

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



Коцур Юлия Михайловна

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

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, профессор
Флисюк Елена Владимировна

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР..... | 11 |
| 1.1. Системы доставки лекарственных средств..... | 11 |
| 1.2. Системы доставки лекарственных средств с модифицированным высвобождением..... | 19 |
| 1.3. Носители для систем доставки лекарственных средств..... | 32 |
| 1.4. Метод SeDeM для разработки и оптимизации состава таблеток..... | 45 |
| 1.5. Неалкогольная жировая болезнь печени..... | 47 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 1..... | 55 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 57 |
| 2.1. Объекты исследования..... | 57 |
| 2.2. Методы исследования..... | 66 |
| 2.3. Оборудование..... | 92 |
| ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СБУСТАНЦИИ 4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ..... | 96 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 3..... | 102 |
| ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК 4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ..... | 103 |
| 4.1. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции и вспомогательных веществ при помощи метода SeDeM..... | 103 |
| 4.2. Разработка состава таблеток, получаемых путем прямого прессования..... | 111 |
| 4.3. Получение и контроль качества таблеток..... | 116 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 4..... | 122 |
| ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК 4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ МЕТОДОМ ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ..... | 123 |
| 5.1. Разработка состава и технологии таблеток с пролонгированным высвобождением методом влажного гранулирования..... | 123 |
| 5.2. Обоснование выбора состава с применением дисперсионного анализа..... | 130 |
| 5.3. Обоснование выбора состава с применением метода Харрингтона..... | 140 |

| | |
|--|-----|
| 5.4. Изучение кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток, полученных путем влажного граунлирования..... | 143 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 5..... | 146 |
| ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТАБЛЕТОК С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ..... | 147 |
| 6.1. Определение константы кислотной диссоциации 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия..... | 147 |
| 6.2. Определение биофармацевтической растворимости 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия..... | 149 |
| 6.3. Определение объема среды и типа аппарата..... | 150 |
| 6.4. Валидация аналитической методики количественного определения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия при проведении теста «Растворение» | 154 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 6..... | 160 |
| ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК 4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ, ПОКРЫТЫХ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ..... | 161 |
| 7.1. Изучение свойств пленкообразующих суспензий..... | 161 |
| 7.2. Разработка технологии нанесения пленочного покрытия..... | 169 |
| 7.3. Изучение кинетики растворения таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой..... | 181 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 7..... | 188 |
| ГЛАВА 8. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ ПОРИСТОГО КРЕМНИЯ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ КИНЕТИКОЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ 4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ..... | 189 |
| 8.1. Характеристика наночастиц пористого кремния por-Si..... | 189 |
| 8.2. Разработка методик количественного определения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, инкорпорированного в por-Si..... | 191 |
| 8.3. Изучение кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из наночастиц por-Si..... | 205 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 8..... | 210 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 211 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 213 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 215 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ..... | 234 |

ВВЕДЕНИЕ

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 производны обладают определенным сходством с сукцинатом, 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'-(пропандимидо)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 субстанция 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)дibenзоат 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)дibenзоата 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)дibenзоата натрия.

Задачи исследования:

1. Изучить физико-химические и технологические свойства субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата 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)дibenзоата 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)дibenзоата 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)дibenзоата 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)дibenзоата натрия;
8. Разработать технологические схемы получения препарата на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Научная новизна

Впервые изучены физико-химические и технологические свойства субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата 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)дibenзоата 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) дибензоата 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)дибензоата натрия.

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

Разработаны технологические схемы производства ЛФ, содержащей оригинальную субстанцию 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата 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)дибензоата 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)дибензоата натрия. Впервые разработаны методики количественного определения степени загрузки 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата 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)добензоата натрия.
2. Применение метода SeDeM для разработки состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия.
3. Изучение влияния вспомогательных веществ на характеристики гранулятов и таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, полученных путем влажного гранулирования.
4. Определение биофармацевтических характеристик субстанции 4,4'-(пропандиамидо)добензоата 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 СПХФУ 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 заключения. Диссертация изложена на 280 страницах машинописного текста и приложений. Содержит 70 рисунков, 64 таблицы. Библиографический список включает 235 источников, из них 177 иностранные.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Системы доставки лекарственных средств

1.1.1. Характеристика систем доставки лекарственных средств

В течение последних десятилетий происходит значительное развитие фармации, в частности фармацевтических технологий. Данное явление влечет за собой не только появление новых лекарственных средств (ЛС), но также новых способов их доставки с целью увеличения терапевтического эффекта. Системы доставки ЛС являются такими системами, благодаря составу или технологии получения которых становится возможным контролировать скорость, время и место высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) в организме [1]. Кроме того, системы доставки ЛС позволяют преодолевать различные физиологические мембраны для достижения более полного терапевтического эффекта, а также уменьшения побочных действий.

Системы доставки ЛС являются удобным инструментом в тех случаях, когда в одной лекарственной форме (ЛФ) необходимо решить несколько задач. Так, например, данные системы могут позволить увеличить биодоступность ЛС, а также обеспечить контролируемое высвобождение.

Разнообразие систем доставки ЛС определяется анатомическими путями введения лекарственных препаратов (ЛП). Выбранный оптимальный путь введения оказывает непосредственное влияние на состав ЛФ и технологию ее получения. В зависимости от назначения системы доставки ЛС можно разделить на следующие группы и подгруппы [1,3]:

- желудочно-кишечные:
 - пероральные системы;
 - ректальные системы;
- парентеральные:
 - подкожные инъекции;
 - внутримышечные инъекции;
 - внутривенные инъекции;
 - внутриартериальные инъекции;
 - имплантируемые устройства;
- трансмукозальные;
- трансдермальные.

Пероральные системы

Пероральный путь является наиболее предпочтительным и распространенным способом введения ЛП. Это связано с рядом преимуществ, важнейшим из них является удобство применения для пациента и экономичность производственного процесса. Пероральные ЛФ могут оказывать как системное действие на организм, так и доставлять ЛС к определенному органу-мишени [4,5,6].

Несмотря на очевидные преимущества перед другими, традиционные пероральные ЛФ также имеют ряд недостатков, к которым можно отнести вариативность абсорбции ДВ в организме. При пероральном приеме ЛС проходит через весь ЖКТ и может быть инактивировано различными ферментами, а также подвергаться негативному воздействию кислой среды желудка, что может ограничивать использование некоторых активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Другие ограничения связаны с низкой растворимостью многих АФИ в средах ЖКТ и низкой проницаемостью через эпителиальные ткани желудка и кишечника [7,8].

Эффективным способом преодоления таких ограничений является разработка пероральных систем доставки. Современные технологии позволяют создавать такие системы, в которых могут быть решены многие проблемы, возникающие при пероральном приеме некоторых ЛС [8].

К числу пероральных систем доставки можно отнести системы адресной доставки в определенные отделы ЖКТ, системы с отложенным высвобождением, пульсирующим или пролонгированным высвобождением и многие другие [9].

Такие системы позволяют не только защитить ЛС от негативного воздействия сред ЖКТ и ферментативной деградации, но также снизить эрозию тканей ЖКТ, а также нивелировать проявление концентрационно зависимых побочных эффектов за счет достижения оптимальной кинетики высвобождения.

Благодаря сочетанию преимуществ традиционных пероральных ЛФ и систем доставки данное направление фармацевтической технологии является одним из наиболее актуальных в настоящее время.

Парентеральные системы

Парентеральные системы доставки ЛС подразумевают введение препарата, минуя ЖКТ. Данный эффект позволяет увеличить биодоступность и наступление терапевтического действия благодаря тому, что ЛС поступает непосредственно в системный кровоток, не подвергается дополнительному воздействию ферментов и быстрее достигает необходимого органа. Более того, данный метод является единственным способом для медикаментозного лечения пациентов, находящихся в бессознательном состоянии. В настоящее время многие ЛС доступны только в

виде парентеральных ЛФ. Представленный способ является наиболее известным и часто применимым методом инвазивного введения препаратов [10, 11].

Основными проблемами использования парентеральных ЛФ является болезненность метода для пациентов, низкая комплаентность, а также возникновение пиковых концентраций препарата в крови с последующим снижением концентрации ДВ, что подразумевает многократное введение.

Для решения данных проблем необходимо создание таких парентеральных систем доставки, которые способствуют пролонгированному высвобождению ДВ на протяжении длительного времени. Контролируемое высвобождение в парентеральных системах доставки зачастую достигается путем регулирования вязкости вводимых растворов, а также посредством использования различных носителей, таких как липосомы, циклодекстрины и др [12,13,14].

К инновационным инвазивным системам доставки можно отнести также имплантируемые ЛФ, которые позволяют равномерно высвобождать ДВ на протяжении нескольких часов или дней [15].

Трансдермальные системы

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС) применяются для доставки ЛС через кожу и являются перспективной альтернативой пероральному, трансмукозальному и подкожному пути введения. ТТС могут быть применимы для достижения как системного терапевтического эффекта, так и для местного [16].

К преимуществам трансдермальной доставки ЛС можно отнести:

- уменьшение побочных эффектов;
- стабильность концентрации ДВ в плазме;
- сохранение действия в течение длительного периода времени;
- возможность применения ДВ деградируемых в средах ЖКТ;
- удобство отмены терапии в случае возникновения нежелательных реакций.

В настоящее время под трансдермальными терапевтическими системами понимают не только патчи и пластыри с ДВ, но также традиционные ЛФ для нанесения на кожу, такие как гели и кремы, в которых применены технологии, позволяющие обеспечить глубокое проникновение АФИ. Особенный интерес в создании ТТС в последние годы представляют наночастицы или наноиглы как альтернатива подкожным инъекциям [17, 18].

Наиболее серьезной проблемой, связанной с тансдермальным введением, является ограничение размера молекул ЛС. Проникновение больших молекул (> 500 Да) через роговой слой затруднено. Кроме того, ЛС должны обладать высокой растворимостью для преодоления эпидермиса. Для улучшения абсорбции лекарств при трансдермальной доставке применяют

различные химические и физические методы. К химическому методу относится использование жирных кислот, поверхностно-активных веществ (ПАВ), терпенов и растворителей, которые улучшают проницаемость кожи, разрушая высокоупорядоченные липиды и изменяя структуру рогового слоя [19].

К физическим методам повышения проницаемости кожи относят методы с использованием электричества: ионтофорез, электрофорез, электропорация и т.д [20].

Трансмукозальные системы

Трансмукозальные системы доставки обеспечивают проникновение ЛС через слизистые оболочки. Данный метод доставки является эффективным средством достижения системного эффекта, что связано с высокой проницаемостью слизистых различных органов. Трансмукозальные системы доставки могут быть разработаны для применения интраназально посредством спреев или гелей, для орального или буккального с использованием мукоадгезивных пленок, быстро растворяющихся и ородисперсных таблеток, а также для вагинального или уретрального применения с использованием суппозитория [21].

Ключевым элементом разработки трансмукозальных систем доставки является мукоадгезия. Данный термин используется для оценки способности материала связываться с муциновым слоем биологических мембран. Наиболее часто для разработки мукоадгезивных систем используются полимеры, обладающие преимущественно анионной гидрофильностью, многочисленными группами, образующими водородные связи, а также высокой смачиваемостью и гибкостью для проникновения через слизистые [22].

Для достижения оптимального терапевтического действия, улучшения проницаемости и для обеспечения необходимой кинетики высвобождения ДВ в трансмукозальных системах доставки часто используют различные наночастицы органической и неорганической природы, например наномицеллы, кремниевые наночастицы [23,24, 25].

Ограничения применения некоторых АФИ для трансмукозальной доставки связаны преимущественно с неприятным вкусом и запахом, раздражающими свойствами, нестабильностью при значениях рН соответствующих слизистым оболочкам. Кроме того, часть ДВ может быть смыта выделяющимся секретом, что влечет за собой снижение терапевтического действия. При пероральном введении данный метод ограничивается приемом пищи или питьем, т.к. пациент может проглотить препарат. Чрезмерная гидратация может привести к нарушению структурной целостности состава из-за набухания и гидратации биоадгезивных полимеров [22].

Однако несмотря на перечисленные недостатки, трансмукозальные системы доставки имеют ряд преимуществ по сравнению с другими ЛФ:

- длительное время пребывания в месте действия или абсорбции ЛС;
- локализация действия ЛС на целевом участке;

- простота введения, возможность применения для пациента в бессознательном состоянии (за исключением систем для ЖКТ);
- удобное прекращение терапии;
- возможность применения АФИ с высоким метаболизмом первого прохождения, что позволяет увеличить биодоступность;
- наступление терапевтического эффекта при малых дозах, как следствие снижение возникновения нежелательных реакций;
- преимущественно пассивный транспорт не требует дополнительных методов активации;
- быстрая системная абсорбция;
- является альтернативным методом введения различных гормонов, наркотических анальгетиков, стероидов, ферментов, кардио-сосудистых средств и др [26].

Таким образом, разработка систем доставки ЛС является перспективным направлением современной фармацевтической технологии, что связано с неоспоримыми преимуществами данных систем над традиционными ЛФ. Системы доставки обеспечивают достижение оптимального терапевтического эффекта, способствуют защите АФИ от негативного воздействия со стороны различных систем организма, способствуют увеличению биодоступности и обеспечению требуемой кинетики высвобождения ДВ.

Наиболее предпочтительными для пациентов и экономически выгодными в процессе производства являются пероральные системы доставки. Исходя из представленных преимуществ, в качестве системы доставки 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия была выбрана пероральная ЛФ в виде таблеток.

1.1.2. Направленный транспорт лекарственных средств

Среди систем доставки ЛС в последние годы наиболее актуальными являются системы адресной доставки. Направленный транспорт способствует наступлению терапевтического эффекта непосредственно в патологически органах или тканях, не оказывая воздействия на здоровые. Такой метод, в отличие от ненаправленного транспорта, позволяет увеличить эффективность препарата без увеличения его количества в ЛФ, а, следовательно, снизить вероятность появления нежелательных реакций [27].

Возможность увеличения концентрации ЛС в пораженных органах и тканях также способствует уменьшению кратности введения и упрощению процедуры применения. Таким образом, целью адресной доставки является сокращение количества вводимого ЛП в сочетании с оптимизацией его эффективности [28].

Идея создания направленного транспорта ЛС принадлежит ученому Паулю Эрлиху, который в 1906 г сформулировал концепцию «волшебной пули» или идеального лекарства, которое способно самостоятельно достигать очага заболевания, не затрагивая при этом здоровые органы [29].

Дальнейшее развитие данной концепции и постулирование идеи «мишень-агент» принадлежит английскому физиологу и гистологу, члену Лондонского королевского общества Джону Лэнгли. Он предположил, что ЛС (агент) для осуществления направленного терапевтического эффекта должно первоначально связываться с соответствующими рецепторами в клетках очага заболевания (мишень) [30].

Согласно концепции «агент-мишень», в качестве мишени в патологическом органе или ткани могут выступать рецепторы гормонов и нейротрансмиттеров, ферменты, ионные каналы, молекулы-переносчики, нуклеиновые кислоты.

При взаимодействии ЛС с рецепторами-ферментами образуются межмолекулярные связи благодаря наличию в белках-рецепторах функциональных групп аминокислот, нуклеотидов, фосфатидов и т.д. Такое взаимодействие способствует угнетению, повышению активности ферментов, кроме того ЛС может выступать в качестве «ложного» субстрата [31].

В других случаях ЛС может взаимодействовать с ионными каналами, тогда АФИ должно имитировать естественные лиганды ионных каналов или вовсе блокировать их действие [31].

Основным методом адресной доставки ЛС является разработка препаратов на основе специальных носителей. В качестве носителей могут быть использованы полимеры, а также различные наночастицы: нанолипосомы, неорганические наночастицы (кремниевые, платиновые и т.д.), циклодекстрины и другие [28,32,33].

Кроме того, для обеспечения доставки к определенному очагу заболевания всего введенного количества ЛС без потерь и накопления в здоровых органах и тканях необходимо решить ряд задач:

- определить требования к платформе или носителю ЛС: уровень биосовместимости, токсичности, емкости, легкости наполнения и высвобождения. При этом, носитель должен быть достаточно защищен от различных воздействий организма;
- определить тип и необходимость введения дополнительных векторов и систем, позволяющих доставить носитель с ЛС к определенным органам;
- определить и обеспечить необходимую кинетику высвобождения ЛС в месте действия;
- обеспечить биodeградируемость или выведение контейнеров, выполнивших свою функцию.

Применение систем адресной доставки наиболее актуально в том случае, когда для лечения заболевания необходимо использование таких ЛС, которые при оказании терапевтического эффекта могут негативно воздействовать на организм в целом. Это касается препаратов для лечения онкологии [34]. Как известно, препараты, предназначенные для химиотерапии, в настоящее время являются одним из наиболее применимых способов лечения онкологических заболеваний, однако при этом данные средства обладают разрушительным действием для организма [35].

Другой актуальной задачей, которую помогают решить системы адресной доставки, является преодоление гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Преодоление ГЭБ необходимо в тех случаях, когда ЛС предназначено для лечения заболеваний ЦНС или ПНС. Доставка терапевтических соединений в эти системы затруднена из-за сложности нейроанатомии и ограниченности ГЭБ. Эндотелиальные клетки, выстилающие эндоневриальную сосудистую сеть, не имеют фенестрации и связаны специализированными плотными контактами, образуя ограничительный барьер, который защищает эндоневральную микросреду и гарантирует, что молекулы и ионы в системном кровотоке не будут влиять на сенсорную и двигательную функции [36].

1.1.3. Подходы к созданию систем доставки

При создании систем доставки ЛС значительное влияние на выбор ЛФ, качественный и количественный состав вспомогательных веществ, а также на технологию получения оказывает тип транспорта ЛС или его всасываемость. Данный фармакокинетический параметр зависит от физико-химических свойств АФИ, и, кроме того, может быть скорректирован необходимым образом самой ЛФ и способом введения.

Как правило, после применения препарата и до попадания в кровеносное русло ЛС проходит через ряд клеточных мембран, за исключением парентеральных препаратов. Мембраны выступают как биологические барьеры, основным структурным элементом которых является билипидный слой. Билипидный слой, в свою очередь, влияет на полупроницаемость мембран. Через клеточные мембраны ЛС могут проникать следующими способами [37]:

- пассивная диффузия;
- облегченная пассивная диффузия;
- активный транспорт;
- пиноцитоз.

Пассивная диффузия – это процесс, не требующий затрат энергии и возможен в направлениях как внутрь клетки, так и из нее. Направление определяется концентрацией ЛВ с

обеих сторон мембраны. Диффузия в данном случае осуществляется за счет растворения в липидах мембран неполярных неионизированных соединений, именно поэтому процесс пассивной диффузии затруднителен для полярных и ионизированных форм ЛС [38].

Облегченная диффузия происходит при взаимодействии ЛС со специфическими переносчиками биомембран. Данный вид транспорта происходит аналогично пассивной диффузии: без затрат энергии по градиенту концентрации. Облегченная диффузия характерна для клеточных метаболитов: аминокислот, моно- и дисахаридов пуриновых и пиримидиновых оснований и др.

Активный транспорт осуществляется с помощью определённых транспортных механизмов – белков-переносчиков против градиента концентрации с затратами метаболической энергии. Для активного транспорта необходимо выполнение условия: ЛС должно иметь химическое или конформационное сродство с молекулами-переносчиками [39].

Пиноцитоз происходит благодаря поглощению мембранными везикулами внеклеточного материала. Пиноцитоз характерен для макромолекулярных белков, нуклеиновых кислот, жирных кислот и жирорастворимых витаминов.

Следует отметить, что для систем адресной доставки наиболее предпочтителен активный транспорт, т.к. именно такой вид транспорта позволяет локализовать действие ЛС в определенном органе и не позволяет накапливаться в других органах и тканях.

Следующим аспектом разработки систем доставки является определение растворимости ЛС в биологических жидкостях. Наряду со всасываемостью данный фактор оказывает влияние на биодоступность АФИ. Имея представление о биофармацевтической растворимости ДВ можно установить не только необходимый качественный состав ЛФ, но также выбрать место наибольшей биодоступности и, как следствие, оптимальную форму для системы доставки [40].

Важную роль в создании систем доставки играет высвобождение ЛС, которое зависит как от физико-химических свойств самого ЛС, так и от типа системы доставки, входящих в нее вспомогательных веществ и носителя. Для систем доставки ЛС характерно пролонгированное и модифицированное высвобождение. Исходя из этого и опираясь на хронологическое появление системы доставки можно условно разделить на три поколения:

- первое поколение (традиционные ЛФ);
- второе поколение (пролонгированные ЛФ);
- третье поколение (ЛФ с контролируемым или модифицированным высвобождением).

Системы доставки первого поколения – это ЛФ с обычным, не модифицированным высвобождением, характеризующиеся немедленным высвобождением ЛС после приема.

Представляют давно зарекомендовавшие себя ЛФ в виде таблеток, мазей, суппозитория и др., обеспечивающие рациональную фармакотерапию [41].

Второе поколение систем доставки представлено пролонгированными ЛФ, к которым можно отнести таблетки, капсулы и другие пероральные ЛФ с пролонгированным высвобождением, инъекционные растворы с вязкими растворителями, обеспечивающими замедленное поступление ЛС в кровоток и др.

К пероральным ЛФ второго поколения чаще всего относят таблетки типа «ретард»; «репетабс» (многослойные таблетки); «спейстабс» (таблетки с ДВ, включенным в липофильную матрицу и медленно диспергирующимся с ее поверхности) и т.д. [30].

Системы доставки третьего поколения включают в себя системы с контролируемым или модифицированным высвобождением. Состав и технология таких систем позволяет контролировать скорость и время высвобождения (системы с отсроченным высвобождением, системы с пульсирующим высвобождением и др.), но также и место высвобождения. К третьему поколению относятся и системы адресной доставки [30,42].

Описанные выше аспекты разработки систем доставки ЛС позволяют понять, каким образом будет достигнут оптимальный терапевтический эффект без увеличения концентрации в ЛФ.

Представление о том, в какой орган необходимо доставить ЛС, какой транспорт наиболее предпочтителен и какое высвобождение будет оптимальным позволяет сузить круг поиска носителя, наиболее полно отвечающего заданным требованиям.

Таким образом, как наиболее целесообразная для доставки 4,4'- (пропандиамидо)добензоата натрия была определена пероральная система второго поколения с модифицированным, а именно, пролонгированным высвобождением. Такая система увеличивает комплаентность пациента, а также позволяет регулировать высвобождение ЛС.

1.2. Пероральные системы доставки лекарственных средств с модифицированным высвобождением

1.2.1. Характеристика

Системы доставки с модифицированным высвобождением относятся к системам третьего поколения, которые получены с применением технологий или вспомогательных веществ, благодаря которым становится возможным контролировать место, время и скорость высвобождения.

Терапевтические преимущества систем с модифицированным высвобождением включают высокую эффективность и снижение нежелательных явлений, комплаентность пациента, оптимизированные показатели и более высокую селективность действия [43].

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено большое разнообразие систем доставки для внутреннего, наружного и парентерального применения. Наибольший интерес представляют твердые дозированные ЛФ для внутреннего применения: таблетки, капсулы, драже и т.д. Технология таких ЛФ развивается и модернизируется для увеличения эффективности препаратов и уменьшения нежелательных последствий.

Пероральные системы доставки обладают неоспоримыми преимуществами, связанными с удобством их производства, транспортировки и применения пациентом.

Более того, именно пероральные системы доставки с модифицированным высвобождением наиболее широко представлены на рынке в настоящее время.

В зависимости от степени управления процессом высвобождения разделяют системы с [44]:

- отсроченным высвобождением (delayed release);
- контролируемым высвобождением (controlled release):
 - замедленным высвобождением (sustained release);
 - отсроченным длительным высвобождением (extended release);
 - пролонгированным высвобождением (prolonged release);
- адресные системы доставки.

В течение многих лет такие термины, как «замедленное высвобождение», «пролонгированное действие», «контролируемое высвобождение», «длительное высвобождение» использовались производителями для описания типов и характеристик продукта. Хотя эти термины часто используются взаимозаменяемо, отдельные ЛФ, соответствующие данным описаниям, могут отличаться по дизайну и рабочим характеристикам и должны рассматриваться индивидуально [44].

Для модификации высвобождения применяют методы [45]:

- физические (использование веществ, замедляющих всасывание, метаболизм и выведение ЛВ);
- химические (получение труднорастворимых солей, замена одних функциональных групп на другие; введение новых химических группировок в состав молекулы исходного вещества);
- технологические (покрытие специальными оболочками, использование в единой ЛФ компонентов с разной скоростью высвобождения, инкорпорирование в матрицу и т.д.).

По технологии создания систем с модифицированным высвобождением различают три типа:

- монолитные (матриксные) системы. Основу монолитной системы составляет матрикс (матричная или сетчатая структура), который может характеризоваться различными физико-химическими свойствами, быть растворимым или нерастворимым.
- резервуарные (мембранные) системы. Резервуарные системы состоят из полимерной оболочки (мембраны), которая образует резервуар и ядра, в котором находится ЛВ. Мембрана контролирует высвобождение лекарств из системы. ЛВ в конечном итоге диффундирует через мембрану, а постоянство высвобождения поддерживается благодаря диффузионному слою, который покрывает частицы лекарственного средства [46].
- насосные (осмотические) системы. Осмотическая система схожа с резервуарным устройством, т.к. состоит из ядра, включающего ЛС, осмотический агент и другие наполнители и полупроницаемую мембранную оболочку. Разница заключается в том, что устройство имеет отверстие для высвобождения лекарственного средства, а его сердцевина также содержит осмотический агент, который всасывает воду из окружающей среды через полупроницаемую мембрану [43,47].

Обзор коммерческих твердых пероральных систем с модифицированным высвобождением показывает, что большинство из них относится к одному из указанных типов (таблица 1.1) [43].

Таблица 1.1 – Распространенные типы пероральных систем доставки

| Системы высвобождения | Подкатегория | Основные свойства |
|------------------------------|----------------------------|---|
| Матричная | Гидрофильная | <p>Препарат диспергирован в гидрофильной матрице.</p> <p>Высвобождение лекарств путем диффузии и / или эрозии.</p> |
| | Гидрофобная | <p>Препарат диспергирован в гидрофобной матрице.</p> <p>Высвобождение лекарств в основном путем диффузии.</p> |
| Резервуарная | Одина или несколько единиц | <p>Растворимый препарат заключен в нерастворимую мембрану.</p> <p>Высвобождение лекарств путем диффузии через мембрану.</p> <p>Многоэлементная система предпочтительна для минимизации риска сброса дозы.</p> |
| Осмотическая | Однокамерная | <p>Фармацевтическая субстанция (ФС) и осмотические агенты находятся в одном и том же отделении.</p> <p>Высвобождение лекарств происходит при осмотическом давлении.</p> <p>Ограничено более растворимых лекарств.</p> |
| | Двухкамерная | <p>ФС и осмотические агенты находятся в отдельных отсеках. Высвобождение лекарственного средства под действием осмотического давления</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | развивается в осмотическом отсеке. Подходит для препаратов с низкой и высокой растворимостью. |
|--|--|--|

Особый интерес в разработке ЛС с модифицированным высвобождением для перорального применения представляют матричные системы. Достичь модификации высвобождения можно путем введения ЛС в набухающую или нерастворимую матрицу.

