

МАРКЕЕВ ВЛАДИМИР БОРИСОВИЧ

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

Специальность 3.4.1. Промышленная фармация и
технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

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

Научный руководитель:
Блынская Евгения Викторовна
доктор фармацевтических наук

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

Флисюк Елена Владимировна
доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по научной работе, заведующая кафедрой технологии лекарственных форм, фармацевтический факультет

Суслина Светлана Николаевна
доктор фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», заведующая кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии, Медицинский институт

Защита диссертации состоится « 30 » сентября 2024 года в __:__ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.020 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г.Москва, ул. Миклухо-Маклая д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г.Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Электронная версия диссертации, автореферат и объявление о защите диссертации размещены на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ (<http://vak.ed.gov.ru/>) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet>

Автореферат разослан « __ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.020
доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Дорофеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Тревога и депрессия, входящие согласно МКБ-11 в перечень психических расстройств, имеют широкую распространенность по всему миру. Как и другие связанные с работой мозга заболевания, они вызывают серьезную озабоченность во всех слоях общества, так как имеют физические, экономические и социальные последствия для личности и социума. В России показатели по депрессии и тревоге сопоставимы, ими страдают более 5 млн человек, и, согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, эти психические расстройства в скором времени войдут в пятёрку заболеваний, ведущих к потере трудоспособности.

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» синтезирована оригинальная молекула N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамид (Патент RU №2572076 С2 «1-арилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамиды с нейрорепрессивной активностью»), получившая рабочий шифр ГМЛ-3. Отличительной особенностью активной фармацевтической субстанции (АФС) ГМЛ-3 является наличие одновременно двух терапевтических эффектов (анксиолитический и антидепрессивный), которые необходимы при лечении депрессии.

Принимая во внимание, что АФС ГМЛ-3 практически нерастворима в воде, необходимо проведение дополнительных исследований по улучшению кинетики растворения. Для увеличения скорости растворения АФС ГМЛ-3 выбраны методы микронизации и создания твердых дисперсий (ТД). Микронизация с использованием технологии сверхкритических флюидов CO₂ приводит к росту кинетики высвобождения АФС за счёт получения поликристаллов размером на несколько порядков ниже, чем исходная АФС. Создание ТД (включение полимера между образующих кристалл молекулами) ингибирует кристаллизацию, в результате чего образуется композит (в том числе полностью аморфный). Находящаяся в ТД АФС обладает повышенной растворимостью за счёт снижения уровня кристалличности, улучшения смачиваемости и солюбилизующих свойств

полимера. Совокупность фармакологических свойств АФС ГМЛ-3 обуславливает актуальность разработки состава и технологии таблеток ГМЛ-3.

Степень разработанности темы. Анализ отечественных анксиолитиков и антидепрессантов показал, что среди представленных на рынке лекарственных препаратов (ЛП) отсутствует прямой аналог ГМЛ-3 по механизму действия. Разработка лекарственной формы (ЛФ) с ГМЛ-3 ранее не проводилась.

Перспективность использования сверхкритических флюидов для микронизации АФС показана в многочисленных исследованиях Паренаго О.О. (2023), Опарина Р.Д. (2021), Гумерова Ф.Н. (2021). Наибольший вклад в научно-практическое знание по созданию и применению ТД в технологии лекарственных форм внесли Краснюк И.И. (мл.) (2021), Флисюк Е.В. (2024), Алексеев К.В. (2023), Блынская Е.В. (2023), Суслина С.Н. (2022).

Целью исследования является теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии таблеток ГМЛ-3.

Задачи исследования. Реализация поставленной цели достигалась последовательным решением следующих задач:

1. Исследовать основные физико-химические и фармацевтико-технологические характеристики АФС ГМЛ-3;
2. С учётом данных по растворимости АФС ГМЛ-3 предложить технологию получения таблеток ГМЛ-3;
3. С использованием методов математического планирования и моделирования подобрать вспомогательные вещества для таблеток ГМЛ-3;
4. Провести сравнительную кинетику растворения таблеток ГМЛ-3;
5. Обосновать выбор рациональной технологии и состава таблеток ГМЛ-3;
6. Разработать лабораторный регламент и отчёт о фармацевтической разработке на таблетки ГМЛ-3.

Научная новизна. Методом лазерной дифракции изучено распределение частиц АФС ГМЛ-3 по размерам, средний диаметр АФС составлял 58,64 мкм, частицы размером более 200 мкм отсутствовали полностью. Методом оптической и сканирующей электронной микроскопии исследованы особенности морфологии

частиц АФС ГМЛ-3 до и после микронизации: АФС представляло собой поликристаллы неправильной формы. Методами рентгенофазового анализа (РФА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) исследована степень кристалличности АФС ГМЛ-3, о высоком уровне которой свидетельствуют пики РФА при 5.7° , 7.5° , 12.1° , 17.9° , 21.1° , 22.7° и начало плавления кристаллов при $87,13^\circ\text{C}$ по данным ДСК. Согласно данным сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и лазерной дифракции, после сухого измельчения поликристаллы АФС ГМЛ-3 обладали остаточным статическим зарядом и быстро агломерировались в частицы неправильной формы, в результате чего 84% из них имели диаметр более 250 мкм, с присутствием отдельных агломератов размером до 828,5 мкм. Измельчение АФС ГМЛ-3 с полимером поливинилпирролидоном (ПВП) и гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ) позволило нивелировать эффект появления статического заряда. Для метода микронизации «снизу-вверх» проводилась предварительная оценка растворимости АФС ГМЛ-3 в сверхкритическом флюиде CO_2 , в результате которой удалось добиться полного растворения АФС при температуре 55°C и давлении 20 МПа. Получена и изучена методом быстрого расширения сверхкритического флюида (RESS) полиморфная форма АФС ГМЛ-3 (форма II), у которой отсутствовали почти все характерные для исходной АФС ГМЛ-3 пики РФА и присутствовали новые при 7.4° , 7.6° , 9.8° , 10.8° , 10.9° , 20.0° и 22.5° , согласно ДСК температура плавления изменилась на $2-4^\circ\text{C}$. Методом Рамановской спектроскопии доказано наличие дополнительного пика у АФС ГМЛ-3 (форма II) высокой интенсивности при $650-550\text{ см}^{-1}$. В результате изучения влияния микронизации на кинетику растворения выявлено, что за 30 мин растворяется 20,3% АФС ГМЛ-3 форма II и 38,6% АФС ГМЛ-3 в случае её микронизации с ПВП.

