

На правах рукописи



КОЦУР

Юлия Михайловна

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СИСТЕМ ДОСТАВКИ С
МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ НА ОСНОВЕ
4,4'-(ПРОПАНОДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Санкт-Петербург
2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Флисюк Елена Владимировна

доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Алексеев Константин Викторович

доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм

Мустафин Руслан Ибрагимович

кандидат фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института фармации

Ведущая организация:

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

Защита состоится «20» сентября 2022 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.063.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197227, г. Санкт-Петербург, пр. Испытателей, д.14) и на сайте организации (<https://sites.google.com/a/pharminnotech.com/dissosvet>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,
кандидат фармацевтических наук, доцент

Орлов А.С.

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день фармацевтическая отрасль является одним из драйверов развития современного здравоохранения и экономики. Основной целью развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года является обеспечение национальной лекарственной безопасности и лекарственной доступности во всех сегментах, а также обеспечение передового уровня научно-технического развития фармации (стратегия развития фармацевтической промышленности российской федерации на период до 2030 года).

В развитых странах наиболее распространенным хроническим заболеванием печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ему подвержено 25-30% населения по всему миру. Распространенность НАЖБП в мире значительно увеличилось за последние десятилетия в связи со снижением физической активности и тенденцией к увеличению потребления высококалорийной пищи.

Данное заболевание часто сопровождается метаболическим синдромом (МС), ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Кроме того, данное заболевание повышает риск возникновения хронического поражения почек, заболеваний миокарда и сердечно-сосудистой системы. Современное понятие НАЖБП охватывает спектр поражений печени, включающий в себя три ее основные формы: жировой гепатоз (ЖГ), неалкогольный (метаболический) стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени.

Лекарственная терапия при НАЖБП зачастую ограничивается назначением препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, антиоксидантов и гепатопротекторных средств. При этом, эффективность многих из них в лечении нарушений жирового обмена в печени не доказана.

В связи с этим, актуальным является поиск и разработка эффективных средств для терапии НАЖБП и других метаболических нарушений печени.

Малоновая кислота и ее производные обладают определенным сходством с сукцином, благодаря чему могут конкурентно препятствовать избыточному сукцинированию регуляторных белков, наблюдающемуся при широком спектре метаболических заболеваний, в том числе при НАЖБП. Таким образом, производные малоновой кислоты представляют интерес как средство медикаментозной терапии при НАЖБП.

В Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете (СПХФУ) была впервые синтезирована активная фармацевтическая субстанция 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия (малобен) (Патент РФ №000262729), представляющая собой производное малоновой кислоты и обладающая антистеатозным действием. По данным доклинических исследований 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия приводит к снижению накопления жира у мышей, что является прогностически благоприятным фактором с точки зрения развития метаболического синдрома.

При курсовом приеме разовая доза препарата составляет 60 мг, суточная -180 мг. Период полувыведения субстанции из организма составляет 4 часа, для достижения максимального терапевтического эффекта необходим многократный прием препарата в течение дня на протяжении 1-3 месяцев. Частота приема препарата снижает комплаентность пациентов, а также может провоцировать проявление концентрационно зависимых побочных эффектов.

В связи с этим, актуальной задачей является разработка состава и технологии лекарственной формы (ЛФ) с модифицированным действием на основе данной субстанции с применением современных технологических приемов и методов математического моделирования.

Степень разработанности темы

4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия является новой АФС, синтезированной впервые на кафедре органической химии СПХФУ. В настоящий момент в мире не

зарегистрирован лекарственный препарат на основе данной субстанции, следовательно, разрабатываемый препарат является оригинальным.

При разработке ЛФ на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия был применен новый метод математического моделирования Sediment Delivery Model (SeDeM), известный в мире, но не получивший широкого распространения в России. Данный метод позволяет определять пригодность порошкообразных материалов для осуществления технологии прямого прессования при получении таблеток, а также подбирать и рассчитывать количество вспомогательных веществ на основании изучения свойств компонентов с целью получения таблеточных масс с оптимальными свойствами для прямого прессования.

Цель исследования

Целью настоящего исследования являлась разработка состава и технологии систем доставки с модифицированным высвобождением на основе оригинальной субстанции 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия.

Задачи исследования:

1. Изучить физико-химические и технологические свойства субстанции 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия;
2. Подобрать вспомогательные вещества для осуществления технологии прямого прессования и обосновать их выбор экспериментальными данными с использованием метода математического моделирования SeDeM, определить пригодность данного метода для разработки составов таблеток с 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия;
3. Разработать состав и технологию получения матричных таблеток пролонгированного действия с изучением возможности применения методов прямого прессования и влажного гранулирования, обосновать выбор вспомогательных веществ при помощи методов математического моделирования;
4. Изучить характеристики полученных таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, оценить профили высвобождения субстанции из матричных таблеток пролонгированного действия;
5. Определить биофармацевтические характеристики субстанции и оптимальные параметры теста «Растворение» с целью оценки качества матричных таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия и провести валидацию методики количественной оценки субстанции;
6. Разработать оптимальную технологию нанесения кишечнорастворимого покрытия на таблетки-ядра, изучить кинетику высвобождения действующего вещества из таблеток;
7. Изучить возможность применения наночастиц пористого кремния для создания систем доставки с пролонгированным высвобождением 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия;
8. Разработать технологические схемы получения препарата на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия.

Научная новизна

Впервые изучены физико-химические и технологические свойства субстанции 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия. Установлено, что субстанция обладает неудовлетворительной сыпучестью и прессуемостью, содержит более 50% фракции с размером частиц менее 355 мкм.

Впервые применен новый метод SeDeM для разработки состава матричных таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, получаемых путем прямого прессования. При помощи данного метода были изучены свойства субстанции и используемых для разработки состава полимеров, обоснован выбор вспомогательных веществ и определено их необходимое количество.

Разработан состав и технология матричных таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Впервые для субстанции 4,4'-(пропандиамидо) дibenзоата натрия проведено определения биофармацевтических свойств с целью подбора оптимальных условий проведения теста «Растворение», в результате определения свойств было установлено, что субстанция обладает высокой растворимостью в средах с рН выше 6,03.

Впервые для субстанции 4,4'-(пропандиамидо) дibenзоата натрия изучены перспективы применения наночастиц пористого кремния por-Si в качестве наноносителя для систем доставки. Впервые изучена степень загрузки данного вещества в наночастицы по сорбции из насыщенного раствора и материальному балансу.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведения исследования разработан оптимальный состав и технология матричных таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Разработан состав и технология получения таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Разработаны технологические схемы производства ЛФ, содержащей оригинальную субстанцию 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Определено влияние матрицеобразующих полимеров, входящих в состав таблеток, на технологические свойства таблеточных масс, гранулятов и готовых таблеток. Установлено, что высокое содержание ГПМЦ в составах для прямого прессования приводит к ухудшению сыпучести таблеточной смеси. Увеличение содержания матрицеобразующего полимера в составах для влажного гранулирования во всех случаях приводит к ухудшению сыпучести полученного гранулята.

Изучена возможность применения нового метода математического моделирования SeDeM для разработки составов таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Данный метод позволил изучить свойства полимеров, обосновать их выбор и определить необходимое количество для получения таблеток.

Изучены возможности применения наночастиц пористого кремния por-Si для создания систем доставки с пролонгированным высвобождением 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Впервые разработаны методики количественного определения степени загрузки 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в наночастицы. Изучена кинетика высвобождения АФИ из наноконтейнера, установлено, что частицы обеспечивают пролонгированное высвобождение субстанции.

Результаты исследования включены в лекционные материалы и практические занятия ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России дисциплины «Современные технологии лекарственных форм» в рамках программы высшего образования – программы ординатуры по направлению подготовки 33.08.01 «Фармацевтическая технология» очной формы обучения (акт внедрения от 15.02.2022 г.). Результаты проведенного исследования, а именно «методика определения биофармацевтической растворимости», использованы в научно-исследовательской деятельности кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 15.02.2022 г.).

Показана адекватность разработанной технологии на производстве (акт о внедрении от 10.10.2021 г. АО «Фармапроект», акт о внедрении от 07.02.2022 г. ООО «Интертехпроект»).

Методология и методы исследования

В исследовании были применены физико-химические, технологические, биофармацевтические и аналитические методы, описанные в Государственной Фармакопее РФ и Европейской фармакопее.

В работе использованы методы математического моделирования и планирования, а также методы статистической обработки данных при помощи пакета Microsoft Office Excel 2010.

Исследования проведены с использованием современного технологического и аналитического оборудования, прошедшего аттестацию. Средства измерения, примененные в работе, имеют свидетельства о поверке.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность и обоснованность результатов исследования подтверждена воспроизводимостью данных, использованием современных методов анализа, методов статистической обработки результатов, применением поверенного и аттестованного аналитического оборудования и средств измерений.