1.2.2. Таблетки на основе матричных систем

Матричные системы наиболее широко используется для обеспечения модифицированной высвобождения ЛС вследствие своей эффективности и гибкости в отношении количества загружаемого АФИ и его физико-химических характеристик.

Матричные таблетки обеспечивают модифицированное высвобождение ЛС в управляемых режимах: пролонгированном (нерастворимый каркас, создание диффузионного барьера), контролируемом (рН-зависимое высвобождение), ускоренном (матричные таблетки, содержащие твердые дисперсные системы лекарственных веществ).

Системы такого типа обычно производят с использованием традиционных процессов и оборудования. Однако характеристики высвобождения из матрицы (например, кинетика и зависимость от рН) обычно определяются свойствами ЛВ и контролирующего скорость полимерного носителя. Для изменения профилей высвобождения или для достижения уникальных схем высвобождения (например, двухфазного или замедленного) иногда требуются более сложные дизайн и процесс [43].

Системы доставки матричного типа должны отвечать требованиям [48,49]:

- поддерживать терапевтические концентрации в течение заданного периода времени;
- способствовать снижению токсичности за счет контролируемого всасывания АФИ;
- минимизировать местные и системные концентрационно зависимые побочные эффекты;
- способствовать увеличению терапевтической эффективности;
- способствовать повышению стабильности при применении путем защиты ЛС от гидролиза или других изменений в ЖКТ;
- увеличивать комплаентность пациента.

Матричные системы могут быть разделены на две категории в зависимости от типа носителя.

- гидрофильные матричные системы (рисунок 1.1 (а));
- гидрофобные матричные системы (рисунок 1.1 (б)).

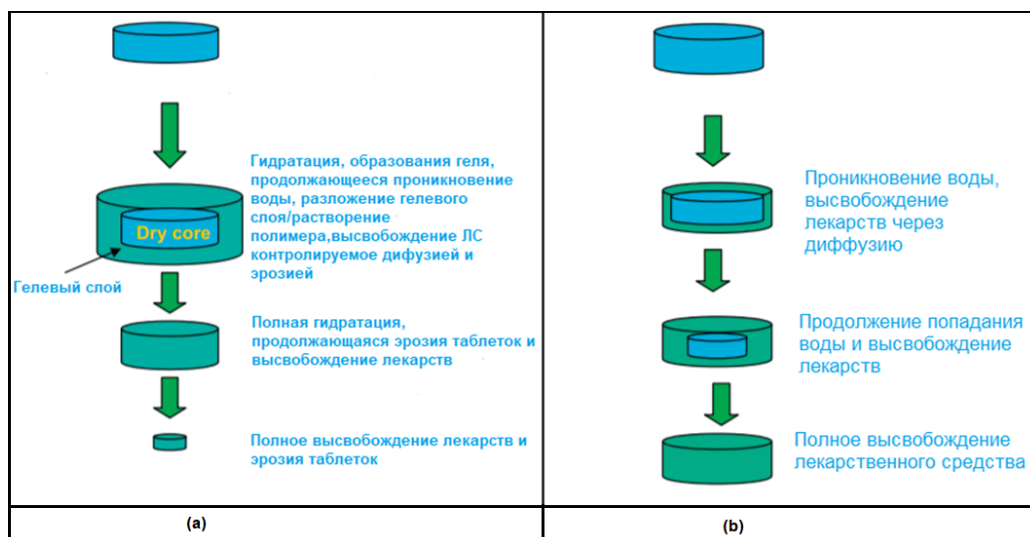


Рисунок 1.1 – Гидрофильные (а) и гидрофобные (б) матричные системы и соответствующий процесс высвобождения лекарственного средства [49].

Для создания матричных систем доставки чаще всего применяются различные полимеры и полимерные комплексы, благодаря которым можно добиваться определённой кинетики высвобождения [50]. Подробнее полимеры как носители для систем доставки будут рассмотрены далее.

Гидрофобные матрицы представляют собой каркас, образованный нерастворимыми в жидкостях ЖКТ полимерами или матрицеобразователями. Такие матрицы могут выводиться из организма неповрежденными после высвобождения лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте [51].

Такие матричные системы в основном способствуют достижению пролонгированного или отсроченного высвобождения, а также доставки ЛС в необходимые отдел ЖКТ. Длительное высвобождение достигается благодаря тому, что растворяющийся в водной среде АФИ или водорастворимые компоненты приводят к появлению пор и ЛВ диффундирует через сеть каналов, которые образуются между уплотненными частицами полимера [52].

На высвобождение из нерастворимых матриц не влияют объем растворяющей среды, pH, содержание фермента и другие свойства физиологических жидкостей, если только растворимость ЛС не зависит от pH. Таким образом, инертные матрицы менее восприимчивы к гидродинамическим воздействиям, степени наполненности ЖКТ и его ферментативной активности [52].

Гидрофильные матрицы, как правило, более популярные системы доставки ЛС с контролируемым высвобождением вследствие экономичности их производства [46].

Гидрофильные матрицы на основе полимеров предназначены для контроля скорости высвобождения ЛС при прохождении через ЖКТ.

Большинство коммерческих гидрофильных матриц получают прессованием, так что в большинстве случаев можно говорить именно о матричной таблетке.

Высвобождение ЛС из гидрофильных матриц включает в себя следующие механизмы: набухание, эрозию и высвобождение ДВ.

После попадания в водную среду таблетки на основе гидрофильных матриц набухают, что приводит к формированию геля, ограничивающего высвобождение АФИ [46].

Во время набухания диффузия воды в гидрофильную матрицу разделяет ее на области: разрушающейся матрицы (геля); набухающей матрицы и сухого ядра. С течением времени матрица подвергается эрозии вследствие перехода матрицеобразующего гидрофильного полимера в раствор. Наличие гелевого слоя также обеспечивает мукоадгезивные свойства матрицы (рисунок 1.2).

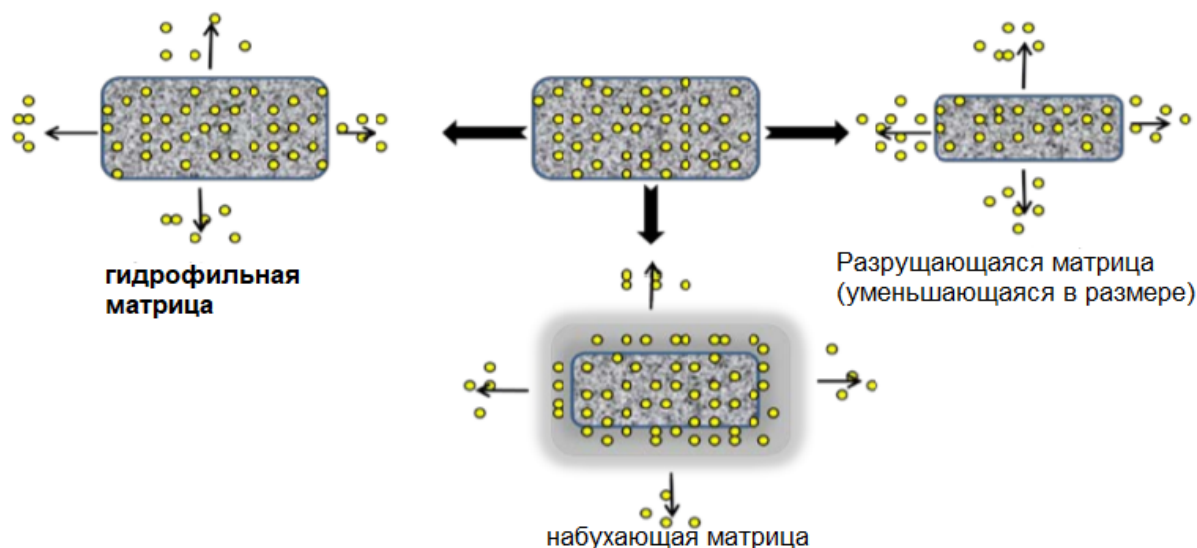


Рисунок 1.2 – Схематическое изображение высвобождения ЛС из гидрофильных матриц.

Высвобождение из подобных матриц осуществляется поэтапно:

1. Растворение частиц ЛС с поверхности таблетки;
2. Проникновение растворителя в матрицу, растворение ЛС и диффузия через образованные при растворении микропоры;
3. Диффузия легкорастворимых ЛС;
4. Полное высвобождение ЛС и эрозия таблеток.

В целом, диффузию растворенного вещества, набухание полимерной матрицы и разрушение материала считают основными движущими силами высвобождения вещества из полимерных матриц [51].

На кинетику высвобождения растворенных веществ из систем полимерных матриц влияет множество факторов, таких как: физико-химические свойства растворенного вещества, структурные характеристики материала-носителя и свойства среды растворения [43].

Необходимо отметить, что в большинстве случаев и гидрофильные, и гидрофобные матричные системы для перорального приема получают при помощи традиционных технологий, применимых для обычных таблеток: сухое смешение компонентов, грануляция сухая или влажная и прессование самой таблетки. Следовательно, помимо ЛС и матрицеобразующего полимера в состав такой системы могут быть включены и другие вспомогательные вещества: наполнители, связующие, дезинтегранты, лубриканты и др. [52].

В случае использования нерастворимых полимеров для создания матричных систем введение дезинтегрантов или порообразующих компонентов может стать дополнительным инструментом контроля скорости высвобождения, т.к. их количество будет напрямую влиять на разрушение матричного комплекса в средах ЖКТ.

Нанесение пленочного покрытия является дополнительной стадией получения матричных таблеток и также может способствовать модификации высвобождения ДВ или выполнять защитные функции [52,53].

Таким образом, системы доставки в виде матричных таблеток сочетают в себе преимущества систем с модифицированным высвобождением и традиционных таблеток, а именно относительную простоту технологического процесса и его экономичность.

1.2.3. Таблетки на основе резервуарных систем

Таблетки на основе резервуарных систем являются широко распространенными среди пероральных ЛФ с модифицированным высвобождением наряду с матричными системами [52,53].

Создание систем доставки резервуарного типа основано на покрытии ЛФ различными полимерными оболочками, которые позволяют контролировать как скорость, так и место высвобождения ДВ.

Наиболее часто в качестве пленкообразователей в технологии таких систем доставки используют полимеры, которые позволяют осуществлять рН-зависимое высвобождение, а также полимеры, которые не растворимы в воде и физиологических жидкостях. Примеры таких полимерных оболочек будут рассмотрены далее.

Высвобождение ДВ из резервуарных систем чаще всего протекает путем диффузии в раствор. В резервуарной системе диффузия происходит в тонкой пленке, окружающей ядро с равномерно распределенным ДВ. Пленка в данном случае образована из полимера, который

обладает требуемыми характеристиками. При этом, в течение всего времени высвобождения скорость остается постоянной, таким образом, обеспечивается кинетика нулевого порядка [52].

Наибольший интерес в технологии таблеток резервуарного типа представляют кишечнорастворимые покрытия. Основной задачей таких покрытий является предотвращение преждевременного высвобождения ДВ в желудке с целью защиты вещества от неблагоприятных воздействий желудочного сока или наоборот, для защиты слизистой оболочки пищевода и желудка от раздражающего действия ДВ.

В зависимости от композиции, плотности полимера, его природы, кишечнорастворимые покрытия обеспечивают устойчивость системы к воздействию желудочного сока, а также позволяют варьировать скорость высвобождения вещества. Кроме того, путем изменения полимера или толщины оболочки можно добиваться высвобождения ДВ в определенном отделе кишечника [54].

Кишечнорастворимые покрытия по химической структуре представляют собой полиэлектролиты с большим количеством карбоксильных групп, которые не диссоциируют в кислой среде, а в щелочных средах образуют набухающие и растворимые соли. К данной группе полимеров относят шеллак, н-бутилстеарат, полиметакриловую кислоту, метиловые эфиры полиакриловой и полиметакриловой кислоты, сополимеры винилацетата, сополимеры акриловой кислоты, метакрилата, метакриловой кислоты, метакрилата и н-пропилметакрилата, сополимеры малеинового ангидрида со стиролом, этиленом, винилметиловым эфиром, винилбутиловым эфиром, сополимеры акрилнитрила с метакриловой кислотой, сополимеры стирола с бутилакрилатом и другие [54-56].

1.2.4. Кинетика высвобождения действующих веществ

Кинетика высвобождения ЛС из ЛФ, в частности из систем доставки с модифицированным высвобождением может быть описана при помощи математических моделей.

Математическая модель представляет собой уравнение кривой зависимости количества высвободившегося ЛС от времени, численные значения которой могут быть получены в результате исследования растворения готовой ЛФ.

Математическое моделирование кинетики высвобождения описывает скорость перехода ЛС в раствор и влияние на нее различных факторов, таких как: состав ЛФ, геометрия и размер системы, методы получения и т.д. Кроме того, на кинетику высвобождения влияют и другие факторы: физико-химические свойства АФИ, его кристалличность, полиморфизм и др.

Математическое моделирование кинетики высвобождения может быть полезным инструментом для оценки правильности подобранного состава и разработанной технологии

получения ЛФ, для оптимизации технологических параметров, а также для прогнозирования высвобождения ЛС из полимерных носителей с целью сокращения количества последующих экспериментов.

Известно большое количества моделей применимых для описания кинетики высвобождения ЛС из различных систем доставки:

- модель нулевого порядка;
- модель первого порядка;
- модель Higuchi;
- модель Krosmeier-Peppas;
- модель Crowell-Hixson,
- модель Baker-Lonsdale;
- модель Weibull и др.[57].

Высвобождение многих ЛС основано на процессе диффузии вещества из области с высокой его концентрацией в область низкой концентрации. Процесс идеальной диффузии описан первым законом Фика.

Первый закон описывает диффузионный поток концентраций при отсутствии влияния на переход посторонних факторов. Поток пропорционален градиенту концентрации, при этом вещество движется в направлении обратном увеличению концентрации, что отражено знаком минус (1.1):

$$J = -D \frac{dc}{dx}, \quad (1.1)$$

где J – количество вещества, проходящего перпендикулярно через единицу площади поверхности за единицу времени $\text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$;

D – коэффициент диффузии, $\text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$;

dc/dx – градиент концентраций.

Второй закон Фика определяет распределение концентрации диффундирующих частиц в зависимости от времени [58].

Коэффициент диффузии (D) является константой пропорциональности (1.2):

$$\frac{dc}{dt} = D \frac{d^2c}{dx^2} \quad (1.2)$$

Существует некоторые ограничения в описании процесса диффузии лекарственных веществ с помощью первого и второго закона Фика. К ним относится изменение граничных условий, диффузия не по Фику, или время релаксации полимера.

Поскольку полимеры имеют большой диапазон времени релаксации, связанный с изменениями их структуры, при понижении температуры или увеличении исходной концентрации усиливается движение молекул полимера. Наряду с этим полимеры способны

изменять состояние (из стеклованного (аморфного) в эластичное при переходе температуры стеклования [59].

Существует классификация, которая позволяет сравнить скорости диффузии и релаксации полимера, выделив 3 случая [60-62]:

1. Case-I-транспорт или диффузия по Фику, при котором скорость диффузии намного меньше, чем скорость релаксации полимера.

2. Case-II-транспорт, при котором диффузия протекает очень быстро в сравнении с процессом релаксации полимера.

3. Диффузия не по Фику (аномальная диффузия), при которой скорости диффузии и релаксации сопоставимы.

Case-I-транспорт и Case-II-транспорт являются достаточно простыми. Каждый из этих случаев можно описать с применением одного параметра [61].

Системы Case I контролируются коэффициентом диффузии. В случае Case-II этот параметр представляет собой постоянную скорость продвигающегося фронта диффузии, которая обозначает глубину проникновения диффундирующего вещества. Случай II также является граничным в отношении вида кривой «сорбция-время» [62].

Если принять, что количество сорбата в момент времени t равно $K \cdot t^n$, где K и n являются константами, то системы подчиняющиеся Case-II характеризуются степенью $n = 1$, а системы Case I - $n = 1/2$ [60].

Системы, не подчиняющиеся закону Фика (аномальная диффузия), занимают промежуточное положение между Case-I-транспортом и Case-II-транспортом, а n в этом случае принимает значение между $1/2$ и 1 . Для описания взаимодействия между процессами диффузии и релаксации необходимо применять два или более параметра.

Случаи аномальной диффузии, которые не подчиняются первому и второму законам, представлены моделями нулевого и первого порядка, а также моделями, основанными на уравнениях Higuchi и Peppas-Korsmeyer.

Модель нулевого порядка [60, 63] (1.3):

$$M_t = M_0 + K_0 t, \quad (1.3)$$

где M_t - количество АФИ, растворенного в течение времени t , %;

M_0 - начальное количество АФИ в растворе (как правило, равное нулю), %;

K_0 - константа высвобождения нулевого порядка, мин⁻¹;

t – время, мин.

График высвобождения, соответствующего модели нулевого порядка, представляет прямую зависимости растворения АФИ во времени. Такая кинетика высвобождения представляется оптимальной для пролонгированных систем доставки. Основным

преимуществом такого высвобождения является минимальное колебание концентрации ЛВ в плазме. Данная модель может быть применена для описания высвобождения ЛВ из ЛФ с модифицированным высвобождением, таких как осмотические системы, трансдермальные системы, матричные системы с малорастворимыми лекарственными веществами и др. [60].

Для достижения кинетики высвобождения нулевого порядка прибегают к использованию смешанных систем (сочетание матричного и резервуарного типа), контролируемых набуханием.

Модель первого порядка

Модель первого порядка описывает отток растворимых веществ из пористых матриц, где скорость высвобождения зависит от концентрации препарата (1.4):

$$\log C = \log C_0 - K_1 t / 2,303, \quad (1.4)$$

где C_0 – исходная концентрация лекарственного вещества;

C - количество вещества, высвободившегося за время t ;

K_1 - константа высвобождения первого порядка, мин^{-1} ;

t – время, мин.

Графическая зависимость доли не высвободившегося ЛВ от времени представляет собой прямую с угловым коэффициентом $(-K/2.303)$. Модель характерна для высвобождения водорастворимых ЛС из матриц. При этом высвобождение АФИ пропорционально уменьшению его исходного количества. Модель первого порядка наилучшим образом описывает конечную стадию высвобождения ЛВ.

Модель Higuchi

Первая математическая модель, описывающая высвобождения лекарств из матричной системы, была предложена Higuchi в 1963 году. Эта модель применима для изучения высвобождения водорастворимых и малорастворимых лекарств, включенных в матрицы (1.5):

$$M = K_H t^{1/2}, \quad (1.5)$$

где M - количество лекарственного вещества, высвобождаемого в момент времени t ;

t – время, мин;

K_H – константа высвобождения Higuchi, $\text{с}^{-0,5}$.

Концепция модели проста, ее обоснованность в описании систем контролируемого высвобождения лекарств зависит от допущений, использованных при ее выводе [65,66]:

-исходная концентрация лекарственного средства намного выше, чем растворимость лекарственного средства;

- диффузия препарата происходит только в одном направлении (не учитываются краевые эффекты) и имеет постоянную величину на протяжении всего процесса;

- набухаемость и растворение матрицы ограничены или незначительны;
- коэффициент диффузии ЛВ постоянен;
- размер молекул препарата намного меньше размера системы;
- поддерживаются идеальные условия погружения.

Модель может также применяться к другим типам систем доставки ЛС, таких как трансдермальные пластыри с контролируемым высвобождением или пленки для пероральной контролируемой доставки лекарств.

Модель Peppas – Korsmeyer

Korsmeyer, Peppas и соавт. разработали уравнение для анализа высвобождения лекарственного вещества как по закону Фика, так и по не подчиняющиеся закону Фика из полимерных систем [65, 66].

Модель Peppas-Korsmeyer описывается уравнением (1.6):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_p t^n, \quad (1.6)$$

где $\frac{M_t}{M_\infty}$ – отношение количества вещества, высвобождаемого в момент времени t ;

K_p – константа степени высвобождения, мин^{-1} ;

t – время;

n – показатель высвобождения.

В зависимости от показателя степени n различают следующие типы высвобождения [64]:

- $n = 0,5$ – диффузия по закону Фика;
- $0,45 < n < 0,89$ – диффузия не по закону Фика;
- $n = 0,89$ – модель нулевого порядка (Case-II транспорт);
- $n > 0,89$ – аномальная диффузия.

Такая модель позволяет учитывать несколько процессов, происходящих в системе при высвобождении ЛВ: диффузию окружающей жидкости внутрь системы, набухание полимера и формирование гелевого слоя, диффузию ЛВ и ВВ из таблетки; переход полимерного носителя в раствор.

Процессы диффузии и эрозии часто происходят одновременно. Эрозия полимера / деградация происходит после того, как матрица вступила в контакт со средой растворения и образуют полностью гидратированный слой на поверхности, который подвергается непрерывной эрозии [68, 69].

Известно, что при набухании, концентрация полимера вблизи поверхности гелевого слоя уменьшается, затем происходит процесс эрозии. В результате проникновения растворителя в таблетку происходит процесс набухания и разрушения поверхности геля. Переход процесса набухания в процесс разрушения контролируется толщиной гелевого слоя и происходит, когда

скорость эрозии превышает скорость диффузии, таким образом скорость высвобождения ЛВ становится постоянной [60].

1.3. Носители для систем доставки лекарственных средств

В настоящее время существует большое количество различных носителей и платформ для создания систем доставки, в том числе для обеспечения направленного транспорта ЛС.

Актуальность данной области фармацевтической технологии повлекла за собой скачок в развитии технологии полимеров, что разнообразило выбор полимерных носителей для систем доставки, а также в технологии наночастиц.

Условно существующие носители можно разделить на две категории: полимеры и наночастицы.

1.3.1. Полимерные носители для систем доставки

Полимеры и интерполимерные комплексы нашли широкое применение в технологии систем доставки с модифицированным высвобождением. Известные полимеры могут быть использованы как в качестве каркаса для матричных систем, например, матричных таблеток, имплантируемых устройств или трансдермальных пластырей, так и для создания покрытий для таблеток, пеллет, микросфер и капсул обеспечивающих доставку ЛС в различные отделы ЖКТ. Более того, в последние годы полимеры применяют и для получения наночастиц. Так, для адресной доставки были предложены композитные наночастицы, содержащие неорганическое ядро и оболочку из карбоксиметилзамещенного декстрана [70].

Существует несколько систем классификации известных на сегодняшний день полимеров. Одной из таких классификаций является разделение полимеров на две группы по способу их применения в системах доставки [71]:

- матрицеобразующие, создающие определенный каркас системы;
- пленкообразующие, применяемые для создания покрытий или резервуарных систем.

Однако на сегодняшний день четкая граница между этими двумя группами размыта и многие полимеры зачастую можно использовать как для создания матричных систем, так и для резервуарных.

Другой популярной классификацией является деление полимеров на группы по отношению к воде и водным растворам: гидрофобные или инертные и гидрофильные. Необходимо отметить, что системы, полученные на основе полимеров классифицируют аналогичным образом [72, 73].

Инертные полимеры могут быть представлены как липофильными веществами (триглицериды жирных кислот), а также синтетическими и полусинтетическими полимерами.

Для программирования скорости высвобождения применяют комбинации указанных типов полимерных носителей.

Наиболее широкое распространение получили гидрофильные полимеры вследствие своей биodeградируемости. Такие полимеры способны к набуханию. Степень набухания определяется физико-химическими свойствами полимера и позволяет задавать кинетику высвобождения.

По способности к деградации полимеры подразделяют на биodeградируемые и небiodeградируемые [74].

Под биodeградируемыми понимают полимеры, которые разрушаются в средах организма, в частности в биологических жидкостях. В свою очередь, небiodeградируемые полимеры остаются неизменными и выводятся из организма в начальной форме. К биodeградируемым полимерам можно отнести натуральные полимеры белкового происхождения или полисахариды, также к ним относятся синтетические или полусинтетические, такие как полиэферы [75,76].

По отношению к средам ЖКТ полимеры можно классифицировать на растворимые в желудке, в двенадцатиперстной кишке, тонком и толстом кишечнике и т.д. Представленная классификация является наиболее актуальной при создании пероральных систем доставки с модифицированным высвобождением [77].

Современные гидрофильные полимеры для систем с модифицированным высвобождением

Гидрофильные полимеры представляют собой перспективный материал для создания систем с модифицированным высвобождением. Набухание и постепенное растворение полимера позволяет легко контролировать скорость высвобождения ЛВ.

Представителями данной группы полимеры являются производные целлюлозы, акриловой кислоты, полисахариды и т.д.

Наиболее известными и хорошо изученными считаются производные целлюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) [78,79].

Для фармацевтического применения разрешены модификации ГПМЦ различной степени вязкости. Так, например, линия продуктов VIVAPHARM® НРМС (JRS, Германия). предлагает для получения таблеток торговые наименования: VIVAPHARM® НРМС Е3, VIVAPHARM® НРМС Е5, VIVAPHARM® НРМС Е6 и VIVAPHARM® НРМС Е15. Содержание метоксильных групп варьируется от 28,0 до 30,0%, а гидроксипропильных – от 7,0 до 12,0%.

Аналогичный ассортимент ГПМЦ произведены под маркой Methocel® (DuPont, Германия), среди которых для получения систем с модифицированным высвобождением применимы полимеры со средними или низкими значениями вязкости: Methocel®K4M, Methocel® K100 LV, Methocel® Premium, Methocel® Premium CR, Methocel Premium DC2 и т. д. [80, 81].

К производным целлюлозы растворимым в воде относятся гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) и гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) [82,83].

Для ГПЦ характерно большое количество гидроксипропильных групп, однако при этом среди производных целлюлозы данный полимер является наименее гидрофильным.

Широко известным торговым наименованием данного производного целлюлозы является Klucel™ (Ashland, США). Линейка насчитывает более 13 марок продукта, которые отличаются по вязкости, средней молекулярной массе и размеру частиц. К низкомолекулярным относятся Klucel™ EF, Klucel™ EXF, Klucel™ LF, Klucel™ LXF, применяемые для модификации пленочного покрытия. Среднемолекулярные (Klucel™ JF, Klucel™ JXF, Klucel™ GF, Klucel™ GXF), а также высокомолекулярные (Klucel™ MF, Klucel™ MXF, Klucel™ HF, Klucel™ HXF) применяют для создания матричных таблеток пролонгированного действия [84].