Полученные ТД ГМЛ-3 с полимером Soluplus[®]/ПВП в соотношении 1:5/15 методом «удаления растворителя» оставались аморфными после 139 ч хранения при температуре 55°C . Методом математического моделирования подобраны оптимальные параметры при прессовании таблеток ГМЛ-3. Установлено, что является оптимальным для анализа кинетики высвобождения АФС ГМЛ-3 из ТД в

среду воды очищенной уравнение Корсмейера-Пеппаса, описывающее нелинейную диффузию с учетом влияния ТД и полимеров.

С помощью математических моделей Хеккеля, Кавакиты и Куенца-Лойенбергера проведено исследование прессуемости таблеточной смеси ГМЛ-3 и подобрано оптимальное давление для разработанного состава таблеток. Проведена сравнительная кинетика растворения для таблеток ГМЛ-3 с гидрофильными полимерными матрицами (ГПМ), где в качестве полимера использовался ПВП, Kollicoat® IR (К-IR), ГПМЦ и ТД с Soluplus®, ПВП с описанием процесса диффузии моделью Корсмейера-Пеппаса.

Приоритет исследований подтверждает патент РФ № 2811453 «Фармацевтическая композиция на основе N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пипразин-3-карбоксамид» (от 11.01.24) и заявки на патенты RU: №2023109078 «Способ получения таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пипразин-3-карбоксамид» (дата приоритета: 11.04.23), №2023109079 «Способ получения аморфных твердых дисперсий N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пипразин-3-карбоксамид» (дата приоритета: 11.04.23).

Теоретическая значимость работы заключается в анализе и обобщении данных отечественной и зарубежной литературы о современном состоянии в области микронизации АФС, получения ТД и таблеток, в результате чего предложены теоретически обоснованные составы и способы производства таблеток ГМЛ-3.

Практическая значимость и внедрение результатов исследования:

На основе проведенных исследований разработаны:

- состав и технология таблеток ГМЛ-3 (проект НД);
- лабораторный регламент на производство таблеток ГМЛ-3 (от 15.11.21);
- отчёт о фармацевтической разработке на таблетки ГМЛ-3 (от 20.12.22);

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Акт внедрения в учебный процесс от 20.03.2023) и Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГБОУ ВО «Российский

университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (Акт внедрения в учебный процесс от 05.04.2023), а также в производственный процесс АО «Институт фармацевтических технологий» (Акт внедрения в производственный процесс от 10.04.2023) и Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (Акт о внедрении от 07.04.2023).

Методология и методы исследования. В диссертационной работе использованы физико-химические, технологические и статистические методы исследования. Методологическое основу исследования составили труды российских и зарубежных ученых по созданию и использованию ТД (Секигучи и Оби, Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.) и др.) и методов микронизации (Терк М., Паренаго О.О., Опарин Р.Д. и др.) АФС, а также в области разработки твёрдых ЛФ (Алексеев К.В., Блынская Е.В., Флисюк Е.В. и др.). Проведен информационно-аналитический и патентный поиск, библиографический анализ. В работе применены методы анализа: лазерная дифракция с динамическим анализом изображения (ДАИ), УФ-спектрофотометрия, РФА, оптическая и сканирующая электронная микроскопия, ДСК, ИК- и Рамановская спектроскопия. Для планирования эксперимента и оптимизации технологических параметров использовались: оценка рисков, функция желательности Харрингтона, уравнение Хеккеля, Кавакиты, Куенца-Лойенбергера и Корсмейера-Пеппаса.

Объектом исследования являлась АФС, ТД и таблетки ГМЛ-3.

Предметом исследования явилось изучение влияния фармацевтических факторов на профиль высвобождения АФС ГМЛ-3 из таблеток в разные среды растворения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты исследования физико-химических и фармацевтико-технологических свойств АФС ГМЛ-3;
2. Результаты исследования влияния микронизации на размер частиц, изменения в кристаллической структуре и кинетике растворения АФС ГМЛ-3 в среде воды очищенной;

3. Результаты скрининга полимеров-носителей с дальнейшим включением в виде ТД и последующим исследованием влияния ТД на уровень кристалличности и кинетику растворения АФС ГМЛ-3;
4. Результаты исследования по разработке состава и технологии получения таблеток ГМЛ-3 с применением методов оптимизации и проведением сравнительной кинетики растворения.

Достоверность результатов научных положений и выводов

Достоверность результатов подтверждена:

- объемом проведенных исследований;
- адекватностью и воспроизводимостью методов, используемых для решения комплекса сформулированных задач;
- применением современных методов оптимизации и прогнозирования параметров и процессов разработки таблетированных ЛФ, функции желательности Харрингтона, математических моделей Кавакиты, Хеккеля, Куенца-Лойенбергера и Корсмейера-Пеппаса;
- применением статистических методов обработки экспериментальных данных с использованием программного обеспечения Excel 2013.

Апробация результатов исследования. Основные положения и результаты диссертационного исследования были представлены на XI межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Научная весна» (26 мая 2021 г., Москва); VII научно-практической конференции «Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности» (13 декабря 2022 г., Москва); Международной научно-практической конференции «Роль науки и образования в модернизации и реформировании современного общества» (9 ноября 2022 г., Белгород); V Международном симпозиуме «Innovations in life sciences» (24-26 мая 2023 г., Белгород); Зарубежной международной научной конференции «Совместные инновации – совместное развитие» (24 октября 2023 г., Харбин, Китай); VI съезде фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи - новые лекарства» (20-24 ноября 2023 г., Клязьма); VIII научно-практической

конференции «Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности: материалы VII научно-практической конференции» (13-14 декабря 2023 г., Москва); Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы и перспективы развития фармацевтического производства лекарственных препаратов» (13 декабря 2023 г., Курск); 11-й Международном молодёжном научном медицинском форуме «Белые цветы» (11-13 апреля 2024 г., Казань).

