На правах рукописи

АЛЕКСЕЕВ ВИКТОР КОНСТАНТИНОВИЧ

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МЕКСИКОР С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Специальность 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Москва – 2025

Диссертационная работа выполнена на кафедре общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Научный руководитель:
Суслина Светлана Николаевна, доктор фармацевтических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Джавахян Марина Аркадьевна, доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по разработке и внедрению Научно-образовательного института фармации имени К.М. Лакина

Компанцев Дмитрий Владиславович, доктор фармацевтических наук, доцент, Пятигорский медико-фармацевтический институт − филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

Полковникова Юлия Александровна, доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», доцент кафедры фармацевтической технологии, фармацевтический факультет

Защита диссертации состоится «26» мая 2025 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 РФ (https://vak.minobrnauki.gov.ru/) и на сайте https://www.rudn.ru/science/dissovet

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.020
доктор фармацевтических наук, профессор В.В. Дорофеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Лекарственные препараты (ЛП), включающие 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) в виде пероральных (таблетки, капсулы) и инъекционных лекарственных форм, являются одними из наиболее востребованных для применения в различных областях медицины, в частности, в неврологии, кардиологии, наркологии, психиатрии, офтальмологии, хирургии, стоматологии, эндокринологии.

Исходя из фармакокинетических и биофармацевтических характеристик ЭМГПС, предлагается разработка лекарственных форм с использованием современных подходов, которая могла бы способствовать достижению устойчивого эффекта и повышению комплаентности пациента лечению для обеспечения стресспротекторного, антигипоксического, противосудорожного, ноотропного, анксиолитического действия и др.

Среди подходов к созданию ЛП индивидуального дозирования в форме пленок следует выделить перспективную технологию двумерной (струйной) печати, которая связана с гибкостью изменения дозы в доступном программном обеспечении, технологической простотой и высокой воспроизводимостью процесса.

Актуальна разработка лекарственных форм (ЛФ) для применения в полости рта (резинок жевательных лекарственных и жевательных таблеток) с целью оказания местного действия в полости рта и глотке или системного действия. Кроме того, отсутствие необходимости запивать водой подходит для пациентов с нарушением акта глотания (дисфагией) и пожилых, а введение ароматизаторов и подсластителей улучшает общее восприятие терапии детьми.

Широта применения и многократность суточного применения ЛП ЭМГПС в терапии различных заболеваний требует необходимости разработки состава и технологии таблеток с пролонгированным высвобождением.

Степень разработанности темы исследования

Разработки лекарственных форм с модифицированным высвобождением представлены в работах отечественных исследователей: Полковникова Ю.А. (2011), Флисюк Е.В. (2014), Дёмина Н.Б. (2016), Степанова Э.Ф. (2018), Джавахян М.А. (2020), Блынская Е.В. (2020), Компанцев Д.В. (2023) и других ученых.

Компания ООО «Фармамед» запатентовала фармацевтическую композицию с ЭМГПС (таблетки Армадин® лонг). Пролонгированное высвобождение достигается включением активной фармацевтической субстанции (АФС) в пеллеты, производство которых представляет собой технологически сложный и длительный процесс, требующий специализированного оборудования.

Технологические аспекты создания буккальных лекарственных пленок сформулированы в ряде работ отечественных ученых: Н.Б. Демина (2009) исследовала пленки пролонгированного действия, разработкой

быстрорастворимых пленок занималась Обидченко Ю.А. (2016). В специальной литературе описаны технологические аспекты создания пленок, диспергируемых в полости рта, с применением струйной печати, авторами которых являются в основном зарубежные исследователи Mirja Palo (2017), Heidi Öblom (2021) и др. Отметим вклад в развитие технологии струйной печати Тишкова С.В. (2024), а также Осипова А.П., Кондакова С.Э. (2018) и др., которые запатентовали лекарственную форму с возможностью индивидуального дозирования лекарственного средства и способ ее производства. Исследования по созданию пленок ЭМГПС, диспергируемых в полости рта, с применением струйной печати до настоящего времени не проводились.

Цель и задачи исследования. Целью данного исследования является теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии лекарственных форм Мексикор с модифицированным высвобождением.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи исследования:

1. Осуществить сбор и анализ данных научных информационных источников в области разработки ЛП с модифицированным высвобождением, в частности для обоснования ЛФ, получаемых двумерной (струйной) печатью, для применения в полости рта и пролонгированных таблеток.
2. Изучить физико-химические и фармацевтико-технологические свойства АФС 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината.
3. Экспериментально обосновать составы растворов и варианты подложки для технологии двумерной (струйной) печати для получения пленок Мексикор, диспергируемых в полости рта.
4. Разработать состав и технологию ЛФ для применения в полости рта резинок жевательных лекарственных, жевательных таблеток.
5. Обосновать выбор вспомогательных веществ для состава и разработать технологию таблеток Мексикор с пролонгированным высвобождением.
6. Разработать технологические регламенты и отчеты о фармацевтической разработке для лекарственных форм Мексикор с модифицированным высвобождением.

Научная новизна исследования.

Методом оптической микроскопии и лазерной дифракции света установлены основные показатели морфологии, размеров основных фракций и распределение частиц АФС ЭМГПС производства ООО «Бион», Россия.

С помощью полнофакторного дисперсионного анализа и при использовании обобщенной желательности Харрингтона с двухсторонним ограничением разработаны составы растворов для фармацевтической печати и обоснован выбор подложки для получения пленок, диспергируемых в полости рта.

С целью построения проектного поля технологического процесса дозирования термоструйным и пьезоэлектрическим принтером методом наименьших квадратов рассчитаны линейные регрессионные уравнения

зависимости влияния количества раствора для фармацевтической печати на интенсивность цвета, размера пленки, количества ЭМГПС от разрешения печати и циклов печати.

Методами математического планирования (метод Тагучи с ортогональным факторным планом, дисперсионного анализа и построения регрессионной функции влияния факторов состава на изучаемые параметры оптимизации) обоснованы и разработаны составы лекарственных форм для применения в полости рта (резинки жевательные лекарственные, жевательные таблетки).

Методами поверхностного отклика, а именно плана Бокса-Бенкена, построения регрессионных уравнений и использования обобщенной желательности проведено исследование по подбору составов таблеток Мексикор с пролонгированным высвобождением ЛС за 8, 12 и 20 часов.