ГЭЦ – водорастворимый полимер. Как и остальные производные целлюлозы, может отличаться по вязкости и молекулярной массе. Наиболее популярной на фармацевтическом рынке линейкой ГЭЦ является Natrosol™ 250 (Ashland, США). Линейка насчитывает более 10 различных марок данного полимера [82, 83].

В технологии систем с модифицированным высвобождением широкое распространение получили поперечно сшитые карбоксиакриловые или карбоксивиниловые полимеры [85, 86]. Как и другие гидрофильные полимеры, они обладают высокой способностью к набуханию. Среди доступных на фармацевтическом рынке можно выделить Carbopol® (Lubrizol, США) и Noveon® (Lubrizol, США). Оба полимера представляют собой поперечно-сшитые производные полиакриловой кислоты с разным принципом сшивки. Главное их отличие состоит в плотности сшивки, что влияет на скорость набухания. Принципиальным отличием таких полимеров от производных целлюлозы, обладающих гидрофильными свойствами, является то, что они не растворимы в воде, однако являются поверхностно гидрофильными. Во время высвобождения ЛВ диффундирует через слой геля, образующегося при контакте с физиологическими жидкостями. Гелевый слой образуется быстро при pH от 4,0 до 6,0 (рКа полимеров колеблется от 0,5 до 6,0). Одновременно происходит релаксация полимерной матрицы, вследствие ионизации карбоксильных групп, что усиливает диффузионные процессы [87]. Среди полимеров данной линейки для создания систем с модифицированным высвобождением подходят: Carbopol® 971P NF, Carbopol® 71G NF, Carbopol® 974P NF, Noveon® AA-1 USP.

Среди гидрофильных полимеров также представляют интерес производные альгиновой кислоты, которые являются природными гидроколлоидами [88]. Мономерами таких полимеров служат D-маннуронат и L- гулуронат, связанные ковалентно друг с другом. Помимо модификации высвобождения такие полимеры применяются для защиты АФИ от неблагоприятного воздействия кислот при попадании в ЖКТ благодаря нерастворимому

гелевому слою. Однако в щелочных средах производные альгиновой кислоты переходят в растворимую форму, после чего полностью высвобождают ДВ из системы.

Среди доступных на фармацевтическом рынке производных альгиновой кислоты стоит выделить Aquateric™, Protanal™, Kelcoloid™, Manucol™ производства компании DuPont (Германия). Полимеры образуют гелевый слой различной степени вязкости, которая зависит преимущественно от степени полимеризации и замещения.

В последние годы перспективными полимерами для создания систем с модифицированным высвобождением являются такие полисахариды, как декстран или хитозан [89,90].

Природный полимер хитозан, мономером которого является D-глюкозамина, полидисперсный по молекулярной массе. Основной характер полимера обуславливает его плохую растворимость в щелочных средах и высокую в кислых. Однако некоторые производные хитозана способны замедлять высвобождение ЛС. Так, например на основе хитозана, гидроксипропилметакрилата и метакрилата синтезирован полимер, способный к набуханию в широком диапазоне pH (2-10) [91]. Эта композиция была использована в качестве носителя ЛВ [92].

Инертные и нерастворимые в воде полимеры

Для получения гидрофобных и инертных матричных систем доставки применимы полимеры, которые не растворяются в воде и физиологических жидкостях. При создании таких матриц возможно использование дополнительных ВВ, таких как порообразователи и дезинтегранты для создания оптимальной кинетики высвобождения ЛВ. Кинетика высвобождения в таком случае может иметь экспоненциальный характер [93,94].

Наиболее широко используемым полимером для создания инертных матриц является простой эфир целлюлозы – этилцеллюлоза (ЭЦ), для которого характерна различная степень замещения. Именно количество замещенных гидроксильных групп оказывает значительное влияние на физико-химические свойства и, как следствие, кинетику высвобождения АФИ. Компания Colorcon (Великобритания) предлагает различные торговые наименования ЭЦ, предназначенные, как правило, для покрытия. Однако, как было отмечено ранее, пленкообразователи можно также использовать и для создания матричных таблеток. Нерастворимые в воде полимеры для создания покрытий производители зачастую выпускают в виде готовых дисперсий в неорганических растворителях, например Aquacoat® CPD или Surelease® (Colorcon, Великобритания). Но существуют и торговые наименования ЭЦ применимые в создании матричных таблеток, например, Ethocel™ (DuPont, Германия) [95].

Таблетки с пролонгированным высвобождением на основе инертных матриц могут быть также получены с использованием полиэтилена, поливинилхлорида, сополимеров винилацетата

и винилхлоридов. Однако применение этих полимеров имеет ряд ограничений, т.к. они не являются биodeградируемыми [96].

Также при создании pH-независимых инертных матриц, способных модифицированно высвободить АФИ, могут быть применены такие полимеры, как: поливинилацетат и поливинилацетат фталат.

Примером доступного на фармацевтическом рынке поливинилацетата может служить Kollicoat® SR 30 D (BASF, Германия), который представляет собой водную суспензию, стабилизированную поливинилпирролидоном и лаурилсульфатом натрия.

Поливинилацетат фталат представляет собой нерастворимый полимер винилацетата, пластифицированный эфирами фталевой кислоты. Этот полимер нерастворим в воде и физиологических жидкостях. Компания Colocson (Великобритания) имеет в своем портфеле поливинилацетат фталат под торговым наименованием Sureteric®, который легко диспергируется в воде с образованием тонкодисперсной суспензии для лучшего покрытия [97].

Полимеры для создания систем адресной доставки в кишечник

Для создания систем доставки ЛС в кишечник применяются полимеры, растворимость которых зависит от pH среды растворения. Известно, что pH физиологических жидкостей ЖКТ от желудка к толстому кишечнику меняется в сторону уменьшения кислотности.

pH-зависимо растворимые полимеры применяют и для создания систем адресной доставки, и для защиты ЛС от воздействия кислот. Кроме того, данные полимеры могут обеспечивать отсроченное и пролонгированное высвобождение [98].

Самыми известными на фармацевтическом рынке полимерами, способными к растворению при различных значениях pH считаются сополимеры акриловой и метакриловой кислот торговой марки Eudragit® (Evonik industries, Германия).

Компания предлагает широкий ассортимент, представленный тонкодисперсными порошками, гранулами, водными суспензиями или органическими растворами данных сополимеров. Различия в растворении зависят от степени замещения полимеров: они могут быть растворимы в тонком кишечнике (pH 6,0 – 6,5), в области двенадцатиперстной кишки (pH 5,5 – 6,0) или в толстом кишечнике (pH выше 7,0) (табл. 1.2). В линейке торгового наименования также представлены полимеры, позволяющие получать системы с пролонгированным и pH-независимым высвобождением (Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® NM 30 D) [98-100].

Таблица 1.2 – Полимеры Eudragit® для получения пероральных систем доставки в кишечник

| Марка полимера | Структура, агрегатное состояние | Среда растворения |
|----------------------|---|--|
| Eudragit® L100-55 | Порошок | Растворимы в средах со значением рН выше 5,5 |
| Eudragit® L 30 D-55 | Водная дисперсия | |
| Eudragit® FL 30 D-55 | Водная дисперсия без добавления пластификаторов | |
| Eudragit® L100 | Порошок | Растворимы в средах со значением рН выше 6,0 |
| Eudragit® L 12,5 | 12,5% раствор в органическом растворителе | |
| Eudragit® S 100 | Порошок | Растворимы в средах со значением рН выше 7,0 |
| Eudragit® S 12,5 | 12,5% раствор в органическом растворителе | |
| Eudragit® FS 100 | Порошок | |
| Eudragit® FS 30 D | Водная дисперсия | |

Другими известными представителями данного класса сополимеров являются Kollicoat® MAE 100P, Kollicoat® MAE 100-55, Kollicoat® MAE 30 DP (BASF, Германия) [101]. Так же, как и другие сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата, указанные сополимеры растворимы при значениях рН свыше 5,5 [77].

Широкий выбор доступных и разрешенных к медицинскому применению полимеров значительно облегчает разработку пероральных систем доставки с модифицированным высвобождением. Разнообразие полимеров по физико-химическим свойствам позволяет задавать оптимальную кинетику высвобождения. Кроме того, токсичность известных полимеров хорошо изучена, что может сокращать расходы на доклинические испытания препарата.

1.3.2. Наночастицы

На сегодняшний день наночастицы различного происхождения являются наиболее перспективными носителями для создания систем доставки ЛС. Применение наночастиц позволяет не только программировать скорость высвобождения, но тоже преодолевать

различные биологические мембраны и барьеры для оптимальной адресной доставки ЛС к очагам заболевания.

К настоящему моменту известно большое количество полимерных, липидных и неорганических наночастиц (рис.1.3).

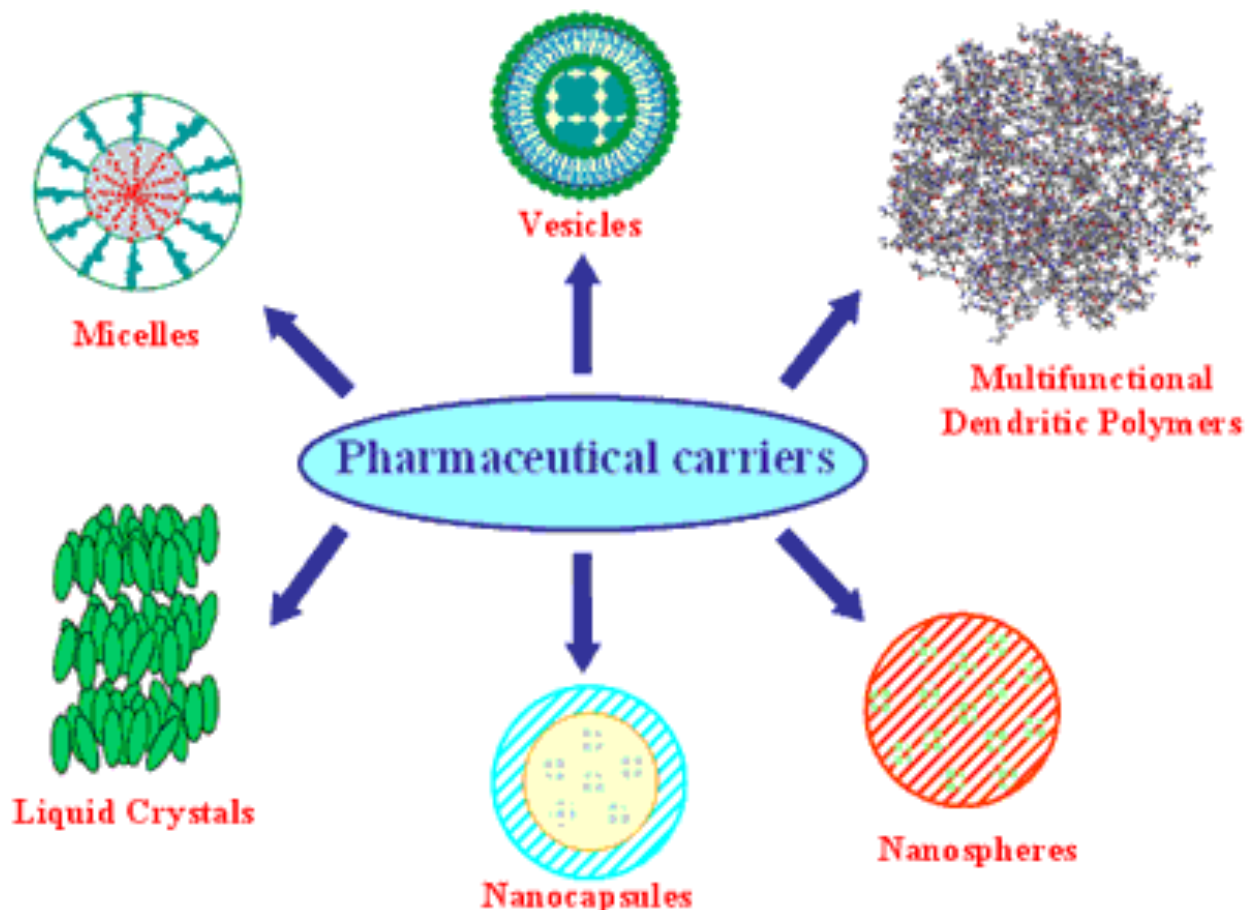


Рисунок 1.3. – Современные наноносители

Липидные наночастицы

Среди липидных наночастиц особое место занимают липосомы. Открытые в 1960 году гематологом доктором Бенгамом они не потеряли своей актуальности и в настоящее время. Липосомы представляют собой коллоидные сферические везикулы, состоящие из одного или нескольких билипидных слоев, организованных вокруг водного ядра [102]. Такая структурная организация липосом позволяет им заключать в себе ЛС различной растворимости. Так, водорастворимые вещества могут находиться внутри липосомального водного ядра, а липофильные – находиться в билипидном слое [103].

Существенным преимуществом липосом как носителей ЛС является их структурная универсальность, биосовместимость, биоразлагаемость и нетоксичность. Амфифильный характер фосфолипидов имитирует естественные клеточные мембраны, обеспечивая отличное взаимодействие между липосомами и физиологическими мембранами, способствуя

эффективному поглощению клетками [104]. Данное свойство липосом расширяет спектр их использования для систем адресной доставки.

Другое преимущество липосом заключается в их способности включать в себя большие количества ЛС, способности к самоорганизации, а также широком спектре физико-химических и биофизических свойств, которые можно изменять для управления их биологическими характеристиками [105].

Кроме того, липосомы позволяют защищать ЛС от негативного воздействия физиологических жидкостей и ферментативной деградации. С другой стороны, ЛС, заключенное внутри липосомы, минимально воздействует на здоровые органы и ткани, что снижает наступление нежелательных побочных эффектов [106].

К представителям класса липидных наночастиц относят твердые липидные наночастицы (ТЛН), которые в отличие от липосом содержат твердое ядро. Данная группа носителей представляет собой коллоидные частицы с размером менее 1 мкм (от 50 до 1000 нм). Ядро ТЛН содержит в себе ЛС, растворенное или диспергированное в твердой жировой матрице с высокой температурой плавления. Фосфолипид, диспергированный в воде или водном растворе ПАВ, является оболочкой данного ядра и, тем самым, по биологическим характеристикам приближает ТЛН к липосомам [107].

Небольшой размер ТЛН и относительно узкое распределение по размерам позволяет использовать такой носитель для адресной доставки ЛС. Другие преимущества данной системы схожи с преимуществами липосом, а именно, могут применяться для пролонгированного и модифицированного высвобождения, позволяют защищать ЛС от воздействия окружающей среды или организм от разрушающего действия ЛС.

Однако существенным недостатком такого носителя является низкая емкость, т.е. неспособность инкорпорировать большие количества АФИ [108].

Следующим поколением липидных наночастиц, вытекающих из ТЛН – это наноструктурированные липидные частицы. Такие частицы представляют собой комбинированную систему, состоящую из твердых и жидких липидных частиц, стабилизированных различными эмульгаторами гидрофильной, гидрофобной или амфифильной природы. Такие системы позволяют увеличить лекарственную емкость по сравнению с ТЛН, значительно увеличить стабильность, сохраняя при этом преимущества липосольмальных наночастиц и ТЛН [109,110].

Необходимо отметить, что все указанные липидные наночастицы чаще всего представляют собой эмульсии и могут быть использованы для перорального применения, в офтальмологии, для трансдермальных систем доставки и т.д., и вместе с их весомыми

достоинствами могут быть широко применимыми для адресной доставки и для лечения таких сложных в терапии заболеваний, как онкология, заболевания ЦНС и многих других.

Полимерные наночастицы

Наночастицы для систем доставки ЛС могут быть также получены на основе различных полимеров. Чаще всего применяются биodeградируемые и биосовместимые полимеры, например, естественного происхождения: желатин, альбумин, альгинаты. Размер таких наночастиц может варьироваться от 10 до 1000 нм. ЛС может быть заключено или закреплено на полимере, растворено в нем или инкапсулировано.

Недостатком наночастиц, полученных из натуральных полимеров является низкая воспроизводимость от партии к партии, способность к быстрой деградации.

Среди синтетических полимеров для создания наночастиц применимы поликапролактон, полимолочная кислота, полиалкилцианоакрилат и т.д. [111].

Полимерные наночастицы можно разделить на две группы: наносферы и нанокапсулы.

Наносферы представляют собой сферические частицы, которые обладают размером от 10 до 200 нм, что позволяет им преодолевать различные биологические мембраны. Наносферы могут быть аморфными или кристаллическими. Как и другие полимерные носители, они позволяют защищать ЛВ от ферментативной и химической деградации [112,113].

Нанокапсулы представляют интерес пероральных системах доставки и могут заключать в себе различные ЛВ с высокой молекулярной массой, например протеины, пептиды, ферменты. Полимерные нанокапсулы – это полые частицы, окруженные полимерной оболочкой. Данную группу носителей можно охарактеризовать как контейнерные системы. Химическая универсальность полимеров, используемых для нанокапсул, обеспечивает широкий диапазон функциональности оболочки, что влияет на их взаимодействие с биологическими мембранами. Нанокапсулы позволяют осуществлять контролируемое высвобождение и адресную доставку [114].

Полимерные мицеллы

Полимерные мицеллы представляют собой структуры, обладающие гидрофобным полимерным ядром и гидрофильной оболочкой. Особый интерес полимерные мицеллы представляют для доставки плохо растворимых в воде ЛВ, благодаря своей структуре они позволяют увеличить биодоступность таких средств. Для получения полимерных мицелл используют амфифильные блок-сополимеры: полиакриловую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, альгинаты, хитозан и их производные. В зависимости от выбранного полимера форма мицелл может меняться [115].

Преимуществом таких систем является их маленький размер, низкая токсичность, возможность контролируемого высвобождения и увеличение времени циркуляции в крови. Кроме того, такие структуры обладают высокой стабильностью в физиологических средах [116].

Дендримеры

Дендримеры являются одним из современных вариантов полимерных носителей. Дендримеры обладают гидрофильной поверхностью и гидрофобным центром, которые получены конвергентным или дивергентным методом из разветвляющихся единиц. Радиальная, древоподобная высокоупорядоченная геометрия дендримеров определяет их уникальные свойства. ЛВ, включенное внутрь такой структуры, обладает высокой растворимостью и стабильностью в физиологических средах. Помимо прочего, структура дендримеров позволяет не только включать ЛВ внутрь, но и прививать их к поверхности [117].

Циклодекстрины

Другим видом систем-носителей являются циклодекстрины. Циклодекстрины – циклические олигосахариды, содержащие 6, 7 или 8 d- глюкопиранозных звеньев, связанных между собой 1,4 – гликозидной связью и соответственно имеют названия α -, β - и γ – циклодекстрины. Применяются циклодекстрины в качестве клатратообразующих комплексов. Системы с циклодекстринами получают различными способами – диспергированием, осаждением, при использовании высоких давлений и липофильной сушки [118].

Геометрическая форма циклодекстринов представляет собой усеченный конус, полый внутри, по окружности нижнего основания которого расположены 6-8 первичных гидроксильных групп, а по окружности верхнего – 12-16 вторичных гидроксильных групп. Циклодекстрины имеют сквозную гидрофобную полость с чередующимися зонами полярности на внешней стороне молекулы [119].

Циклодекстрины позволяют менять свойства заключенных в их полость молекул ЛВ: агрегатное состояние, растворимость, биодоступность. Инкапсулируемое вещество при этом может находиться в широком диапазоне молекулярных масс. ЛВ может образовывать комплексы с циклодекстринами, что снижает токсичность и раздражающее действие ЛВ на организм [120].

Наличие гидроксильных групп обуславливает возможность модификации циклодекстринов и, как следствие, возможность контролируемого высвобождения ЛС.

В настоящее время известно большое количество систем доставки на основе циклодекстринов для перорального местного, парентерального применения.

Углеродные наночастицы

К числу углеродных наночастиц относятся такие перспективные системы, как фуллерены, графен и его оксид, углеродные нанотрубки, детонационный наноалмаз. Перспективными такие

системы являются благодаря возможности модификации их поверхностей и вариации по размерам.

Фуллерены – это сферические молекулы, состоящие из атомов углерода, связанные в пяти- и шестичленные циклы. Фуллерены могут быть применены как контрастирующие агенты для магнитно-резонансной томографии, а также как носитель ЛС для химиотерапии. В первом случае внутрь фуллерена включают атомы металлов, а во втором – ковалентно прививают ЛС к поверхности. Однако существуют сведения о токсичности данного носителя, что существенно ограничивает его применение, однако токсичность можно уменьшать путем модификации поверхности [121-123].

В качестве наноносителя интерес представляет оксид графена, который получают окислением графена в смеси перманганата калия и серной кислоты. Образующиеся на поверхности гидрокси-, алкокси, кето- и карбоксильные группы повышают растворимость наночастиц в воде, тем самым позволяя увеличивать растворимость доставляемых ЛС. Однако, так же, как и фуллерен, данный тип наночастиц может быть опасен для биологических систем, в зависимости от модификации [121].

Углеродные нанотрубки представляют собой скрученные слои графена, один или несколько. ЛС может быть прикреплено к поверхности такой частицы или же заключено внутрь нее. Поверхность углеродных нанотрубок можно модифицировать с целью увеличения растворимости. В качестве недостатков стоит также отметить возможную токсичность носителя. Однако, наряду с другими углеродными наночастицами, нанотрубки представляют интерес в лечении онкологических заболеваний [124,125].

Среди нетоксичных представителей углеродных наночастиц следует выделить наноалмазы, получаемые детонационным способом. Помимо низкой токсичности, такие наночастицы являются биосовместимыми, способны проходить через биологические мембраны, стабильны. Кроме того, развитая удельная поверхность позволяет адсорбировать большое количество ЛС. Размер алмазных наночастиц может варьироваться от 5 до 300 нм [126,127].

Металлические наночастицы

Среди неорганических наночастиц особый интерес представляют металлические наночастицы, которые нашли свое применение не только в качестве систем доставки ЛС, но и как системы диагностики. Наиболее широко такой тип наночастиц распространен среди препаратов, предназначенных для диагностики и лечения онкологических заболеваний. Металлические наночастицы, в отличие от других систем доставки, обладают способностью дифференцировать злокачественные опухолевые клетки и взаимодействовать с ними как на поверхности, так и внутри клетки, что позволяет снизить токсическое воздействие на организм в

целом. Кроме того, металлические наночастицы могут быть применены в качестве контрастирующих агентов [128].

В качестве металлических наночастиц используют наночастицы золота, серебра, платины, цинка, а также оксиды, например, смешанный оксид железа [129]. Однако в качестве систем доставки наибольший интерес представляют именно наночастицы золота и оксид железа.

При использовании металлических наночастиц прибегают к функционализации их поверхности при помощи гидрофильных веществ для улучшения их растворимости и защиты от захвата макрофагами. Для улучшения специфичности наночастиц возможна функционализация поверхности при помощи антител, в частности моноклональных. Функционализация металлических наночастиц фрагментами нуклеиновых кислот позволяет применять их для генной терапии [130-132].

Наночастицы золота представляют собой суспензию или коллоидную систему и известны также как коллоидное золото. Свойства и применение таких наночастиц зависит от размера и формы. Коллоидное золото получают путем восстановления золотохлороводородной кислоты цитратом натрия, при этом размер наночастицы можно варьировать в зависимости от концентрации последнего. Данные частицы инертны и нетоксичны.

Как было отмечено выше, свойства наночастиц можно модифицировать посредством функционализации их поверхности. Покрытие поверхности полимерами улучшает проницаемость через клеточную мембрану и увеличивает специфичность наночастиц по отношению к опухолевым клеткам [133].

Помимо прочего, наночастицы золота могут быть использованы для диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезни Альцгеймера [134,135]. Известно, что наночастицы золота также успешно применены в определении штамма бактерий *Mycobacterium Tuberculosis* [136].

Другим перспективным носителем являются магнитные наночастицы смешанного оксида железа. Наиболее часто их применяют для визуализации магнитно-резонансных изображений и термотерапии рака. Благодаря магнитным свойствам таких наночастиц возможна доставка в опухолевых клетках с помощью внешнего магнитного поля. Нанесение ЛС на носитель производят путем химического взаимодействия с поверхностью или включают в покрывающий слой. В свою очередь покрывающий слой, как и в других случаях использования металлических наночастиц, выполняет функцию своеобразного проводника через клеточную мембрану, а также увеличивает биосовместимость частиц [137-140].

Существенным недостатком магнитных наночастиц является их способность к накоплению в организме и проявление токсичности вследствие этого.

Наночастицы кремния

Среди неорганических соединений в качестве носителей для систем доставки представляют интерес наночастицы пористого кремния. В зависимости от размера пор наночастицы могут быть микропористыми (размер пор до 2 нм), мезопористыми (от 2 до 50 нм) и макропористыми (более 50 нм). Разнообразие свойств пористого кремния обусловлено структурой пористых слоев, диаметром пор, толщиной пористого слоя, фазового состава внутренней поверхности пор и т.д. [141].

Наночастицы пористого кремния могут быть применены не только в качестве носителей для доставки ЛС, но и в качестве фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии, в инженерии тканей, в биодатчиках различного типа, например для визуализации опухолей [142-146]. Биосенсоры на основе пористого кремния применяют для обнаружения глюкозы, ДНК, антител, бактерий и вирусов, что также позволяет использовать его как селективный носитель для систем адресной доставки [147].

Как носитель ЛС наночастицы пористого кремния обладают рядом уникальных достоинств: помимо модификации развитой поверхности возможно управление структурой, размером пор, внутренними характеристиками пор во время их получения, что позволяет инкорпорировать ЛС, обладающие различными свойствами, различной природой, молекулярной массой. При этом, размер пор оказывает непосредственное влияние на скорость высвобождения ЛС из носителя [144]. Помимо прочего, наночастицы пористого кремния обладают биосовместимостью и биодеградируемостью.

Наночастицы получают, в основном, методом электрохимического анодного травления или растворения [148]. Но также применяются и другие методы, более редкие, такие, как: метод искровой эрозии, плазмохимического травления и комбинированный метод электрохимического и химического травления [149, 150].

Наночастицы пористого кремния уже зарекомендовали себя в качестве перспективного носителя ЛС. Так, изучена возможность доставки и увеличения растворимости стрептоцида в носителе на основе термически гидрокарбонизированных наночастиц пористого кремния [151].

Наночастицы пористого кремния, покрытые липидной оболочкой, улучшают свойства ЛС, увеличивают стабильность в плазме крови и продлевают высвобождение ЛС [145].

Также наночастицы были успешно использованы в качестве системы адресной доставки камптотецина в опухолевые клетки после функционализации их поверхности антителами [146].

Таким образом, наночастицы пористого кремния являются одним из перспективных носителей для адресной доставки ЛС, а также для модификации высвобождения.