Апробация результатов диссертации состоялась на расширенном заседании опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», протокол №1 от 25 сентября 2023 года.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в выполнении всех этапов исследования по разработке таблеток ГМЛ-3, начиная с постановки цели и формулирования задач исследования, до публикации результатов и их обсуждения. Автором проведен комплекс исследований физико-химических и технологических характеристик АФС ГМЛ-3, скрининг и научное обоснование включения вспомогательных веществ в состав ТД и таблеток, исследование технологических характеристик таблеточных смесей и модельных таблеток ГМЛ-3, разработка и оптимизация технологии таблеток ГМЛ-3 с применением методов математического моделирования. Выводы и рекомендации, сформулированные в работе, базируются на тщательном анализе полученных экспериментальных данных, научно обоснованы, метрологически подтверждены, логически вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют целям и задачам.

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.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»: «Анализ биофармацевтических детерминант фармакодинамической активности»

(2019-2021 гг., номер государственной регистрации АААА-А19-119093090039-2), «Создание методологии лечения тревожно-депрессивных и нейродегенеративных заболеваний на основе фармакологической регуляции системных механизмов нейропротекции» (2022-2024 гг., номер государственной регистрации 122020100255-0).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 работ, в том числе 7 статей в изданиях, индексируемых в МБЦ (в том числе в Scopus, Web of Science), 1 статья в издании из перечня рекомендованного ВАК (с ИФ выше 0,1), 3 статьи из списка журналов, входящих в базу данных RSCI, 1 монография и 1 патент РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 177 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, экспериментальной части, общих выводов, списка литературы, включающего 257 источников, в том числе 182 зарубежных, и приложений. Работа проиллюстрирована 51 рисунком, 22 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В результате анализа различных подходов к улучшению растворимости АФС в воде, с учётом их преимуществ и недостатков, как наиболее перспективные выбрана микронизация и создание ТД. Методы микронизации позволяют изменить кинетику растворения АФС за счёт уменьшения размера частиц и делятся на две группы: «сверху-вниз» и «снизу-вверх». Методы с использованием СФ считаются одними из наиболее перспективных для микронизации, так как в качестве растворителя/антирастворителя АФС выступает негорючий, относительно экологичный и легко удаляемый CO_2 , но использование тех или иных методов СФ сильно зависит от растворимости АФС в диоксиде углерода. Также стоит отметить риск появления полиморфных форм АФС при перекристаллизации. Создание ТД позволяет за счёт изменения степени кристалличности и улучшения смачиваемости АФС и солюбилизующих свойств полимера влиять на кинетику высвобождения АФС в среде воды очищенной. Основной проблемой при использовании ТД

является контроль кристалличности, выбор оптимального полимера-носителя и технологии получения.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

АФС ГМЛ-3 – N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамид (Россия, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»).

Брутто формула: C₁₉H₂₁N₃O

Молекулярная масса: 307,39 г/моль

При разработке ТД и таблеток использовались вспомогательные вещества (ВВ):

микрoкристаллическая целлюлоза (МКЦ 101), двухосновный кальция фосфат дигидрат, лактоза моногидрат, ПВП (Kollidon[®] 25), ГПМЦ (Walocel НМ 3), Kollicoat[®] IR (сополимер ПВС-ПЭГ), Soluplus[®] (сополимер ПЭГ 6000/винилкапролактaм/винилацетат), Полипласдон XL, кроскармеллоза натрия (НКК), натрия крахмал гликолят (НКГ), магния стеарат и Opadry[®] II.

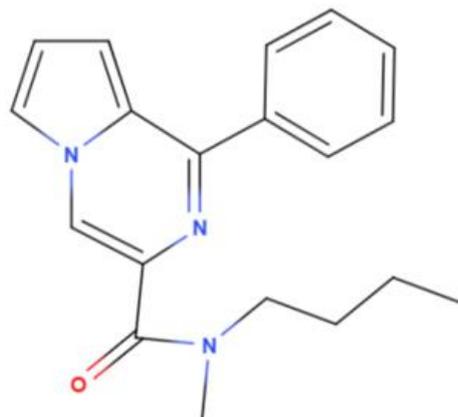


Рисунок 1 – Структурная формула АФС ГМЛ-3

Источник: патент RU №2572076 С2

Гранулометрический состав, форма и морфология АФС ГМЛ-3 исследовались методом оптической микроскопии на микроскопе М8 (Германия), СЭМ на аппарате ZEISSE VOMA 10 (Германия) и лазерной дифракции с ДАИ на приборе Bettersize 2600 (Китай). Исследование фазовых переходов при нагревании АФС ГМЛ-3 и ТД ГМЛ-3 проводилось методом ДСК в Центре коллективного пользования МГУ им. М.В. Ломоносова на приборе Netzsch STA 449 F1 (Германия). Изменения в уровне кристалличности АФС ГМЛ-3 и ТД ГМЛ-3 фиксировали методом РФА с помощью настольного рентгеновского дифрактометра Miniflex 600 Rigaku (Япония) в Центре коллективного пользования «Структурная диагностика материалов» ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН. Исследование растворимости АФС ГМЛ-3 в сверхкритическом флюиде (СО₂) и микронизация системой диспергирования проводилась в ФГБУН «Институт

общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова» РАН, лаборатория сверхкритических флюидных технологий. Для исследования полиморфизма АФС ГМЛ-3 ИК и Рамановские спектры снимались прибором АТР 8900 plus и АТР 6500 (Китай). Таблеточные массы и таблетки ГМЛ-3 оценивались по технологическим показателям, описанным в ГФ XV. Высвобождение АФС ГМЛ-3 из ТД оценивалось спектрофотометрически с использованием «модифицированного теста растворение». Проведено комплексное исследование влияния методов микронизации и создания ТД на кинетику растворения таблеток ГМЛ-3 в различные среды растворения. Исследования проводились на базе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова» РАН, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН и ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

ГЛАВА 3. МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСТВОРИМОСТИ АФС ГМЛ-3 МЕТОДАМИ МИКРОНИЗАЦИИ И СОЗДАНИЯ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ

Согласно данным СЭМ, лазерной дифракции с ДАИ, РФА(А) и ДСК(Б) АФС ГМЛ-3 представляет собой порошок со средним размером частиц 58,64 мкм, состоящий из поликристаллов, имеющих характерные пики РФА 5.7°, 7.5°, 12.1°, 17.9°, 21.1°, 22.7° и температуру плавления 87,13°C (Рисунок 2). Выявлено, что АФС ГМЛ-3 растворима в СФ СО₂ при температуре 55°C и давлении 20 МПа.