С применением математических моделей Хеккеля и Кавакита описан механизм компрессионных взаимодействий АФС и вспомогательных веществ при различном давлении прессования и выявлены наиболее оптимальные диапазоны прессования при получении таблеток ЭМГПС с пролонгированным высвобождением.

Математические модели (Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowel, Higuchi и т.д.) растворения пролонгированных таблеток позволили изучить механизмы высвобождения ЭМГПС из разработанных составов и сделан вывод об аномальной (нефиковской) диффузии АФС из таблеток.

На разработанные ЛФ поданы заявки на патент: № 2023118794 «Способ получения фармацевтической композиции на основе 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в виде пленки, диспергируемой в полости рта, обладающей свойством индивидуального дозирования», № 2024118631 «Способ получения фармацевтической композиции на основе 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в форме таблетки с пролонгированным высвобождением».

Теоретическая значимость работы заключается в:

– создании нового подхода к разработке лекарственных форм для индивидуального дозирования методом струйной печати и оптимизации параметров печати;

– структурировании принципов разработки резинок жевательных и жевательных таблеток с применением метода Тагучи и ортогональными факторными планами;

– выявлении и группировке методов оптимизации технологического этапа процесса прессования методом Хеккеля и Кавакита при получении таблеток ЭМГПС с необходимым пролонгированным уровнем высвобождения за установленный промежуток времени.

Практическая значимость работы заключается в разработке:

– состава и технологии «Мексикор, пленки, диспергируемые в полости рта, 125 мг» (проект НД и лабораторный регламент РУДН от 03.02.2025).

– состава и технологии «Мексикор, резинка жевательная лекарственная, 125 мг» (лабораторный регламент РУДН от 14.02.2025).
– состава и технологии «Мексикор, таблетки жевательные, 125 мг» (лабораторный регламент РУДН от 05.02.2025).
– состава и технологии «Мексикор, таблетки с пролонгированным высвобождением, 375 мг» (лабораторный регламент РУДН от 10.02.2025, проект НД и опытно-промышленный регламент ООО «ЭкоФармИнвест» от 21.02.2025).
– отчёта о фармацевтической разработке лекарственного препарата «Мексикор, пленки, диспергируемые в полости рта ООО «ЭкоФармИнвест», 125 мг» от 17.02.2025.
– отчёта о фармацевтической разработке лекарственного препарата «Мексикор, таблетки с пролонгированным высвобождением ООО «ЭкоФармИнвест», 375 мг» от 18.02.2025.
– отчёта о рисках расхождения технологического процесса (GAP-анализ) производства «Мексикор, таблетки с пролонгированным высвобождением, 375 мг», для технологических площадок разработчика и планируемого производителя ООО «ЭкоФармИнвест» от 24.02.2025.
– разработка «Мексикор, таблетки с пролонгированным высвобождением, 375 мг» имеет 3 уровень готовности, а разработки «Мексикор, пленки, диспергируемые в полости рта, 125 мг», «Мексикор, резинка жевательная лекарственная, 125 мг» и «Мексикор, таблетки жевательные, 125 мг» имеют 4 уровень готовности согласно приказу Министерства науки и высшего образования РФ от 6 февраля 2023г. № 107 «Об утверждении Порядка определения уровней готовности разрабатываемых или разработанных технологий, а также научных и (или) научно-технических результатов, соответствующих каждому уровню готовности технологий»).
– подготовленные по результатам исследований материалы учебных пособий внедрены в учебный процесс: Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет (Акт внедрения в учебный процесс от 11.06.2024); кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА - Российский технологический университет» (Акт внедрения в учебный процесс от 27.06.2024); кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорский медико-фармацевтический институт − филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Акт внедрения в учебный процесс от 28.06.2024).

Методология и методы исследования. Методологическую основу исследования составили работы зарубежных и отечественных исследователей в области технологии лекарственных форм с модифицированным высвобождением – Алексеева К.В. (2012), Дёминой Н.Б. (2016), Краснюка И.И. (мл.) (2017), Суслиной С.Н. (2021) и технологии струйной печати Janßen

(2013), Cheow (2015), Planchette (2015), Vakili (2016) и др. Изучение фармацевтико-технологических и физико-химических характеристик АФС, растворов для фармацевтической печати, пленок, диспергируемых в полости рта, резинок жевательных лекарственных, жевательных таблеток, а также таблеток с пролонгированным высвобождением осуществляли в соответствии требованиям Ф ЕАЭС (Фармакопея Евразийского экономического союза) и ГФ XV изд.

Объектами исследования являлись АФС ЭМГПС, вспомогательные вещества, необходимые для получения лекарственных форм, модификации реологических свойств, высвобождения и регулирования других функциональных характеристик, пленки, диспергируемые в полости рта, резинки жевательные лекарственные, жевательные таблетки, таблетки с пролонгированным высвобождением.

Предметом исследования стало обоснование подходов к фармацевтической разработке ЛФ ЭМГПС для применения в полости рта и таблеток с пролонгированным высвобождением.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты исследования физико-химических и фармацевтико-технологических свойств ЭМГПС;
2. Результаты исследований по разработке оптимального состава растворов, подложек и режимов печати, для получения пленок ЭМГПС, диспергируемых в полости рта;
3. Результаты исследования по разработке состава и технологии резинок жевательных лекарственных и жевательных таблеток ЭМГПС;
4. Результаты исследования по разработке состава и технологии таблеток Мексикор, с пролонгированным высвобождением.

Достоверность результатов научных положений и выводов. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена объемом выполненных исследований и количеством наблюдений (выборки), использованием современных фармацевтико-технологических, физико-химических методов исследования, получением воспроизводимых, статистически значимых, однозначных результатов. Результаты диссертационного исследования получены с применением современных методов математического планирования и моделирования: методом Тагучи с ортогональным факторным планом, полнофакторным анализом, планами Бокса-Бенкена (метод поверхностного отклика), моделью Хеккеля, Кавакита, моделями кинетики высвобождения (Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowel, Higuchi и т.д.). Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с использованием дисперсионного и регрессионного видов анализа и пакетов программного обеспечения MiniTab 19 (Minitab, LLC, США), Microsoft Office Excel 2019.

Апробация результатов исследования. Основные положения, выносимые на защиту, и результаты исследований доложены на: V Международном симпозиуме «INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES» (2023 г.,

Белгород), V международной научной конференции «Проблемы внедрения результатов и направления развития инновационных исследований» (2024г., Санкт-Петербург), V международной научной конференции «Научные исследования как основа современных инновационных систем» (2024 г., Волгоград), VII международной научной конференции «Теоретические основы и практическое применение инновационных исследований» (2024 г., Москва).