1.4. Метод SeDeM для разработки и оптимизации состава таблеток

Одной из технологий получения таблеток, в том числе матричных, является прямое прессование. Известно, что большинство существующих ЛС не пригодны для прямого прессования, что связано с формой кристаллов, низкой сыпучестью и прессуемостью. Кроме того, данные вещества могут быть нестабильны в форме таблетки. Для нивелирования таких неудовлетворительных свойств АФИ в состав ЛФ необходимо вводить различные ВВ.

Для выявления неудовлетворительных свойств, а также для подбора типа и определения количества ВВ был разработан метод Sediment Delivery Model (SeDeM). Данный метод позволяет установить и наглядно продемонстрировать пригодность порошков для прямого прессования [152-154].

В основу метода положено изучение физико-химических и технологических свойств сыпучих материалов. На данном этапе определяются неудовлетворительные свойства, которые не позволяют осуществить технологию прямого прессования. На основании данных свойств производится подбор ВВ таким образом, чтобы именно эти свойства были компенсированы. На последнем этапе производится расчет количества основного ВВ, выполняющего роль наполнителя и обеспечивающего для таблеточной смеси оптимальные технологические свойства [155, 156].

Для применения метода SeDeM необходимо изучить параметры, определяющие размерность частиц, прессуемость, степень сыпучести, стабильность вещества. Для корректного изучения данных свойств прибегают к методикам, описанным в нормативной документации – Государственной Фармакопее РФ XIV изд., European Pharmacopoeia 10th Ed. и т.д [157,158]. В дальнейшем изученные параметры переводят в радиусы, которые откладывают на радиальной диаграмме для получения наглядного изображения пригодности материала для прямого прессования. Радиус при этом может находиться в интервале от 0 до 10. Для удобства дальнейшего применения полученных значений параметры разбивают на группы:

- параметры, определяющие размерность: насыпная плотность, насыпная плотность с уплотнением;
- параметры, определяющие прессуемость: прессуемость, индекс Карра, внутренняя пористость;
- параметры, определяющие степень сыпучести материала: сыпучесть, угол естественного откоса, число Хауснера;
- параметры, определяющие стабильность вещества: гигроскопичность, потеря в массе при высушивании;

- параметры, определяющие однородность дозирования: гомогенность, количество частиц с размером менее 50 мкм.

Полученные при расчете радиусы откладывают на радиальной диаграмме SeDeM, (рис.1.4). Площадь полученной диаграммы показывает возможность применения материала для метода прямого прессования [152].

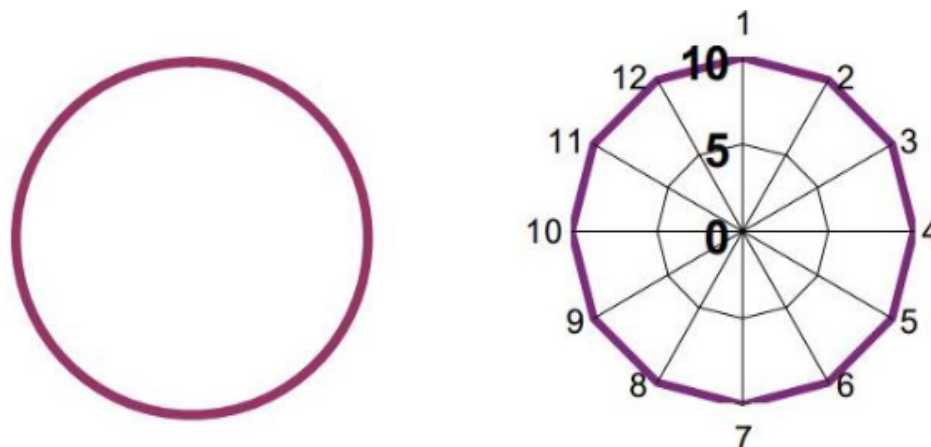


Рисунок 1.4. – Построение радиальной диаграммы SeDeM.

Значения радиусов позволяют также произвести расчет математических индексов, которые определяют способность вещества к прямому прессованию [152,151]:

- 1) Параметрический индекс. Определяет долю параметров, с радиусом равным или более пяти единиц, т.е. соответствующих необходимым значениям для прямого прессования.
- 2) Параметрический индекс профиля. Определяет средний радиус всех параметров.
- 3) Индекс хорошего прессования.

Материал обладает удовлетворительными свойствами для осуществления прямого прессования, когда параметрический индекс профиля ≥ 5 , а радиальная диаграмма занимает не менее 50% площади круга.

Кроме определения пригодности для прямого прессования, метод помогает установить тип и количество ВВ для получения оптимальной таблеточной смеси.

Тип ВВ определяется путем сравнения групп параметров. Так, например, если средний радиус группы параметров АФИ, определяющих прессуемость, менее пяти – в состав необходимо включить такое ВВ, для которого средний радиус этой же группы параметров находится в интервале от 7 до 10.

Представленный метод успешно зарекомендовал себя в качестве инструмента для разработки и оптимизации состава таблеток, получаемых путем прямого прессования. Он

подходит для разработки, как традиционных таблеток, так и для ородиспергируемых, таблеток с пролонгированным или модифицированным высвобождением и т.д. [153,157,159].

1.5. Неалкогольная жировая болезнь печени

В течение последних десятилетий широкое распространение среди заболеваний, связанных с обменными процессами в организме, получил метаболический синдром (МС). МС ассоциируется с нарушениями углеводного и жирового обменов и может быть сопряжен с другими заболеваниями, такими как: сахарный диабет второго типа (СД2), ожирение, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

По данным ВОЗ численность больных СД во всем мире за последние десять лет увеличилась более, чем в 2 раза, и составляет 422 млн. человек. По данным на 2019 год, общая численность пациентов с СД составила 4 584 575 человек (3,12% населения РФ). При этом их них случаи СД1 составляют 5,6% (256 тыс.), СД2 – 92,4% (4,24 млн.), другие типы СД – 2% (89,9 тыс.) [162]. Более 80% смертей от диабета происходят в странах с низким уровнем дохода. Существует прогнозы, по данным которых к 2030-му году диабет станет седьмой причиной смерти во всем мире [163].

Риск появления и развития СД2 обусловлен взаимодействием генетических и метаболических факторов. Этническая принадлежность, СД в семейном анамнезе, пожилой возраст, избыточная масса тела, несбалансированный рацион питания, низкая физическая активность и курение также повышают риск развития СД2 [164].

Избыток жировой ткани характеризуется суммарной мерой влияния питания и физической активности и представляется основным фактором риска развития СД2. Рацион, богатый насыщенными жирными кислотами, общим количеством жиров и углеводами в совокупности с недостатком клетчатки, связывают с повышением массы тела и развитием СД2. Среди детей вероятность избыточного веса увеличивает чрезмерное употребление напитков с повышенным содержанием свободных сахаров [164].

Считается, что МС является предиктором СД2. В свою очередь, формирование инсулинорезистентности, как и ожирение, сопровождается пропорциональным ростом специфических поражений печени в виде НАЖБП. Как правило, именно заболевания печени являются результатом дисметаболических нарушений в организме. Распространенность НАЖБП варьируется в популяции от 25% до 33% (в некоторых регионах достигает и 50%) [165]. Распространенность неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) достигает 6% [166]. В Европе средний показатель распространенности составляет 25-26%, при этом, наблюдаются различия в разных группах населения (таблица 1.3) [167].

Таблица 1.3 – Распространенность НАЖБП в разных странах Европы

| Страны | Методы диагностики | Распространенность НАЖБП |
|------------------------|--|------------------------------|
| Все европейские страны | Определение индекса стеатоза печени | 33% (взрослые) |
| Германия | Ультразвуковое исследование (УЗИ) и ферменты печени. | 2% (36% у детей с ожирением) |
| | УЗИ | 30% (взрослые) |
| Греция | Гистологические исследования | 31% (взрослые) |
| Италия | УЗИ | 26% (взрослые) |
| | УЗИ | 12,5% (подростки) |
| | УЗИ | 44% (дети с ожирением) |
| | УЗИ | 69,5% (пациенты с диабетом) |
| Румыния | УЗИ | 20% (взрослые) |
| Испания | УЗИ | 25,8% (взрослые) |
| Великобритания | УЗИ | 46,2% (пациенты с диабетом) |

НАЖБП включает в себя и другие морфологические изменения печени с различным прогнозом:

- неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ);
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ);
- цирроз печени в исходе.

Помимо ожирения и инсулинорезистентности к возникновению НАЖБП может также приводить прием некоторых ЛП (глюкокортикоидов, тамоксифена, тетрациклина, нестероидных

противовоспалительных препаратов, нифедипина и др.); прием некоторых биологически активных добавок (окопник, чистотел); быстрое снижение веса. Таким образом, НАЖБП может встречаться не только у людей с избыточной жировой массой, но так же и у людей с нормальной массой тела, особенно у женщин молодого возраста.

В одном из недавних исследований был представлен прогноз, согласно которому, распространенность НАЖБП в США увеличится на 21%, а НАСГ – на 63%. К 2030 году прогнозируется распространённость НАЖБ в возрасте от 15 лет и старше на уровне 33,5%. Смертность от НАЖБП увеличится на 178% [168].

Большое значение имеет НАЖБП в качестве заболевания, ассоциированного с повышением риска развития сердечно-сосудистой патологии и уменьшением продолжительности жизни населения [169].

Обеспокоенность, связанную с неблагоприятным прогнозом заболевания, вызывает и увеличение распространенности НАЖБП у детей и подростков. В развитых странах от 3% до 10% и около 34% детей, которые страдают ожирением, как полагают, имеют НАЖБП [170,171].

Выделяют первичную и вторичную НАЖБП. Вторичная («специфическая») НАЖБП обусловлена воздействием лекарственных препаратов, конкретных токсинов или осложненным течением заболеваний других систем и органов [172].

Единого изученного механизма развития первичной НАЖБ не существует, т.к. данный процесс является многофакторным, важнейшим из которых выступает инсулинорезистентность и изменение профиля регуляторов жирового обмена (лептина и др.) [173-175]. Характерно нарушение баланса между синтезом триглицеридов (ТГ) и других производных холестерина и их утилизации, как следствие, избыточное накопление в гепатоцитах [176]. Последствием накопления является повреждение митохондрий продуктами окисления жирных кислот и повышение синтеза эндогенных жирных кислот, нарушение высвобождения ТГ из клеток печени в форме липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [177-179].

Возникновение НАЖБ является достаточно опасным заболеванием, т.к. взаимосвязано с нарушением углеводного обмена в печени и появлением сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, актуальным является поиск и разработка ЛП, способствующих нормализации жирового обмена в печени с целью терапии НАЖБП и сопутствующих заболеваний.

1.5.1. Терапия при неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время не существует единой программы терапии НАЖБП и стратегии лечения основываются на терапии сопутствующих метаболических состояний: СД2 и гиперлипидемии. Это означает, что основными этапами терапии являются контроль и снижение веса, увеличение физической нагрузки, а также прием гепотекторных препаратов [180].

Несомненно, важным является изменение образа жизни: соблюдение диеты, увеличение физической активности. Даже относительно небольшая потеря веса может привести к снижению процентного содержания жира в печени, повышению чувствительности к инсулину, уменьшению кардиометаболических факторов риска [181].

В качестве медикаментозной терапии НАЖБП выделяют [182]:

- антиоксиданты;
- препараты из группы инсулиносенситайзеров;
- гепатопротекторные и другие средства.

Поскольку окислительный стресс считается основным механизмом прогрессирования стеатоза в стеатогепатит, антиоксиданты, такие как: витамин Е (альфа-токоферола) и др., изучались в различных испытаниях [182].

Клинические испытания показывают эффективность применения витамина Е у пациентов с НАЖБП с последовательным уменьшением стеатоза и стеатогепатита, а также снижением сывороточных трансаминаз на фоне диабета. Однако гистологически уменьшение фиброза не было выявлено [183,184].

Следует отметить, что длительное применение витамина Е в высоких терапевтических дозах сопряжено с повышением риска развития геморрагического инсульта (увеличение на 22%, тогда как риск ишемического инсульта был снижен), повышением на 10% случаев появления рака простаты и общей летальности в популяции [185,186].

ЛП, нацеленные на редукцию инсулинорезистентности, такие как тиазолидиндионы (пиоглитазон) и бигуаниды (метформин) одобрены для лечения диабета, но не для НАЖБП и НАСГ, и должны расцениваться как экспериментальные [187].

Метформин является хорошо изученным и зарекомендовавшим себя препаратом для терапии СД2. Потенциальными эффектами метформина являются: снижение печеночной продукции глюкозы, усиление периферического действия инсулина, снижение липолиза в адипоцитах, повышение утилизации глюкозы в кишечнике [186,188].

Тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон) – это агонисты гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, которые имеют свойства инсулиносенситайзера.

Тенденция к улучшению лобулярного воспаления наблюдалась во всех исследованиях с пиоглитазоном. Однако росиглитазон не показал аналогичных результатов. После лечения тиазолидиндионами во всех исследованиях наблюдалось значительное увеличение адипонектина и улучшение состояний при стеатозе [189].

Росиглитазон был первым тиазолидиндионом, который был рассмотрен при лечении НАСГ, и, хотя первоначальное исследование показало гистологическое улучшение, эффект не был долговременным. Из-за повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности

применение розиглитазона было строго ограничено, тем самым привело к разработке стратегий снижения рисков со стороны FDA [190].

На сегодняшний день для лечения СД2 и НАСГ применяется пиоглитазон [191]. Применение пиоглитазона способствует повышению чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшению уровня ТГ [192].

Применение тиазолидиндионов может сопровождаться развитием побочных эффектов, таких как задержка жидкости в организме, увеличение массы тела за счет накопления жира в подкожно-жировой клетчатке, умеренная анемия в результате увеличения объема циркулирующей крови, в связи с чем применение препаратов данной группы ограничено [192].

Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) обладают гепатопротекторным действием. При НАЖБП исследования выявили улучшение уровня ферментов печени и уменьшение стеатоза печени, но последующие исследования не показали улучшение гистологии печени или аминотрансфераз. Таким образом, УДХК не одобрено в качестве монотерапии, но является частью режима комбинированного приема лекарств в различных исследованиях по НАЖБП, находящихся в процессе [184].

Статины используются в качестве одного из основных методов лечения гиперлипидемии. Статины могут снизить уровень аминотрансфераз, а также безопасны для применения у пациентов с хроническими заболеваниями печени, включая НАЖБП [182].

Статины можно уверенно рекомендовать для снижения уровня ЛПНП и предотвращения сердечно-сосудистого риска, положительное или отрицательное воздействие на печеночную патологию не установлено [184].

С целью коррекции повышенного уровня ТГ в крови используют фибраты, единственным безопасным представителем которых в настоящий момент является фенофибрат. Фенофибрат может быть использован в виде монотерапии и как дополнение к статинам [193]. Результаты нескольких опубликованных на данный момент исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с НАЖБП на фоне приема фенофибрата нормализуются показатели липидного обмена, уровень сывороточных трансаминаз, повышается чувствительность к инсулину, улучшается гистологическая картина в печени. Однако необходимо проведение более глубоких исследований по применению фенофибрата при НАЖБП [194].

Сводные данные о лечении пациентов с НАЖБП представлены в таблице 1.4.

Таблица 1.4 – Методы лечения пациентов с НАЖБП

| Метод лечения | Эффект |
|--|--|
| Диета с ограничением калорий (на 600-1000 калорий меньше, чем суточная потребность). | Снижение массы тела Уменьшение стеатоза Регресс фиброза печени |
| Повышение физической активности | Регресс стеатоза Увеличение чувствительности к инсулину Снижение уровня ТГ и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови |
| Витамин Е | Умеренное снижение стеатоза, стеатогепатита. Требуется дальнейшего исследования. |
| Метморфин | Улучшение гистологии печени Снижение уровня аланинаминотрансферазы у 30% пациентов с НАСГ. |
| Пиоглитазон | Повышение чувствительности к инсулину Уменьшение стеатоза печени и стеатогепатита |
| УДХК | Улучшение функции печени Положительная гистологическая динамика |
| Статины | Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и ассоциированной с ними смертности. |
| Фибраты | Снижение уровня ТГ Повышение чувствительность к инсулину Улучшение гистологии печени |

1.5.2. Производные малоновой кислоты в терапии заболеваний печени

В качестве антистеатозных препаратов представляют интерес производные малоновой кислоты (МК). МК участвует в метаболических процессах организма, являясь предшественником в биосинтезе жирных кислот.

МК и ее производные обладают определённым сходством с сукцинатом, благодаря чему могут конкурентно препятствовать избыточному сукцинированию регуляторных белков, наблюдающемуся при широком спектре метаболических заболеваний (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, жировая болезнь печени). В результате уменьшается повреждающее действие сукцината, реализующееся как через неспецифическое сукцинирование, так и через специфические сукцинатные рецепторы.

МК нормализует процесс в лимбической системе мозга посредством ограничения сукцинатоксидазного пути, ведущего к генерации активных форм кислорода, тем самым создавая благоприятный метаболический фон [195].

МК и ее производные в экспериментах проявляли активность при регенерации печени при хронических гепатитах, циррозах, а также на фоне хронического алкогольного поражения печени. Вероятно, их действие связано с повышением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и индукцией цепи НАДФ- fb2-b5 в микросомальной электрон-транспортной системе, что повышает активность рибосом и нуклеотидного пула в гепатоцитах [196,197].

Было установлено, что МК предотвращает активацию сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в печени, грудной и бедренной мышцах при различных видах стрессовых воздействий [198-200].

Малонаты как конкурентные ингибиторы СДГ способны повышать активность ферментов антиоксидантной защиты, предотвращая развитие темнового и теплового стрессов [201].

Среди ЛС, созданных на основе малоновой кислоты, представляет интерес препарат диизопропил-1,3-дителиол-2-илиденмалоат, который, по данным Niwano и соавт., может быть использован для лечения циррозов печени и хронического гепатита. Установлено, что препарат активизирует функцию митохондрий, повышая концентрацию АТФ в гепатоцитах, активизирует аденилатциклазу, ускоряет энергетические и регенеративные процессы [202].

По данным Tokada и соавт., малотилат может применяться для регенерации печени при хронических гепатитах, циррозах, а также для лечения хронического алкогольного поражения печени. Предполагается, что действие препарата обусловлено повышением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и индукцией цепи НАДФ-fb2-b5 в микросомальной электронтранспортной системе, что повышает активность рибосом и нуклеотидного пула в гепатоцитах [203].

В исследовании Takase, Matsuda и др. на крысах было установлено, что малотилат ускоряет восстановление нарушенного белкового метаболизма при алкогольном заболевании печени [204].

На кафедре органической химии СПХФУ было синтезировано производной малоновой кислоты, представляющее собой 4,4'-(пропандимидо)добензоат натрия и имеющее сходство с сукцинатом. Благодаря этому сходству обладает способностью конкурентно препятствовать избыточному сукцинированию регуляторных белков, наблюдающемуся при широком спектре метаболических заболеваний, в том числе ожирении, жировой болезни печени, СД2 [205].

Результаты опытов показали, что 4,4'-(пропандимидо)добензоат натрия приводит к снижению накопления жира у мышей, что является прогностически благоприятным фактором с точки зрения развития МС [206].

По другим данным препарат приводит к нормализации активности основных антиоксидантных ферментов в крови, что свидетельствует о наличии у данного соединения выраженной антиоксидантной активности [207].

Таким образом, производные МК, в частности 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия, являются перспективными препаратами для лечения заболеваний печени. 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия является новой не зарегистрированной субстанцией, следовательно, разработка препаратов на его основе представляет интерес для дальнейших исследований его антистеатозной активности и терапии НАЖБП.

Для курса лечения оптимальной разовой дозой для взрослого человека при пероральном приеме является 60 мг, суточная – 180мг. При этом период полувыведения субстанции из организма составляет 4 часа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 1

1. Разработка систем доставки ЛС представляет интерес для современной фармацевтической технологии. Системы доставки обладают рядом преимуществ, среди которых: возможность адресной доставки в различные органы и ткани, возможность модификации высвобождения ЛС, защита ЛС от неблагоприятных воздействий физиологических сред, защита здоровых органов и систем от негативного влияния ЛС, а также снижение побочных эффектов.
2. Среди систем доставки преимущество отдается пероральным ЛФ, т.к. данные формы являются наиболее предпочтительными для пациента и не требуют дополнительных навыков для введения. Кроме того, процесс производства таких систем наряду с другими является относительно простым, экономичным и воспроизводимым.
3. Таблетки с пролонгированным высвобождением представляют интерес для доставки ЛС в кишечник несмотря на то, что относятся к системам доставки второго поколения. Пролонгированное высвобождение позволяет сократить кратность приемов и свести к минимуму появление концентрационно-зависимых побочных эффектов.
4. На данный момент существует множество носителей для создания систем доставки, среди которых полимеры и наночастицы.
5. Кинетика высвобождения ЛС является ключевым фактором при разработке систем доставки, в частности, пероральных. Существует математические модели, позволяющие описывать кинетику высвобождения, что может использоваться для прогнозирования свойств ЛФ, а также для установления оптимальной скорости высвобождения на начальных этапах разработки.
6. Для пероральных ЛФ с пролонгированным высвобождением наиболее предпочтительной является модель кинетики высвобождения нулевого порядка. Такая скорость позволяет высвобождать ЛС равномерно: приблизительно одинаковое количество за равные промежутки времени в течение длительного периода.
7. Для создания матричных таблеток с модифицированным и пролонгированным высвобождением наиболее широко применяются различные полимеры. Однако для доставки в нижние отделы ЖКТ необходимо использование кишечнорастворимых или

инертных полимеров. Применение других полимеров также возможно, но с учетом высвобождения ЛС в желудке.

8. При разработке ЛП полезными являются методы математического моделирования для оптимизации состава и технологии. К их числу можно отнести метод SeDeM, дисперсионный анализ и метод Харрингтона. Данные методы позволяют сократить число опытов при разработке, оценить влияние различных факторов на свойства полупродуктов и готового продукта. Получить полную картину о свойствах исходных материалов и АФИ для прямого прессования и оптимизировать состав с учетом этих свойств.
9. К настоящему моменту не существует четко определенной терапии НАЖБ. Кроме того, препараты, которые используются на сегодняшний день, имеют лишь косвенное влияние на состояние печени и в основном фокусируются на лечении сопутствующих заболеваний, например, СД2.
10. Синтезированное на кафедре органической химии СПХФУ производное МК, 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия обладает способностью препятствовать избыточному сукцинированию регуляторных белков, наблюдающемуся при НАЖБП. Также данный препарат обладает выраженным антиоксидантным действием.
11. Оптимальной разовой дозой для взрослого человека при пероральном приеме является 60 мг, суточная – 180мг. При этом период полувыведения субстанции из организма составляет 4 часа.
12. Для терапии НАЖБП наиболее предпочтительным является пероральный прием, т.к. курсовое лечение может составлять от 1 до 3 месяцев. В качестве оптимальной ЛФ на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия были выбраны таблетки с пролонгированным высвобождением. Это связано с высокой биодоступностью препарата из кишечника, возможностью снижения кратности приемов для удобства пациентов, а также с необходимостью нивелирования возможных побочных эффектов. Как системы доставки с пролонгированным высвобождением были выбраны матричные таблетки. Также была выбрана ЛФ в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой для доставки ЛС в кишечник.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

Объектами настоящего исследования, посвященному разработке состава и технологии таблеток с пролонгированным высвобождением, выступали оригинальная субстанция 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия и ВВ, доступные на рынке и разрешенные к медицинскому применению. К числу ВВ относились: матрицеобразующие полимеры, наполнители, дезинтегранты, опудривающие агенты.

2.1.1. Субстанция 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

Производное малоновой кислоты, 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия, является АФИ, предназначенным для лечения хронических заболеваний печени, связанных с нарушением липидного обмена, и обладает антистеатозным, гепатопротекторным и антиоксидантным действием. Оригинальная субстанция была получена на кафедре органической химии СПХФУ в 2016 году. Является натриевой солью производного малоновой и бензойной кислот (рис.2.1).

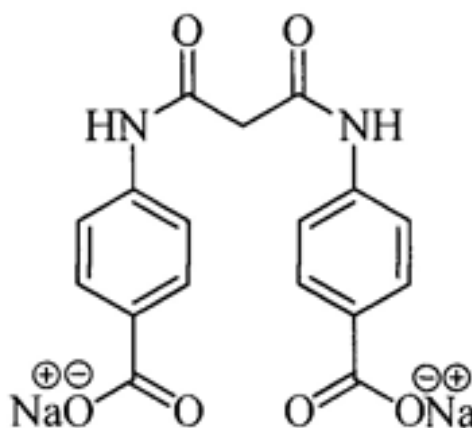


Рисунок 2.1. – Структурная формула 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

Брутто формула: $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$. Молекулярная масса равна 386,27 г/моль.

АФИ представляет собой кристаллический порошок белого или почти белого цвета, легко растворимый в воде.

2.1.2. Вспомогательные вещества

Для разработки оптимального состава готовой ЛФ был изучен современный рынок ВВ. Для работы выбраны различные полимеры, наполнители и т.д. Все используемые ВВ разрешены к медицинскому применению и соответствуют требованиям мировых фармакопей (Европейской, Соединенных Штатов), в том числе ГФ РФ XIV изд.

2.1.2.1. Матрицеобразующие полимеры

Для получения матричных таблеток пролонгированного действия с целью доставки ЛС в кишечник применяют полимеры, обладающие рН-зависимой растворимостью или инертные полимеры, также могут быть использованы гидрофильные, однако их количество должно быть оптимальным для предотвращения преждевременного растворения и высвобождения АФИ.

Для разработки матричных таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия были выбраны следующие полимеры: Methocel K4M – гипромеллоза, производное целлюлозы (Dow, Германия); Kollidon SR – сополимер поливинилацетата и повидона (BASF, Германия); Kollicoat IR – сополимер полиэтиленгликоля и поливинилового спирта (BASF, Германия); Kollicoat MAE 100P – сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (BASF, Германия); Eudragit L100-55 – сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (Evonik, Германия); Protanal PH 6160 – натрия альгинат (DuPont, США).

Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) – смешанный эфир на основе метилцеллюлозы, содержащий гидроксипропильные группы (рис.2.2).

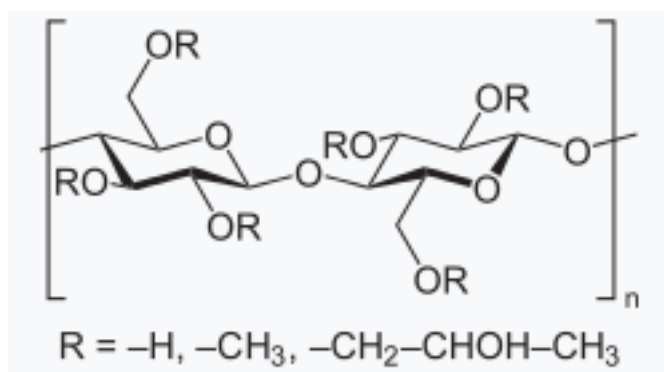


Рисунок 2.2 – Структурная формула ГПМЦ

ГПМЦ получают путем обработки щелочной целлюлозы метиленхлоридом и оксидом пропилена при $(50 \pm 10)^\circ\text{C}$. Конечный продукт представляет собой порошок или мелкие гранулы от белого до слегка желтоватого цвета, без вкуса и запаха.

