

На правах рукописи

ГУТНОВА ТАИСИЯ СКАНДАРБЕКОВНА

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

Специальность 3.4.1. Промышленная фармация
и технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2026

Работа выполнена на кафедре фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии фармацевтического факультета Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Компанцев Дмитрий Владиславович, доктор фармацевтических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Флисюк Елена Владимировна

Доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой технологии лекарственных форм фармацевтического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сысуев Евгений Борисович

Кандидат фармацевтических наук, руководитель филиала в г. Екатеринбург Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «30» марта 2026 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 науки и высшего образования Российской Федерации (<http://vak.ed.gov.ru/>) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г

Учёный секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.020

доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Дорофеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 стандартизированного 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 солиubilизатора при формировании микроэмульсии.

С применением фотонно-корреляционной спектроскопии установлена зависимость гидродинамического радиуса частиц микроэмульсии от режима механической обработки: при перемешивании с подогревом до 60 °C 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 Parteck® 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 pH 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 Parteck® 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 в соответствии с рекомендациями гармонизированного руководства 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 научной-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 С1 «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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Обзор литературы

В первой главе представлены клинические аспекты рациональной фармакотерапии витамин D-зависимых нозологий. Рассмотрены перспективы создания микроэмульсий и наноструктурированных лекарственных форм колекальциферола. Обоснована необходимость разработки состава и технологии получения микроэмульсии, включающей в свой состав растительный полимер, обладающий потенциалом пролонгации действия АФС. Проведен анализ современной номенклатуры монопрепаратов колекальциферола и подобраны вспомогательные вещества, обеспечивающие структурно-механические и медико-биологические свойства лекарственной формы.

Глава 2. Объекты и методы исследования

Объектом настоящего исследования является фармацевтическая субстанция колекальциферола(3βета,5Z,7E)-9,10-Секохолеста-5,7,10(19)-триен-3-ол, USP-NF Cholecalciferol, витамин D₃) (рисунок 1).

Брутто формула: $C_{27}H_{44}O$.
Молекулярная масса: 384,6 г/моль.

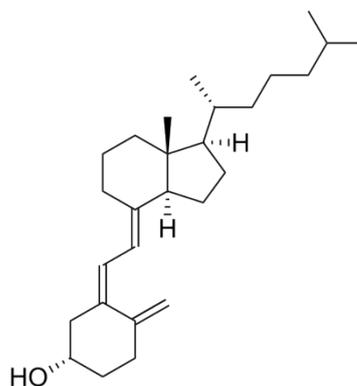


Рисунок 1 – Структурная формула АФС колекальциферол

Источник: ФС.2.1.0288 Колекальциферол ГФ XV

Кроме того, в работе применяли колекальциферол в виде масляного концентрата (EP 8.0 01/2008:0574), производства «DSMNutritionalProductsLtd» 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).

В соответствии с дизайном были использованы методы физического анализа (растворимость субстанции, определение формы и размера частиц, определение остаточной влажности и плотности, определение вязкости и плотности масляного концентрата, технологические методы (гранулометрический состав, угол естественного откоса, степень сыпучести и прессуемость порошковой фармацевтической субстанции), биофармацевтические методы, методы количественного анализа и подтверждения подлинности (ВЭЖХ-анализ). С целью изучения процесса прессования таблеток использованы коэффициенты Карра и Хауснера. Проведены фармацевтико-технологические испытания лекарственной формы (ЛФ) (определение прочности таблеток на раздавливание, однородность массы дозированных лекарственных форм, распадаемость и истираемость таблеток, оценка органолептических свойств и степени их корригирования, определение срока годности готовой лекарственной формы). Для масляного концентрата были проведены специфические исследования (определение числа омыления, кислотного и йодного чисел). Гармонизированное руководство ICHQ9 (Quality Risk Management (QRM), Управление рисками для качества), в совокупности с правилами надлежащей производственной практики 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). Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с применением программного комплекса MicrosoftExcel 2016 и «STATISTICA 6.0»

Глава 3. Разработка состава и технологии лиофилизата 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 удовлетворяют требованиям НД.