Апробация результатов диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии РУДН, протокол №7 от 26 февраля 2025 г.

Личный вклад автора заключается в выполнении основных этапов исследования: от разработки программы исследований, постановки цели и задач к их реализации в виде экспериментальных работ с обсуждением полученных результатов и дальнейшего опубликования. Диссертантом лично проведен анализ литературы по тематике работы и осуществлены исследования фармацевтико-технологических характеристик АФС и модельных составов ЛФ ЭМГПС (пленок, диспергируемых в полости рта, резинок жевательных лекарственных, жевательных таблеток, таблеток с пролонгированным высвобождением). Полученные результаты исследований, обобщённые и представленные в работе, внедрены в учебный процесс и 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.

Публикации материалов исследования. По материалам диссертационной работы опубликовано 19 печатных работ, из них 4 статьи, входящие в международные базы цитирования, 3 статьи в журналах, входящих в библиографическую базу данных RSCI и 5 статей, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 204 страницах текста компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (объекты и методы исследования, результаты исследований), выводов, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 86 таблицами и 64 рисунками. Библиографический указатель включает 220 источников, из них 117 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

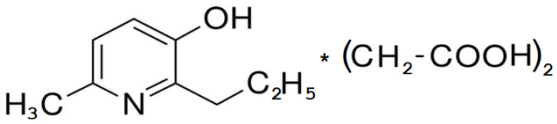
Глава 1. Обзор литературы

В приведенном обзоре литературы освещены вопросы современного состояния исследований в области разработки лекарственных препаратов и лекарственных форм ЭМГПС. Представлен анализ отечественных и зарубежных источников, содержащих данные о современных представлениях разработки персонализированных лекарственных форм, технологии

двумерной печати, перспективах ЛФ для применения в полости рта и таблеток с модифицированным высвобождением.

Глава 2. Объекты и методы исследования

Активная фармацевтическая субстанция: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) (ООО «Бион», Россия, ЛСР-001704/07) является производным витамина B_6, относится к классу 3-оксипиридинов и имеет структурную формулу, представленную на Рисунке 1.



М.м. 255,55 г/моль
Брутто формула: $C_{12}H_{17}NO_5$

Рисунок 1 – Структурная формула ЭМГПС
Источник: ЛСР-001704/07

Субстанция ЭМГПС представляет собой белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок.

При разработке технологии ЛФ Мексикор для применения в полости рта: пленок, диспергируемых в полости рта, резинок жевательных лекарственных, жевательных таблеток, а также пролонгированных таблеток использовались вспомогательные вещества (ВВ), отвечающие таким функциональным назначениям, как модификаторы вязкости, поверхностного натяжения, солюбилизаторы, наполнители, пролонгаторы, связующие, скользящие.

Физико-химические и фармацевтико-технологические свойства АФС, ВВ и ЛФ, а именно форма и размер частиц (Лазерный дифрактометр Sympatec HELOS/BR & RODOS/M, Германия), сыпучесть (Тестер определения сыпучести GTB ERWEKA, Германия), насыпная плотность (Тестер насыпной плотности SVM 221 ERWEKA, Германия), потеря в массе при высушивании (Анализатор влажности Sartorius MA-35, Германия), твердость (AnD MCT-2150, Япония), истираемость (PharmaTest PT F30ERA, Германия), растворимость, тест «Растворение» и др. определяли согласно стандартным методам и оборудованию, описанным в Ф ЕАЭС.

С целью изучения влияния факторов состава на изучаемые параметры оптимизации разработанных лекарственных форм применяли методы математического планирования (метод Тагучи, метод поверхностного отклика в соответствии с планами Бокса-Бенкена). С целью изучения процесса прессования таблеток использовали уравнения Хеккеля и Гурнхэма. Для изучения механизма высвобождения ЭМГПС из разработанных составов таблеток, применяли модели Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowel, Higuchi и др.

Глава 3. Разработка состава и технологии пленки 2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцината, диспергируемой в полости рта методом двумерной печати

Для разработки состава и технологии лекарственных форм Мексикор для применения в полости рта и пролонгированных таблеток необходимо осуществить несколько этапов исследований. На первом этапе программы

исследований определяли основную гипотезу разработки составов и технологий ЛФ, что представляло собой целевой профиль качества лекарственных препаратов. Второй этап разработки представлял собой получение и сравнение ЛФ, применяемых в полости рта с выявлением ЛП наиболее перспективного для применения с АФС ЭМГПС. Третий этап исследования заключался в разработке пролонгированных таблеток Мексикор.

Для разработки ЛП в соответствии с концепцией «Качество путем разработки» (Quality by design (QbD)), ICH Q8 «Фармацевтическая разработка») и ICH Q9 «Управление рисками для качества» определяли проектное поле, в рамках которого проводили разработку и формальное планирование эксперимента, которое осуществляли с помощью метода поверхностного отклика и полного факторного эксперимента. Результаты изучения физико-химических и фармацевтико-технологических свойств АФС ЭМГПС приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Физико-химические и фармацевтико-технологические свойства ЭМГПС

№	Показатели	Размерность	Результаты
1	Растворимость	г/100 мл	Легко растворим в воде (20 г/100 мл) и в спирте 95%, мало растворим в эфире, практически нерастворим в хлороформе
2	pH раствора	-	4,59±0,5
3	Потери в массе при высушивании	%	0,06±0,02
4	Прозрачность раствора	-	5% раствор не превышает эталон I
5	Цветность раствора	-	Не превышает эталонные растворы 6б и 6в
6	Сыпучесть	г/с	1,050±0,002
7	Насыпная плотность: - до уплотнения	г/см^3	1,296±0,014
8	Удельная поверхность	см^2/г	0,179±0,0163
9	Средний диаметр частиц	мкм	80,19±2,338
10	Прессуемость	Н	41,2

Источник: составлено автором

Анализ специальной литературы показал перспективность разработки ЛФ для применения в полости рта с возможностью индивидуального дозирования. Среди подходов к созданию ЛП, обладающих свойствами индивидуализации, следует выделить перспективную технологию двумерной (струйной) печати.

В Таблице 2 представлены избранные модельные составы с различным соотношением ВВ, в растворы которых вводили АФС в концентрациях, индивидуально подбиравшихся в результате исследований растворимости. Для разработки модельных составов растворов для фармацевтической печати

использовали растворители, модификаторы вязкости и поверхностного натяжения.