Плотность ГПМЦ составляет $\sim 1,30 \text{ г/см}^3$. Температура плавления – $(250 \pm 10)^\circ\text{C}$. ГПМЦ растворима в воде, уксусной кислоте, метаноле. рН водного раствора, в зависимости от степени замещения, может находиться в интервале от 3,0 до 11,0. Вязкость водных растворов ГПМЦ зависит от молекулярной массы и концентрации.

ГПМЦ нашла широкое применение в фармацевтической промышленности и в настоящее время используется как стабилизатор гетерогенных систем, гелеобразователь, пленкообразователь в составе пленочных покрытий, а также как полимер-носитель для создания систем доставки ЛС с различной кинетикой высвобождения.

может быть использован в качестве матрицеобразователя для создания систем с пролонгированным высвобождением.

Kollicoat MAE 100P (BASF, Германия) – сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1). Содержит от 43,2 до 47,6% метакриловой кислоты (рис. 2.5).

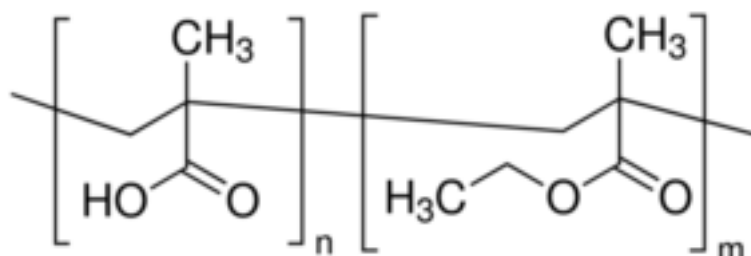


Рисунок 2.5 – Структурная формула сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата

Kollicoat MAE 100P представляет собой сыпучий порошок белого или почти белого цвета. Потеря в массе при высушивании не более 5%.

Полимер применяется в основном для создания покрытий, устойчивых к желудочному соку. Легко растворим в фосфатных буферных растворах со значениями pH выше 5,5. Наличие нейтрализованных карбоксильных групп в порошке, позволяет легко диспергировать его в воде без использования ВВ [212].

Eudragit L100-55 (Evonik Industries, Германия) – сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата. Структурная формула полимера аналогична рассмотренной выше структуре Kollicoat MAE 100P.

Индекс «55» в названии Eudragit L100-55 обозначает начало растворения сополимера при значениях pH выше 5,5 в результате гидратации ионизированных карбоновых кислот [213].

Eudragit L100-55 стабилен при pH ниже 5,5, поэтому большая часть ЛС высвобождается в двенадцатиперстной кишке, которая имеет среднее значение pH 5,4 (после еды) и 6,5 (до еды). Кроме того, L100-55 в сочетании с другими полимерами не только повышает устойчивость к желудочным сокам, но также повышает адгезию покрытия [214].

Protanal PH 6160 (DuPont, США) – натриевая соль альгиновой кислоты (рис. 2.6).

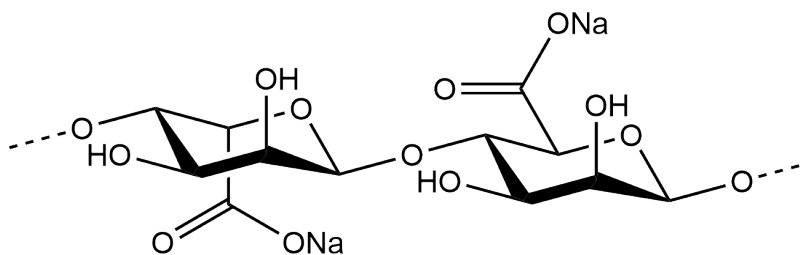


Рисунок 2.6 – Структурная формула альгината натрия

Альгиновая кислота и ее производные представляют собой полисахариды, образованные остатками D-маннуровой и L-гулурановой кислот. Соли малоновой кислоты, в отличие от нее самой, растворимы в воде с образованием коллоидных растворов.

Альгинат натрия Protanal 6160 содержит 30-35% остатков гулурановой кислоты и 65-70% маннуровой. Представляет собой сыпучий порошок от белого до желтовато-коричневого цвета с характерным запахом и сладковатым вкусом. Растворим в воде. Вязкость 1% водного раствора – 1000-1500 сПз, pH ~7.

Альгинаты натрия применяются в фармацевтической промышленности в качестве загустителей и гелеобразователей, а также как полимеры-носители для систем доставки. Их растворимость в воде обеспечивает их биосовместимость и биodeградируемость. А медленное набухание позволяет успешно контролировать скорость высвобождения ЛС.

Этилцеллюлоза (ЭЦ) – этиловый эфир целлюлозы (рис. 2.7)

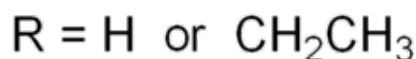
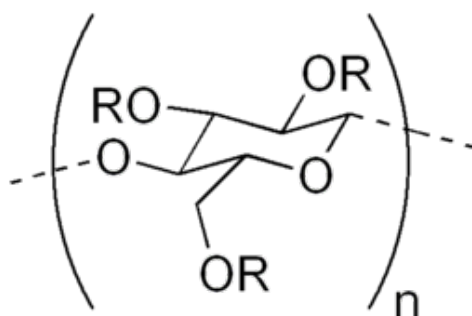


Рисунок 2.7 – Структурная формула ЭЦ

Представляет собой порошок белого или почти белого цвета без запаха. ЭЦ нерастворима в воде, не набухает в воде, однако может поглощать воду и может быть приготовлена в виде водной суспензии. При этом ЭЦ может быть растворима в органических растворителях: бензол, толуол, этилацетат и т.д.

Степень замещения и количество гидроксильных групп определяют физик-химические свойства данного полимера. Плотность порошка находится в интервале от 1,09 г/см³ до 1,17 г/см³.

ЭЦ применяется в качестве инертных полимеров-носителей для создания систем доставки. В работе была использована ЭЦ торговой марки BonuCel® (BioGrund, Германия)

Eudragit® RS PO (Evonik Industries, Германия) - сополимер аммония метакрилата и этилакрилата (рис. 2.8).

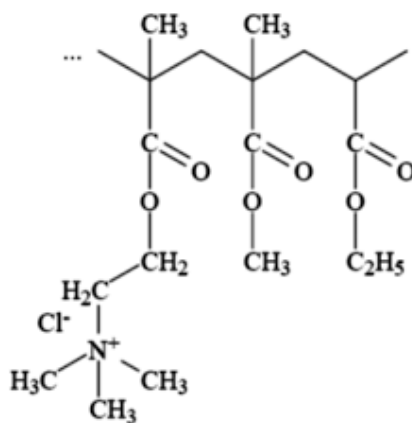


Рисунок 2.8 – Структурная формула сополимера аммония метакрилата и этилакрилата

Представляет собой белый или почти белый порошок с характерным запахом. Нерастворим в воде. Данный полимер применяется для создания систем с пролонгированным и контролируемым высвобождением, а также для покрытий. Постепенная эрозия полимера позволяет постепенно высвобождать АФИ. Для управления кинетикой высвобождения в составы для матричных таблеток на основе данного полимера можно добавлять различные быстрорастворимые вещества (порообразователи).

Carbopol® 71G NF (Lubrizol, США) – представляет собой поперечно сшитый полимер акриловой кислоты, карбомер (рис. 2.9).

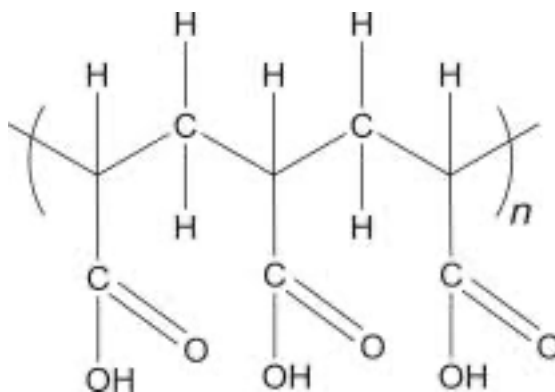


Рисунок 2.9 – структурная формула карбомера

Полимер представляет собой сыпучий порошок белого или почти белого цвета. Благодаря поперечной сшивке такой полимер набухая растворяется в воде с образованием геля. рН водного раствора находится в интервале от 4,0 до 6,0. Константа кислотной диссоциации (рКа) составляет $6,0 \pm 0,5$.

Карбомеры нашли свое применение в фармацевтической промышленности в качестве гелеобразователей и загустителей, а также в качестве полимеров-носителей для создания ЛФ с контролируемым высвобождением.

2.1.2.2. Наполнители

Для достижения необходимой массы при получении таблеток, а также для улучшения некоторых свойств таблеточной смеси, например, сыпучести и прессуемости, и свойств готового продукта, применяют вспомогательные вещества из группы наполнителей.

В качестве наполнителя в работе была использована лактоза SuperTab 30 GR (DFE Pharma, Германия), представляющая собой лактозы моногидрат гранулированный с размером частиц 150-350 мкм. Преимуществом гранулированного типа лактозы является хорошая сыпучесть и прессуемость, а также высокая стабильность, обусловленная низким содержанием влаги [215].

Данную марку лактозы получают путем гранулирования лактозы моногидрата водой, вследствие чего образуются более крупные частицы. Данное свойство обеспечивает лучшую сыпучесть материала и делает его пригодным для технологии прямого прессования.

Лактоза SuperTab 30 GR представляет собой легкосыпучий порошок белого или почти белого цвета с характерным приятным запахом, растворимый в воде. Насыпная плотность порошка составляет $0,55 \text{ г/см}^3$, насыпная плотность после уплотнения $0,67 \text{ г/см}^3$.

2.1.2.2. Порообразователи

Порообразователи в технологии матричных таблеток с пролонгированным высвобождением могут быть применены для дополнительного контроля скорость высвобождения АФИ. Часть полимеров, использованных в работе, не растворима в воде и в физиологических средах. При использовании полимеров, обладающих данными свойствами, введение порообразователей обеспечивает более быстрое начало высвобождения, до эрозии матричного носителя, что позволяет добиться равномерного высвобождения АФИ в течение заданного времени.

В качестве порообразователей были выбраны:

- Microcel® 101 (Roquette, Франция);
- Kollidon® CL (BASF, Германия);

Microcel® 101 – *микрористаллическая целлюлоза* (МКЦ). МКЦ является продуктом деструкции целлюлозы и характеризуется высокой степенью чистоты и высоким содержанием упорядоченной части целлюлозы (рис. 2.10).

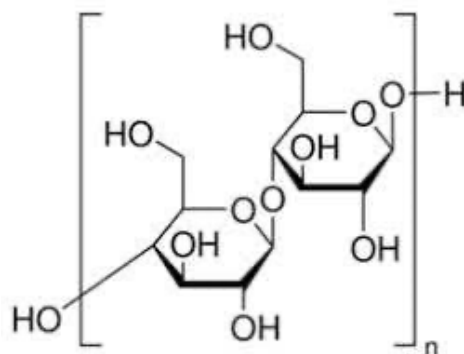


Рисунок 2.10 – Структурная формула МКЦ

Несмотря на ограниченную растворимость, МКЦ способна к набуханию и диспергированию в воде с образованием геля. МКЦ также выполняет роль связующего в грануляции, увеличивает прочность таблетки.

Microcel 101 представляет собой кристаллический порошок белого или почти белого цвета, без вкуса и запаха. Размеры частиц МКЦ могут варьироваться в зависимости от условий получения. МКЦ 101 обладает наименьшим размером по сравнению с другими марками МКЦ и применяется по большей части в технологии влажной грануляции. Средний размер частиц Microcel 101 составляет 50 мкм.

Насыпная плотность порошка составляет 0,33 г/см³, насыпная плотность после уплотнения – 0,48 г/см³. Предельное содержание влаги – не более 7%.

Kollidon® CL – поперечно сшитый ПВП (рис. 2.11). Данный тип ПВП получают путем полимеризации в водных растворах, без использования органических растворителей.

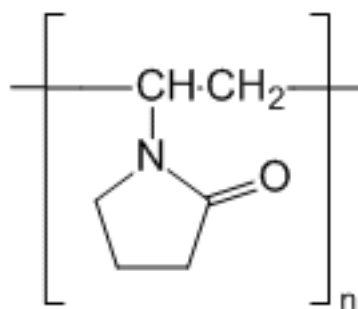


Рисунок 2.11 – Структурная формула ПВП

Kollidon CL представляет кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Данный полимер не растворим в воде, однако способен диспергироваться. В отличие от других ПВП, Kollidon CL диспергируется без дополнительного гелеобразования. Как и МКЦ, такие свойства растворимости ПВП обеспечивают его удобное применение в качестве одновременно связующего и порообразователя для создания оптимальной кинетики высвобождения из матричных систем.

2.1.2.3. Опудривающие вещества

Опудривающие вещества предназначены для предотвращения налипания таблеточной смеси и самой таблетки к пуансонам и стенкам матрицы во время прессования. Прилипание к пресс-инструменту может повредить не только таблеточному прессу, но также изменить массу готовой ЛФ, нарушить однородность дозирования и целостность таблетки.

Для улучшения технологических свойств таблеточных смесей использовались следующие опудривающие агенты:

- стеарат магния фармакопейного качества (LekkoStyle, Россия),
- Pruv® (JRS Pharma, Германия).

Стеарат магния – магниевая соль стеариновой кислоты. Представляет собой белый мелкий пылящий порошок с характерным запахом стеариновой кислоты. Стеарат магния не растворим в воде, растворим в теплом этаноле и маслах. Температура плавления составляет около 88⁰С. На ощупь стеарат магния слегка жирный, мыльный.

Pruv® - это натриевая соль монооктадецилового эфира стеариновой кислоты или *стеарилфумарат* натрия (рис. 2.12).

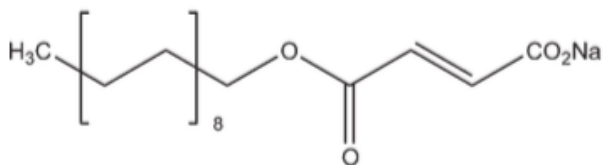


Рисунок 2.12 – Структурная формула стеарилфумарата натрия

Стеарилфумарат натрия представляет собой мелкий порошок, образованный агломератами частиц плоской круглой формы. Стеарилфумарат натрия практически нерастворим в ацетоне, хлороформе и спирте. Плохо растворим в метаноле. В воде растворим при нагревании до 80⁰С. рН водного раствора при 90⁰С составляет 8,3 [216]. Благодаря своей частичной гидрофильности, стеарилфумарат натрия, в отличие от стеарата магния, не оказывает воздействия на скорость высвобождения и растворимость АФИ.

В работе были изучены свойства стеарилфумарата натрия в сравнении со стеаратом магния при получении таблеток методом влажной грануляции. После грануляции и воздействия жидкости на полимеры, адгезия гранулятов увеличивалась и наблюдалось сильное прилипание смеси к пресс-инструменту.

2.1.2.4. Пленкообразующие композиции

Для получения кишечнорастворимых покрытий для таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в работе использовали готовые пленкообразующие композиции компании Biogrund GmbH (Германия), растворимые в щелочных средах с различными значениями pH:

- AquaPolish® P white 010.223E;
- AquaPolish P® white 010.222E;
- AquaPolish P® white 010.201E.

В качестве пленкообразующего полимера в данных составах использована гидроксипропилметилцеллюлоза ацетат-сукцинат (ГПМЦ-АС) с различным числом мономеров для растворения в разных значениях pH.

ГПМЦ-АС представляет собой белый мелкодисперсный порошок со слабым характерным запахом. Полимер практически нерастворим в воде, этиловом спирте, гексане. ГПМЦ-АС является физиологически инертным полимером.

В состав композиции введены дополнительные вспомогательные вещества, улучшающие свойства покрытия: натрия лаурилсульфат в качестве смачивающего агента, тальк в качестве антислеживающего агента и L-аргинин в качестве стабилизатора.

При приготовлении пленкообразующей суспензии в работе использовали триэтилцитрат (ТЭЦ) в качестве стабилизатора.

Альтернативной являлась композиция AquaPolish P® white 712.06E, также предоставленная компанией Biogrund GmbH. Пленкообразователем в данной композиции выступает сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата типа В. Как было отмечено выше, такие сополимеры обладают растворимостью в средах со значением pH свыше 5,5.

Также в состав данной композиции входили вещества: тальк, диоксид титана, кремний коллоидный, макрогол, кармеллоза натрия.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Методы изучения физико-химических и технологических свойств субстанции

Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия было проведено в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд. и European Pharmacopoeia (EP) 10th edition [157,158]. В ходе исследования были изучены характеристики: размер и форма частиц, растворимость, гигроскопичность, содержание воды, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, фракционный состав, температура плавления (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Методы определения физико-химических и технологических свойств субстанции 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия

| Характеристика | Методика/ нормативный документ | Используемое оборудование |
|---------------------------|---|--|
| Размер и форма частиц | Оптическая микроскопия/ГФ XIV, том 1, ОФС.1.2.1.0009.15 | Люминесцентный микроскоп ЛОМО МикМед-6 (ЛОМО, Россия) |
| Растворимость | Растворимость/ ГФ XIV, том 1, ОФС.1.2.1.0005.15 | |
| Гигроскопичность | Гигроскопичность / European Pharmacopoeia 10 th ed., 5.11 | Климатическая камера Memmert HPP 110, (Mettmert, Германия) |
| Содержание воды | Вода/ ГФ XIV, том 1, ОФС.1.2.1.0010.15 | Титратор Mettler Toledo T70, (Mettler Toledo, США) |
| Насыпная плотность | Определение насыпного объема/ ГФ XIV, том 2, ОФС.1.4.2.0016.15 | Тестер насыпной плотности Erweka SVN 221, (Erweka, Германия) |
| Сыпучесть | Степень сыпучести порошков/ ГФ XIV, том 2, ОФС.1.4.2.0016.15 | Тестер сыпучести Erweka GT D-63150, (Erweka, Германия) |
| Угол естественного откоса | Определение угла естественного откоса/ ГФ XIV, том 2, ОФС.1.4.2.0016.15 | |
| Фракционный состав | Ситовой анализ/ ГФ XIV, том 1, ОФС.1.1.0015.15 | Вибропросеиватель с комплектом сит CISA RP 200N, (Cisa, Испания) |
| Температура плавления | Температура плавления/ ГФ XIV, том 1, ОФС.1.2.1.0011.15 | Прибор для определения точки плавления Buchi M565 (Buchi, Швейцария) |
| Коэффициент прессуемости | | Тестер твердости таблеток Erweka ТВН 125 TDP (Erweka, Германия); Гидравлический таблеточный пресс |

Размер и форма частиц. Исследование размера и формы частиц проводили методом оптической микроскопии с помощью люминесцентного микроскопа ЛОМО МикМед-6 (Ломо, Россия), снабженного окуляром с разрешающей способностью х40. Микроскоп обладает функцией фотографии с последующей ее обработкой.

Навеску испытуемого образца субстанции (около 0,01 г) помещали на предметное стекло, накрывали покровным стеклом и размещали образец на предметном столике. Свет от источника света, проходя через осветительную систему, испытуемый объект и объектив, попадал в систему регистрации. Соединенная с компьютером цифровая фотокамера позволила зарегистрировать изображения объекта, после чего их обработали по специальной программе в полуавтоматическом режиме: определяли размер всех частиц, попавших в поле (не менее трех полей для одного образца). Полученные значения статистически обрабатывали и определяли средний размер. Испытание проводили для трех образцов.

Растворимость. В соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0005.15 проводили определение растворимости субстанции. Навеску испытуемой субстанции помещали в сосуды для растворения по 0,1 г и добавляли последовательно растворители до полного растворения субстанции. Объем растворителя, потребовавшегося для полного растворения 0,1 г субстанции, фиксировали при помощи бюретки.

Растворение проводили при температуре $(22,5 \pm 2,5)^{\circ}\text{C}$ при постоянном интенсивном перемешивании. В качестве растворителей были применены: вода очищенная, ацетонитрил, этанол 96%, этилацетат, метилхлорид и хлороформ.

Растворимость вещества приводили к 1 г и выражали в терминах, указанных в табл. 2.2.

Таблица 2.2 – Обозначение растворимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.

| Термин | Примерное количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества |
|-------------------------|---|
| Очень легко растворим | до 1 включительно |
| Легко растворим | от 1 до 10 включительно |
| Растворим | от 10 до 30 включительно |
| Умеренно растворим | от 30 до 100 включительно |
| Мало растворим | от 100 до 1000 включительно |
| Очень мало растворим | от 1000 до 10 000 включительно |
| Практически нерастворим | более 10 000 |

Гигроскопичность. Гигроскопичность субстанции 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия определяли в соответствии с требованиями EP 10th ed.

Гигроскопичность является количественной характеристикой водопоглощающей способности материала.

Образцы субстанции массой 0,50 г (точная навеска) помещали в бюксы. Устанавливали бюксы без верхней крышки в климатическую камеру постоянных условий Memmert HPP 110 (Mettmert, Германия), при температуре 25°C и относительной влажности 80% на 24 ч. Измеряли прирост массы через 2, 4, 8, 16 и 24 часа. Влагопоглощающую способность субстанции определяли по приросту массы в течение указанного времени по формуле 2.1:

$$W = \frac{m_n - m_0}{m_0} \cdot 100\%, \quad (2.1)$$

где m_0 – изначальная масса навески образца, г;

m_n – масса образца через заданный промежуток времени, г.

Содержание воды. Количество физически и химически связанной воды в субстанции проводили в соответствии с ОФС.1.2.3.0002.15 Определение воды, по методу К.Фишера.

Для определения использовали автоматический титратор Mettler Toledo T70 (Mettler Toledo, США). Точную навеску материала около 0,05 г помещали в стакан автоматического перемешивающего устройства, содержащего растворитель.

Титровали реактивом Фишера, точку эквивалентности определяли потенциометрически. Расчет количества воды определяли по количеству израсходованного титранта.

Измерение проводили в пяти повторностях, полученные значения статистически обрабатывали.

Насыпная плотность. Измерение насыпной плотности порошка проводили с использованием тестера насыпной плотности Erweka SVM 221 (ERWEKA, Германия).

В мерный цилиндр с известной массой без уплотнения помещали испытуемый образец таким образом, чтобы порошок занимал объем 50 мл. Цилиндр помещали на весы и фиксировали массу навески с точностью до 0,01 г. Рассчитывали насыпную плотность по формуле 2.2:

$$D_a = \frac{P}{V_a}, \quad (2.2)$$

где P- масса навески вещества, г;

V_a - объем, занимаемый веществом и равный 50 мл.

Далее определяли насыпную плотность после уплотнения, для этого цилиндр закрепляли на подставке тестера. Производили уплотнения со скоростью до 300 встряхиваний в минуту. Фиксировали объем после 250, 500, 750, 1000 и 1250 ударов. Прекращали встряхивание, когда значение объема, занимаемого навеской, оставалось постоянным. При необходимости

производили еще 1250 ударов. После уплотнения измеряли постоянный объем, занимаемый известной массой вещества. Рассчитывали насыпную плотность после уплотнения по формуле 2.3:

$$D_c = \frac{P}{V_c}, \quad (2.3)$$

где P – масса навески вещества, г;

V_c – объем, занимаемый веществом после уплотнения, мл.

По результатам определения насыпной плотности и насыпной плотности после уплотнения рассчитывали такие характеристики сыпучего материала, как: число Хауснера, индекс Карра, внутренняя пористость.

Число Хауснера. Число Хауснера (HR) является косвенной характеристикой степени сыпучести порошка и рассчитывается по формуле 2.4:

$$HR = \frac{D_c}{D_a} \quad (2.4)$$

Вычисленные значения соотносятся с характеристиками сыпучести, приведенными в таблице 2.3.

Индекс Карра. Индекс Карра (CI) также является характеристикой сыпучести и степени сжимаемости порошка. Расчет индекса Карра производится по формуле 2.5:

$$CI = \frac{D_c - D_a}{D_c} \cdot 100\% \quad (2.5)$$

Полученные значения соответствуют характеристикам сыпучести, представленным в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Соответствие значений числа Хауснера и индекса Карра характеристикам сыпучести [158].

| Сыпучесть | Число Хауснера | Индекс Карра, % |
|--------------------|----------------|-----------------|
| Отличная | 1,00-1,11 | ≤ 10 |
| Хорошая | 1,12-1,18 | 11-15 |
| Умеренная | 1,19-1,25 | 16-20 |
| Удовлетворительная | 1,26-1,34 | 21-25 |
| Плохая | 1,35-1,45 | 26-31 |
| Очень плохая | 1,46-1,59 | 32-37 |
| Крайне плохая | >1,60 | >38 |

Внутренняя пористость. Внутренняя пористость (I_e) определяется как пространство между частицами порошка. Пористость между частицами рассчитывается по формуле 2.6:

$$I_e = \left(\frac{D_c - D_a}{D_c \times D_a} \right) \quad (2.6)$$

Сыпучесть. Сыпучесть субстанции (скорость протекания порошка через отверстие) определяли при помощи тестера сыпучести Erweka GTD-63150 (Erweka, Германия), снабженного металлической воронкой с затвором, приемной емкостью и весами.

Произвольную навеску порошка помещали в металлическую воронку прибора, снабженную затвором, диаметр отверстия которой составлял 10 мм. Субстанцию помещали таким образом, чтобы было занято не более 80% объема воронки. Приемную емкость тарировали на весах. Затем открывали выходное отверстие воронки и фиксировали время, в течение которого масса порошка пройдет через отверстие воронки. Фиксировали массу, перешедшую в приемную емкость, и приводили значение к параметру сек/100г.

Производили не менее 3 определений и статистически обрабатывали полученные результаты.

Угол естественного откоса. Угол естественного откоса является дополнительной характеристикой сыпучести. Определение проводили в тех же условиях и на том же оборудовании, что и определение сыпучести. Определение проводили в соответствии с методикой, изложенной в ОФС.1.4.2.0016.15 Степень сыпучести порошков. Измерение значения угла естественного откоса проводили при помощи угломера и значение выражали в градусах. Угол естественного откоса рассчитывали по формуле 2.7:

$$\alpha = \tan^{-1} \frac{h}{r}, \quad (2.7)$$

где h - высота порошкового конуса, см;

r - радиус основания конуса, см.

Производили не менее трех измерений с последующей статистической обработкой значений.

Фракционный состав. Определение фракционного состава проводилось путем ситового анализа в соответствии с ОФС.1.1.0015.15 Ситовой анализ.