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, натрия альгината, натрий карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, пектина, этилцеллюлозы, полиэтиленгликоля.

Таблица 1 – Рассчитанные энергии Гиббса образования комплексов колекальциферола с полимерами

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

Источник: составлено автором

Данные, представленные в таблице 1, показывают, что наименьшее количество водородных связей и, соответственно, прочность комплекса меньше в системах колекальциферола с пектином, ПЭГ, поливинилпирролидоном и натрий карбоксиметилцеллюлозой, а наибольшее – с 2-гидрокси- β -циклодекстрином, что и послужило выбором его для дальнейших исследований.

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 2 – Составы модельных образцов микроэмульсий (в %)

Вспомогательные вещества	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

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

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

Таблица 3 – Гистограммы распределения среднего гидродинамического радиуса

Состав	Средний гидродинамический радиус, нм	Положение самого интенсивного пика на гистограмме	Стандартное отклонение
1	372,90	265,50	75,09
2	290,60	265,50	17,55
5	583,80	487,50	33,08

Источник: составлено автором

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.

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 speedcentrifuge (MECHANIKAPRECYZYJNA, 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.

Таблица 4 – Гистограммы распределения среднего гидродинамического радиуса

№ п/п	Средний гидродинамический радиус, нм	Положение самого интенсивного пика на гистограмме	Стандартное отклонение
1)	27,64	20,09	5,09
2)	57,67	67,62	11,55
3)	56,61	67,47	21,08

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.

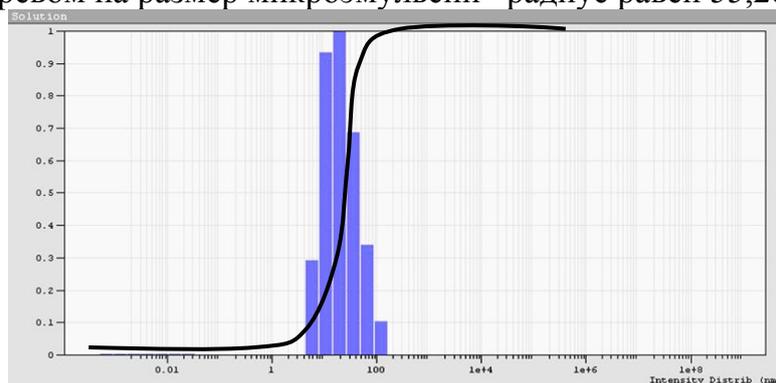


Рисунок 2 — Интенсивностно-взвешенное распределение гидродинамического радиуса частиц (метод DLS) для анализируемого образца после перемешивания на магнитной мешалке с подогревом MR Hei-Standard (Heidolph Instruments, Germany)

Источник: составлено автором

Данные получены усреднением по 12 последовательным измерениям; Z-среднее значение $RhZ-Ave=122.3\pm 3.1$ нм (среднее \pm стандартное отклонение между измерениями), полидисперсность (PDI) = 0.074.

Полученную микроэмульсию высушивали в лиофильном сушильном шкафу ZirbusVaCo2 для получения сухой формы препарата при определенном режиме, который подбирали индивидуально экспериментальным путем.

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 часа.

Перед тем как лиофилизировать 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 трегалоза и поливинилпирролидон, 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 течение 30 минут. При использовании в качестве криопротектора маннитола уменьшается количество трещин, снижается выраженность расслоения массы лиофилизата, регидратация порошка обратно в эмульсию так же удовлетворительна.

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.