В результате сухого измельчения частицы АФС ГМЛ-3 приобрели остаточный статический заряд и стали склонны к агломерации, наблюдаемой при хранении. После использования метода RESS частицы АФС ГМЛ-3 имели размер 20-40 нм, что в 2000 раз меньше диаметра исходной АФС. По итогам детального исследования полученных частиц с помощью СЭМ, РФА, ДСК, а также ИК и Рамановской спектроскопии выявлено, что микронизация RESS приводит к образованию полиморфной формы АФС ГМЛ-3, обладающей большей растворимостью (20,3±3,9% за 10 мин).

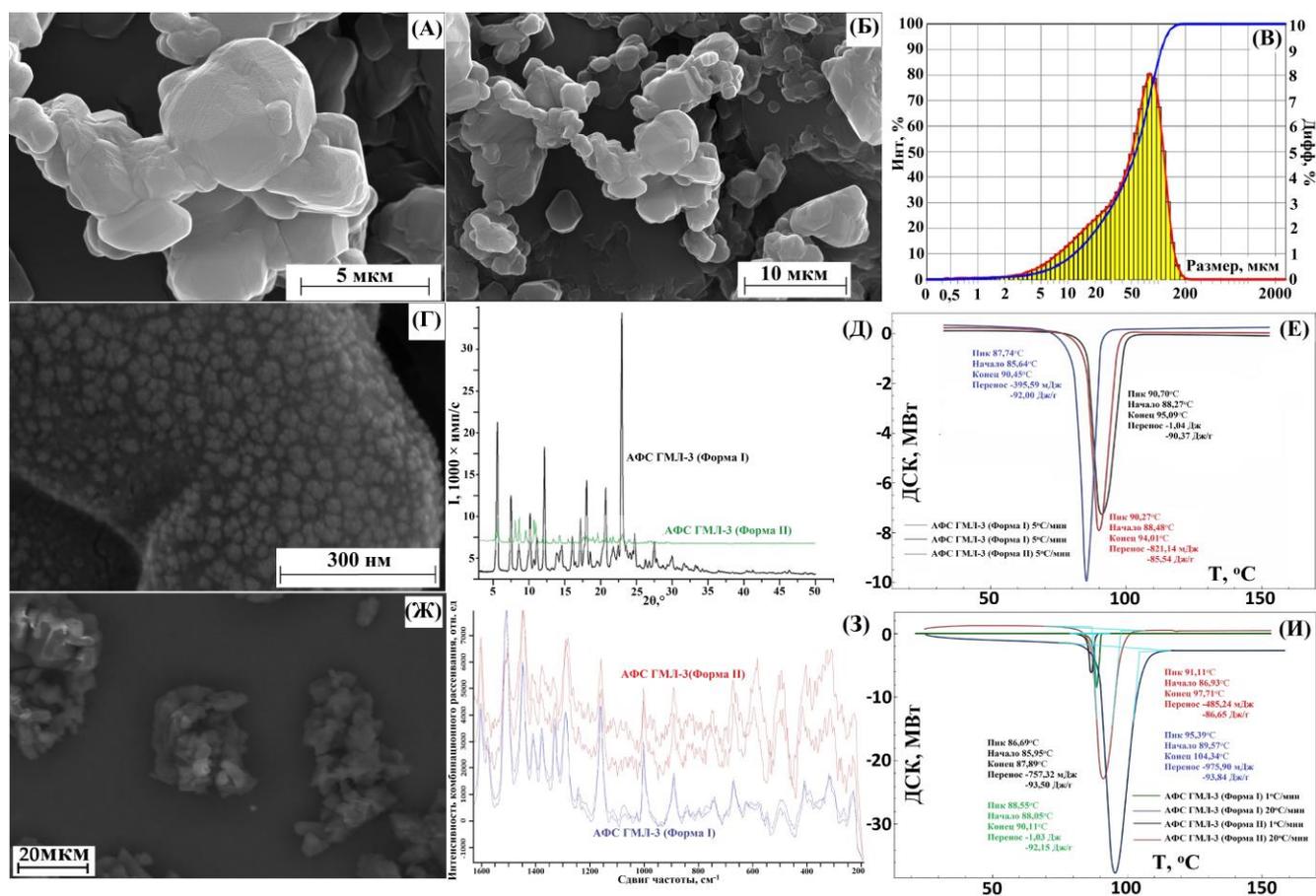


Рисунок 2 – АФС ГМЛ-3: СЭМ (А,Б,Г,Ж), данные по лазерной дифракции (В), РФА (Д), ДСК (Е,И) и Рамановской спектроскопии (З)

Источник: составлено автором

Кинетика высвобождения для АФС ГМЛ-3 до/после микронизации и ТД в среду воды очищенной исследовалась «модифицированным тестом растворения». Измельчение АФС ГМЛ-3 с полимером ПВП и ГПМЦ позволило добиться растворимости $20,3 \pm 5,5\%$ для ГПМЦ и $38,6 \pm 5,9\%$ для ПВП за 30 мин. При использовании Soluplus® для микронизации АФС ГМЛ-3 невозможно достоверно отнести полученный порошок к гетерогенной смеси или ТД, поэтому этот полимер исследовался только для ТД.

ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из АФС и носителя, представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу АФС или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя. Методом «удаления растворителя» получена ТД при минимальном соотношении АФС ГМЛ-3 к ПВП

1:4 (эвтектическая смесь с характерным смещением на термограмме), с увеличением растворимости АФС до $79,1 \pm 5,9\%$ за 45 мин.