Таблица 2 – Составы модельных растворов для струйной печати, г

№	Пропиленгликоль	Глицерин	Сорбит	ПЭГ-400	Твин-80	Вода очищенная
1	10	-	-	-	-	90
2	10	-	-	-	1	89
3	30	-	-	-	1	69
4	-	10	-	-	-	90
5	-	-	30	-	1	69
6	-	-	-	20	-	80
7	-	-	-	20	1	79
8	-	-	-	30	1	69

Источник: составлено автором

Полученные составы исследовали по таким характеристикам как динамическая вязкость, плотность, поверхностное натяжение, растворимость АФС, число Онезорге и число Z (Таблица 3).

Таблица 3 – Результаты испытания модельных растворов для струйной печати

№	Динамическая вязкость, *10^3 Па·с	Плотность, г/$см^3$	Поверхностное натяжение, Н/м	Z-термоструйный принтер	Z-пьезоэлектрический принтер	Растворимость АФС, г/100 мл
1	2,665 ±0,08	1,031 ±0,031	0,075 ±0,002	9,925 ±0,298	14,796±0,444	20,000 ±0,6
2	2,676 ±0,08	1,052 ±0,032	0,07 ±0,002	9,611 ±0,288	14,328±0,43	17,700 ±0,531
3	5,343 ±0,16	1,067 ±0,032	0,059 ±0,002	4,466 ±0,134	6,657±0,2	23,600 ±0,708
4	2,24 ±0,067	1,064 ±0,032	0,09 ±0,003	13,109 ±0,393	19,542±0,586	17,600 ±0,528
5	5,391 ±0,162	1,074 ±0,032	0,063 ±0,002	4,577 ±0,137	6,824±0,205	12,500 ±0,375
6	3,098 ±0,093	1,100 ±0,033	0,084 ±0,003	9,288 ±0,279	13,846±0,415	13,500 ±0,405
7	3,510 ±0,105	1,102 ±0,033	0,070 ±0,002	7,522 ±0,226	11,213±0,336	14,900 ±0,447
8	4,539 ±0,136	1,134 ±0,034	0,066 ±0,002	5,704 ±0,171	8,503±0,255	11,300 ±0,339

Источник: составлено автором

Данные о фармацевтико-технологических свойствах модельных составов анализировали с помощью полнофакторной модели дисперсионного анализа.

Изучали следующие факторы технологического процесса, влияющие на технологические характеристики растворов для струйной печати: тип модификатора вязкости, соотношение модификатора вязкости и воды, наличие сорастворителя. При анализе средних значений показателей числа Онезорге для каждого уровня фактора, наиболее существенное влияние оказывало количественное соотношение модификатора вязкости и воды, а также вид модификатора вязкости. Для конечного подбора состава с применением функции обобщенной желательности Харрингтона использовали показатели, характеризующие модельные составы растворов для печати и рассчитывали для них частные желательности: растворимость, числа Z для составов для термоструйной печатающей головки Canon и

пьезоэлектрической печатающей головки Epson F180030. По шкале желательности определяли состав со значением обобщённой желательности (D) максимально близким к 1. Опираясь на полученные результаты, отобран наиболее подходящий состав раствора для печати, который находился в оптимальном диапазоне печати для двух типов печатающих систем по реологическим характеристикам и имел наиболее высокое содержание АФС (в г): ЭМГПС 23,0, вспомогательные вещества: пропиленгликоль 30,0; Твин 80 1,0; вода очищенная до 100,0.

Для получения пленок, диспергируемых в полости рта (ПДПР) помимо разработки растворов для фармацевтической печати, самостоятельно разрабатывали процесс получения пленок и использовали готовые коммерческие подложки для печати, которые удовлетворяли всем фармацевтико-технологическим требованиям и условиям производственного процесса.

При разработке модельных составов подложек применяли гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ К100LV; ГПМЦ 3НМ; ГПМЦ 6НМ; ГПМЦ 15НМ низкой вязкости от 3 до 100 сПаз) в комбинации с пластификаторами (глицерин и пропиленгликоль). Последние обеспечивали эластичность пленок, удержание некоторого количества воды, небольшое уменьшение времени распадаемости и улучшение высвобождения АФС, а также возможность получения однородных пленок для печати (Таблица 4).

Таблица 4 – Составы модельных смесей для получения подложек для плёнок, диспергируемых в полости рта методом струйной печати, %

№	Гидроксипропилметилцеллюлоза *	Пропиленгликоль	Глицерин
1	1	1	-
2	1	2	-
3	1	-	1
4	1	-	2
5	2	1	-
6	2	2	-
7	2	-	1
8	2	-	2

* – ГПМЦ К100LV; ГПМЦ 3 НМ; ГПМЦ 6 НМ; ГПМЦ15НМ.

Источник: составлено автором

При разработке технологии подложек остановились на способе выливания гелеобразной массы и последующего высушивания при 40 °С до достижения уплотненной пленки. Кроме того, использовали и коммерческие отечественные подложки (рисовая бумага Sen Soy Premium, крахмальная бумага DecoLand, 0,35 мм и 0,6 мм) и сахарную бумагу Modecor FREE TOP, Германия, разрешенные для пищевого применения. По шкале желательности определяли образец со значением обобщённой желательности (D) максимально близким к 1. Сделан вывод о наибольшем соответствии

выбранным критериям для печати растворов с ЭМГПС (D=0,683) крахмальной бумаги DecoLand, 0,6 мм.

При разработке технологии струйной печати ПДПР подбирали наиболее подходящее программное обеспечение (ПО) с целью осуществления оптимизации процесса и режимов изменения дозы. Исследовали влияние разрешения печати, количества пикселей на $см^2$ в рисунках, интенсивности цвета и площади рисунка при использовании ПО для печати: Microsoft Word, Adobe Photoshop, Corel Drow, Print Conductor, Adobe Acrobat DC. Применяли оптическую микроскопию для изучения возможностей печати с различным ПО и режимами печати при использовании растворов с красителем для подсчета количества точек на $см^2$ и сравнением полученных данных с количественным определением АФС. На Рисунке 2 показан внешний вид листа бумаги с распечатанными образцами при использовании различных режимов печати и ПО и результаты оптической микроскопии.