Ситовой анализ проводят путем просеивания проб материала через набор стандартных сит, размер отверстий которых последовательно уменьшается сверху вниз, в результате чего материал разделяется на фракции.

Использовали набор сит: 3,15; 2,5; 2,0; 1,4; 1,0; 0,71; 0,5; 0,355 мм и определяли массу каждого сита с точностью до 0,1 г на весах лабораторных Sartorius LA 16001S (Sartorius, Россия).

Около 25,00 г вещества (точная навеска) помещали на верхнее сито и закрывали крышкой. Набор сит устанавливали на вибропросеиватель CISA RP 200N (Cisa, Испания). Проводили

просеивание в течение 5 мин с амплитудой встряхиваний 2,5 см. После окончания просеивания снимали сита с и взвешивали каждое, с точностью до 0,1 г.

Массу фракции определяли по разности каждого из сит до и после просеивания. Фракцию каждого размера выражали в процентах от массы навески.

Температура плавления. Для определения температуры плавления использовали прибор для автоматического определения точки плавления Buchi M565 (Buchi, Швейцария), снабженный цветным дисплеем с увеличением для наблюдения за фазовым переходом, а также видеокамерой и функцией воспроизведения видео. Камера прибора вмещает одновременно 3 капилляра. Испытание проводили для 6 образцов.

Вещество, предварительно высушенное и измельченное, помещали в каждый из 6 капилляров в количестве, достаточном для формирования в каждом капилляре столбика высотой около 10 мм. Наполненные капилляры помещали в камеру с установленными параметрами плавления: от 25 до 300°C, со скоростью нагрева 1,0 °C/мин.

Фиксировали точку начала плавления вручную и автоматически для каждого из 6 образцов, проводили статистическую обработку результатов.

Коэффициент прессуемости. Коэффициент прессуемости определяется как степень порошка к когезии, т.е. способность порошка спрессовываться при определенном давлении с образованием прочной таблетки. Для определения коэффициента прессуемости около 0,3 г субстанции (точная навеска) помещали в матрицу гидравлического ручного пресса и спрессовывали в таблетку при усилии прессования 1200 кгс/см². Далее определяли прочность полученной таблетки на раздавливание с использованием тестера твердости таблеток Erweka ТВН 125 TDP (Erweka, Германия). Полученное значение прочности (Н) принимали за коэффициент прессуемости порошка.

ИК спектроскопия. Для субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия были сняты спектры в инфракрасной области при помощи ИК-Фурье спектрометра ФСМ 1201 (ООО «Мониторинг», Россия).

Для снятия спектров готовили таблетку субстанции (0,01 г) в безводном бромиде калия (0,03 г) при помощи гидравлического ручного пресса. Полученную таблетку помещали в ячейку прибора и проводили измерение в диапазоне от 4000 до 400 см⁻¹ с разрешением 4 см⁻¹. Усредненный по 10 измерениям спектр был обработан при помощи программного обеспечения FSPEC 4.2.0.14.

2.2.2. Методики изучения свойств субстанции и вспомогательных веществ для метода SeDeM

С целью определения пригодности АФИ и ВВ для прямого прессования изучали характеристики по методу SeDeM: насыпная плотность, насыпная плотность после уплотнения, число Хауснера, индекс Карра, внутренняя пористость, коэффициент прессуемости, сыпучесть, угол естественного откоса, потеря в массе при высушивании, гигроскопичность, количество частиц с размером менее 50 мкм, гомогенность фракционного состава. Определение показателей проводилось по методикам, описанным в ГФ XIV изд. и EP 10th ed.

Насыпная плотность, насыпная плотность после уплотнения, число Хауснера, индекс Карра, внутренняя пористость, сыпучесть, угол естественного откоса, коэффициент прессуемости и гигроскопичность для АФИ и ВВ определяются аналогично методикам, изложенным в п. 2.2.1.

Потеря массе при высушивании (%HR). Потеря в массе при высушивании, в соответствии с ОФС.1.2.1.0010.15, определяется как потеря в массе за счет удаления содержащейся в материале влаги при высушивании его при $(102,5 \pm 2,5)^{\circ}\text{C}$ до постоянной массы.

Точную навеску материала около 0,500 г помещали в высушенный до постоянной массы при той же температуре бюкс и высушивали материал до тех пор, пока его масса по результатам трех измерений не становилась постоянной. Измерение проводили для трех образцов. Полученные данные статистически обрабатывали.

Частицы размером менее 50 мкм (%Pf). Показатель отражает содержание частиц в материале, которые при ситовом анализе свободно проходят через сито с диаметром пор 0,05 мм.

Для определения точную навеску материала около 10,00 г помещали на предварительно взвешенное с точностью до 0,01 г сито с диаметром пор 0,05 мм, закрывали крышкой и устанавливали на вибропросеиватель CISA RP 200N (Cisa, Испания). Проводили просеивание в течение 5 мин с амплитудой встряхиваний 2,5 см. После окончания просеивания снимали сито с шейкера и взвешивали с точностью до 0,1 г. Массу, прошедшую через сито, выражали в процентах от массы навески.

Гомогенность (I θ). Индекс гомогенности рассчитывается из полученных данных ситового анализа и определяет однородность частиц в ней. Расчет индекса производится по формуле 2.8:

$$I\theta = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1}) \cdot F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m) \cdot F_{m+1} + (d_m - d_{m-2}) \cdot F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m) \cdot F_{m+2} + \dots + (d_m - d_{m-n}) \cdot F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m) \cdot F_{m+n}} \quad (2.8)$$

где F_m – количество частиц с преобладающим размером

F_{m-1} – количество частиц с размером менее преобладающего;

F_{m+1} – количество частиц с размером более преобладающего;

n - порядковый номер исследуемой фракции в серии по отношению к преобладающей фракции;

d_m - средний диаметр частиц в основной фракции;

d_{m-1} - средний диаметр частиц во фракции диапазона, непосредственно ниже диапазона большинства;

d_{m+1} - средний диаметр частиц во фракции диапазона, непосредственно превышающего диапазон большинства.

2.2.3. Определение технологических свойств таблеточных смесей

Для изучения технологических свойств таблеточных смесей проводили измерения следующих параметров: насыпная плотность, насыпная плотность после уплотнения, индекс Карра, число Хауснера, коэффициент прессуемости, угол естественного откоса и сыпучесть. Данные испытания проводили по методикам, описанным в п. 2.2.1.

2.2.4. Контроль качества таблеток

Полученные таблетки оценивали по стандартным показателям качества: внешний вид, однородность массы, прочность на раздавливание, истираемость и растворение. Испытания проводили в соответствии с требованиями ГФ XIV изд. (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Технологические показатели качества таблеток

| Показатель | Оборудование | Описание методики |
|---|---|------------------------------------|
| Описание | Визуально | ОФС.1.4.1.0015.15 ГФ XIV, том 2 |
| Однородность массы дозированных лекарственных форм | Аналитические весы Sartorius CE224 – С (Sartorius, Россия) | ОФС.1.4.2.0009.15 ГФ XIV, том 2 |
| Прочность таблеток на раздавливание | Erweka ТВН125ТДР (Erweka, Германия) | ОФС.1.4.2.0011.15 ГФ XIV, том 2 |
| Истираемость таблеток | Erweka TAR 220 (Erweka, Германия) | ОФС.1.4.2.0004.15 ГФ XIV, том 2 |
| Растворение для твердых дозированных лекарственных форм | Тестер растворения Erweka ДТ 626 (Erweka, Германия) Спектрофотометр СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия) | ОФС.1.4.2.0014.15 ГФ XIV, том 2 |

| | | |
|----------------------------|---|--|
| Количественное определение | Спектрофотометр СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия) | |
|----------------------------|---|--|

Описание. Оценку внешнего вида таблеток осуществляли при осмотре невооруженным глазом. Для испытания брали пробу таблеток в количестве 20 шт. Все таблетки проверяли на наличие сколов, расслоений, механических включений, соответствие геометрической форме, цвету.

Однородность массы. Для определения однородности массы дозированных форм отбирали пробу в количестве 20 таблеток, определяли массу каждой отдельной таблетки с точностью до 0,001. Определяли массу 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Масса отдельной таблетки (для таблеток массой 0,250 г и более) не должна отличаться от среднего значения массы таблеток более чем на $\pm 5\%$. Не более двух таблеток могут иметь отклонение от средней массы более указанного значения, но не более чем на $\pm 10\%$.

Прочность на раздавливание. Для определения прочности таблеток на раздавливание испытуемую таблетку помещали в специальное устройство прибора Erweka TBH 125 TDP, ребром по отношению к движущейся части прибора и сжимали до разрушения. Фиксировали значение давления, при котором происходил разлом таблетки. Испытание проводили для 10 таблеток.

Истираемость. Истираемость выражают потерей в массе, вычисленной в процентах от исходной массы испытуемых таблеток, в соответствии с ОФС.1.4.2.0004.15 Истираемость таблеток.

Для определения отбирали 10 таблеток, обеспыливали, взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,001 г, помещали в барабан с 12 лопастями и проводили испытание в течение 5 мин при скорости вращения 20 об/мин. После 100 оборотов барабана таблетки извлекали, обеспыливали и взвешивали с точностью до 0,001 г.

Истираемость таблеток вычисляли по формуле 2.9:

$$И = 100 - \frac{m_0 - m_1}{m_0} \cdot 100\%, \quad (2.9)$$

где m_0 – масса 10 таблеток до испытания, г;

m_1 – масса 10 таблеток после испытания, г.

Для испытания, проведенного в барабане с 12 лопастями, потеря в массе не должна превышать 3%.

Изучение кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток. Определение кинетики высвобождения проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд. ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм.

Таблетки с пролонгированным высвобождением относятся к 3 группе, должно быть указано не менее 3х временных интервалов для препаратов данной группы. Испытание проводили в течение 12 часов.

Для проведения испытания применяли прибор I «Вращающаяся корзинка» со скоростью вращения 100 об/мин. В качестве сред растворения использовали: 0,01М раствор кислоты хлористоводородной в течение первых 2 часов, фосфатный буферный раствор с рН 6,8 – в течение последующих 10 часов. Объем среды растворения составлял 1000 мл при температуре $(37 \pm 0,5)^{\circ}\text{C}$.

Каждый из 6 сосудов наполняли соответствующей средой растворения. 6 таблеток по одной помещали в каждый аппарат «Вращающаяся корзинка» и проводили испытание. По прошествии 2 часов производили полную замену среды растворения. Отбирали пробы по 10 мл по истечении 2, 4, 6, 8, 10 и 12 часов с восполнением среды растворения. Отобранную пробу фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Брали аликвоту 5 мл и помещали в мерную колбу на 50 мл, объем раствора доводили до метки водой очищенной.

Количество вещества, перешедшего в среду растворения определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 268 ± 2 нм в кювете кварцевого стекла с толщиной поглощающего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. В качестве раствора стандартного образца (PCO) использовали раствор субстанции 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия (СПХФУ, Россия) с содержанием основного вещества не менее 99,7%.

Для приготовления стандартного раствора 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия точную навеску субстанции с содержанием основного вещества 99,7% (около 25 мг), переведенную в СО, помещали в мерную колбу объемом 50 мл, приливали около 30 мл воды очищенной. Колбу размещали в ультразвуковой ванне на 5 мин при температуре 30°C . После охлаждения раствора до комнатной температуры доводили объем до метки тем же растворителем и тщательно перемешивали (концентрация раствора 0,5 мг/мл). Аликвоту объемом 1 мл переносили в мерную колбу 2 класса точности объемом 50 мл и доводили объем раствора до метки тем же растворителем (концентрация раствора составила 0,01 мг/мл).

Количество высвободившегося вещества (X,%) рассчитывали по формуле 2.10:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot V \cdot N \cdot 100}{A_0 \cdot L}, \quad (2.10)$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска вещества в стандартном растворе, г;

N – коэффициент, учитывающий разведение;

V – объем среды растворения, мл;

P – содержание основного вещества в АФИ, использованном для приготовления стандартного раствора, %;

L – заявленное содержание вещества в таблетке, г.

Количественное определение. Определение содержания действующего вещества в таблетках проводили методом УФ-спеткротометрии.

Для приготовления испытуемого раствора 20 таблеток взвешивали с точностью до 0,001 г и растирали в порошок.

Около 0,360 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляли 15 мл воды очищенной и обрабатывали на ультразвуковой бане при 38°C в течение 10 минут, доводили раствор до метки тем же растворителем, перемешивали и центрифугировали со скоростью 4500 об/мин 20 мин. 5 мл надосадочной жидкости помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объем раствора до метки водой очищенной и перемешивали.

Приготовление РСО проводили аналогично описанному в методике изучения кинетики высвобождения.

Измеряли оптическую плотность испытуемых растворов и РСО на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия) в кюветах кварцевого стекла с толщиной поглощающего слоя 10 мм при длине волны максимума (268 ± 2) нм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную.

Содержание 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата в таблетке в миллиграммах (X) вычисляли по формуле 2.11:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot N \cdot m \cdot P}{A_0 \cdot a \cdot 20 \cdot 100} = \frac{A \cdot a_0 \cdot m \cdot P}{A_0 \cdot a \cdot 20 \cdot 5 \cdot 100}, \quad (2.11)$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия;

a – навеска порошка растертых таблеток, в миллиграммах;

a_0 – навеска стандартного образца, в миллиграммах;

N – коэффициент, учитывающий разведения;

P – содержание основного вещества в стандартном образце 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в процентах;

m – масса 20 таблеток, в миллиграммах.

Содержание АФИ в таблетках должно находиться в интервале от 175 мг до 185 мг считая на среднюю массу таблетки.

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

Отрицательный логарифм константы кислотной ассоциации вещества является одной из важнейших биофармацевтических характеристик. Информация о данном свойстве вещества позволяет уменьшить количество опытов, связанных с подбором оптимальной среды для теста растворение. При построении кривой потенциометрического титрования становится известно, при каких значениях рН вещество будет лучше растворимо [217].

Определяли константу кислотной диссоциации (рКа) субстанции 4,4'- (пропандиамидо)дibenзоата натрия методом потенциометрического титрования. Для определения готовили титрант – раствор хлористоводородной кислоты (0,5 М), также раствор хлорида калия (0,2 М) для создания необходимой буферной силы испытуемого раствора и испытуемый раствор 4,4'- (пропандиамидо) дibenзоата натрия (0,01 М) [218].

АФИ высушивали до постоянной массы в сушильном шкафу с принудительной конвекцией при постоянной температуре $(102,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$. Далее готовили 0,01 М раствор АФИ в воде очищенной. В мерную колбу объемом 25 мл помещали около 0,96 г (точная навеска) 4,4'- (пропандиамидо) дibenзоата натрия, добавляли около 15 мл свободной от диоксида углерода воды очищенной и перемешивали до полного растворения. После тем же растворителем доводили объем раствора до метки (исходный раствор 1). В мерную колбу объемом 25 мл помещали аликвоту 2,5 мл исходного раствора и доводили объем до метки очищенной, свободной от диоксида углерода водой (исходный раствор 2).

Для проведения потенциометрического титрования готовили испытуемый раствор: в сухую колбу помещали 23 мл исходного раствора 2. Для создания ионной силы к раствору субстанции добавляли 2 мл 2М раствора калия хлорида.

Титрование проводили с применением контрольного раствора: в сухую колбу помещали 2 мл 2М раствора хлорида калия и доводили объем до 25 мл водой очищенной свободной от углерода диоксида.

Испытуемый и контрольный растворы титровали при $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ 0,5 М раствором кислоты хлористоводородной. В колбы прибавляли по 0,05 мл титранта с одновременным измерением рН раствора стандартным потенциометром РВ-11 (Sartorius) с комбинированным электродом Р11. Раствор перемешивали с помощью магнитной мешалки [218].

2.2.6 Изучение биофармацевтической растворимости 4,4'- (пропандиамидо)дibenзоата натрия

Определение биофармацевтической растворимости 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия проводили по установлению равновесной растворимости в средах с различными значениями pH (1,2; 2,6; 4,5; 5,5; 6,8; 7,5) [219,220].

Для приготовления РСО точную навеску субстанции около 25 мг, с содержанием основного вещества 99,7%, помещали в мерную колбу, рассчитанную на объем 50 мл, добавляли 30 мл воды очищенной. Колбу с раствором подвергали ультразвуковой обработке в течение 5 мин до полного растворения при температуре 30⁰С.

После охлаждения до комнатной температуры доводили объем раствора до метки тем же растворителем и тщательно перемешивали (концентрация раствора составила 0,5 мг/мл). 1 мл полученного раствора переносили в мерную колбу 50 мл, приливали 30 мл воды очищенной, перемешивали и довели объема раствора до метки тем же растворителем (концентрация раствора составила 0,01 мг/мл). В приготовлении испытуемых растворов использовали термошейкер PST-60HL-4 (BioSan, Латвия). В микропробирки вместимостью 2 мл помещали по 1 мл среды растворения, а затем по 0,1 г АФИ. Микропробирки помещались в термошейкер с установленной температурой 38⁰С и скоростью взбалтывания 140 об/мин.

Растворение проводили в течение 24 часов в трех повторностях для каждой среды растворения (буферные растворы с pH 1,2; 2,6; 4,5; 6,8). Через 24 часа центрифугировали пробы. Отбирали по 100 мкл надосадочной жидкости и помещали в пробирки объемом 10 мл, добавляли 9,9 мл соответствующей среды растворения, проводили тщательное перемешивание. Аликвоту полученного раствора объемом 1 мл переносили в пробирки вместимостью 10 мл и добавляли 9 мл соответствующей среды растворения (испытуемые растворы).

Методом УФ-спектрофотометрии при максимуме поглощения субстанции 268 ± 2 нм в кювете кварцевого стекла с толщиной поглощающего слоя 10 мм проводили в полученных растворах количественное определение АФС. В качестве референсного раствора использовалась соответствующая среда растворения.

Значения биофармацевтической растворимости АФС рассчитывались по формуле 2.12 [221]:

$$S = \frac{D_i \cdot C_{st} \cdot V \cdot P}{D_{st} \cdot 100}, \quad (2.12)$$

где S – биофармацевтическая растворимость, мг/мл;

D_i – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_{st} – оптическая плотность стандартного раствора;

V – разведение испытуемого раствора;

P – содержание основного вещества в АФИ, взятом для приготовления стандартного раствора, доли;

C_{st} – концентрация стандартного раствора, мг/мл.

Для каждого значения растворимости во всех буферных растворах определяли отношение дозы к растворимости по формуле 2.13:

$$\frac{D}{S} = \frac{D_{max}}{S}, \quad (2.13)$$

где $\frac{D}{S}$ – отношение дозы к растворимости, мл;

D_{max} – максимальная дозировка ЛС, мг.

При отношении дозы к растворимости менее 250 мл растворимость субстанции считали «высокой» в данной среде растворения [221].

2.2.7. Валидация теста «Растворение»

Целью проведения валидации являлось предоставление документального подтверждения, что методика УФ-спектрофотометрии для проведения теста «Растворение» является пригодной для использования.

В качестве измерительного оборудования были использованы:

- УФ-спектрофотометр СФ2000, АО «ОКБ-Спектр», Россия, заводской №18212-11, свидетельство о поверке № 18212-11, действительно до 28.10.2021 г;
- Весы лабораторные электронные CE-224-C, заводской № 33939-07, свидетельство о поверке №50838-12, действительно до 27.10.2021 г.

Вспомогательное оборудование:

- Тестер для проверки растворения ERWEKA DT620, заводской № 129300.100, аттестат №435-3372-2019, действителен до 09.10.2021.
- Фильтр с диаметром пор не более 0,45 мкм, part: 02542901, lot:170510031.

В качестве исследуемых образцов были выбраны таблетки составов, представленных в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Составы таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

| Состав 1 (с.120620) | | Состав 2 (с.130620) | |
|---|------------------|---|------------------|
| Компонент | Содержание, г | Компонент | Содержание, г |
| 4,4'- (пропандиамидо)дibenзоат натрия | 0,180 | 4,4'- (пропандиамидо)дibenзоат натрия | 0,180 |
| SuperTab 30GR | 0,010 | BonuCel® | 0,100 |
| Eudragit L100-55 | 0,166 | Kollidon CL | 0,040 |
| Стеарат магния | 0,004 | Microcel® 101 | 0,036 |
| Итого | 0,360 | PRUV® | 0,004 |
| | | Итого | 0,360 |

Для приготовления PCO использовали субстанцию 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с содержанием основного вещества 99,7%.

При проведении валидационных испытаний использовали следующие материалы и реактивы:

- Вода очищенная;
- Кислота хлористоводородная, осч, с. 32, кат№2722, годен до 07.2020. Производитель: Вектон;
- Кислота лимонная, ИМП, с.3, кат №1748, годен до: 07.2021. Производитель: Вектон;
- Динатрия гидрофосфат. С. А0391772, Cat № 44814, годен до: 12.2020. Производитель: Acros Organics;
- Таблетки плацебо (табл. 2.6.).

Таблица 2.6 – Составы таблеток плацебо

| Плацебо 1 (с.140620) | | Плацебо 2 (с.150620) | |
|-----------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
| Компонент | Содержание, г | Компонент | Содержание, г |
| SuperTab 30GR | 0,010 | BonuCel® | 0,280 |
| Eudragit L100-55 | 0,346 | Kollidon CL | 0,040 |
| Стеарат магния | 0,004 | Microcel® 101 | 0,036 |
| Итого | 0,360 | PRUV® | 0,004 |
| | | Итого | 0,360 |

Описание аналитической методики

Испытания проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», используя прибор типа «Вращающаяся корзинка».

Условия проведения теста «Растворение», приготовление растворов испытуемых и стандартных образцов, а также соответствующие расчеты представлены в п.2.2.4.

Выбор валидационных характеристик

Для выполнения валидационных испытаний методики УФ-спектрофотометрии при проведении теста «Растворение» получены и обработаны результаты по следующим параметрам: **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) [157].

2.2.7.1. Специфичность

Цель:

Определить способность методики измерять точно и селективно содержание 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в ЛП в присутствии сопутствующих компонентов.

Критерии приемлемости:

- УФ-спектры испытуемых растворов в области от 200 до 400 нм должны иметь максимум поглощения при длине волны 268 ± 2 нм;
- На УФ-спектрах раствора плацебо, 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и фосфатного буферного раствора с рН 6,8 должны отсутствовать максимумы поглощения, соответствующие максимуму поглощения стандартного раствора 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, отношение поглощения раствора плацебо, 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и фосфатного буферного раствора с рН 6,8 к поглощению стандартного раствора 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия при длине волны 268 ± 2 нм не более 1,0 %.

Процедура:

Для исследования специфичности готовили следующие растворы:

1. Среда растворения 1 - 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты;
2. Среда растворения 2 - фосфатный буферный раствор рН 6,8;

3. раствор плацебо 1;
4. раствор плацебо 2;
5. РСО 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия;
6. испытуемые растворы.

Приготовление раствора 1 М раствор хлористоводородной кислоты: 87,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной доводят водой до объема 1000,0 мл (1 М раствор).

Приготовление раствора 0,01 М

10,0 мл полученного 1 М раствора хлористоводородной кислоты доводят водой до объема 1000,0 мл.

Приготовление фосфатного буферного раствора рН 6,8: 77,3 мл 71,5 г/л раствора динатрия гидрофосфата смешивают с 22,7 мл 21 г/л раствора лимонной кислоты.

Приготовление раствора плацебо 1. В сосуд для растворения со средой растворения 1 помещают одну таблетку плацебо 1 через 2 часа отбирают пробу раствора объемом 10,0 мл и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

1,0 мл раствора плацебо 1 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора соответствующим раствором среды растворения до метки и перемешивают.

Приготовление раствора плацебо 2. В сосуд для растворения со средой растворения 1 помещают одну таблетку плацебо 1 через 2 часа отбирают пробу раствора объемом 10,0 мл и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

1,0 мл раствора плацебо 1 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора соответствующим раствором среды растворения до метки и перемешивают.

Приготовление раствора плацебо 3. В сосуд для растворения со средой растворения 2 помещают одну таблетку плацебо 1 через 6 часов отбирают пробу раствора объемом 10,0 мл и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

1,0 мл раствора плацебо 1 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора соответствующим раствором среды растворения до метки и перемешивают.

Приготовление раствора плацебо 4. В сосуд для растворения со средой растворения 2 помещают одну таблетку плацебо 2 через 6 часов отбирают пробу раствора объемом 10,0 мл и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

1,0 мл раствора плацебо 1 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора соответствующим раствором среды растворения до метки и перемешивают.

Приготовление раствора плацебо 5. В сосуд для растворения со средой растворения 2 помещают одну таблетку плацебо 1 через 12 часов отбирают пробу раствора объемом 10,0 мл и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

1,0 мл раствора плацебо 1 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора соответствующим раствором среды растворения до метки и перемешивают.

Приготовление раствора плацебо 6. В сосуд для растворения со средой растворения 2 помещают одну таблетку плацебо 2 через 12 часов отбирают пробу раствора объемом 10,0 мл и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

1,0 мл раствора плацебо 1 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора соответствующим раствором среды растворения до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Готовят, как описано в методике изучения кинетики растворения (п.2.2.4).

Испытуемые растворы:

- Испытуемый раствор 1. Готовят, как описано в методике для состава 1 через 2 часа после начала растворения в среде 1;
- Испытуемый раствор 2. Готовят, как описано в методике для состава 2 через 2 часа после начала растворения в среде 1;
- Испытуемый раствор 3. Готовят, как описано в методике для состава 1 через 6 часов после начала растворения в среде 2;
- Испытуемый раствор 4. Готовят, как описано в методике для состава 2 через 6 часов после начала растворения в среде 2;
- Испытуемый раствор 5. Готовят, как описано в методике для состава 1 через 12 часов после начала растворения в среде 2;
- Испытуемый раствор 6. Готовят, как описано в методике для состава 2 через 12 часов после начала растворения в среде 2.

Проведение испытания:

Снимали УФ-спектры приготовленных растворов в кювете с толщиной слоя 1,0 см, в следующей последовательности:

1. 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты, не менее 3 повторностей;

2. Фосфатный буферный раствор рН 6,8, не менее 3 повторностей;
3. растворы плацебо, не менее 3 повторностей;
4. стандартный раствор 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, не менее 3 повторностей;
5. испытуемые растворы, не менее 3 повторностей.

Измерение спектров растворов: 0,01М раствора хлористоводородной кислоты и фосфатного буферного раствора рН 6,8 проводили относительно среды растворения 1

Измерение спектров растворов плацебо 1-2 и испытуемых растворов 1-2 проводили относительно среды растворения 1.

Измерение спектров растворов плацебо 3-6 и испытуемых растворов 3-6 проводили относительно среды растворения 2.