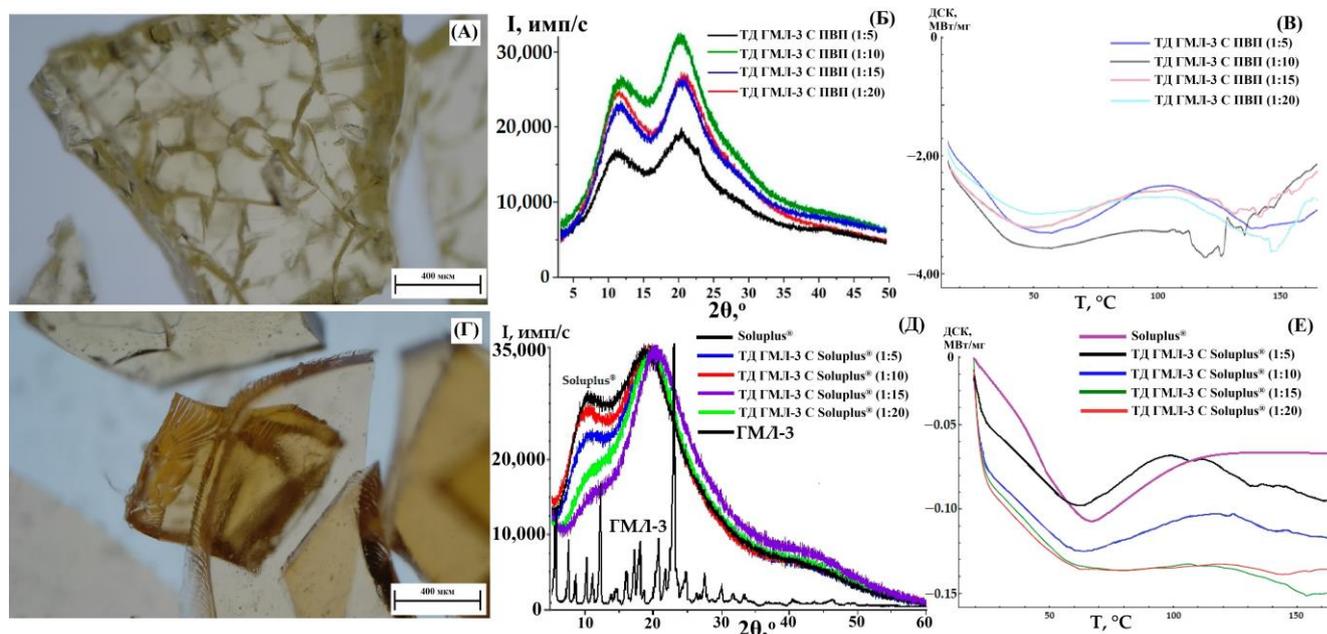


Рисунок 3 – Микрофотографии (А, Г), РФА (Б,Д) и ДСК (В,Е) ТД ГМЛ-3 с ПВП и Soluplus®
 Источник: составлено автором

Полностью аморфные и стабильные аморфные ТД с ПВП созданы при минимальном соотношении 1:15 (Рисунок 3), и обладали при этом растворимостью $96,9 \pm 1,1\%$ АФС за 45 мин. Аналогичные результаты для полимера Soluplus® достигнуты при соотношениях 1:5 с растворимостью $98,4 \pm 0,5\%$ АФС за 45 мин. Отличительной особенностью ТД с Soluplus® является наличие по данным РФА признаков слабого молекулярного взаимодействия с АФС ГМЛ-3, которое по данным РФА усиливается при увеличении содержания полимера в ТД (Рисунок 3Д). Таким образом целесообразно разрабатывать таблетки ГМЛ-3 с ТД, а именно с Soluplus®/ПВП в соотношениях к АФС 1:5/15.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ГМЛ-3 (С ПОЛИМЕРНЫМИ МАТРИЦАМИ И ТД)

При разработке ЛФ ГМЛ-3, согласно оценке рисков разумно использовать подходы, связанные с ГПМ (солюбилизационная способность полимеров) и ТД (перевод АФС в аморфное состояние, ингибирование кристаллизации и т. д.).

В таблетках с ГПМ использовался полимер ПВП, К-ИР и ГПМЦ. Увлажнение производилось водным раствором связующего, в качестве наполнителя

использовалась смесь МКЦ и лактозы моногидрата в соотношении примерно 1:2. Согласно экспериментальным данным, оптимальными результатами по времени распадаемости обладал состав с ПВП №17 (420 ± 6 с), К-IR №33 (350 ± 10 с) и ГМПЦ №48 (168 ± 3 с), где в качестве дезинтегранта выступала НКК и НКГ в количестве 6% и 4% на таблетку 100 мг (Таблица 1).

Таблица 1 – Составы таблеток ГМЛ-3 с ГПМ и ТД

Компоненты	Составы, мг				
	17	33	48	51	76
АФС ГМЛ-3, мг	1	1	1	В ТД	В ТД
ТД ГМЛ-3, мг	38	48	48	61	45
МКЦ 101, мг	30	30	30	30	30
Лактоза моногидрат, мг	38	48	48	61	45
ПВП, мг	20	-	-	-	В ТД
К-IR, мг	-	10	-	-	-
ГМПЦ, мг	-	-	10	-	-
Soluplus [®] , мг	-	-	-	В ТД	-
НКК, мг	6	6	6	-	4
НКГ, мг	4	4	4	-	-
Полипластон XL, мг	-	-	-	2	4
Магния стеарат, мг	-	-	-	1	1

Источник: составлено автором

Выявлено, что технологию ТД возможно использовать при разработке таблеток ГМЛ-3, если в качестве растворителя и увлажняющей жидкости использовать 50% этанол, в котором предварительно растворен АФС ГМЛ-3 и полимер (Soluplus[®] или ПВП). В качестве наполнителя использовалась смесь МКЦ и лактозы моногидрата, однако использование более чем 30% МКЦ от массы таблетки нежелательно по причине замедления высвобождения АФС и появления пылевой фракции во время сушки. По этой же причине в качестве второго дезинтегранта вместо НКГ использовался Полипластон XL. Оптимальными по распадаемости являлся состав с Soluplus[®] №51 (126 ± 1 с) и ПВП №79 (171 ± 3 с). Исследование кинетики сушки позволило снизить риски, связанные с остаточным органическим растворителем в таблетках ГМЛ-3. Так, по истечении 2-х часов сушки в гранулах содержалось всего 0,003% этанола. Таблеточные массы составов

№№ 17,33,48,51 и 76 обладали хорошей сыпучестью (6,6-7,4 г/с) и остаточной влажностью менее 3%.