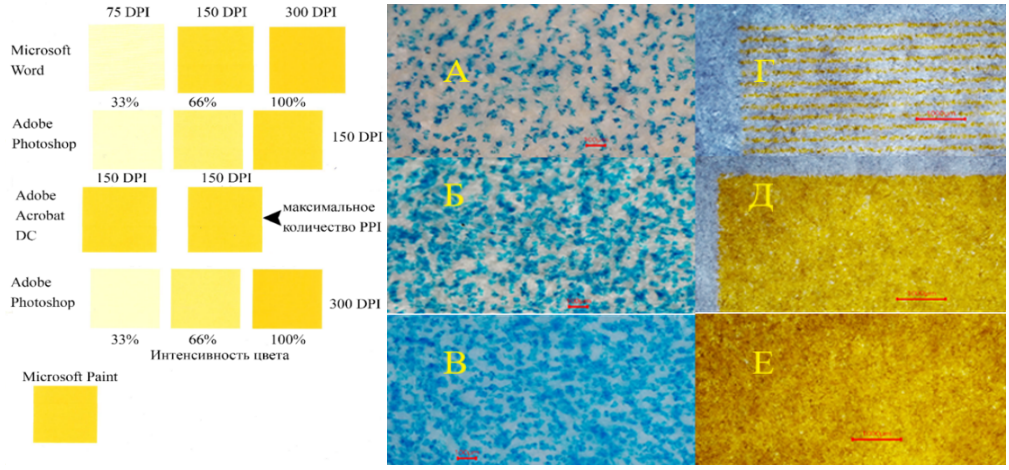


Рисунок 2 – Внешний вид листа при различных режимах печати и ПО (слева). Оптическая микроскопия (200х) образца при режимах печати (справа). Термоструйная: А. 75 DPI; Б. 150 DPI; В. 300 DPI; (70х). Пьезоэлектрическая: Г. 75 DPI; Д. 150 DPI; Е. 300 DPI

Источник: составлено автором

На стадии подготовки сырья АФС просеивали через сито № 23 с размером отверстий 0,315 мм, собирали в контейнер и отвешивали с учетом влажности. В емкость с дозированным количеством пропиленгликоля, твина 80 и водой очищенной помещали порошок ЭМГПС и с помощью верхнеприводной мешалки перемешивали до полного растворения АФС. Раствор ЭМГПС фильтровали, помещали в резервуар принтера и производили печать на крахмальной бумаге DecoLand, 0,6 мм, применяя предварительно созданный файл с настроенными параметрами подобранных условий к определенным размером объекта. После проведения циклов печати проводили сушку в условиях конвекции при 45°С в сушильном шкафу Binder FD 115 (Германия) в течение 30 минут. Нарезали пленки с помощью

дискового (роликового) резака для бумаги KW-Trio 13018 (Pao Shen Enterprises Co., Ltd, Тайвань), исходя из заданного ранее размера.

Результатом явилась разработка состава (в г) «Мексикор, пленки, диспергируемые в полости рта, 125 мг»: ЭМГПС 0,125; пропиленгликоль 0,159; Твин-80 0,005; крахмальная бумага 0,550. Средняя масса пленки 0,839 г. Процесс получения ПДПР представлен на Рисунке 3.

Рисунок 3 – Технологическая схема производства «Мексикор, пленки, диспергируемые в полости рта, 125 мг»

Источник: составлено автором

На способ получения фармацевтической композиции подана заявка на патент.

«Мексикор, пленки, диспергируемые в полости рта, 125 мг», обладающие свойствами персонификации в перспективе предполагают аптечное изготовление ЛП из предварительно приготовленных растворов или концентратов.

По результатам исследования разработан лабораторный регламент на производство ПДПР ЭМГПС и отчёт о фармацевтической разработке. ПДПР

ЭМГПС, наработанные в соответствии с предложенной технологией, оценивали на соответствие требованиям проекта нормативного документа (НД) в испытательном центре. Все серии полученных пленок полностью соответствовали требованиям проекта НД.

Глава 4. Разработка состава и технологии лекарственных форм Мексикор для применения в полости рта

Одними из перспективных лекарственных форм для применения в полости рта являются резинки жевательные лекарственные (РЖЛ) и жевательные таблетки (ЖТ), которые находятся продолжительное время в полости рта, и могут обеспечивать постепенное всасывание в системный кровоток ЛС.

В соответствии с полученными данными показатели низкой сыпучести и прессуемости ЭМГПС корректировали добавкой дополнительного количества наполнителей и связующих компонентов. Введение Health in Gum® (доступен в трех разновидностях: HiG PWD-01, HiG PWD-03 и HiG PWD-04, Cafosa Gum SAU®) в форме сыпучих материалов позволило применить наиболее технологически предпочтительный способ приготовления РЖЛ – метод прямого прессования (Таблица 5).

Таблица 5 – Модельные составы РЖЛ ЭМПГС, полученные методом прямого прессования, мг

№	Health in Gum	Декстроза моногидрат	Маннит (Parteck M 100)	Сорбит (Neosorb)	Изомальт	*Lubri-tab	Магния стеарат
1	750	115	-	-	-	10	-
2	750	115	-	-	-	10	-
3	500	370	-	-	-	-	5
4	500	370	-	-	-	-	5
5	750	-	120	-	-	5	-
6	750	-	120	-	-	5	-
7	500	-	365	-	-	-	10
8	500	-	365	-	-	-	10
9	750	-	-	115	-	-	10
10	750	-	-	115	-	-	10
11	500	-	-	370	-	5	-
12	500	-	-	370	-	5	-
13	750	-	-	-	120	-	5
14	750	-	-	-	120	-	5
15	500	-	-	-	365	10	-
16	500	-	-	-	365	10	-

Источник: составлено автором **- Гидрогенизированное хлопковое масло*

Модельные смеси РЖЛ ЭМГПС подготавливали по следующей технологии: АФС перемешивали с наполнителем, добавляли основу для резинки жевательной лекарственной Health in Gum®, перемешивали, после чего вносили в смесь ВВ, способствующие скольжению, в количестве, определенном в соответствии с планом эксперимента, и проводили

опудривание. Для всех составов использовали усилие прессования, составляющее 5 кН.

Применение метода Тагучи с ортогональным факторным планом, дисперсионного анализа факторов и построение регрессионной функции позволило получить понимание влияния каждого фактора на критические показатели качества (КПК) для выявления наиболее оптимального состава (в г) «Мексикор, резинка жевательная лекарственная, 125 мг»: ЭМГПС 0,125; вспомогательные вещества: Health in Gum 0,750; Neosorb 0,115; магния стеарат 0,010; общая масса 1,000. Для разработанного состава требуется стандартное фармацевтическое производственное оборудование для таблетирования. Образцы находятся на стадии исследования стабильности.