2.2.7.2. Линейность

Линейность определяли путем измерения оптической плотности серии модельных растворов (МР), с содержанием 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в диапазоне концентраций от 20 % до 130 % от номинальной концентрации 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в испытуемом растворе (0,01 мг/мл).

Линейность определяли в фосфатном буферном растворе, так как установлено, что среды растворения не имеют максимумов поглощения при длине волны, соответствующей максимуму 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, при этом АФИ обладает лучшей растворимостью данной среде растворения.

Цель:

Определить существует ли линейная зависимость между концентрацией 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия и оптической плотностью.

Критерии приемлемости:

1. Зависимость оптической плотности от концентрации 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в диапазоне применения методики должны быть описаны уравнениями вида $y = a + b \cdot x$.

2. Коэффициенты корреляции r должен быть не менее 0,99.

3. Линейность зависимостей должна быть подтверждена визуально графиком.

4. Свободный член a должен соответствовать критериям:

а) *Критерий статистической незначимости* - доверительный интервал величины a включает в себя 0: $|a - 0| \leq \Delta_a$

б) *Критерий практической незначимости* - модуль величины a должен соответствовать требованию:

$$|a| \leq \frac{0,32 \cdot \Delta_{As}}{1 - \left(\frac{C_{min}}{100}\right)}$$

5. Угловой коэффициент b должен соответствовать критерию статистической незначимости - доверительный интервал величины b включает в себя 1:

$$|b - 1| \leq \Delta_b$$

6. Доверительный интервал разброса точек вокруг прямой не должен превышать максимально допустимую неопределённость анализа:

$$\frac{s_0 \cdot t(P, f)}{b} \leq \Delta_{As}$$

Процедура:

Для исследования линейности готовили следующие растворы:

- 11 модельных растворов для исследования линейности с содержанием 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в концентрациях: 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 % от номинальной концентрации 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в испытуемом растворе (0,01 мг/мл).

Растворы для исследования линейности готовили путем разведения исходного раствора средой растворения согласно таблице 6.13.

Приготовление исходного раствора. Около 0,025 г (точная навеска) СО 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия и 3,60 г тщательно растертых таблеток плацебо помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в фосфатном буферном растворе с рН 6,8, обрабатывают в ультразвуковой бане в течение 10 мин, затем доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют со скоростью 4500 об/мин 20 мин.

Навеска стандартного образца: 0,0249 г;

Тип плацебо: плацебо 1.

Таблица 2.7 – Приготовление растворов для исследования линейности.

| Финальная концентрация раствора, мг/мл | Финальная концентрация раствора, % | Объем исходного раствора, мл | Финальный объем, мл |
|--|------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 0,000 | 0 | 0,0 | 50 |
| 0,0002 | 20 | 0,2 | 50 |
| 0,0003 | 30 | 0,3 | 50 |
| 0,0004 | 40 | 0,4 | 50 |
| 0,0005 | 50 | 0,5 | 50 |
| 0,0006 | 60 | 0,6 | 50 |
| 0,0007 | 70 | 0,7 | 50 |
| 0,0008 | 80 | 0,8 | 50 |
| 0,0009 | 90 | 0,9 | 50 |

| Финальная концентрация раствора, мг/мл | Финальная концентрация раствора, % | Объем исходного раствора, мл | Финальный объем, мл |
|--|------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 0,000 | 0 | 0,0 | 50 |
| 0,0010 | 100 | 1,0 | 50 |
| 0,0011 | 110 | 1,1 | 50 |
| 0,0012 | 120 | 1,2 | 50 |

Измеряли оптическую плотность растворов для определения линейности на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 268 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, в трех повторностях. При измерении оптической плотности в качестве раствора сравнения использовали фосфатный буферный раствор с pH 6,8.

2.2.7.3. Правильность

Цель:

Определить правильность (близость) получаемых результатов эксперимента к истинному значению.

Критерий приемлемости:

Правильность должна незначимо отличаться от 100 % (соответствовать критериям):

а) Критерий статистической незначимости: $|\bar{Z} - 100| \leq \Delta_{\bar{Z}}$

б) Критерий практической незначимости: $|\bar{Z} - 100| \leq 0,32 \cdot \Delta_{A_s}$

Процедура:

Для исследования правильности использовали растворы, приготовленные для определения линейности. Определяли оптическую плотность испытуемых растворов с известной концентрацией, а затем определяли отношение известной концентрации к найденной (%). Среднее арифметическое полученных значений сравнивали с критериями приемлемости.

2.2.7.4. Прецизионность (сходимость)

Характеризует величину доверительного интервала при последовательном многократном количественном определении содержания 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия в таблетке (случайная ошибка).

Сходимость

Цель:

Показать сходимость результатов, получаемых одним химиком на одном и том же оборудовании в течение одного дня.

Критерий приемлемости:

- а) Доверительный интервал правильности отдельного определения не должен превышать максимально допустимую неопределенность анализа;
- б) Относительное стандартное отклонение результатов анализа должно соответствовать требованию: $RSD_x \leq \frac{\Delta A_s}{2}$

Процедура:

Испытание сходимости было решено проводить для состава 1, т.к. установлено, что методика селективна и состав ВВ не оказывает влияния на определение содержания АФИ в среде растворения. Для исследования сходимости готовили следующие растворы:

- 3 стандартных раствора (для определения содержания вещества в растворе через 2, 6 и 12 час соответственно) для определения количества вещества в среде растворения;
- По 6 испытуемых растворов для состава 1 после 2 часов от начала растворения;
- По 6 испытуемых растворов для состава 1 через 6 часов от начала растворения;
- По 6 испытуемых растворов для состава 1 через 12 часов от начала растворения.

Измеряли оптическую плотность стандартного и испытуемых растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 268 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, в трех повторностях. В качестве раствора сравнения использовали соответствующую среду растворения: на 2 часу испытания 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной, на 6 и 12 – фосфатный буферный раствор с РН 6,8.

2.2.7.5. Аналитическая область

Аналитическая область представляет собой диапазон концентраций, в пределах которого методика должна обеспечивать требуемую линейность, правильность и прецизионность.

Критерий приемлемости:

Соответствие показателей «Линейность», «Правильность» и «Прецизионность» предписанным требованиям.

2.2.8. Приготовление суспензий пленкообразователей

Для проведения исследования и выбора оптимальной концентрации суспензии пленкообразователя готовили составы различных концентраций:

- для композиций AquaPolish® P white 010.223E; AquaPolish P® white 010.222E; AquaPolish P® white 010.201E - 10,0%; 13,2%; 15%. Концентрация 13,2% является оптимальной в соответствии с рекомендациями производителя.
- для композиции AquaPolish P® white 712.06E – 15,0%; 20,0%, 25,0%. Концентрация 20,0% является оптимальной в соответствии с рекомендациями производителя.

Для приготовления суспензии рассчитанное количество воды очищенной помещали в емкость с установленной верхнеприводной мешалкой, в воду добавляли рассчитанное количество ГЭЦ и перешивали со скоростью вращения мешалки 200 об/мин. При включенной мешалки в образующуюся воронку небольшими порциями вносили пленкообразующую композицию в соответствии с составом и перемешивали в течение 40-50 мин до образования однородной суспензии. Полученную суспензию фильтровали через сито с размером отверстий 0,1 мм для предотвращения забивания сопла форсунки.

2.2.9. Методы изучения физико-химических свойств пленкообразующих суспензий

2.2.9.1. Определение плотности пленкообразующих суспензий

В соответствии с ГФ РФ XIV изд. плотностью называют массу единицы объема вещества. Плотность представляет собой массу 1 см³ вещества [157].

Определение плотности пленкообразующих суспензий проводили при помощи пикнометра в соответствии с требованиями ОФС.1.2.0014.15 Плотность. Чистый сухой пикнометр взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,0002 г, заполняли водой очищенной немного выше метки, закрывали пробкой и выдерживали в термостате в течение 20 мин при температуре $(20 \pm 0,1)^{\circ}\text{C}$.

При этой температуре уровень воды в пикнометре доводили до метки, быстро отбирая излишек воды. Пикнометр снова закрывали пробкой и выдерживали в термостате еще 10 минут и взвешивали с той же точностью.

Пикнометр освобождали от воды, высушивали, споласкивая последовательно спиртом и эфиром, заполняли пикнометр испытуемой жидкостью и затем производили те же операции, что и с очищенной водой.

Плотность ρ (г/см³) вычисляли по формуле:

$$\rho_{20} = 0,99703 \cdot \frac{(m_2 - m)}{(m_1 - m)} + 0,0012 \quad (2.14)$$

где m – масса пустого пикнометра, г

m_1 – масса пикнометра с водой очищенной, г

m_2 – масса пикнометра с испытуемой жидкостью, г

0,99703 – значение плотности воды при 20⁰С, г/см³

0,0012 – значение плотности воздуха при 20⁰С и барометрическом давлении 101,1 кПа (760 мм рт.ст) [157].

2.2.9.2. Определение смачиваемости суспензий

Смачиваемость является одним из важных физико-химических свойств, определяющих адгезию пленочной оболочки к поверхности, в частности поверхности таблетки.

Смачиваемость характеризуется значением краевого угла смачивания (θ) (рис.2.14.).

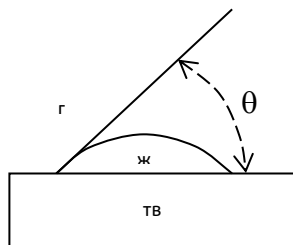


Рисунок 2.14 – Определение угла смачивания

Смачиваемость оценивали по углу смачивания, который находили путем фотографии и проекции системы на экран, делая замеры после нанесения капли суспензии на модельные таблетки.

Вычисленный угол далее использовали для расчета работы адгезии пленкообразующей суспензии по формуле:

$$A = \sigma \cdot (1 + \cos \vartheta), \quad (2.15)$$

где θ – краевой угол смачивания, °,

σ – поверхностное натяжение исследуемой суспензии, Дж/м².

2.2.9.3. Определение поверхностного натяжения пленкообразующих суспензий

Поверхностное натяжение пленкообразующих суспензий, а также эталонной жидкости, воды очищенной, определяли методом отрыва кольца на тензиометре Дю Нуи.

Данный метод основан на измерении усилия, которое необходимо приложить для отрыва проволочного кольца от поверхности жидкости.

Отрыв кольца происходит в тот момент, когда сила поверхностного натяжения, удерживающая кольцо, и вес поднятой жидкости уравновешиваются.

Перед определением прибор должен быть проградуирован для установления постоянной тензиометра – К. К определяется как отношение поверхностного натяжения воды, очищенной при температуре испытания (Дж/м²) к показаниям шкалы прибора (Дж/м²).

Исследуемые жидкости наливали в кювету так, чтобы толщина слоя была не менее 1 см. Определяли число делений шкалы прибора в момент отрыва кольца от поверхности раствора.

Расчет поверхностного натяжения исследуемых жидкостей производили по отношению к σ эталонной жидкости (воды очищенной) по формуле:

$$\sigma = \frac{\sigma_B}{\varphi_B} \cdot \varphi_X = K \cdot \varphi_X, \quad (2.16)$$

где σ_B – коэффициент поверхностного натяжения воды очищенной, равный $72,7 \cdot 10^{-3}$ Дж/м²;

φ_B – усилие, приложенное для отрыва кольца от поверхности воды очищенной, Дж/м²;

φ_X – усилие, приложенной для отрыва кольца от поверхности исследуемой суспензии, Дж/м².

2.2.9.4. Определение вязкости пленкообразующих суспензий

Вязкость – свойство текучих тел оказывать сопротивление перемещению одной их части относительно другой.

Динамическая вязкость является характеристикой системы в процессе движения: относительное перемещение слоев под действием прилагаемых извне усилий. Динамическая вязкость – это приходящаяся на единицу поверхности тангенциальная сила, называемая также напряжением сдвига, которую необходимо приложить для того, чтобы переместить слой жидкости площадью 1 м² со скоростью 1 м/с, находящийся на расстоянии 1 м относительно другого слоя, параллельно плоскости скольжения.

Изучение динамической вязкости проводили при помощи ротационного вискозиметра Anton Paar DV-2P в соответствии с требованиями ОФС 1.2.1.0015.15 Вязкость. В исследовании был использован шпиндель L2. Измерение проведено при скорости сдвига 100 об/мин при температуре 20⁰С. Для каждой исследуемой жидкости значение крутящего момента находилось в допустимых пределах (от 10 до 100%).

Динамическую вязкость исследуемых суспензий выражали в мПа*сек [157].

2.2.10. Определение равномерности распределения пленочного покрытия по таблеткам

Равномерность распределения пленочного покрытия по таблеткам является важным технологическим показателем, который оказывает влияние на внешний вид таблеток, покрытых пленочной оболочкой. За счет достижения равномерно распределения удастся избежать возникновения неровной шероховатой поверхности.

Кроме того, равномерное распределение пленочного покрытия является гарантией правильности подбора технологического режима нанесения покрытия на таблетки-ядра.

Качество покрытия определяется не только равномерностью нанесения оболочки на отдельно взятую таблетку, но и равномерность распределения массы покрытия по всем таблеткам. Данная характеристика является важной, т.к. от этого зависит время распадаемости и растворения.

Определение равномерности распределения покрытия проводили по методике, разработанной на кафедре технологии лекарственных форм, на основе уравнения Фоккера-Планка, путем оценки нормальности распределения значения массы покрытия и массы таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Для этого перед началом опыта были отобраны и отмечены исследуемые таблетки (150 шт). Проба в 150 таблеток выбиралась из соображений ее большей представительности, что соответствует доверительной оценке с надежностью 0,95. Отобранные таблетки предварительно высушивали до постоянной массы в сушильном шкафу при температуре $(102,5 \pm 2,5)^{\circ}\text{C}$ в течение 2-х часов, чтобы исключить влияние влажности на точность измерения, высушенные таблетки взвешивали. Таблетки помещали в слой таблеток-плацебо и проводили нанесение плёночного покрытия в соответствии с выбранными технологическими режимами.

После нанесения покрытия, помеченные покрытые таблетки отбирали из слоя и вновь высушивали и взвешивали.

После проведения измерения массы 150 таблеток были рассчитаны: средняя масса (M), среднее квадратичное отклонение, медиана (Me), мода (Mo) и асимметрия (AS) функций распределения (таблица 5). Расчет данных параметров проводился с использованием встроенных функций программы Microsoft Excel. Оценку равномерности определяли по критериям нормального распределения:

- $M = Me = Mo$;
- $AS < 0,5$.

В том случае, если полученные данные соответствовали представленным критериям, считали функцию распределения массы таблеток нормальной и определяли нанесение пленочного покрытия по таблеткам как равномерное.

2.3. Оборудование

2.3.1. Смеситель

При осуществлении технологии таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4' –(пропандиамидо)добензоата натрия проводили операции смешения компонентов. С этой целью использовали многофункциональную лабораторную установку Unique Machinery DGN-II (Китай), (рис. 2.15).



Рисунок 2.15 – Многофункциональная лабораторная установка Unique Machinery DGN-II

Многофункциональная лабораторная установка осуществляет смешение по типу «пьяная бочка». Перемешивание компонентов в разных плоскостях обеспечивает наибольшую однородность смешения за короткое время. Максимальная скорость смешения в аппарате достигает 120 об/мин. Максимальная вместимость емкости для перемешивания – 10 л.

2.3.2. Миксер-гранулятор

В работе для осуществления технологии влажной грануляции, а именно для получения гранулята, применяли миксер-гранулятор SMG 3-6-1 (Китай) (рис.2.16).



Рисунок 2.16 – Миксер-гранулятор SMG 3-6-1

Благодаря наличию двух мешалок, работающих при разной скорости: тихоходной и быстроходной, обеспечивается оптимальная форма гранулята и однородность по размеру.

Загрузка и выгрузка материала производится вручную. Подача гранулирующей жидкости осуществляется через двухкомпонентную форсунку, на которую подается сжатый воздух. Минимальная загрузка рабочей чаши 0,5 кг, максимальная – 5 кг.

Управление миксером осуществляется при помощи сенсорного экрана, на котором отображаются установленные и текущие параметры.

2.3.3. Конический калибратор

При осуществлении технологии влажной грануляции также был использован конический калибратор ZLJ-125 (Chongqing Liyun Nozzle Co., Китай) (рис. 2.17).



Рисунок 2.17 – Конический калибратор ZLJ-125 (Chongqing Liyun Nozzle Co., Китай)

Калибратор осуществляет высокоскоростной перемол и протирание гранулята через сито с отверстиями круглой формы, благодаря чему увеличивается однородность размера частиц гранулята и, как следствие, сыпучесть.

Калибратор снабжен ситами с диаметром отверстий от 1,0 до 3,0 см. Производительность калибратора находится в интервале от 30 до 200 кг/ч. Скорость вращения ротора достигает 2000 об/мин. Внутренний диаметр рабочего конуса составляет 125 мм.

2.3.4. Таблеточный пресс

Прессование таблеток в рамках работы производили на однопуансонном таблеточном прессе Egweka EP-1 (Egweka, Германия) (рис. 2.18).



Рисунок 2.18 – Однопансионный таблеточный пресс Erweka EP-1 (Erweka, Германия)

Эксцентриковый таблеточный пресс работает в автоматическом и ручном режимах. Таблеточный пресс имеет несколько съемных пресс-инструментов и позволяет получать таблетки круглой двояковыпуклой и плоскоцилиндрической формы диаметром до 20 мм.

Пресс имеет регулируемую глубину загрузки матрицы и настраиваемое усилие прессования, значение которого отображается на специальном экране. Максимальное усилие прессования – 3000 кг. Максимальная производительность пресса – 40000 таблеток/час.

2.3.5. Установка для нанесения покрытий

Для нанесения пленочной оболочки использовали лабораторную установку для нанесения покрытий BGB-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co. LTD, Китай) (рис. 2.19).

Установка снабжена перфорированным барабаном с перемешивающими устройствами, что позволяет равномерно наносить оболочку, а также проводить сушку покрытых таблеток внутри установки при помощи нагретого воздуха.

Распыление пленкообразующей суспензии осуществляется при помощи форсунки, снабженной патрубками для подвода сжатого воздуха.

Преимуществом установки такого типа является автоматизация процесса нанесения покрытия, возможность работы по автоматической программе, сохранение ошибок в системе, а также возможность защиты от ошибочных команд оператора. Система снабжена автоматическим поддержанием температуры в рабочей зоне установки.



Рисунок 2.19 – Установка для нанесения покрытий BGB-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co. LTD, Китай)

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ 4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ

Определение физико-химических и технологических свойств АФИ в процессе разработки готовой ЛФ является критическим аспектом, т.к. от свойств объекта зависит выбор оптимальной технологии и состава.

Технологические свойства АФИ играют наибольшую роль, когда речь идет о разработке ЛФ в форме таблеток. Информация о свойствах позволяет определить, будет ли материал пригоден для прямого прессования, какие свойства необходимо для этого улучшить, или какую необходимо применять технологию для обеспечения воспроизводимого технологического процесса.

3.1. Результаты изучения размера и формы частиц

Определение формы и размера частиц было проведено методом оптической микроскопии, описанной в п.2.2.1. На рисунке 3.1 представлено изображение частиц субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия полученное при увеличении $\times 40$. На рисунке 3.2 представлен пример обработки полученных изображений.

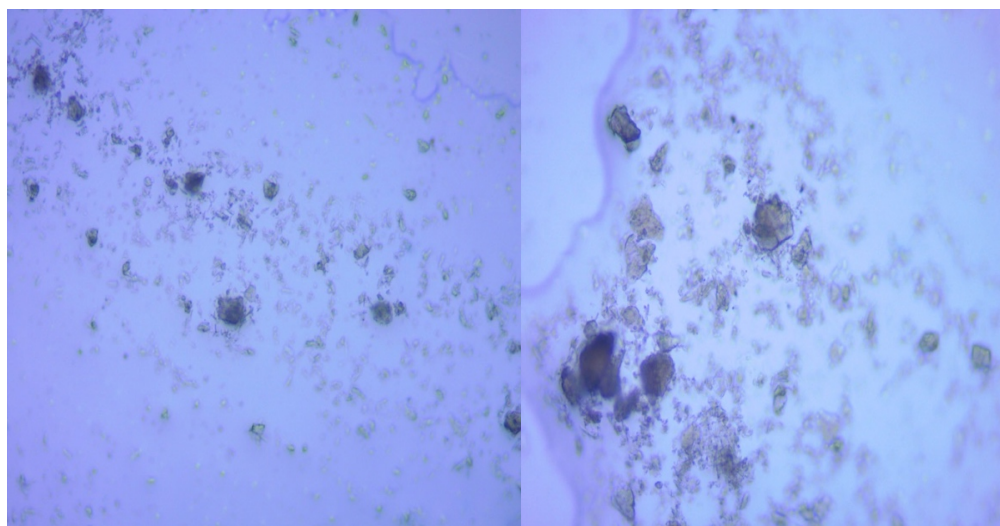


Рисунок 3.1 – Оптическая микроскопия субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия (увеличение x40)

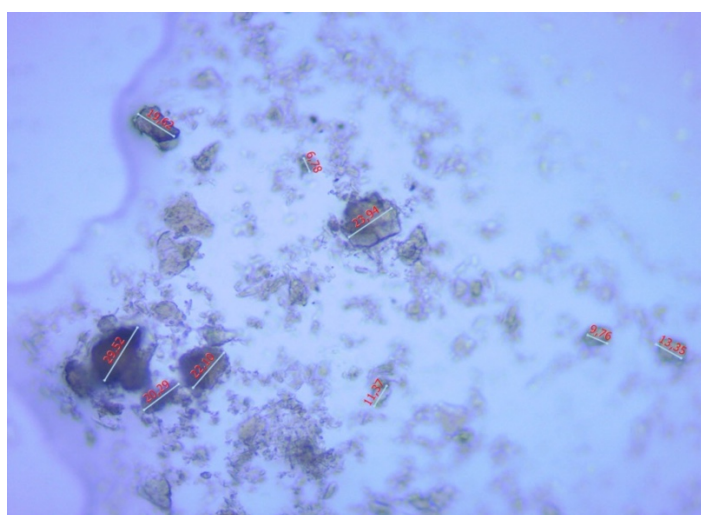


Рисунок 3.2 – Обработка изображения при помощи пакета ММС (Ломо, Россия)

Обработка результатов показала, что размер частиц, попавших в видимое поле микроскопа находится в интервале от 6,78 до 52,81 мкм. Таким образом, размер основной фракции – менее 100 мкм.

Кроме того, частицы имеют неопределённую геометрическую форму и неоднородную шероховатую поверхность. Частицы порошка способны к образованию более крупных агломератов.

3.2. Результаты изучения растворимости

Растворимость субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия изучали в соответствии с методикой, изложенной в п.2.2.1.

Результаты изучения представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Растворимость субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

| Растворитель | Значение растворимости |
|--------------------|-------------------------|
| Вода очищенная | Легко растворим |
| Этиловый спирт 96% | Мало растворим |
| Ацетонитрил | Практически нерастворим |
| Метиленхлорид | Практически нерастворим |
| Этилацетат | Практически нерастворим |
| Хлороформ | Практически нерастворим |

Из представленных данных можно сделать вывод, что 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия мало растворим или практически нерастворим в органических растворителях, таких как: этиловый спирт 96%, ацетонитрил, метиленхлорид, этилацетат и хлороформ, но при этом легко растворим в полярном растворителе, воде очищенной.

3.3. Результаты изучения гигроскопичности

Гигроскопичность АФИ является критическим параметром при выборе рациональной ЛФ. Гигроскопичность субстанции изучали по методике, описанной в п.2.2.1. Определение прироста массы через заданные промежутки времени позволило определить кинетику сорбции влаги субстанцией. Результаты представлены на рисунке 3.3 (n=5, P = 99,5%).

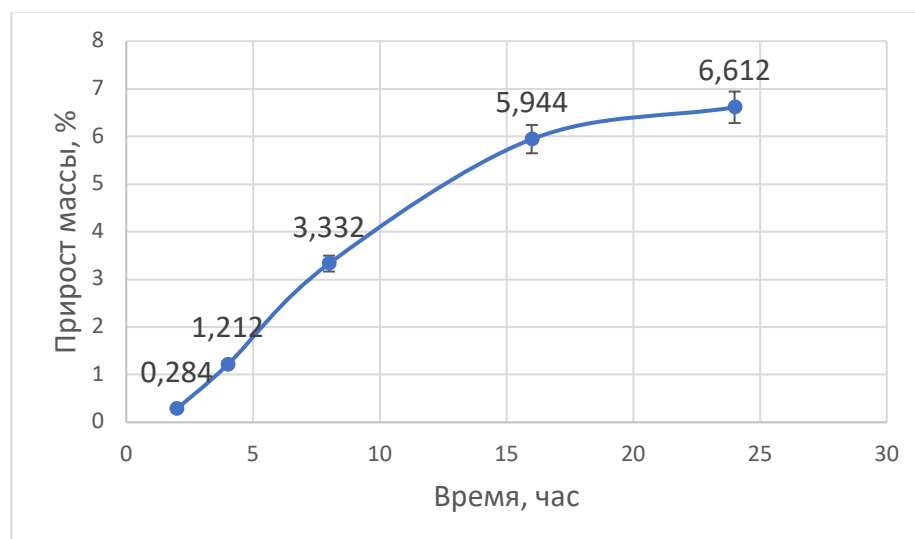


Рисунок 3.3 – Кривые сорбции влаги субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия при относительной влажности 80% и температуре 25°C

Прирост в массе субстанции по истечении 24 часов при относительной влажности 80% и температуре 25⁰С составил (6,61 ± 0,06) %. Определение проводилось для пяти образцов субстанции (RSD = 0,045 при уровне значимости p = 0,05).

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что субстанция обладает низкой гигроскопичностью. Внешний вид субстанции через 24 часа не изменился.

3.4. Определение содержания воды в субстанции по методу К. Фишера

Содержание воды в субстанции определяли по методу К. Фишера, описанному в п.2.2.1. Данный метод является наиболее точным методом определения влаги, и позволяет провести измерение как физически, так и химически связанной воды.

В таблице 3.2. представлены результаты измерения для 5 образцов субстанции.

Таблица 3.2 – Результаты определения воды в 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоате натрия

| Образец | Значение, % | Среднее, % |
|---------|-------------|---|
| 1 | 5,79 | 5,88 ± 0,15 (RSD = 0,1082, p=0,05) |
| 2 | 5,98 | |
| 3 | 5,90 | |
| 4 | 5,72 | |
| 5 | 6,01 | |

3.5. Результаты изучения технологических свойств

В соответствии с приведенными в п.2.2.1. методиками, были изучены технологические свойства субстанции: насыпная плотность, насыпная плотность после уплотнения, индекс Карра, число Хауснера, сыпучесть, угол естественного откоса, температура плавления и прессуемость, фракционный состав.

Результаты изучения свойств представлены в таблице 3.3 и 3.4 [222].

