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА ПО КАЧЕСТВУ

СОГЛАСОВАН

(наименование уполномоченного органа государства признания)

(ФИО, должность, подпись)

«__» _____ 20__ г.

М.П.

УТВЕРЖДЕН

(наименование уполномоченного органа референтного государства)

(ФИО, должность, подпись)

«__» _____ 20__ г.

М.П.

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

(номер)Торговое наименование лекарственного препарата: ВиТа D₃Международное непатентованное наименование (при его отсутствии общепринятое (группировочное) наименование, при отсутствии последнего - химическое наименование): витамин D₃, холекальциферолЛекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкойДозировка: 125 мгДержатель регистрационного удостоверения: ООО «Квадрат С», Россия, 117485, г. Москва, ул. Обручева, 30/1с2(наименование и страна держателя регистрационного удостоверения и государства его регистрации (место нахождения))Номер и дата нормативного документа:(номер и дата регистрационного удостоверения, выданного референтным государством)