Следующим подэтапом работы являлась разработка жевательных таблеток (ЖТ), для чего использовали наполнители, характеризующиеся высокой растворимостью, обеспечивающие прочность и приемлемые для разжевывания текстурные и органолептические характеристики: Ludipress®, Emdex®, маннит (Parteck® M 100), сорбитол (Neosorb®), лактоза для прямого прессования (Lactopress®), изомальт, Kollidon® VA 64, Кросповидон, кремния диоксид коллоидный (Aerosil® 200), магния стеарат, натрия сахаринат.

Проводили оценку полученных таблеточных смесей по показателям сыпучесть, насыпная плотность до и после уплотнения, рассчитывали коэффициенты Хауснера и Карра. Для разработки состава жевательных таблеток ЭМГПС использовали двухфакторный дисперсионный анализ с полным факторным планом и единичным повторением эксперимента, с рассмотрением только влияния факторов без учета их взаимодействий. Для оптимизации состава рассчитывали уравнения регрессии и с помощью функции обобщенной желательности выявлен наиболее оптимальный вид наполнителя для прямого прессования и количество кремния диоксида коллоидного способствующего скольжению. Разработан состав (в г) «Мексикор, таблетки жевательные, 125 мг»: ЭМГПС 0,125, вспомогательные вещества: GalenIQ™ 721 (Изомальт) 0,397; Kollidon® VA 64 0,021; Кросповидон 0,021; Aerosil® 200 0,030; магния стеарат 0,006; общая масса 0,600 г. По результатам исследования разработаны лабораторные регламенты на производство «Мексикор, резинка жевательная лекарственная, 125 мг» и «Мексикор, таблетки жевательные, 125 мг».

Глава 5. Разработка состава и технологии таблеток Мексикор с пролонгированным высвобождением

Проектное поле таблеток Мексикор с пролонгированным высвобождением представляет собой влияние независимых переменных состава и процесса на КПК, в качестве которых выступали фармацевтико-технологические характеристики таблеточных смесей и таблеток, а также желательный уровень высвобождения ЭМПГС. На первом этапе исследования подбирали подходящий тип матрицеобразующего компонента,

в качестве которого применяли Kollidon SR; КПН; КМЦ; ГПМЦ 4000; ГПМЦ 100 LV; Carbopol® 71G; Eudragit® RS. Модельные составы оценивали по степени удовлетворения требованиям основным реологическим характеристикам таблеточной массы, таким как сыпучесть, коэффициент Хауснера, коэффициент Карра для воспроизводимости состава. В процессе первичного отбора вспомогательных матрицеобразующих веществ сделан вывод о предпочтительном использовании Kollidon SR, который оказывал наибольший пролонгирующий эффект. Для улучшения фармацевтико-технологических свойств сыпучести и уменьшения адгезии к пуансонам выбор сделан в пользу сочетанного применения лактозы моногидрата и кремния диоксида коллоидного.

По разработанному плану экспериментальных работ получены 21 модельных составов таблеток, которые оценивали с применением дизайна Бокса-Бенкена и метода поверхностного отклика. Критериями оценки служили такие фармацевтико-технологические показатели, как прочность таблеток на раздавливание, истираемость и высвобождение за 8, 12 и 20 часов. Далее осуществляли оптимизацию процесса прессования и изучение поведения многокомпонентного состава матрицеобразующего компонента, ЭМГПС при приложении различных усилий прессования, с использованием математических моделей Хеккеля и Кавакита. Усилие прессования предварительно подбирали для обеспечения характеристик, при которых возможно дальнейшее покрытие таблеток плёночной оболочкой.

На основе полученных данных построены графики зависимости натурального логарифма пористости *ln(1/ε)* и прочности от давления прессования (Рисунок 4).

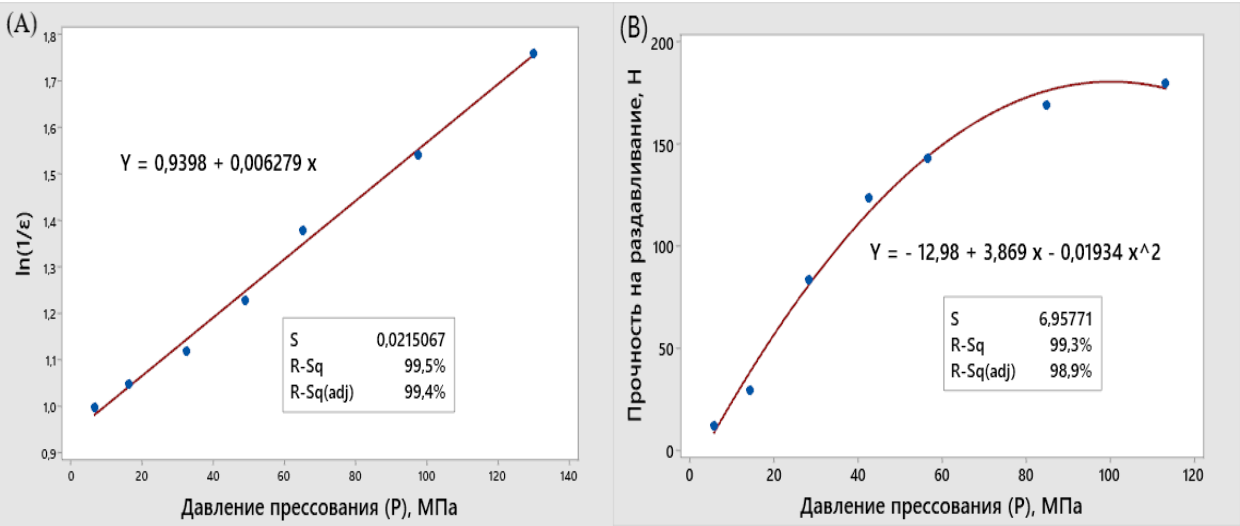


Рисунок 4 – А. Регрессионная кривая зависимости натурального логарифма пористости таблеток от давления прессования.
В. Зависимость прочности на раздавливание от давления прессования
Источник: составлено автором

Для нанесения пленочного покрытия разработан технологический режим, основанный на рекомендациях производителя пленочных покрытий

(Таблица 6). При нанесении покрытия Opadry® II 85F48105 рассчитывали процентное содержание суспензии для нанесения покрытия, которое подбирали, исходя из необходимой укрывистости, свойств таблеток-ядер, используемого оборудования и форсунок.