С помощью математических моделей Хеккеля, Кавакиты и Куенца-Лойенбергера оценена прессуемость таблеточной смеси ГМЛ-3, в результате чего выявлено, что модель Куенца-Лойенбергера в отличие от Хеккеля описывает процесс прессования при малых давлениях (до 175 МПа), а модель Кавакиты имеет признаки автокорреляции. Оптимальное давление прессования 5-7,5 кН (175-256 МПа) для составов №№ 17,33,48,51 и 76 с диаметром двояковыпуклого пуансона 6 мм.

Проблема фотолабильности АФС ГМЛ-3 решена нанесением пленочного покрытия Opadry® II и использованием упаковки. Однородность цвета и равномерную укрывистость таблеток ГМЛ-3 обеспечивает 5% покрытие (от массы 100 мг). Таблетки ГМЛ-3 следует хранить в банках из темного стекла или в банках из ПВХ с использованием вторичной упаковки, что полностью предотвращает деградацию АФС ГМЛ-3 при воздействии солнечного света.

Для выявления влияния используемых в технологии таблеток полимеров, ГПМ и ТД на кинетику высвобождения АФС ГМЛ-3 из таблеток проведена сравнительная кинетика растворения. Изначально тест проводился в среде 3% натрия лаурил сульфата, который полностью растворяет АФС ГМЛ-3. Для выявления преимуществ и недостатков разных составов таблеток ГМЛ-3 при попадании в разные отделы желудочно-кишечного тракта кинетика растворения исследовалась также в среде воды очищенной и в буферных растворах, которые моделируют среду желудка (рН 1,2), верхний и нижний отделы кишечника (рН 4,5 и 6,8). Для оценки диффузии АФС из ТД и ГПМ применялась модель Корсмейера-Пеппаса.

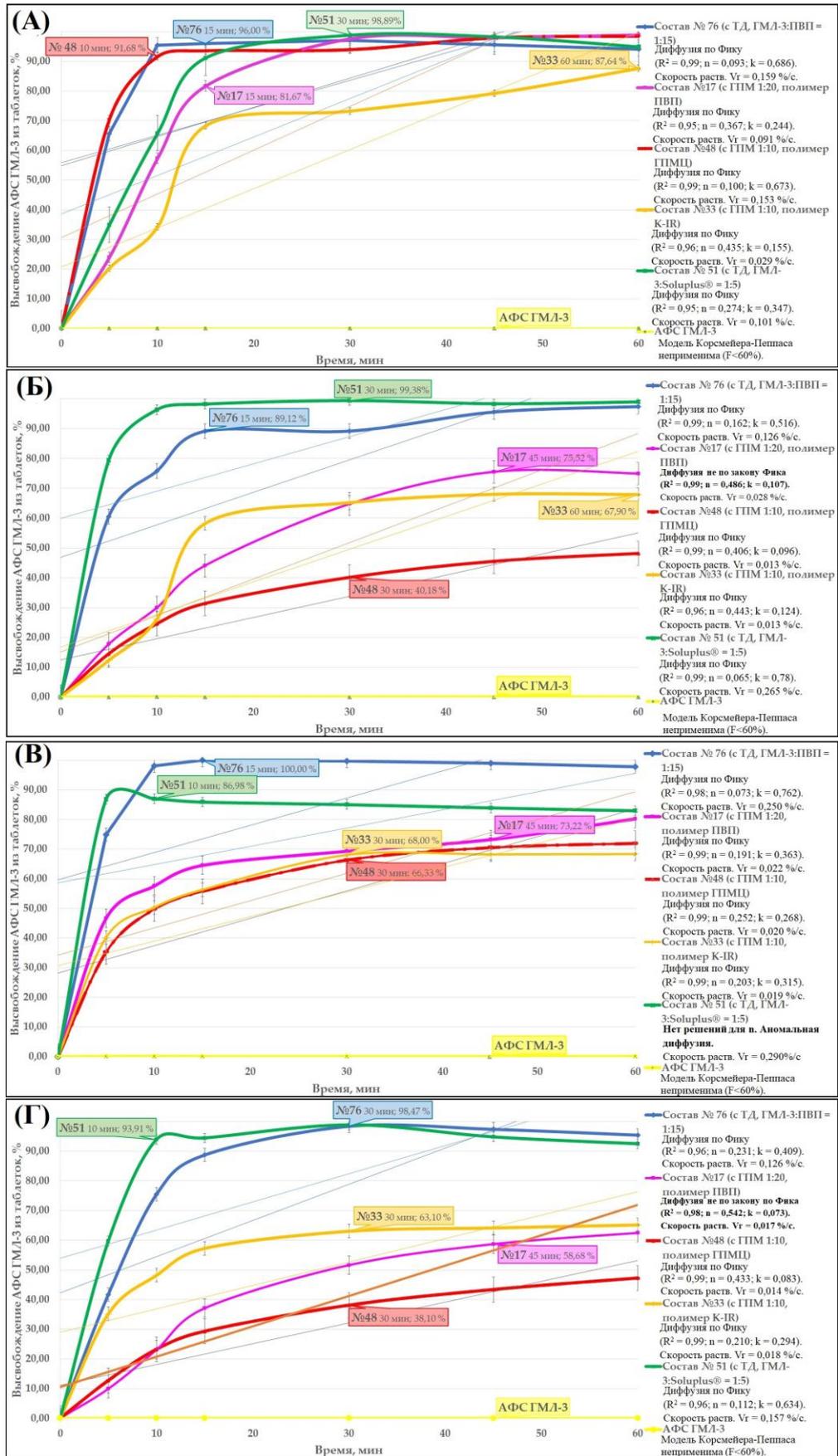


Рисунок 4 – Высвобождение АФС ГМЛ-3 из таблеток в среде 3% натрия лаурил сульфата (А), воды очищенной (Б), 0,1 М хлористоводородной кислоты (В) и фосфатного буфера (Г)