Основные результаты работы были представлены на IX международном партнеринг-форуме «Life sciences invest. Partnering Russia», 7-8 ноября 2019 г., г. Санкт-Петербург; VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, 2019); II международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (Москва, 2019); IX, X, XI Всероссийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (2019, 2020, 2021 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Исследование физико-химических и технологических свойств субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.
2. Применение метода SeDeM для разработки состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.
3. Изучение влияния вспомогательных веществ на характеристики гранулятов и таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, полученных путем влажного гранулирования.
4. Определение биофармацевтических характеристик субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия для обоснования условий проведения теста «Растворение».
5. Изучение кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из матричных таблеток пролонгированного действия.
6. Технология нанесения кишечнорастворимого покрытия на таблетки 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия и изучения кинетики высвобождения действующего вещества.
7. Изучение возможности применения наночастиц пористого кремния в качестве наноконтейнера для создания систем доставки пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Научно-квалификационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России по направлению «Разработка технологий производства, методов анализа, стандартизации и фармакологической оценки лекарственных растений, новых или модифицированных фармацевтических субстанций и препаратов» (№ государственной регистрации 0120125028).

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов

Все представленные в работе этапы исследования по проведению экспериментов, сбору, анализу и обработке полученных в ходе экспериментов данных, оформлению научно-квалификационной работы были проведены автором лично. Автором внесен непосредственный вклад в формулирование и интерпретацию основных научных

результатов. Степень личного участия автора в выполнении совместных работ составляет не менее 90%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам:

2. Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств.

3. Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств, их дизайн и изучение фармацевтических факторов, влияющих на биодоступность. Разработка и валидация бионалитических методик. Исследование стабильности лекарственных средств.

4. Организация фармацевтической разработки. Трансфер (перенос) фармацевтических технологий и аналитических методик из научных лабораторий в промышленное производство.

5. Изучение несовместимости лекарственных средств и разработка методов их устранения. Совершенствование технологии малосерийного получения лекарственных средств.

Публикации материалов исследования

По теме диссертационной работы опубликовано 15 научных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 8 взаимосвязанных глав, заключения, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 280 страницах машинописного текста и приложений. Содержит 70 рисунков, 64 таблицы. Библиографический список включает 235 источников, из них 177 иностранные.

Основное содержание работы

Во введении изложены актуальность работы, цели и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, степень достоверности и апробация основных результатов исследования, положения, выносимые на защиту, связь задач исследовательской работы с проблемным планом фармацевтических наук, соответствие работы паспорту научной специальности, обозначен личный вклад автора в проведенную исследовательскую работу и получение научных результатов.

Глава 1. Обзор литературы

В обзоре литературы подробно описаны существующие в настоящее время системы доставки ЛС, особое внимание уделено системам с модифицированным высвобождением, пролонгированным высвобождением и системам адресной доставки. В обзоре литературы представлены основные подходы к созданию систем доставки с модифицированного действия, рассмотрены математические модели кинетики высвобождения. Описан новый метод математического моделирования, применяемый при разработке таблеток, получаемых путем прямого прессования. Рассмотрены основные принципы терапии при НАЖБП, а также фармакологические эффекты 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия.

Глава 2. Материалы и методы исследования

Объекты исследования.

В ходе исследования была осуществлена разработка ЛФ в виде таблеток с пролонгированным высвобождением, а также таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. В качестве объекта исследования была использована синтезированная на кафедре органической химии СПХФУ субстанция 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия. Разработка проводилась с использованием вспомогательных веществ,

разрешенных к медицинскому применению, соответствующих требованиям Государственной Фармакопеи РФ XIV и Европейской фармакопеи 10 изд.

Методы исследования.

В соответствии с требованиями ГФ РФ XIV и Европейской фармакопеи были изучены характеристики субстанции. Размер и форма частиц были определены при помощи люминесцентного микроскопа ЛОМО МикМед-6, гигроскопичность субстанции определена при помощи климатической камеры Memmert HPP 110, содержание воды по методу К. Фишера было установлено с использованием автоматического титратора Mettler Toledo T70. Технологические свойства субстанции: насыпная плотность, сыпучесть, прессируемость, угол естественного откоса, фракционный состав, температура плавления, были изучены с использованием современного оборудования: тестера насыпной плотности Erweka SVN 221, тестера сыпучести Erweka GT D-63159, вибропросеивателя CISA RP 200N, прибора для определения точки плавления Buchi M565, гидравлического таблеточного пресса.

Снятие ИК-спектров субстанции проведено на приборе, ИК-Фурье спектрометре ФСМ 1201. Спектры обработаны в программе Fspec 4.2.0.14.

Контроль полученных таблеток проведен по показателям качества: однородность массы, прочность на раздавливание, истираемость и растворение. Для этого было применено оборудование: аналитические весы Sartorius CE224-C, Тестер прочности таблеток на раздавливание Erweka TBH125TDP, тестера истираемости таблеток Erweka TAR 220, тестера растворения Erweka DT 626, а также спектрофотометра СФ-2000.

Оборудование.

При получении таблеток было использовано различное современное оборудование. Для смешения компонентов и получения таблеточных смесей была использована многофункциональная лабораторная установка Unique Machinery DGN-II. При осуществлении технологии влажного гранулирования был применен миксер-гранулятор SMG 3-6-1. Калибровку гранулята осуществляли на коническом калибратора ZLJ-125.

Модельные таблетки для исследования получали при помощи однопуансонного таблеточного пресса Erweka EP-1. Для нанесения пленочной оболочки использовали лабораторную установку для нанесения покрытий BGB-1 Chongqing Jingong Pharmaceutical Machinery Co. LTD.

Глава 3. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

Субстанция 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия является производным малоновой кислоты и обладает антистеатозным, антиоксидантным и гепатопротекторным действием (рис.1).

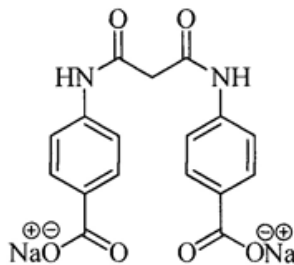


Рисунок 1 – Структурная формула 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

Субстанция представляет собой белый или почти белый порошок с характерным запахом, легко растворимый в воде и практически нерастворимый в органических растворителях: метилхлориде, ацетонитриле, этилацетате, хлороформе, а также мало растворимый в спирте.

Микроскопия частиц субстанции показала, что размер частиц находится в интервале от 6,78 до 52,81. Кроме того, частицы имели неопределённую геометрическую

форму и неоднородную поверхность, что приводит к образованию более крупных агломератов и предопределяет некоторые технологические характеристики субстанции (рис.2).

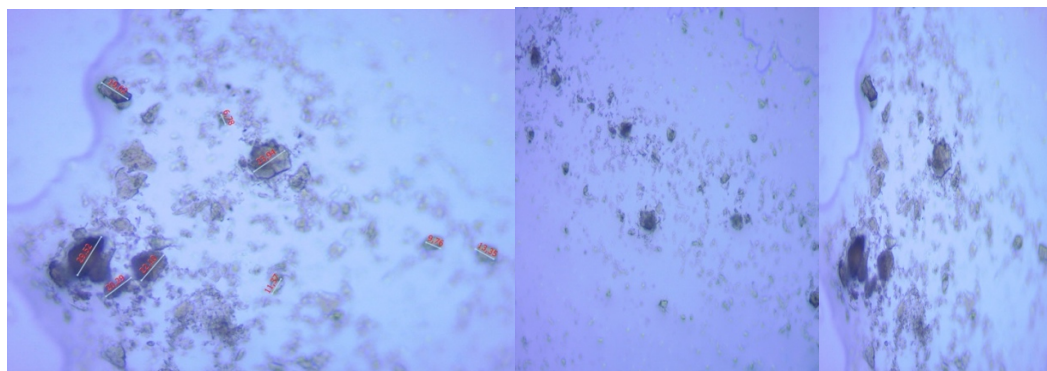


Рисунок 2 – Оптическая микроскопия субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

В результате изучения технологических свойств установлено, что 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия обладает неудовлетворительной сыпучестью и прессуемостью. Во фракционном составе преобладают частицы размером менее 355 мкм. Субстанция не гигроскопична и термостабильна.

На основании полученных данных было принято решение изучить возможность применения технологии прямого прессования и технологии влажного гранулирования для получения таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Глава 4. Разработка состава и технологии таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия методом прямого прессования

При разработке состава проведено изучение свойств при помощи метода SeDeM как для АФИ, так и для матрицеобразующих полимеров, использованных в технологии прямого прессования (таблица 1). Данный метод позволяет выявить неудовлетворительные свойства материалов, а также подобрать и рассчитать количество необходимых ВВ для нивелирования таких свойств с целью осуществления технологии.