Таблица 6 – Технологические параметры нанесения пленочного покрытия Opadry® II на таблетки Мексикор с пролонгированным высвобождением

Время, мин	**Покрытие, %**	**Температура на входе, °С**	**Температура в слое, °С**	**Температура на выходе, °С**	**Расход суспензии, об/мин**	**Давление (Па)**	**Температура воздуха, °С**
5	0,42±0,02	71±5	40±2	43±1	18±1	-159±13	80±2
10	0,73±0,04	77±5	35±2	48±1	18±1	-169±8	96±2
15	1,26±0,09	81±4	54±4	52±3	13±1	-149±9	102±4
20	1,85±0,11	83±5	53±2	57±4	12±1	-154±15	102±3
30	3,15±0,16	84±3	57±1	39±1	12±1	-151±11	103±2
40	5,06±0,2	85±4	42±2	59±1	12±1	-146±9	105±1

Источник: составлено автором

Составы таблеток Мексикор с пролонгированным высвобождением в течение 8, 12 и 20 часов представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Составы таблеток Мексикор с пролонгированным высвобождением, с различным временем пролонгации, мг

№	Время пролонгации, ч	ЭМГПС	Kollidon SR	Лактоза моногидрат	Аэросил	Магния стеарат	Общая масса таблетки	Общая масса таблетки с покрытием
1	8	375,0	617,42	37,5	11,08	10	1051,0	1106,0
2	12	375,0	797,73	37,5	24,77	12	1247,0	1312,0
3	20	375,0	830,5	2,17	45,33	12	1265,0	1331,0

Источник: составлено автором

Растворение ЭМГПС из таблеток Мексикор с пролонгированным высвобождением для состава №1 через 8 ч составило 89,09±2,1%, состав №2 через 12 ч продемонстрировал 92,789±1,5%, для состава №3 за 20 часов составляло 99,868±0,68%.

Разработаны лабораторный и опытно-промышленный регламенты на производство «Мексикор, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 375 мг» методом сухого гранулирования. Проведена оценка рисков с помощью анализа рисков и расхождений технологического процесса «GAP-анализ» на технологических площадках разработчика и планируемого производителя ООО «ЭкоФармИнвест».

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1) Осуществлен анализ данных отечественных и зарубежных научных информационных источников, который показал перспективность разработки пленок ЭМГПС, диспергируемых в полости рта для персонифицированного назначения с применением технологии струйной печати, потенциал резинок жевательных лекарственных и жевательных таблеток, а также необходимость создания таблеток с пролонгированным высвобождением.

2) Изучены физико-химические и фармацевтико-технологические характеристики АФС ЭМГПС (ООО «Бион»). Методом оптической микроскопии установлена форма и размеры основных фракций частиц АФС. Установлено, что АФС имеет низкие показатели сыпучести, прессуемости, высокий уровень удельной поверхности и удовлетворительный уровень pH для применения в полости рта.

3) Разработан оптимальный по реологическим характеристикам состав растворов и предложены варианты подложки для фармацевтической печати для принтеров с термоструйными и пьезоэлектрическими головками. Пленки, диспергируемые в полости рта, обладают свойствами гибкого изменения дозы, что перспективно для персонификации терапии.

4) Разработаны составы резинок жевательных лекарственных и жевательных таблеток ЭМГПС для применения в полости рта с помощью методов математического планирования и моделирования, основанных на дисперсионном и регрессионном анализе. Для получения резинок жевательных лекарственных использовали основу Health in Gum, текстурирующие наполнители и скользящие ВВ в различных соотношениях, что позволило применить технологию прямого прессования. Для оптимизации состава жевательных таблеток ЭМГПС рассчитаны уравнения регрессии и с помощью функции обобщенной желательности выявлен наиболее оптимальный вид наполнителя для прямого прессования.

5) Разработан состав таблеток Мексикор с пролонгированным высвобождением с помощью математического плана Бокса-Бенкена (метод поверхностного отклика), с обоснованием проектного поля и применением элементов дисперсионного анализа, и разработкой регрессионных уравнений для каждой зависимой переменной. Для разработки технологии прессования использованы модели Хеккеля и Кавакита. С помощью применения математических моделей растворения (Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowel, Higuchi и др.) изучены механизмы высвобождения ЭМГПС из разработанных составов таблеток. Сделан вывод об аномальной (нефиковской) диффузии, сочетающей диффузионный механизм и эрозию, обеспечивающий заданное высвобождение ЛС в течение 8, 12 и 20 часов.

6) По результатам исследования разработаны технологические регламенты и отчёты фармацевтической разработке лекарственных форм Мексикор с модифицированным высвобождением ЛС.

Публикации по теме диссертационного исследования

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

1. Application of mixing indices in modeling processes in pharmaceutical production/ Markeev V.B., Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., **Alekseev V.K.** // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2023. – Vol. 57. № 3. – P. 430-440.
2. Modern approaches to mathematical modeling of the process of direct pressing of tablets /Markeev V.B., Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., **Alekseev V.K.** // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2024. Т. 58. № 4. С. 677-689.
3. Применение метода обобщенной желательности при разработке состава подложек для получения пленок, диспергируемых в полости рта на основе субстанции 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината. / Тишков С.В., **Алексеев В.К.**, Блынская Е.В., Суслина С.Н. // Международный научно-исследовательский журнал. 2024. –№ 8. – С. 72-23.
4. Использование трехфакторного дисперсионного анализа для разработки состава растворов для фармацевтической печати пленок, диспергируемых в полости рта, на основе субстанции 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината / Тишков С.В., **Алексеев В.К.**, Блынская Е.В., Суслина С.Н.// Российский биотерапевтический журнал. – 2025. – Т. 24. № 1. – С. 65-77.

2. Научные статьи, опубликованные в научных журналах из RSCI:

5. Особенности методов анализа, оценки и контроля рисков в фармацевтической разработке / Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., **Алексеев В.К.** // Российский биотерапевтический журнал. – 2023. – Т. 22. № 1. – С. 28-41.
6. Аспекты управления рисками для качества в фармацевтической разработке / Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., **Алексеев В.К.** // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2023. Т. 26. № 3. С. 3-10.
7. Применение двумерной печати для получения персонализированных пленок, диспергированных в полости рта на основе 2-этил-3-метилгидроксипиридина сукцината / Тишков С.В., Блынская Е.В., **Алексеев В.К.** // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2023. Т. 86. № 11S. С. 145.