Источник: составлено автором

Все составы с ГПМ не проявили достаточного уровня высвобождения во всех средах за исключением ПАВ, а именно 3% раствора натрия лаурил сульфата (Рисунок 4). ПАВ оказывал влияние на высвобождения АФС ГМЛ-3 из ТД (№51), снижая скорость распадаемости/кинетику растворения по сравнению со средой воды очищенной, в среде 0,1 М хлористоводородной кислотой (HCl) с помощью модели Корсмейера-Пеппаса зафиксирована аномальная диффузия, и при pH 4,5 также наблюдается падение концентрации АФС.

Наибольший уровень высвобождения без отклонений от закона Фика продемонстрировал состав с ТД из ПВП (№76): 96,0±1,4% за 15 мин (3% натрия лаурилсульфат), 95,6±2,0% за 45 мин (вода очищенная), 98,0±0,5% за 10 мин (pH 1,2), 96,1±1,1 % за 30 мин (pH 4,5), 98,5±1,0 % за 30 мин (pH 6,8) (Рисунок 4). Согласно результатам фармакодинамических исследований, проведенных под руководством д.м.н., ведущего научного сотрудника Ярковой М.А., именно состав №76 таблеток ГМЛ-3 с ТД проявил выраженную анксиолитическую и антидепрессивную активность, сравнимую с диазепамом и amitриптилином в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Тесте подвешивания за хвост», по результатам чего получен патент РФ №2811453 «Фармацевтическая композиция на основе N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамид». Таблетки отвечали требованиям проекта НД, стабильны при хранении. Утвержден лабораторный регламент на производство и отчет о фармацевтической разработке на таблетки ГМЛ-3, 1 мг. Разработан состав и технология получения ТД ГМЛ-3, которые внедрены в АО «Институт фармацевтических технологий» и в «Институте биохимической технологии и нанотехнологии» ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Исследованы основные физико-химические и фармацевтико-технологические характеристики АФС ГМЛ-3. АФС ГМЛ-3 практически нерастворима в воде, обладает кристалличностью, фотолабильностью и очень плохой сыпучестью (коэффициент Хауснера более 1,60), что позволяет сделать вывод о

необходимости улучшения растворимости, фармацевтико-технологических свойств и защиты от фотоллабильности АФС ГМЛ-3.

2. С учётом данных по растворимости АФС ГМЛ-3 предложена технология влажного гранулирования с использованием ГПМ и ТД для получения таблеток ГМЛ-3. Доказано методом РФА, ДСК и Рамановской спектроскопии наличие полиморфной формы АФС ГМЛ-3 (размер частиц 30 нм) после микронизации с применением метода быстрого расширения сверхкритического флюида (RESS). Подтверждена стабильность аморфного состояния ТД ГМЛ-3 при соотношениях АФС к полимеру 1:5 (Soluplus[®]) и 1:15 (ПВП), что позволило использовать технологию ТД для разработки таблеток ГМЛ-3.
3. Подобраны вспомогательные вещества (наполнители, связующее, дезинтегранты и пленочное покрытие) для таблеток ГМЛ-3 с ТД и ГПМ на основании результатов по математическому планированию и моделированию.
4. Исследована сравнительная кинетика растворения таблеток ГМЛ-3 с ТД и ГПМ. Анализ полученных данных позволил выявить, что состав с использованием ТД (полимер ПВП) обладал наибольшим уровнем высвобождения во все среды растворения (более 95 % за 45 мин).
5. Установлен оптимальный состав таблеток ГМЛ-3, который включал АФС ГМЛ-3 1 мг, МКЦ 30 мг, лактозу моногидрат 45 мг, ПВП (Kollidon[®] 25) 15 мг, НКК 4 мг, Полипладон XL 4 мг, магния стеарат 1 мг и плёночное покрытие (Opadry[®] II) 5 мг.
6. Разработан лабораторный регламент и отчёт о фармацевтической разработке на таблетки ГМЛ-3.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Научные статьи, опубликованные в журналах, индексируемых в международных базах научного цитирования:

1. Влияние твердых дисперсий с поливинилпирролидоном на растворимость ГМЛ-3 / **В.Б. Маркеев**, С.В. Тишков, Е.В. Блынская, К.В. Алексеев. // Российский биотерапевтический журнал. – 2024. – №1(23). – С. 58 – 65.

2. **Маркеев В.Б.** Сравнительное исследование способов микронизации ГМЛ-3 / Маркеев В.Б., Тишков С.В., Блынская Е.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – №11s(86). – С. 102.
3. Оценка антидепрессивных свойств лекарственных форм ГМЛ-3, различающихся составом растворителей, в тесте вынужденного плавления по Порсолту / М.С. Садовский, С.О. Котельникова, **В.Б. Маркеев**, С.В. Минаев. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – №11s(86). – С. 130 – 131.
4. Application of mixing indices in modeling processes in pharmaceutical production / **Markeev V.B.**, Blynskaya E.V., Tishkov S.V. [et al.]. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2023. – №3(57). – P. 430 – 440.
5. Application of the Kuenz–Leuenberger equation as a predictive model of the direct tablet compression process / **Markeev V.B.**, Blynskaya E.V., Alekseev K.V. [et al.]. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2021. – №6(55). – P. 604 – 615.
6. Composites of N-butyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamide with Polymers: Effect of Crystallinity on Solubility and Stability / **Markeev V.B.**, Blynskaya E.V., Tishkov S.V. [et al.]. // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – № 24(15). – 12215.
7. Evaluation and analysis of mathematical models of heat-transfer processes occurring upon application of film coatings on biconvex tablets / Tishkov S.V., Gavrillov D.I., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., **Markeev V.B.** // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2023. – №12(56). – P. 1664 – 1670.
8. Modeling of the Aqueous Solubility of N-butyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamide: From Micronization to Creation of Amorphous–Crystalline Composites with a Polymer / **Markeev V.B.**, Tishkov S.V., Vorobei A.M. [et al.]. // Polymers. – 2023. – № 20(15). – 4136.
9. Modern Approaches to Mathematical Modeling of the Process of Direct Pressing / **Markeev V.B.**, Blynskaya E.V., Tishkov S.V. [et al.]. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2024. – №4(58). – P. 667 – 689.