Таблица 1 – Результаты изучения свойств АФИ и ВВ при помощи метода SeDeM

Параметр	Methocel K4M	Kollidon SR	Kollocoat IR	Kollocoat MAE 100P	Eudragit L100-55	Protanal PH 6160
Насыпная плотность, г/мл	1,11	2,53	3,20	3,50	3,40	5,60
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	2,01	3,43	3,80	4,40	3,90	7,70
Внутренняя пористость	3,36	8,64	0,42	0,58	0,33	1,25
Индекс Карра, %	8,96	5,25	3,20	4,00	2,33	5,33
Прессуемость, Н	6,80	6,91	5,10	5,45	4,55	5,60
Число Хауснера	3,97	5,48	9,05	8,75	9,35	8,20
Угол естественного откоса, °	0,60	6,04	6,00	6,00	5,60	5,80
Сыпучесть, сек/100 г	1,75	5,25	6,07	8,96	7,60	10,00
Потеря в массе при высушивании, %	8,60	3,19	6,12	6,56	6,05	0,36
Гигроскопичность, %	9,98	2,85	4,90	5,17	4,99	2,50
Количество частиц размером менее 50 мкм, %	5,40	8,40	8,06	8,36	8,27	8,48
Гомогенность	5,50	5,50	5,00	5,00	10	7,50
IP	0,50	0,66	0,58	0,66	0,50	0,75
IPP	4,48	5,28	5,07	5,56	5,53	5,77

Анализ при помощи метода SeDeM показал, что субстанция 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия непригодна для прямого прессования и необходимо введение ВВ, позволяющих скорректировать неудовлетворительные свойства: сыпучесть и прессуемость. При анализе полученных данных установлено, что ГПМЦ Methocel K4M обладает достаточной прессуемостью, однако не обладает достаточной сыпучестью.

Другие исследуемые полимеры обладают достаточной сыпучестью и прессуемостью для осуществления технологии прямого прессования.

При помощи метода SeDeM были рассчитаны количества матрицеобразующих полимеров и наполнителя для составов таблеток (таблица 2). Для сравнения свойств и оценки целесообразности применения SeDeM были получены составы с содержанием матрицеобразующего компонента отличным от рассчитанного (таблица 3).

Таблица 2 - Составы модельных смесей, рассчитанных при помощи метода SeDeM

Компонент, %	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6
4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Methocel K4M	27,78					
SuperTab 30GR	21,22	13,00	24,00	1,78	2,90	1,00
Kollidon SR		36,00				
Kollicoat IR			25,00			
Kollicoat MAE 100P				47,22		
Eudragit L100-55					46,10	
Protanal PH6160						48,00
Стеарат магния	1,00	1,00	1,00	1,00	1,0	1,0
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 3 – Составы модельных смесей

Компонент, %	Состав 7	Состав 8	Состав 9	Состав 10	Состав 11	Состав 12	Состав 13	Состав 14	Состав 15	Состав 16	Состав 17	Состав 18
4,4'-(пропандиамидо)-дibenзоат натрия	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Methocel K4M	15,00	35,00										
SuperTab 30GR	34,00	14,00	34,00	14,00	34,00	14,00	34,00	14,00	34,00	14,00	34,00	14,00
Kollidon SR			15,00	35,00								
Kollicoat MAE 100P					15,00	35,00						
Kollicoat IR							15,00	35,00				
Eudragit L100-55									15,00	35,00		
Protanal PH6160											15,00	35,00
Стеарат магния	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,0	1,00	1,0	1,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблеточные смеси контролировали по показателям: насыпная плотность, насыпная плотность после уплотнения, индекс Карра, прессуемость, число Хауснера, сыпучесть. При определении сыпучести установлена верхняя граница значений: 12 сек/100г, т.к. при сыпучести выше наблюдается неоднородная загрузка матрицы пресс-инструмента и, как следствие, нарушение однородности массы готовых таблеток.

Таблеточные смеси, рассчитанные при помощи метода SeDeM обладали удовлетворительными технологическими свойствами и позволяли осуществить

технологии прямого прессования. Однако, среди представленных составов худшими свойствами обладал состав, содержащий Protanal PH6160.

Лактоза торгового наименования SuperTab 30 GR дополнительно введенная в состав, содержащий Methocel K4M, позволила нивелировать неудовлетворительную сыпучесть как 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, так и ГПМЦ.

Аналогично изучали свойства таблеточных масс с содержанием матрицеобразующего компонента отличным от рассчитанного.

Анализ данных показал, что уменьшение количества полимера, рассчитанного по показателям сыпучести, негативно сказывается на сыпучести таблеточной смеси в целом.

Для таблеточной смеси, содержащей ГПМЦ, где количество полимера рассчитывалось по показателям прессуемости, увеличение количества полимера, наоборот, приводило к ухудшению сыпучести таблеточной смеси и незначительному увеличению прессуемости.

Из таблеточных смесей с удовлетворительными технологическими свойствами получали таблетки для дальнейшего выбора матрицеобразующего полимера и его количества. Тип и количество введенного полимера определяет кинетику высвобождения АФИ из таблетки.

Таблетирование осуществляли на однопуансонном таблеточном прессе Erweka E1. Полученные смеси прессовали в таблетки 360 мг диаметром 10 мм. Усилие прессования контролировали по датчику от 0,2 до 0,5 кН.

Полученные таблетки обладали удовлетворительными характеристиками, а именно: соответствовали описанию и обладали удовлетворительным внешним видом, соответствовали фармакопейным требованиям (ГФ РФ XIV изд.) прочности на раздавливание, истираемости и однородности массы.

Оптимальной моделью кинетики высвобождения для таблеток пролонгированного действия является кинетика нулевого порядка. Исходя из этого были установлены следующие требования: через 2 часа должно высвободиться не более 25% АФИ, через 6 – не более 50%, но не менее 70%, через 12 часов – не менее 90%.

Изучение кинетики высвобождения проводили в условиях, моделирующих движение таблетки по ЖКТ: в первые два часа 0,01 М раствор соляной кислоты – для имитации прохождения через желудок, со 2 по 12 час – фосфатный буферный раствор pH 6,8.

Результаты изучения кинетики растворения представлены на рисунках 3-4.

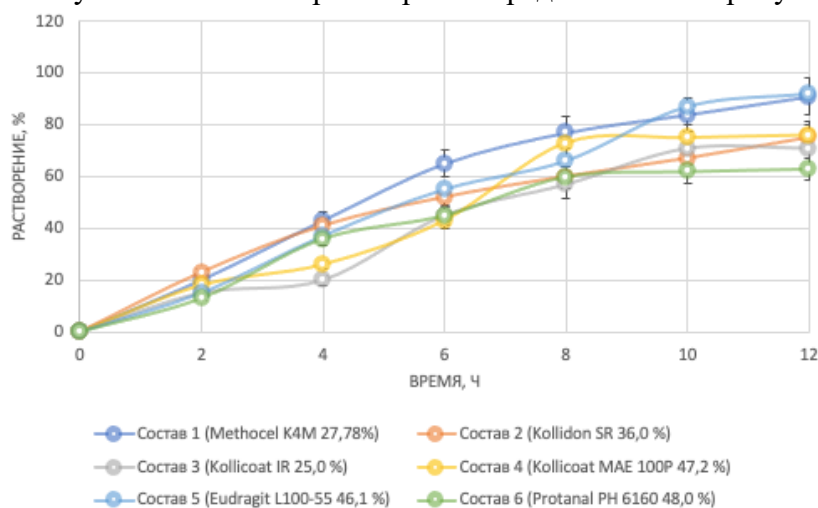


Рисунок 3 – Графики кривых кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия из модельных таблеток

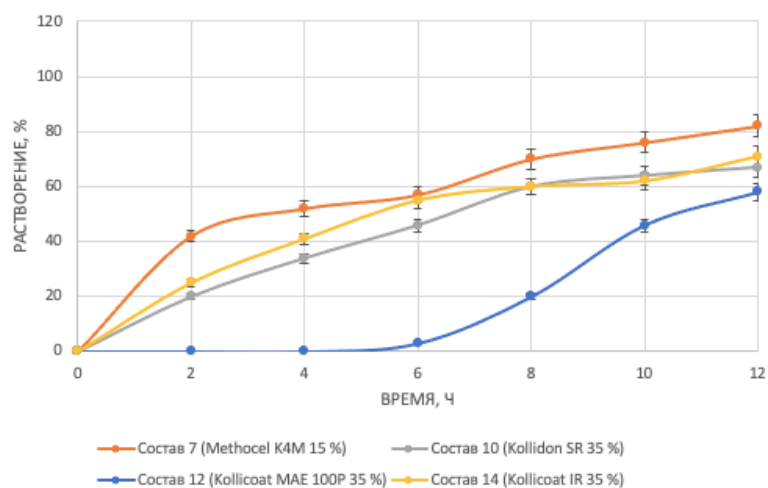


Рисунок 4 – Графики кривых кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из модельных таблеток

Анализ результатов исследования показал, что для всех составов удалось добиться замедленного высвобождения.