3. Научные статьи, опубликованные в научных журналах из Перечня ВАК РФ (ИФ выше 0,1):

8. Исследование физико-химических и технологических свойств основы для резинок жевательных лекарственных Health in gum® / Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Буева В.В., **Алексеев В.К.** // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2021. № 1 (31). С. 41-46.

4. Научные статьи, опубликованные в научных журналах из Перечня ВАК РФ (К1, К2):

9. Разработка состава растворов для струйной печати пленок, диспергируемых в полости рта, на основе субстанции 2-этил-6-метил-

3-гидроксипиридина сукцината методом обобщенной желательности Харрингтона / Тишков С.В., Блынская Е.В., **Алексеев В.К.**, Суслина С.Н. // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2024. Т.46. №4. С.84-95.

5. Работы в иных изданиях:

10. Разработка состава и технологии резинок жевательных лекарственных 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината с применением метода тагучи / Тишков С.В., **Алексеев В.К.**, Блынская Е.В., Суслина С.Н., Марахова А.И. // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. 2025. № 1(021). С. 95-106.

11. Применение сополимера поливинилацетата и поливинилпирролидона для получения таблеток 2-этил-6метил-3-гидроксипиридина сукцината с модифицированным пролонгированным высвобождением / Тишков С.В., **Алексеев В.К.**, Блынская Е.В., Суслина С.Н., Марахова А.И. // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. 2024. № 3. С. 90-98.

12. Обзор современного состояния исследований в области создания пленок / Алексеев К.В., Блынская Е.В., Буева В.В., Тишков С.В., **Алексеев В.К.**, Еремин В.А., Топилин А.И. // Фармацевтическое дело и технология лекарств. 2022. № 5. С. 26-37.

13. Общие аспекты экструзии-сферонизации как технологии получения пеллет / В.В. Буева, Е.В. Блынская, С.В. Тишков, **Алексеев В.К.**, Алексеев К.В. //Фармацевтическое дело и технология лекарств. 2022. № 3. С. 8-21.

14. Анализ современного состояния лекарственных препаратов в лекарственной форме таблетки жевательные (краткое сообщение) / Буева В.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Тишков С.В., **Алексеев В.К.**, Иванов А.А. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. № 6. С. 115-119.

15. Копроцессные вспомогательные вещества, особенности и современный ассортимент / Алексеев К.В., Блынская Е.В., Юдина Д.В., Буева В.В., **Алексеев В.К.**, Аджиенко В.В., Тишков С.В., Иванов А.А., Минаев С.В. // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2020. №4 (30). С. 55-67.

6. Конференции:

16. Проблемы внедрения двумерной печати лекарственных препаратов для персонализированной терапии / Тишков С.В., **Алексеев В.К.** // Проблемы внедрения результатов и направления развития инновационных исследований. Сборник статей V международной научной конференции. Санкт-Петербург, 06 сентября 2024. С. 15-16.

17. Исследование растворов для печати пленок 2-этил-3-метилгидроксипиридина сукцината, диспергируемых в полости рта /Тишков С.В., **Алексеев В.К.**, Блынская Е.В., Суслина С.Н. // Научные исследования как основа современных инновационных систем. Сборник статей V международной научной конференции. Волгоград, 9 сентября 2024. С. 27-29.

18. Исследование модификации высвобождения 2-этил-3-метилгидроксипиридина сукцината при применении сополимера

поливинилацетата и поливинилпирролидона / Тишков С.В., **Алексеев В.К.**, Блынская Е.В., Суслина С.Н. // Теоретические основы и практическое применение инновационных исследований: сборник статей VII международной научной конференции (Москва, Сентябрь 2024). – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие», 2024.
19. Изучение реологических характеристик растворов для печати пленок, диспергируемых в полости рта / С.В Тишков., Д.Ф. Дрогин, Е.В. Блынская, **В.К. Алексеев** // Innovations in life sciences: Сборник материалов V международного симпозиума, Белгород, 24–26 мая 2023 года.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС	Активная фармацевтическая субстанция
ВВ	Вспомогательные вещества
ГПМЦ	Гидроксипропилметилцеллюлоза
ГФ	Государственная фармакопея
КПК	Критический показатель качества
ПО	Программное обеспечение
ЛП	Лекарственный препарат
ЛС	Лекарственное средство
ЛФ	Лекарственная форма
НД	Нормативная документация
ПДПР	Пленки, диспергируемые в полости рта
РЖЛ	Резинка жевательная лекарственная
ЖТ	Жевательная таблетка
ПЭГ	Полиэтиленгликоль
КПН	Композиционный полимерный носитель
КМЦ	Карбоксиметилцеллюлоза
ЭМПГС	2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат
Ф ЕАЭС	Фармакопея Евразийского экономического союза
QbD	Quality by Design – качество путем разработки
ICH	International Council on Harmonisation - Международный совет по гармонизации

АЛЕКСЕЕВ ВИКТОР КОНСТАНТИНОВИЧ
(РФ)

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МЕКСИКОР С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Предложен новый подход к разработке лекарственных форм для индивидуального дозирования методом струйной печати. Обоснован состав растворов для фармацевтической печати для получения пленок, диспергируемых в полости рта. Охарактеризованы основные параметры подложек для печати, отвечающие за механические характеристики, распадаемость и высвобождение. Разработаны оптимальные условия и предложено программное обеспечение для оптимизации параметров режимов печати. Структурированы принципы разработки резинок жевательных, жевательных таблеток и исследованы технологические показатели полученных лекарственных форм. Разработан состав, технология таблеток Мексикор с пролонгированным высвобождением и с заданной кинетикой высвобождения АФС.

ALEKSEEV VIKTOR KONSTANTINOVICH
(Russian Federation)

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF MODIFIED-RELEASE DOSAGE FORMS OF MEXICOR

A new approach to the development of dosage forms for individual dosing by the inkjet printing method is proposed. The composition of solutions for pharmaceutical printing for the production of films dispersed in the oral cavity is substantiated. The main parameters of printing substrates responsible for mechanical characteristics, disintegration and release are characterized. Optimal conditions have been developed and software for optimizing the parameters of printing modes has been proposed. The principles of the development of chewing gums and chewable tablets are structured and the technological parameters of the obtained dosage forms are investigated. The composition and technology of Mexicor tablets with prolonged release and with a given kinetics of release of APIS have been developed.