10. Study of the Pressing Process of N-Butyl-N-Methyl-1-Phenylpyrrolo-[1,2-a]Pyrazine-3-Carboxamide (GML-3) Tablets Using Mathematical Modeling Techniques / **V.B. Markeev**, S.V. Tishkov, E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2024. – №12(57). – P. 1998 – 2003.

2. Научные статьи, опубликованные в научных журналах из списка ВАК (ИФ выше 0,1):

11. Разработка состава таблеток ГМЛ-3, полученных методом влажного гранулирования / **Маркеев В.Б.**, Тишков С.В., Блынская Е.В. [и др.]. // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2023. – №4(42). – С. 33-50.

3. Опубликованные монографии и патенты:

12. Математическое моделирование в технологии таблеток / Тишков Сергей Валерьевич, Блынская Евгения Викторовна, Алексеев Константин Викторович, **Маркеев Владимир Борисович** [и др.]. – Москва: Типография «Миттель пресс», 2022. – 304 с.

13. Пат. 2811453, Российской Федерации, Фармацевтическая композиция на основе N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамиды / Мокров Г.В., Яркова М.А., Вахитова Ю.В., Середенин С.Б., Алексеев К.В., Блынская Е.В., Тишков С.В., Минаев С.В., **Маркеев В.Б.** // Заявл. №2023109077 от 11.04.2023. – Опубл. 01.01.2024.

4. Работы в иных изданиях:

14. Аналитические методы исследования твердых дисперсий / Д.И. Гаврилов, М.С. Выхристюк, **В.Б. Маркеев**, Е.В. Блынская. // В книге: Innovations in life sciences. Сборник материалов V Международного симпозиума. – 2023. – С. 291-292.

15. Влияние добавления органического растворителя в водный раствор повидона на размер гранул МКЦ, полученных методом влажного гранулирования / **Маркеев В.Б.**, Тишков, С.В., Блынская Е.В. [и др.]. // Фармацевтическое дело и технология лекарств. – 2023. – №1. – С. 43-46.

16. Исследование применимости водно-спиртового раствора поливинилпирролидон как увлажняющей жидкости при влажной грануляции лактозы моногидрата / **Маркеев В.Б.**, Блынская Е.В., Тишков С.В. [и др.]. // Роль науки и образования в процессах развития современного общества: сборник научных трудов. – 2022. – С. 106-108.
17. **Маркеев, В.Б.** Исследование растворимости, размера и сферичности частиц ГМЛ-3 после микронизации методом сухого измельчения / В.Б. Маркеев, С.В. Тишков, Е.В. Блынская // В книге: Innovations in life sciences. Сборник материалов v международного симпозиума. Белгород, – 2023. – С. 291-292.
18. **Маркеев, В.Б.**, Применимость модели Адамса для оценки прессуемости смеси лактозы моногидрата и МКЦ / Маркеев В.Б., Блынская Е.В., Алексеев К.В. [и др.]. // В книге: Innovations in life sciences. Сборник материалов IV международного симпозиума. Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет. –2022. – С. 260-261.
19. 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.
20. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АФС – активная фармацевтическая субстанция
- ГПМ – гидрофильная полимерная матрица
- ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза
- ГФ XV – Государственная Фармакопея XV издания
- ДАИ – динамический анализ изображения
- ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия
- ЛП – лекарственный препарат
- ЛФ – лекарственная форма
- МКБ-11 – одиннадцатый пересмотр Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
- МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза
- НКК – кроскармеллоза натрия
- НКГ – натрия крахмал гликолят
- ПВП – поливинилпирролидон
- РФА – рентгенофазовый анализ
- СЭМ – сканирующая электронная микроскопия
- ТД – твердая дисперсия
- К-IR – Kollicoat[®] IR
- RESS – Rapid expansion of supercritical solutions (*перевод*: быстрое расширение сверхкритического флюида)

Маркеев Владимир Борисович

(РФ)

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

Обоснована целесообразность использования ТД для разработки состава и технологии таблеток ГМЛ-3. Исследованы различные методы солубилизации АФС ГМЛ-3, а именно микронизация и создание ТД. Получена и исследована микронизированная АФС ГМЛ-3, в том числе на предмет полиморфизма, аморфные ТД, сохраняющие стабильность с течением времени. Разработан состав и технология таблеток ГМЛ-3 с ГПМ и ТД, проведена сравнительная кинетика растворения таблеток ГМЛ-3 (три состава с ГПМ и два состава с ТД) в разных средах растворения. Исследованы технологические показатели полученных таблеток, решена проблема фотолабильности АФС ГМЛ-3 путем нанесения пленочного покрытия на ядра таблеток.

Markeev Vladimir Borisovich

(Russian Federation)

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF N-BUTYL-N-METYL-1-PHENYLPYRROLO[1,2-A]PYRAZINE-3-CARBOXAMIDE TABLETS

The expediency of using SD for the development of the composition and technology of GML-3 tablets is substantiated. Various methods of solubilization of API GML-3, namely micronization and creation of SD, have been studied. Micronized API GML-3 was obtained and studied, including for polymorphism, amorphous SD, which remain stable over time. The composition and technology of GML-3 tablets with GPM and SD on were developed, the comparative kinetics of dissolution of GML-3 tablets (three compositions with GPM and two compositions with SD) in various dissolution media was carried out. The technological parameters of the obtained tablets were studied, the problem of photolability of API GML-3 was solved by applying a film coating to the tablet cores.