В большей степени заданной кинетике высвобождения соответствовал состав 5, рассчитанный при помощи метода SeDeM и содержащий в составе 46,1% полимера Eudragit L100-55, также требованиям удовлетворял состав 1, содержащий 27,8% ГПМЦ.

Глава 5. Разработка состава и технологии таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия методом влажного гранулирования

Изучена возможность применения технологии влажного гранулирования для получения матричных таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Разработку составов гранулятов проводили на основании ранее полученных результатов. Полимеры в состав смеси вводили в количестве 27,7% и 40% от массы таблетки. Составы гранулятов представлены в таблице 5.

Рассчитанные количества компонентов смеси для каждого состава просеивали на сите 0,5 мм. Все компоненты таблеточной смеси, кроме опудривающего, помещали в ротационный смеситель типа «пьяная бочка», смешивали при скорости вращения 45 об/мин в течение 10 мин. Полученную смесь компонентов увлажняли водой очищенной. Полученный гранулят в миксере-грануляторе SMG3-6-1 высушивали в сушильном шкафу с принудительной конвекцией OF-12G (JeioTech, Корея) до остаточной влажности $1,5 \pm 0,5$ %. Затем гранулят калибровали в коническом калибраторе ZLJ-125 с использованием сита с диаметром отверстий 1,0 см. Сухой откалиброванный гранулят опудривали стеаратом магния или стеарилфумаратом натрия в соответствии с указанными составами в многофункциональной лабораторной установке DGN-II. Опудривание проводили при скорости вращения ротора 45 об/мин в течение 5 мин.

Проводили контроль полученных гранулятов по показателям: насыпная плотность, насыпная плотность после уплотнения, индекс Карра, число Хауснера, прессуемость, сыпучесть, потеря в массе при высушивании.

Анализ полученных результатов показал, что все грануляты обладали удовлетворительными свойствами.

Из гранулятов получали таблетки массой 360 мг и диаметром 10 мм. Таблетирование осуществляли на однопуансонном таблеточном прессе Erweka E1. Усилие прессования контролировали по датчику от 0,2 до 0,5 кН. Полученные таблетки анализировали по показателям: описание, однородность массы, прочность на

раздавливание, истираемость, растворение через 12 часов. Результаты изучения характеристик таблеток представлены в таблице 6.

Таблица 5 – Составы гранулятов

Состав в % на одну таблетку	4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия	VivaPharm®	Bunuel®	Carbopol® 71	Kollidon CL	Microcel® 101	Стеарат магния	Стеарилфумарат натрия	ИТОГО
Состав 1	50,0	27,7			11,3	10,0	1,0		100,0
Состав 2	50,0	27,7			11,3	10,0		1,0	100,0
Состав 3	50,0	40,0			5,0	4,0	1,0		100,0
Состав 4	50,0	40,0			5,0	4,0		1,0	100,0
Состав 5	50,0		27,7		11,3	10,0	1,0		100,0
Состав 6	50,0		27,7		11,3	10,0		1,0	100,0
Состав 7	50,0		40,0		5,0	4,0	1,0		100,0
Состав 8	50,0		40,0		5,0	4,0		1,0	100,0
Состав 9	50,0			27,7	11,3	10,0	1,0		100,0
Состав 10	50,0			27,7	11,3	10,0		1,0	100,0
Состав 11	50,0			40,0	5,0	4,0	1,0		100,0
Состав 12	50,0			40,0	5,0	4,0		1,0	100,0

Таблица 6 – Характеристики таблеток

Показатели качества	Описание	Однородность массы, г	Прочность на раздавливание, Н	Истираемость, %	Растворение через 12 часов
Состав 1	Белые двояковыпуклые таблетки без сколов и трещин	0,358 ± 0,009	90 ± 3	0,10 ± 0,05	73,5 ± 1,2
Состав 2	Белые двояковыпуклые таблетки без сколов и трещин	0,360 ± 0,003	89 ± 5	0,13 ± 0,07	76,0 ± 1,8
Состав 3	Белые двояковыпуклые таблетки без сколов и трещин	0,361 ± 0,007	95 ± 3	0,09 ± 0,01	68,2 ± 2,8
Состав 4	Белые двояковыпуклые таблетки без сколов и трещин	0,355 ± 0,006	92 ± 1	0,12 ± 0,05	69,1 ± 3,5
Состав 5	Белые двояковыпуклые таблетки без сколов и трещин	0,363 ± 0,001	101 ± 4	0,21 ± 0,02	90,3 ± 1,8
Состав 6	Белые двояковыпуклые таблетки без сколов и трещин	0,365 ± 0,004	105 ± 3	0,24 ± 0,07	92,1 ± 1,6
Состав 7	Белые двояковыпуклые таблетки без сколов и трещин	0,359 ± 0,002	108 ± 1	0,17 ± 0,06	71,5 ± 0,8
Состав 8	Белые двояковыпуклые таблетки без сколов и трещин	0,362 ± 0,003	105 ± 2	0,20 ± 0,03	72,8 ± 1,9
Состав 9	Белые двояковыпуклые таблетки без сколов и трещин	0,362 ± 0,005	108 ± 2	0,14 ± 0,03	65,1 ± 2,1
Состав 10	Белые двояковыпуклые таблетки без сколов и трещин	0,360 ± 0,004	110 ± 5	0,11 ± 0,04	67,6 ± 1,8
Состав 11	Белые двояковыпуклые таблетки без сколов и трещин	0,357 ± 0,006	100 ± 2	0,07 ± 0,02	54,9 ± 2,6
Состав 12	Белые двояковыпуклые таблетки без сколов и трещин	0,358 ± 0,002	98 ± 3	0,10 ± 0,03	56,7 ± 1,3

Таблетки обладали удовлетворительным внешним видом, соответствовали требованиям прочности на раздавливание и истираемости, предъявляемым ГФ РФ XIV изд.

Для всех таблеток удалось достичь пролонгированного высвобождения, однако более 90% вещества через 12 часов высвобождали таблетки, содержащие ЭЦ в качестве матрицеобразующего полимера.

Проведен дисперсионный анализ для оценки влияния различных факторов на характеристики гранулятов и готовых таблеток.

В качестве матрицы планирования была использована таблица 5. Для гранулятов изучалось влияние факторов:

- Фактор А – тип полимера; уровни фактора: a_1 – ГПМЦ, a_2 – ЭЦ, a_3 – карбомер;
- Фактор В – количество полимера; уровни фактора: b_1 – 27,7%; b_2 – 40,0%;
- Фактор С – тип опудривающего агента; уровни фактора: c_1 – стеарат магния, c_2 – стеарилфумарат натрия.

Проведена оценка влияния факторов А, В и С на показатели качества гранулятов (прессуемость, сыпучесть), а также на показатели качества таблеток (прочность на раздавливание, истираемость, растворение через 12 часов). После анализа гранулятов и таблеток, все полученные данные были сгруппированы по уровням фактора и проведена оценка влияния фактора и значимости данного влияния. Результаты оценки влияния факторов представлены на рисунках 5 – 9.

Анализ полученных результатов показал, что на сыпучесть гранулятов в большей мере влияет количество матрицеобразующего полимера, в меньшей степени оказывают влияние тип полимера и опудривающего агента. Влияние количества полимера на сыпучесть гранулята может быть обосновано тем, что при контакте с гранулирующей жидкостью полимеры проявляют свои адгезивные свойства, которые сохраняются после высушивания гранулята, следовательно при большем количестве полимера данные свойства будут выражены сильнее. Тип опудривающего агента не оказывает существенного влияния на сыпучесть в связи с малым его количеством в таблеточной смеси.