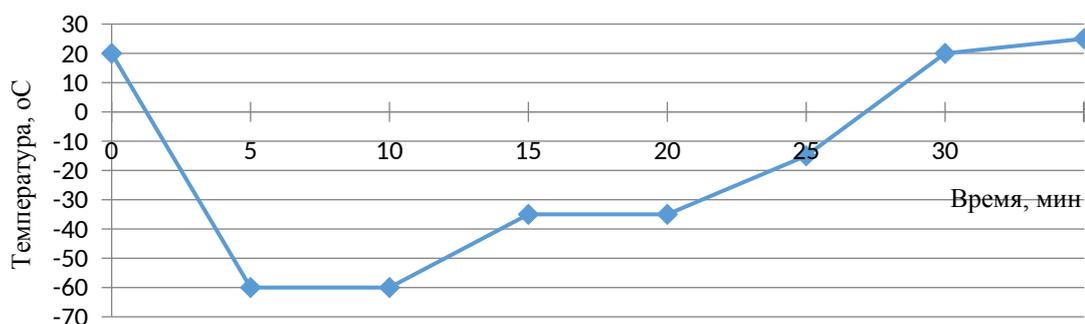


Рисунок 3 – Кинетика сушки лиофилизата колекальциферола

Источник: составлено автором

Ллиофилизат колекальциферола, полученный с использованием разработанной технологии имеет вид аморфного порошка светло кремового цвета, следующего состава: колекальциферола концентрат – 5 г, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин– 3 г, твин-80 – 1 г, воск эмульсионный – 2 г, криопротектор (маннитол) – 23 г. Гранулометрический (фракционный) состав лиофилизата менее 0,25 мм. Порошок лиофилизата обладает хорошей сыпучестью (угол естественного откоса – 30°).

На основе проведенных исследований нами разработан проект НД на лиофилизат колекальциферола, спецификация на который представлена в таблице 5.

Таблица 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 %	ФЕАЭС
Потеря в массе при высушивании	Не более 1 %	ФЕАЭС
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

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. (HazardAnalysisandCritical Control Points) (таблица 6).

Таблица 6 – 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 получения однородной эмульсии.	Отклонение приведет к нарушению однородности системы и образованию комков и осадка
ТП.4	Лиофильная сушка			
4.1	Введение криопротектора	Выбор криопротектора	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°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.

Глава 4. Разработка состава и технологии таблеток с лиофилизатом колекальциферола

На первом этапе фармацевтической разработки проведена оценка качества и изучение фармацевтико-технологических характеристик порошка лиофилизата колекальциферола, 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, Parteck® M 200) в соответствии с дизайном исследования приведены в таблице 7.

**Таблица 7– Экспериментальные образцы таблеточных масс
с лиофилизатом колекальциферола**

№№ серий	Лиофилизат ККФ**, г	Магния стеарат, 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 - Parteck® 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 8.

Таблица 8 – Фармацевтико-технологические характеристики таблеточных смесей

Фармацевтико-технологические характеристики	МКЦ 102	SuperTab® 30GR	Parteck® M200	Примечание
Внешний вид	порошок светло-кремового цвета	порошок светло-кремового цвета	порошок светло-кремового цвета	ОФС.1.4.1.0010.15
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*2± 0,65	33, 0*2±0,07		"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	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 удовлетворительной при

Фармацевтико-технологические характеристики	МКЦ 102	SuperTab® 30GR	Parteck® M200	Примечание
				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, Parteck® М 200 показали, что все таблеточные смеси обладают хорошей сыпучестью и прессуемостью (что подтверждают значения Индекса Карра и Индекс Хауснера) и пригодны для производства таблеток с лиофилизатом колекальциферола методом прямого прессования.

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

Для экспериментального исследования наработаны партии таблеток с наполнителями: МКЦ 102 – серии 1.1-1.5; SuperTab® 30GR – серии 2.1-2.5, Parteck® M200 – 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 (мене 80%). Поэтому в дальнейшем все серии таблеток без добавления стабилизатора – dl-альфа-токоферола ацетата исключили из эксперимента.