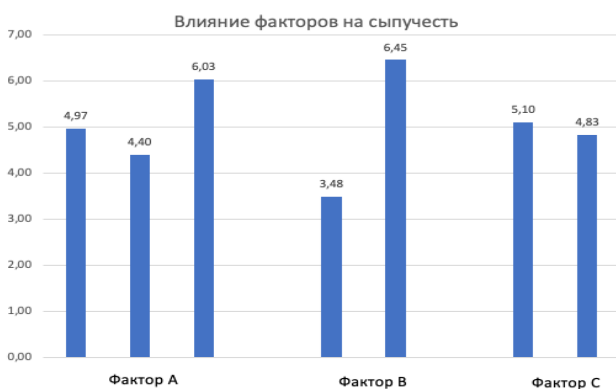


Рисунок 5 – Влияние факторов на сыпучесть таблеточных смесей



Рисунок 6 – Влияние факторов на прессуемость таблеточных смесей

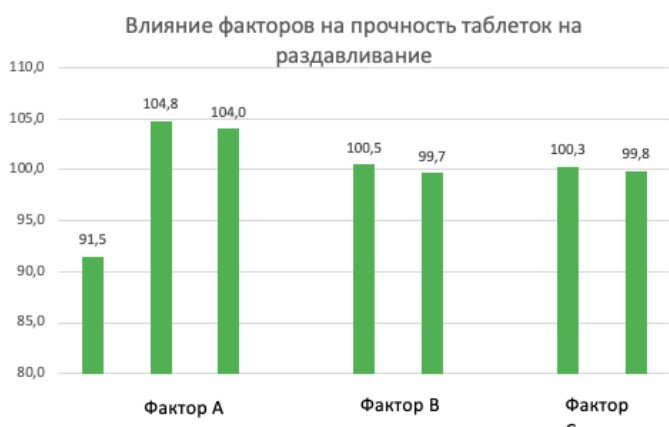


Рисунок 7 – Влияние факторов на прочность таблеток на раздавливание

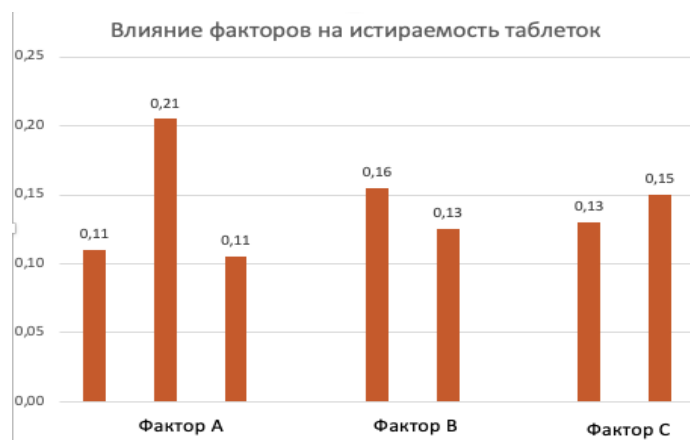


Рисунок 8 – Влияние факторов на истираемость таблеток



Рисунок 9 – Влияние факторов на растворение таблеток через 12 часов

На прессуемость также наибольшее влияние оказывает количество полимера, наименьшее влияние – тип опудривающего. Такое влияние также может быть объяснено адгезивными свойствами полимера, а также тем, что полимер в данном случае выполняет роль связующего, количество которого определяет размер и свойства получаемых частиц гранулята.

На показатели качества таблеток наибольшее влияние оказывает также количество полимера, существенный вклад в свойства таблеток также вносит тип выбранного матрицеобразующего компонента. Тип опудривающего вещества не влияет на истираемость таблеток и растворение АФИ из таблетки.

Таким образом, наибольшее влияние на свойства как гранулятов, так и готовых таблеток оказывает тип и количество полимера, следовательно, оптимизация данных параметров необходима для получения таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия с заданными свойствами.

Полезным математическим методом для оптимизации состава и технологии получения любой ЛФ считается обобщенная функция желательности Харрингтона или метод Харрингтона. Такой метод вкупе с дисперсионным анализом позволяет получить полную картину о влиянии каких-либо факторов на конечные характеристики продукта, а также понять, при какой комбинации различных переменных такие характеристики будут оптимальными.

В ходе анализа обобщенной желательности Харрингтона установлено, что наилучшими показателями обладают составы, содержащие ЭЦ в количестве 27,7% (состав 5). Наибольшей обобщенной желательностью обладает состав, в котором использован стеарат магния в качестве опудривающего, однако в процессе прессования таблеток было выявлено высокое налипание гранулята данного состава на матрицу и пуансоны, при этом состав, содержащий стерилфумарат натрия, не налипал на пресс-инструмент.

Ключевым фактором при выборе состава с пролонгированным действием является кинетика высвобождения АФИ из ЛФ. Для подтверждения правильности выбранного состава проводили изучение кинетики высвобождения АФИ из таблеток выбранного состава 5. Изучение кинетики высвобождения проводили в соответствии с методикой, изложенной в гл.4. Результаты представлены на рисунке 10.

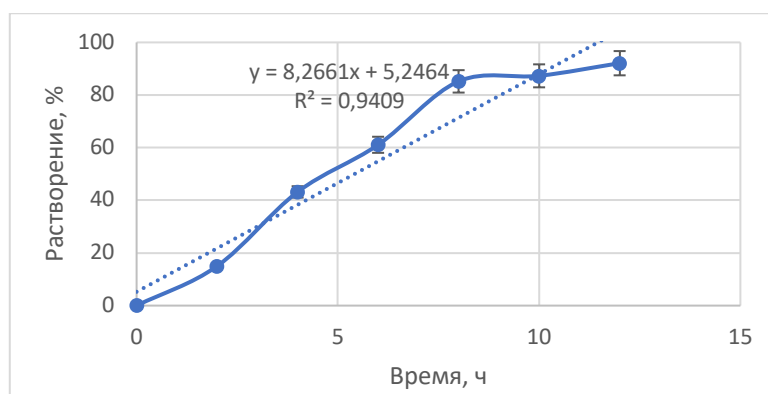


Рисунок 10 – График кривой кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток пролонгированного действия

По результатам изучения кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток установлено, что выбранный состав наиболее полно отвечает заданным требованиям: через 2 часа высвобождается 15,0% АФИ, через 6 часов высвобождается 61,1%, а через 12 часов – 92,1% вещества.

Тангенс угла наклона линии тренда составляет 0,9409, что говорит о приближенности кинетики высвобождения к кинетике нулевого порядка. Таким образом, выбранный состав соответствует всем требованиям, предъявляемым к таблеткам с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Глава 6. Разработка и валидация теста растворение

Тест «Растворение» является одной из основных характеристик качества твердых дозированных ЛФ, в частности, таблеток. Данный тест применяется как на начальных этапах разработки, например, для изучения кинетики растворения, так и на других уровнях жизненного цикла ЛС: для контроля качества препарата, при трансфере технологии и масштабировании и т.д. Основой выбора условия для проведения теста являются биофармацевтические характеристики АФИ, такие как: биофармацевтическая растворимость, константа кислотной диссоциации и т.д.

Определение константы кислотной диссоциации 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Определение pK_a было проведено путем потенциометрического титрования 0,01М раствора 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия 0,05М раствором хлористоводородной кислоты. На основании полученных данных установлена величина pK_a АФИ ($6,03 \pm 0,17$), значение которой согласуется с ранее полученными результатами, а также построена кривая титрования. При значениях $pH > pK_a$ субстанция переходит в ионизированную форму, следовательно, имеет лучшую растворимость, что необходимо учитывать при выборе среды растворения препарата.

Определение биофармацевтической растворимости 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Определение биофармацевтической растворимости 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия проводили по установлению равновесной растворимости в средах с различными значениями pH (1,2; 2,6; 4,5; 5,5; 6,8; 7,5).

Растворимость субстанции считали «высокой», при отношении дозы к растворимости менее 250 мг/мл. Таким образом, в средах с pH 1,2; 2,6; 6,8 и 7,5 наблюдается «высокая» биофармацевтическая растворимость исследуемой субстанции. При этом растворимость в среде с pH 2,6 была выше, чем в средах с pH 1,2.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что для проведения теста «Растворение» для таблеток с модифицированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия будет рационально использовать следующие среды растворения: в первые два часа - 0,01М раствор хлористоводородной кислоты с pH 2,6 –

для имитации прохождения ЛП через желудок, со 2 по 12 час – буферный раствор с pH 6,8.

Валидация аналитической методики количественного определения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия при проведении теста «Растворение».

Для подтверждения пригодности методики УФ-спектрофотометрии для проведения теста «Растворение» проводили валидацию в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV.

Были определены параметры методики: специфичность, линейность, правильность, сходимость (доверительный интервал правильности отдельного определения), прецизионность (сходимость), аналитическая область. Расчет основных статистических характеристик произведен по формулам, описанным в ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» (ГФ РФ XIV).

Согласно результатам, полученным в ходе валидационных испытаний, определение количества вещества, перешедшего в среду растворения, методом УФ-спектрофотометрии при проведении теста «Растворение» в таблетках с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия удовлетворяет установленным требованиям и является пригодным для использования.

Глава 7. Разработка технологии таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

Изучение свойств пленкообразующих суспензий.

В качестве пленкообразующих суспензий в работе были использованы:

- AquaPolish® P white 010.223E; AquaPolish P® white 010.222E; AquaPolish P® white 010.201E в концентрациях 10,0%; 13,2%; 15%;
- AquaPolish P® white 712.06E в концентрациях 15,0%; 20,0%, 25,0%.