Таблица 9–Модельные составы таблеток с лиофилизатом колекальциферола

№№ серий таблеток*	Лиофилизат ККФ** г	Витамин Е, г	Магния стеарат, 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 - Parteck® 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

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.

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

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® protectE, SheffCoat™ ENT MA, SheffCoat™ ENT НРМС-Р. Покрытие таблеток оболочкой осуществляли на вращающемся коатере PC Series PC-1000Н 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 10. Масса оболочки составила 10 % от массы таблетки колекальциферола.

Таблица 10 – 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 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 получено из суспензии Viva COAT® protect E с концентрациями сухих веществ 12%. При покрытии таблеток суспензией данной марки с концентрацией 10% отмечались образцы с некачественным покрытием (потрескивание покрытия и расслаивание ядра таблетки).

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

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).

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. В результате проведенного испытания установлено, что 80% субстанции переходит в тестируемую среду. Согласно полученным данным теста Растворение таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, отвечают требованиям ФЕАЭС.

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 11 – 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 этилметакрилата (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 вещества просеивали через стандартизированное сито для удаления частиц размером менее 0,025 мм и размером более 1 мм. При необходимости крупные частицы измельчали. Полученную смесь таблетировали на лабораторном прессе «Пресс гидравлический ПГПР №222». Покрытие таблеток оболочкой осуществляли

на вращающемся коатере PC Series PC-1000H производства фирмы РТК (Корея). Типоразмеры таблеток: d=6 мм, h=2,8-2,9 мм, таблетка двояковыпуклой формы.

Важным этапом реализации комплекса научных исследований, сопровождающих фармацевтическую разработку, 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 исследования, указывают, что стабильной является пропись № 3.5 — за весь срок хранения 24 месяца данная пропись сохранила концентрацию колекальциферола (95% и более от исходного содержания).

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.

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 АФС – порошкообразную субстанцию производства «BASF/A/S» Дания. На первом этапе фармацевтической разработки проведена оценка качества и изучение фармацевтико-технологических характеристик АФС. Результаты изучения фармацевтико-технологических характеристик порошка АФС колекальциферола производства «BASF/A/S» Дания показали, что субстанция обладает хорошей сыпучестью и прессуемостью.

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

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 12.

Таблица 12 – 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

№№ серий	Колекальциферол (МЕ)	Наполнитель	dl-альфа-токоферолаацетат	Магния стеарат
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
Parteck® 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 – 0,125 г.*

Источник: составлено автором

Субстанция колекальциферола является труднодозуемой, поэтому для преодоления возникающей проблемы однородности дозирования применяли метод тритурации. С этой целью заданное табличное значение (таблица 12) колекальциферола интенсивно смешивали с 10 г маннитола. В смеситель «пьяная бочка» загружали Parteck® 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.

Результаты фармацевтико-технологических показателей таблеточной массы показывают, что она обладает хорошей сыпучестью и подходит для прямого прессования.

Готовую смесь таблетировали на лабораторном прессе «Пресс гидравлический ПГПР №222», регулируя среднюю массу таблеток в пределах $0,100 \pm 0,001$.

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

Таблица 13 – Фармацевтико-технологические показатели модельных таблеток-ядер колекальциферола

Показатель	Серия №				
	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5
Истираемость, %	$99,917 \pm 0,99$	$99,941 \pm 0,99$	$99,925 \pm 0,99$	$99,941 \pm 0,99$	$99,972 \pm 0,99$
Прочность на сжатие, Н	$127,6 \pm 1,27$	$90,1 \pm 0,9$	$87,23 \pm 0,87$	$86,7 \pm 0,86$	$115,1 \pm 1,15$
Распадаемость	9 мин 23 с	9 мин 37 с	7 мин 47 с	9 мин 40 с	10.95
Растворение, %	$85 \pm 2,01$	$86 \pm 2,03$	$84 \pm 1,98$	$85 \pm 2,01$	$83 \pm 1,96$

Источник: составлено автором

Анализ фармацевтико-технологических характеристик модельных таблеток-ядер колекальциферола показал, что все составы с наполнителем Parteck® 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.