Изучение свойств пленкообразующих суспензий проводили в соответствии с методиками, описанными в главе 2 диссертации. Установлено, что при увеличении концентрации суспензий увеличивается их вязкость. Плотность суспензий с увеличением концентрации существенно не меняется. Изменение концентрации пленкообразующих композиций в суспензиях не оказывает значительного влияния на значение поверхностного натяжения. При этом качественный состав композиций влияет на данные значения, так, например, поверхностное натяжение суспензий, содержащих сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата типа В, имеет более высокие значения, чем суспензий, содержащих ГПМЦ-АС. Качественный и количественный состав выбранных суспензий не оказывает значительного влияния на смачиваемость и адгезию покрытий. Таким образом, после проведенного анализа было принято решение для дальнейшей работы использовать пленкообразующие суспензии в концентрациях, рекомендуемых производителем, а именно: для AquaPolish® P white 010.223E; AquaPolish P® white 010.222E; AquaPolish P® white 010.201E – 13,2%; для AquaPolish P® white 712.06E – 20,0%. Именно для данных концентраций характерно оптимальное соотношение между плотностью, вязкостью и адгезией.

Разработка технологии нанесения пленочного покрытия.

При разработке технологии нанесения покрытий особое внимание уделяли таким параметрам, как: скорость подачи пленкообразующей суспензии, давление сжатого воздуха на распыл. При определении параметров опирались на такие показатели, как: внешний вид таблеток, степень уноса, время нанесения покрытия, расход пленкообразующей суспензии.

При выбранных концентрациях суспензий изменение параметров скорости подачи пленкообразующей суспензии и давления сжатого воздуха на распыл не оказывает существенного влияния на внешний вид таблеток, покрытых оболочкой. Однако, при увеличении скорости подачи увеличивается степень уноса покрытия. Также степень уноса возрастает при увеличении давления сжатого воздуха на распыл. Для покрытий в качестве

оптимальных параметров были выбраны: скорость подачи пленкообразующей суспензии 10 мл/мин, а также давление сжатого воздуха на распыл – 1,0 мбар.

Для выбранного режима для каждого покрытия оценивали равномерность распределения пленочного покрытия по таблеткам в соответствии с методикой, описанной в главе 2 (п.2.3.). Результаты представлены на рисунках 11-14.

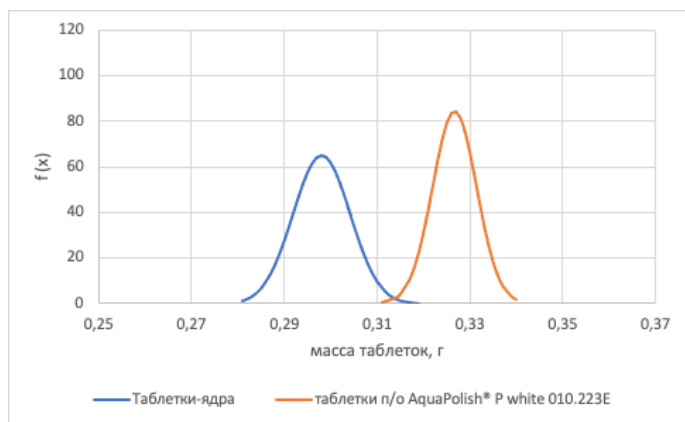


Рисунок 11 – Кривые функции плотности распределения масс таблеток до и после покрытия кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.223E

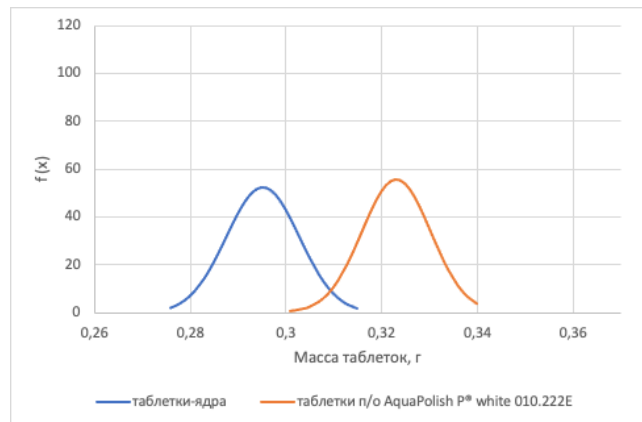


Рисунок 12 – Кривые функции плотности распределения масс таблеток до и после покрытия кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.222E

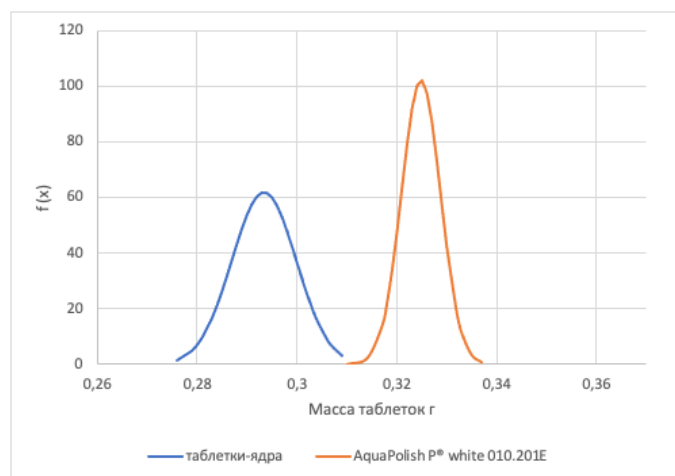


Рисунок 13 – Кривые функции плотности распределения масс таблеток до и после покрытия кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.201E

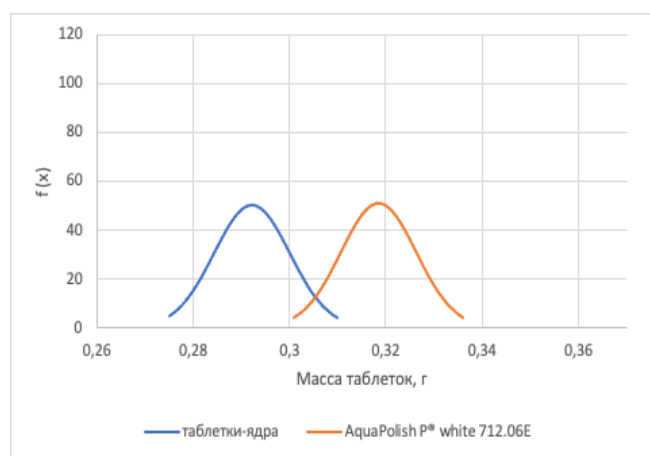


Рисунок 14 – Кривые функции плотности распределения масс таблеток до и после покрытия кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 712.06E

Анализ полученных данных показал, что все функции плотности распределения масс таблеток после покрытия оболочками соответствовали нормальному распределению. Однако после покрытия оболочкой AquaPolish® P white 010.201E плотность распределения масс сужается, что вероятно, может быть связано с большим количеством оболочки в сравнении с другими таблетками. Аналогичный эффект наблюдается также

после покрытия таблеток оболочкой AquaPolish® P white 010.223E. Выбранный режим обеспечивает равномерное распределение пленочного покрытия по таблеткам.

Изучение кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Проводили изучение кинетики высвобождения действующего вещества из полученных таблеток в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд., ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм. В качестве сред растворения использовали: 0,1М раствор кислоты хлористоводородной в течение двух часов (точка «0»), фосфатный буферный раствор с pH 6,8 – в течение следующего часа. Результаты определения представлены на рисунках 15-18.

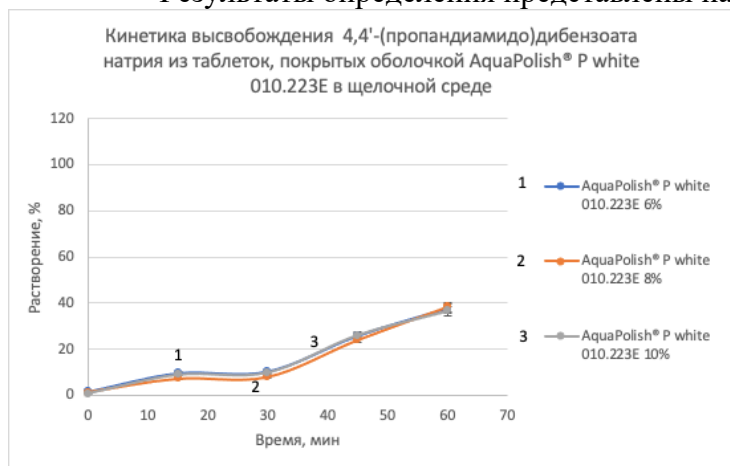


Рисунок 15 – Кривые кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.223E, при различных массовых долях покрытия

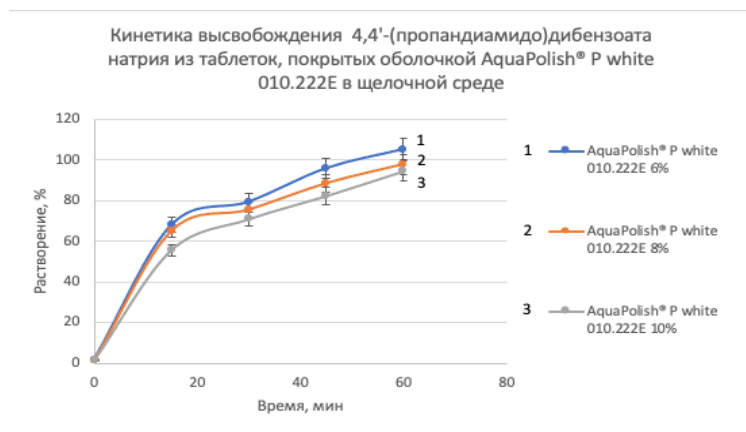


Рисунок 16 – Кривые кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.201E, при различных массовых долях покрытия

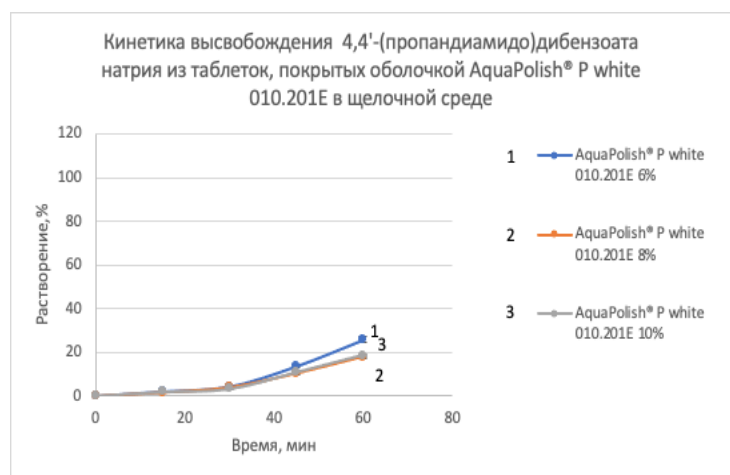


Рисунок 17 – Кривые кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.201E, при различных массовых долях покрытия

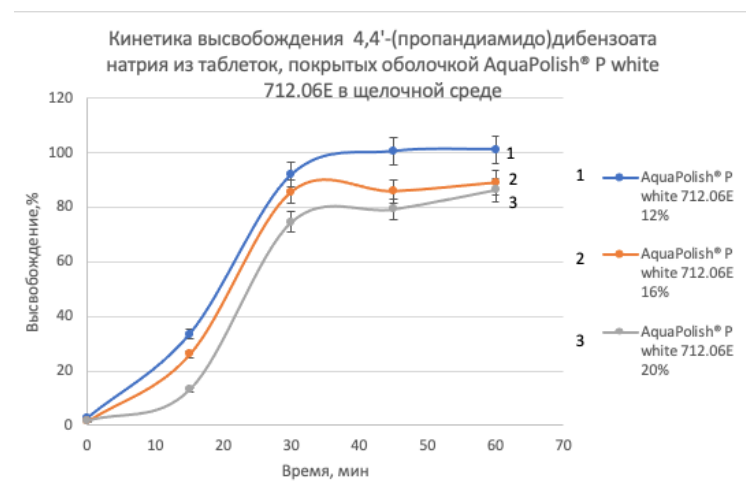


Рисунок 18 – Кривые кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 712.06E, при различных массовых долях покрытия

Анализ полученных данных показал, что все исследуемые покрытия выдерживают растворение в кислой среде и обеспечивают доставку ДВ в кишечник. Наибольшую степень высвобождения вещества в среду с pH 6,8 показывают покрытия AquaPolish® P white 010.222E и AquaPolish® P white 712.06E. Покрытие AquaPolish® P white 712.06E на основании вышеизложенных данных выбрано в качестве компонента для получения таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия 60 мг, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Таким образом, по результатам разработки состава и технологии систем доставки на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия были предложены следующие составы (таблица 7).

Таблица 7 – Составы систем доставки 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия модифицированного действия

Таблетки пролонгированного действия, полученные путем прямого прессования		Таблетки пролонгированного действия, полученные путем влажного гранулирования		Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой	
Компонент	Содержание, %	Компонент	Содержание, %	Компонент	Содержание, %
4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия	50,0	4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия	50,0	4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия	17,8
SuperTab 30GR	2,9	Bonucel®	27,7	Лактозы моногидрат	27,2
Eudragit L100-55	46,1	Kollidon CL	11,3	Крахмал картофельный	34,4
Стеарат магния	1,0	Microcel® 101	10,0	Натрия кроскармеллоза	4,5
		Стеарилфумарат натрия	1,0	Поливинилпирролидон К-29/32	2,7
				Твин-80	0,5
				Магния стеарат	0,9
				Оболочка AquaPolish® P white 712.06E	12,0
Итого	100,0	Итого	100,0	Итого	100,0

Глава 8. Перспективы применения наночастиц пористого кремния для управления кинетикой высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

В настоящем исследовании наночастицы пористого кремния были рассмотрены как альтернативный вариант носителя для получения таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Частицы пористого кремния por-Si были получены на кафедре микро- и наноэлектроники СПбГЭТУ «ЛЭТИ» путем электрохимического анодного травления монокристаллического кремния марки КЭФ-4,5 в электролите на основе водно-спиртового раствора HF. По результатам РЭМ частицы por-Si имеют сложную полигональную форму, близкую к кубической с закругленными краями. При этом размер частиц составил (250-300) нм (рис.19)

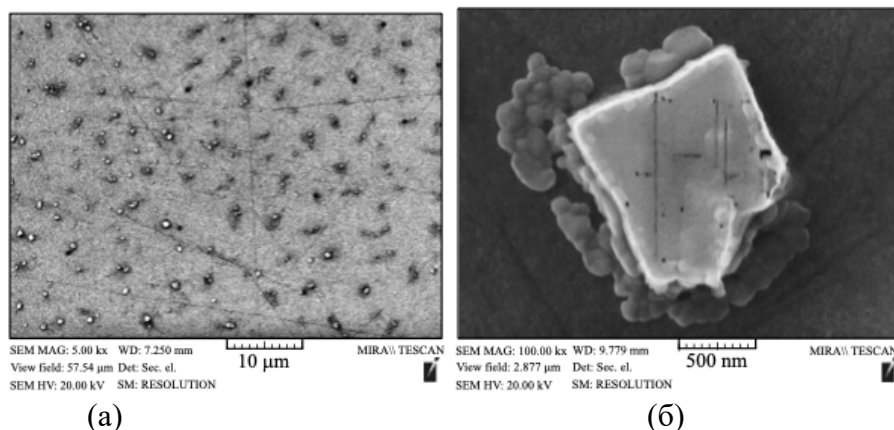


Рисунок 19 – Частицы пористого кремния. Обзорный вид частиц (а), морфология поверхности частицы (б).

Проведена ИК-Фурье спектроскопия, а также рамановская спектроскопия (рис.20) образцов: лиофилизированного 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия; наночастиц por-Si; механической смеси por-Si и 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия; инкорпорированного 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия в por-Si.

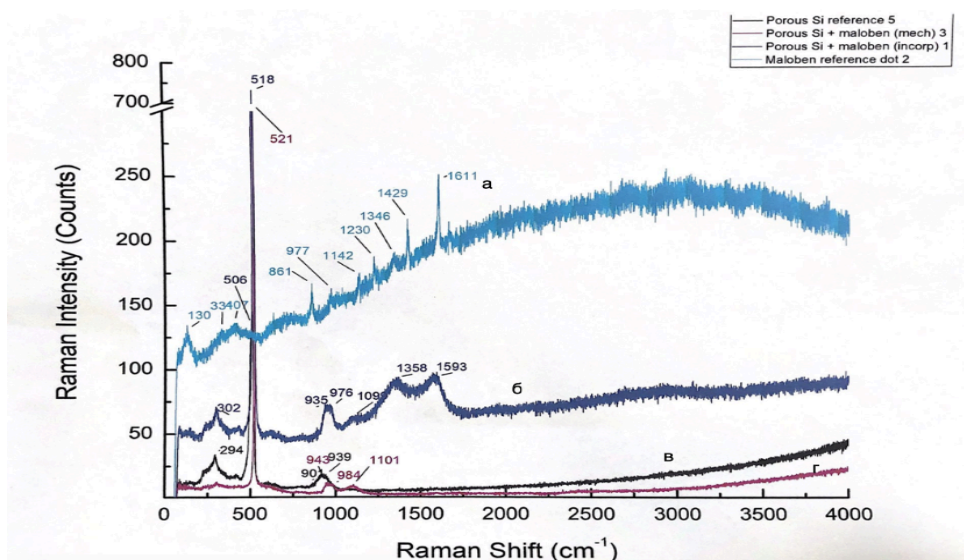


Рисунок 20 – Спектры комбинационного рассеяния образцов: лиофилизированного 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия (а); инкорпорированного 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия в por-Si (б); наночастиц por-Si (в); механической смеси por-Si и 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия (г).