Готовые таблетки ядра покрывали кишечнорастворимой оболочкой по вышеизложенной технологии. В процессе выбора технологических режимов нанесения пленочного покрытия на таблетки-ядра колекальциферола определяли: однородность покрытия, слипание, образование сколов. В процессе исследования выявлено, что качественное однородное покрытие обеспечивает применение суспензия Viva COAT® protect E с концентрациями сухих веществ 12%.

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 рН 6,8 (испытание в щелочной среде) показали, что в кислотной среде за 120 мин высвободилось не более 10% от номинального содержания колекальциферола, в то время как в щелочной среде за 45 мин более 80% ЛС.

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.

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

Разработан проект НД и лабораторный регламент получения таблеток колекальциферола, покрытых оболочкой.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

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-НР- 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 ФЕАЭС 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Научные труды, опубликованные ранее пятилетнего периода:

1. Гутнова, Т.С. 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 [и др.] // 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 [и др.] // 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 [и др.] // Фармация. – 2024. Т. 73, №3. – С. 24-32.
5. Гутнова, Т.С. 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. Гутнова, Т.С. 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 C1, 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

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АФС - Активная фармацевтическая субстанция
ВВ - Вспомогательные вещества
ВЭЖХ - Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГФ XV - Государственная Фармакопея РФ XV издания
ККТ - Критические контрольные точки
ККФ - Колекальциферол
КПК - Критические показатели качества
ЛС - Лекарственное средство
ЛФ - Лекарственная форма
МЕ - Международная единица (международные единицы)
МКЦ - Микrokристаллическая целлюлоза
ОФС - Общая фармакопейная статья
ПАВ - Поверхностно-активное вещество
ТЛФ - Твёрдые лекарственные формы
ФЕАЭС - Фармакопея Евразийского экономического союза
Density Functional Theory — метод функционала плотности (квантово-химический метод)
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

Гутнова Таисия Скандарбековна (РФ)
РАЗРАБОТКА СОСТАВОВ И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ВИТАМИНА D

Теоретически обоснован и экспериментально подтверждён выбор β -циклодекстрина как оптимального солубилизатора для формирования стабильной микроэмульсии колекальциферола. Установлено, что перемешивание с подогревом до 60 °С снижает средний гидродинамический радиус частиц до 20,1 нм, что обеспечивает возможность лиофилизации. Обоснован состав лиофилизата с маннитолом (23 %) как криопротектором; получен аморфный порошок с содержанием АФС ≥ 75 % и хорошей сыпучестью. Разработана технология таблеток-ядер методом прямого прессования с наполнителем Parateck® M200. Экспериментально подтверждена гастрорезистентность при нанесении кишечнорастворимого покрытия VivaCOAT®. Проведён анализ рисков (QRM/НАССР), выявлены критические контрольные точки.

Gutnova Taisiya Skandarbekovna (Russian Federation)
DEVELOPMENT OF FORMULATIONS AND TECHNOLOGY FOR
VITAMIN D-BASED TABLET MEDICATIONS

The choice of β -cyclodextrin as the optimal solubilizer for the formation of a stable microemulsion of colecalciferol has been theoretically substantiated and experimentally confirmed. It has been established that mixing with heating to 60 °C reduces the average hydrodynamic radius of particles to 20.1 nm, which makes lyophilization possible. The composition of the lyophilized product with mannitol (23 %) as a cryoprotectant has been substantiated, and an amorphous powder with a content of ≥ 75 % of AFS and good flowability has been obtained. The technology of core tablets has been developed using the direct pressing method with the Parateck® M200 filler. The gastro-resistance has been experimentally confirmed when applying the VivaCOAT® enteric coating. A risk analysis (QRM/НАССР) has been conducted, and critical control points have been identified.