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что в процессе инкорпорирования происходит некоторое взаимодействие наночастиц с субстанцией, в результате которого снижается степень влияния частиц por-Si при совместном рассеянии света и становятся более интенсивными колебательные моды молекулы 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, тогда как в случае механической смеси влияние частиц полностью нивелирует рассеяние света молекулой ЛС.

Проводили оценку количества инкорпорированного 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия в por-Si по сорбции из насыщенного раствора и по материальному балансу. Установлено, что при выбранных условиях инкорпорирования в поры частиц проникает около 10-15% 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия.

Изучали кинетику высвобождения действующего вещества из наночастиц. Результаты представлены на рисунке 21.

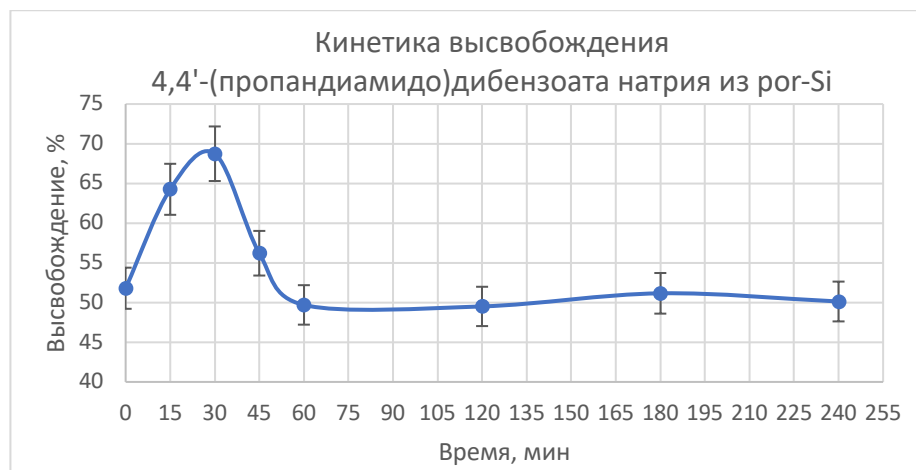


Рисунок 21 – Кривая кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из наночастиц пор-Si

Анализ полученных результатов показал, что на поверхности частиц пор-Si присутствует значительное количество 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, при этом пиковая концентрация вещества наступает через 30 мин от начала высвобождения.

Однако по истечении 3 часов от начала высвобождения наблюдается второй подъем концентрации вещества в растворе. Исходя из этого можно сделать вывод, что что иммобилизация 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в наночастицы позволяет добиться пролонгированного растворения вещества.

Таким образом, использование наноносителей для создания системы доставки, а именно частиц пор-Si, является перспективным способом пролонгации действия 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. При увеличении размеров пор таких частиц, а также при интенсификации процесса иммобилизации, возможна более высокая степень загрузки и, как следствие, более длительное высвобождение вещества.

Заключение

1. Изучены физико-химические и технологические свойства субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Установлено, что субстанция обладает неудовлетворительной сыпучестью, а также имеет частицы размером менее 100 мкм, способные к слипанию, что связано с неоднородной поверхностью данных частиц. Анализ фракционного состава показал, что преобладает фракция размером менее 355 мкм.

2. Применен метод SeDeM для изучения свойств субстанции и вспомогательных веществ. Установлено, что субстанция 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия не пригодна для прямого прессования. При помощи метода рассчитаны составы таблеток, получаемых путем прямого прессования. Установлено, что метод SeDeM пригоден для разработки оптимальных составов таблеток, на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

3. Установлено, что технологии прямого прессования и влажного гранулирования применимы для получения матричных таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия пролонгированного действия. Для осуществления технологии прямого прессования выбран состав, содержащий полимер Eudragit L100-55 (46,1%). Для осуществления технологии влажного гранулирования выбран состав, содержащий полимер ЭЦ (27,7%).

4. Изучены свойства полученных матичных таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Все таблетки соответствовали требованиям качества. Кинетика высвобождения действующего вещества соответствует кинетике высвобождения нулевого порядка.

5. Определены биофармацевтические характеристики 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия: константа кислотной диссоциации и биофармацевтическая растворимость. Установлено, что субстанция обладает лучшей растворимостью в средах с pH выше 6,03. На основании полученных данных были определены параметры теста «Растворение» для матричных таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия: среда растворения - 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной (первые 2 часа), а также фосфатный буферный раствор с pH 6,8 (последующие 10 часов); объем среды растворения – 1000 мл, аппарат – «вращающаяся корзинка» (100 об/мин).

6. Разработана оптимальная технология нанесения кишечнорастворимого покрытия на таблетки-ядра 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Изучить кинетику высвобождения действующего вещества из таблеток. Разработаны технологические схемы получения матричных таблеток с пролонгированным действием на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Установлены оптимальные параметры осуществления процесса: давление сжатого воздуха на распыл – 1,0 мбар, скорость подачи пленкообразующей суспензии – 10 мл/мин. Изучена кинетика растворения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Наилучшая скорость высвобождения наблюдалась для покрытия AquaPolish® P white 712.06E.

7. Изучена возможность применения наночастиц пористого кремния для создания систем доставки с пролонгированным действием на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Установлено, что частицы por-Si являются перспективным наноносителем, т.к. при иммобилизации вещества в количестве 15% от массы частиц позволяют пролонгировать высвобождение до 3 часов.

8. Разработаны технологические схемы получения матричных таблеток с пролонгированным действием на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1 Коцур, Ю.М. Применение метода SeDeM для оптимизации состава таблеток (обзор) / Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк // Химико-фармацевтический журнал. – 2021. – Т.55 - №3. – С.32-36.
- 2 Коцур, Ю.М. Разработка таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой / Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк, И.А. Наркевич // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т.11 - №2. – С.109-117.
- 3 Коцур, Ю.М. Прогнозирование состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с применением метода SeDeM / Ю.М. Коцур, Ю.М. Ладутько, И.А. Наркевич, Е.В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств – 2021. - №S4 (10). – С.54-62.
- 4 Коцур, Ю.М. Разработка методики проведения теста «Растворение» для таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с пролонгированным высвобождением / Е.В. Флисюк, Ю.М. Коцур, И.А. Наркевич, И.Е. Смехова, Д.Ю. Ивкин // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – №S4 (10). – С.146-154.
- 5 Коцур, Ю.М. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением / Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк // Формулы фармации. – 2020. – Т.2 - №1. – С.36-43.
- 6 Коцур, Ю.М. Применение твердых дисперсных систем для увеличения биодоступности и модификации высвобождения лекарственных веществ из таблеток / Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк, А. Долманжи // Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 7-8 ноября 2019 г. – СПб.: Изд-во

- СПХФУ, 2019. – С. 162-166.
- 7 Коцур, Ю.М. Применение метода SeDeM для оптимизации состава твердых дозированных лекарственных форм в виде таблеток / Ю.М. Коцур, И. Долманжи // Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 22-23 апреля 2019 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. – С.266-269.
 - 8 Коцур, Ю.М. Физико-химические и технологические свойства производного малоновой кислоты / Ю.М. Коцур, И. Долманжи // Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 22-23 апреля 2019 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. – С.234-236.
 - 9 Коцур, Ю.М. Особенности применения технологии влажной грануляции для получения таблеток 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия с пролонгированным высвобождением / Ю.М. Коцур, А. Долманжи // Сборник материалов X Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2020 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2020. – С.575-579.
 - 10 Коцур, Ю.М. Разработка и валидация теста «Растворение» (обзор) / Ю.М. Коцур, И. Долманжи // Сборник материалов X Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2020 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2020. – С.539-542.
 - 11 Kotsur, U.M. application of the SeDeM method for the optimization of the formulation of the tablet / U.M. Kotsur // Сборник тезисов II международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке», Москва, 2019 г. – М.: Изд-ва РУДН, 2019. – С.26-28.
 - 12 Коцур, Ю.М. Математическое моделирование кинетики модифицированного высвобождения лекарственного вещества из таблеток / Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк // Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 7-8 ноября 2019 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. – С. 236-239.
 - 13 Коцур, Ю.М. Полимеры, применяемые для модифицированного высвобождения лекарственного вещества из таблеток / И. Долманжи, Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк // Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 7-8 ноября 2019 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. – С. 166-169.
 - 14 Коцур, Ю.М. Пероральные лекарственные формы с модифицированным высвобождением / И. Долманжи, Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 14-15 ноября 2018 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2018. – С. 103-107.
 - 15 Коцур, Ю.М. Моделирование процесса перемешивания сыпучих материалов / О.А. Терентьева, Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 8-9 ноября 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2017. – С. 208-212.