Таблица 3.3 – Технологические свойства субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

| Показатель | Единица измерения | Значение |
|-------------------------------------|-------------------|--------------|
| Насыпная плотность | г/мл | 0,49 ± 0,08 |
| Насыпная плотность после уплотнения | г/мл | 0,65 ± 0,06 |
| Индекс Карра | % | 24,62 ± 0,33 |
| Число Хауснера | | 1,33 ± 0,75 |

| | | |
|---------------------------|----------|-------------------------|
| Пористость | | 0,512 ± 0,026 |
| Сыпучесть | сек/100г | 35 ± 8 |
| Угол естественного откоса | ° | 43 ± 2 |
| Температура плавления | °С | свыше 300 с разложением |
| Прессуемость | Н | 81,05 ± 3,21 |

Таблица 3.4 – Фракционный состав субстанции 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия

| Размер фракции, мкм | Содержание, % |
|---------------------|---------------|
| ≤355 | 49,35 |
| ≤500 | 13,55 |
| ≤710 | 15,16 |
| ≤1,0 | 10,00 |
| ≤1,4 | 7,42 |
| ≤2,0 | 3,55 |
| ≤2,5 | 1,29 |
| ≤3,15 | 0,32 |
| >3,15 | 1,29 |

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод, что субстанция обладает плохой сыпучестью, что связано с формой частиц и их способностью к образованию агломератов и склонностью к слипанию.

Среди частиц субстанции преобладает фракция с размером менее 355 мкм. Результат также подтвержден исследованием формы и размера частиц, следовательно, в субстанции преобладает пылевая фракция. Однако субстанция обладает хорошей прессуемостью.

Температура плавления превышает 300⁰С и сопровождается разложением, что говорит о термостабильности субстанции.

3.6. Спектроскопия субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

ИК-спектр субстанции был получен в соответствии с методикой, изложенной в п.2.2.1. Усредненный по результатам 10 измерений спектр представлен на рисунке 3.4.

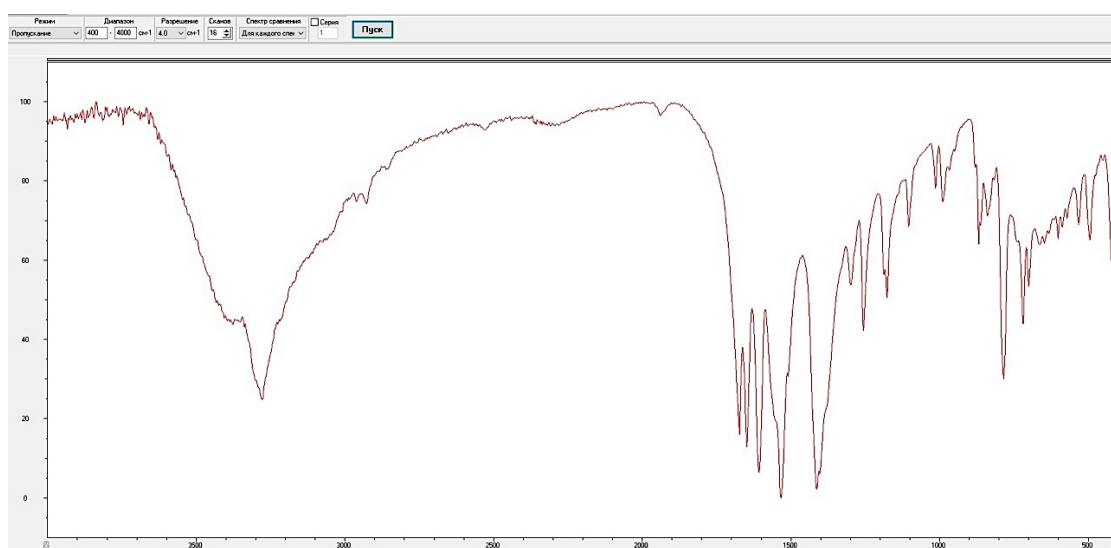


Рисунок 3.4 – ИК-спектр 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

На ИК-спектре субстанции наблюдается несколько характерных полос поглощения. Так, полоса, соответствующая частоте 3500 см^{-1} говорит о наличии ароматической карбоновой кислоты, низкая интенсивности и ширина говорят об образовании водородных связей в соединении. Присутствие $\nu(\text{C}=\text{O})$ ароматической карбоновой кислоты также подтверждается полосами поглощения $1670\text{-}1680\text{ см}^{-1}$.

Присутствие амида предельной малоновой кислоты определяется характерными для валентных колебаний $\nu(\text{N}-\text{C}=\text{O})$ и $\delta(\text{N}-\text{H})$ полос поглощения при 1600 и 1620 см^{-1} . Смещение полосы $\nu(\text{N}-\text{C}=\text{O})$ на 1600 см^{-1} говорит о том, что данный амид вторичный.

Замещение в бензойной кислоте характеризуется полосами поглощения 2900 и 2950 см^{-1} . Наличие пара-замещения бензольного кольца бензойной кислоты подтверждается полосами поглощения при 700 , 650 и 500 см^{-1} , а также деформационными колебаниями при 1300 и 1250 см^{-1} .

Структура бензельного кольца определяется полосами поглощения 1550 , 1420 и 1380 см^{-1} , которые характерны для $\nu(\text{C}=\text{C})$ ароматического кольца; полосой 3030 см^{-1} , характерной для $\nu(\text{C}-\text{H})$ бензольного кольца и обертонами $\delta(\text{C}=\text{C}-\text{H})$ при 800 см^{-1} .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 3

1. Изучены технологические и физико-химические свойства субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Субстанция представляет собой порошок белого или почти белого цвета с характерным запахом.

2. Изучена растворимость субстанции. Установлено, что 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия легко растворим в воде, практически нерастворим в органических растворителях: метиленхлориде, ацетонитриле, этилацетате, хлороформе; мало растворим в спирте этиловом 96%.

3. В результате эксперимента было установлено, что субстанция обладает неудовлетворительной сыпучестью, что связано с неоднородной поверхностью, шероховатостью частиц и их способности к сегрегации. Данное свойство затрудняет применение субстанции в технологии прямого прессования, однако неудовлетворительную сыпучесть можно нивелировать путем введения определенных ВВ. Субстанция обладает удовлетворительной прессуемостью.

4. Установлено, что субстанция является термостабильной и плавится при температуре выше 300⁰С с разложением.

5. Изучение формы и размера частиц, а также ситовой анализ показали, что среди частиц субстанции преобладает фракция с размером менее 100 мкм.

6. При помощи метода К. Фишера установлено, что 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия содержит себе $(5,88 \pm 0,15)\%$ воды.

7. При изучении влагопоглощающей способности 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия было установлено, что субстанция не является гигроскопичной, т.к. по истечении 24 ч. прирост в массе субстанции составил $(6,61 \pm 0,06)\%$.

8. Обработка ИК-спектров субстанции подтвердила химическую структуру 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК 4,4'- (ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

4.1. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции и вспомогательных веществ при помощи метода SeDeM

Метод SeDeM основан на экспериментальном изучении физико-химических и технологических свойств порошкообразных веществ для определения их пригодности для прямого прессования. Данный метод позволяет выявить неудовлетворительные свойства материалов, а также подобрать и рассчитать количество необходимых ВВ для нивелирования таких свойств с целью осуществления прямого прессования.

В соответствии с методиками, описанными в п.2.2.1 и 2.2.2. были изучены параметры АФИ и используемых полимеров

Для применения метода необходимо изучить ряд технологических и физико-химических свойств материалов, привести их к радиусам для построения диаграммы, а также определить математические индексы. Параметры и перевод из значений в радиусы представлены в табл. 4.1 [152].

Таблица 4.1 – Параметры сыпучего материала и перевод значений параметров в радиусы

| Группа параметров | Параметр | Предельное значение (v) | Радиус (r) | Перевод значения v в радиус r |
|--|-------------------------------------|-------------------------|------------|-------------------------------|
| Параметры, определяющие размерность | Насыпная плотность | 0-1 | 0-10 | 10v |
| | Насыпная плотность после уплотнения | 0-1 | 0-10 | 10v |
| Параметры, определяющие прессуемость | Внутренняя пористость | 0-1,2 | 0-10 | 10v/1.2 |
| | Индекс Карра | 0-50 | 0-10 | v/5 |
| | Прессуемость | 0-200 | 0-10 | v/20 |
| Параметры, определяющие сыпучесть | Число Хауснера | 3-1 | 0-10 | (30-10v)/2 |
| | Угол естественного откоса | 50-0 | 0-10 | 10-(v/5) |
| | Сыпучесть | 20-0 | 0-10 | 10-(v/2) |
| Параметры, определяющие стабильность | Потеря в массе при высушивании | 10-0 | 0-10 | 10-v |
| | Гигроскопичность | 20-0 | 0-10 | 10-(v/2) |
| Параметры, определяющие однородность дозирования | Частицы размером менее 50 мкм | 50-0 | 0-10 | 10-(v/5) |
| | Гомогенность | (0-2) x10 ⁻² | 0-10 | 500v |

В соответствии с методиками, описанными в п.2.2.1 и 2.2.2. были изучены параметры АФИ и используемых полимеров

Для оценки пригодности материалов для прямого прессования были исследованы параметры: насыпная плотность, насыпная плотность после уплотнения, пористость, индекс Карра, прессуемость, число Хауснера, угол естественного откоса, сыпучесть, потеря в массе при высушивании, гигроскопичность, количество частиц с размером менее 50 мкм, гомогенность. Полученные значения были переведены в радиусы для построения диаграммы SeDeM и расчета параметрических индексов (п.1.4.1).

В таблице 4.2. приведены значения параметров для субстанции 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия и перевод полученных значений в радиусы для построения диаграммы.

На основании полученных радиусов для субстанции были определены математические индексы: параметрический индекс (формула 4.1.) и параметрический индекс профиля (формула 4.2).

$$IP = \frac{n^{P \geq 5}}{n^{Pt}}, \quad (4.1)$$

где $n^{P \geq 5}$ – количество параметров с радиусом более или равным пяти,
 n^{Pt} – общее количество изученных параметров.

$$IPP = \frac{\sum r}{n^{Pt}}, \quad (4.2)$$

где $\sum r$ – сумма радиусов всех изученных параметров.

Допустимое предельное значения индекса: $IPP \geq 5$.

Таблица 4.2 – Физико-химические и технологические свойства 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, изученные для применения метода SeDeM

| Параметр | Значение (v) | Радиус (r) |
|---|----------------------|------------|
| Насыпная плотность, г/мл | 0,489 | 4,89 |
| Насыпная плотность после уплотнения, г/мл | 0,651 | 6,51 |
| Внутренняя пористость | 0,512 | 4,27 |
| Индекс Карра, % | 24,62 | 5,00 |
| Прессуемость, Н | 81,05 | 4,05 |
| Число Хауснера | 1,33 | 8,35 |
| Угол естественного откоса, ° | 43 | 1,60 |
| Сыпучесть, сек | 35 | 0,00 |
| Потеря в массе при высушивании, % | 6,02 | 3,98 |
| Гигроскопичность, % | 6,61 | 6,70 |
| Частицы размером менее 50 мкм, % | 46 | 0,80 |
| Гомогенность | $0,4 \times 10^{-2}$ | 2,00 |
| IP | | 0,33 |
| IPP | | 4,00 |

Анализ полученных данных показал, что субстанция не пригодна для прямого прессования т.к. не обладает сыпучестью. По результатам метода SeDeM установлено, что прессуемость субстанции также не позволяет осуществить прямое прессование. Рассчитанные параметрические индексы также подтверждают непригодность субстанции для прямого прессования. Значения параметрического индекса IP=0,33 (<0,5) и параметрического индекса профиля IPP=4,00 (<5) не соответствуют минимальным допустимым значениям, следовательно, 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия не подходит для прямого прессования.

Таким образом, для осуществления технологии прямого прессования необходимо использовать ВВ, которые позволили бы улучшить прессуемость и сыпучесть 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

На основании полученных радиусов была построена диаграмма SeDeM для субстанции (рис. 4.1).

Диаграмма SeDeM представляет собой 12-сторонний многоугольник, позволяющая наглядно оценить пригодность материала для прямого прессования. Чем больше площадь полученного многоугольника, тем более порошкообразный материал пригоден для прямого прессования.



Рисунок 4.1 – Диаграмма SeDeM для 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия

Аналогично проведено изучение свойств используемых полимеров. В таблице 4.3. приведены значения радиусов.

Таблица 4.3 – Значения радиусов полимеров для построения диаграммы SeDeM

| Параметр | Methocel K4M | Kollidon SR | Kollicoat IR | Kollicoat 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 |

На рисунках 4.2 – 4.7 представлены диаграммы SeDeM для исследуемых полимеров.

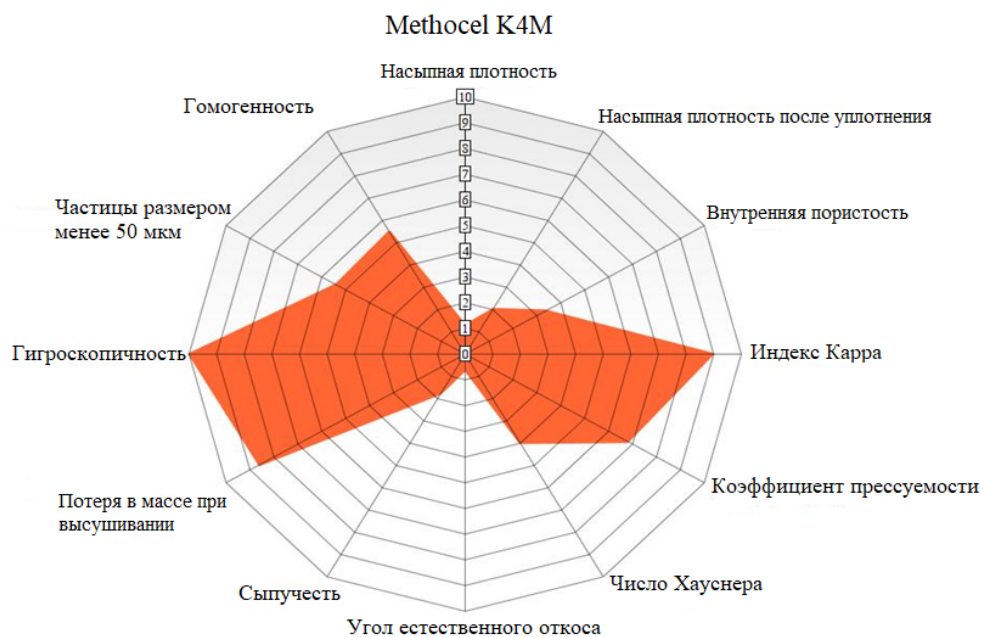


Рисунок 4.2 - Диаграмма SeDeM для Methocel K4M

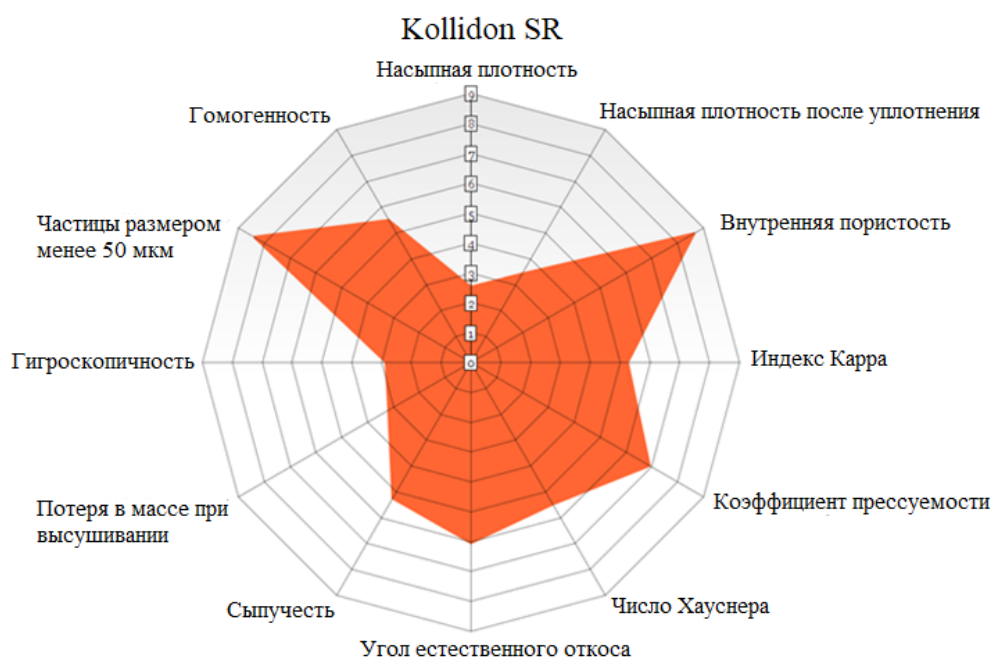


Рисунок 4.3 – Диаграмма SeDeM для Kollidon SR

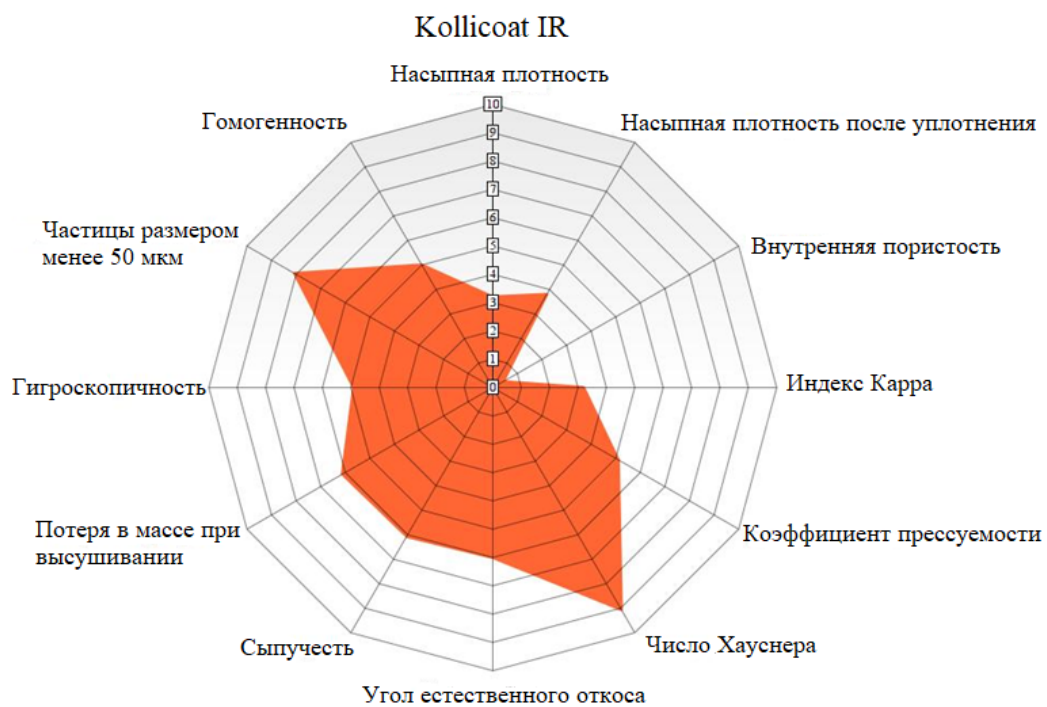


Рисунок 4.4 – Диаграмма SeDeM для Kollicoat IR



Рисунок 4.5 – Диаграмма SeDeM для Kollicoat MAE 100P

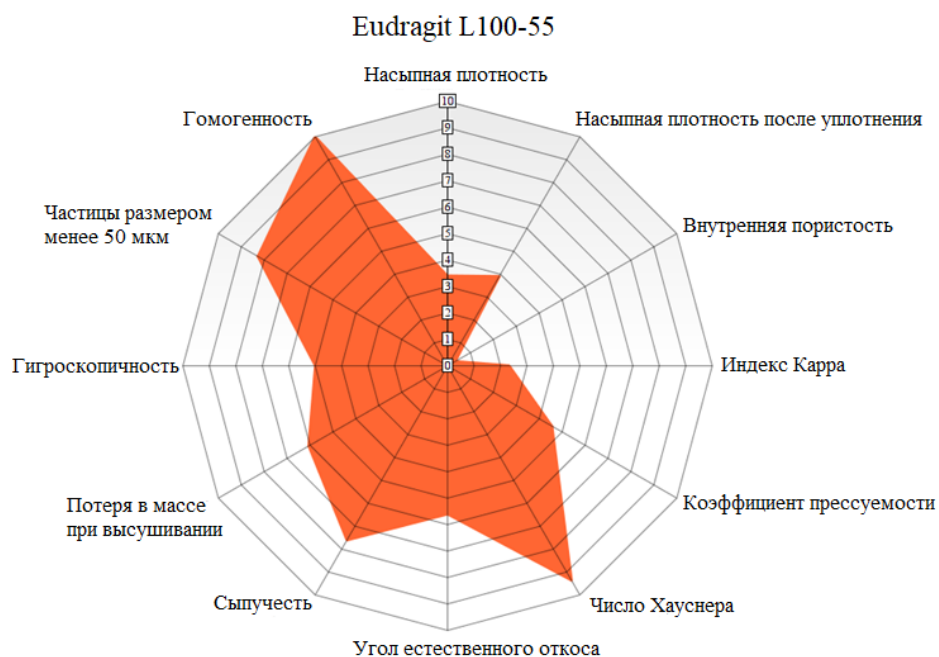


Рисунок 4.6 – Диаграмма SeDeM для Eudragit L100-55

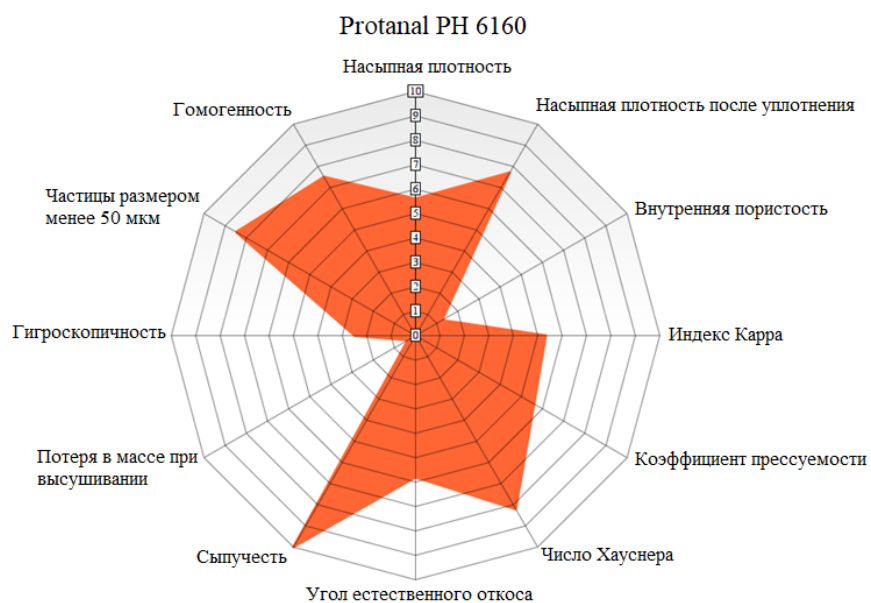


Рисунок 4.7 – Диаграмма SeDeM для Protanal PH 6160

Анализ полученных данных показал, 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.

4.2. Разработка состава таблеток, получаемых путем прямого прессования

На основании полученных данных производили расчет требуемых количеств полимеров по формуле 4.3 [152].

$$CP = 100 - \frac{(RE-R)}{(RE-RP)} \cdot 100, \quad (4.3)$$

где CP – процентное содержание корректирующего вспомогательного вещества;

RE – среднее значение радиусов группы параметров ВВ;

R – требуемое среднее значение радиусов группы параметров;

RP – среднее значение радиусов группы параметров АФИ, требующих корректировки.

Расчет производили по группе параметров, определяющих сыпучесть, т.к. именно эта характеристика нуждалась в большей корректировке.

Также в составы таблеток добавляли опудривающий агент, стеарат магния, в количестве 1% от массы таблетки и наполнитель лактозу SuperTab 30GR до получения необходимой массы (360 мг).

Состав, содержащий Methocel K4M, нуждался в дополнительной корректировке, т.к. по результатам исследований ГПМЦ обладала неудовлетворительной сыпучестью. Поэтому для данного состава был проведен расчет ГПМЦ по группе параметров, определяющих прессуемость, а затем расчет лактозы по группе параметров, определяющих сыпучесть.

Составы модельных таблеточных смесей с расчетными количествами АФИ и ВВ представлены в таблице 4.4.

Далее, в соответствии с рассчитанными составами, готовили таблеточные смеси.

Рассчитанные количества компонентов смеси для каждого состава просеивали на сите с размером отверстий 0,5 мм, по мере необходимости проводили измельчение и повторяли просеивание. Для просеивания применяли вибросито Cisa RP200N. Навески компонентов помещали на сито, устанавливали приемную чашу и крышку и помещали на вибропросеиватель. Устанавливали амплитуду 2,5 см и просеивали в течение 5 мин.

Подготовленные компоненты, кроме стеарата магния, помещали в смеситель типа «пьяная бочка» Unique Machinery DGN-II и перемешивали в течение 10 мин со скоростью вращения ротора 45 об/мин. Полученную смесь компонентов просеивали на сите с размером отверстий 0,5 мм аналогично процедуре, описанной выше.

Таблица 4.4 - Составы модельных таблеток рассчитаны 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 |

Проводили контроль однородности смешения визуально и при необходимости повторяли процедуру смешения и просеивания.

Полученную смесь помещали обратно в смеситель, добавляли стеарат магния и опудривали смесь в течение 5 мин при 45 об/мин. Проводили визуально контроль однородности смеси и при необходимости полученную таблеточную смесь просеивали через сито с размером отверстий 0,5 мм.

Для полученных таблеточных смесей проводили контроль технологических свойств: насыпная плотность, насыпная плотность после уплотнения, индекс Карра, число Хауснера, прессуемость, сыпучесть, угол естественного откоса. Результаты изучения представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Технологические свойства таблеточных смесей, рассчитанных при помощи SeDeM

| Параметры смеси | Состав 1 | Состав 2 | Состав 3 | Состав 4 | Состав 5 | Состав 6 |
|---|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Насыпная плотность, г/мл | 0,55 ±0,09 | 0,43± 0,07 | 0,61±0,08 | 0,37±0,02 | 0,37±0,04 | 0,42±0,06 |
| Насыпная плотность после уплотнения, г/мл | 0,67± 0,02 | 0,56±0,02 | 0,74±0,05 | 0,47±0,03 | 0,46±0,02 | 0,70±0,03 |
| Индекс Карра, % | 17,9 | 23,2 | 17,6 | 21,3 | 19,6 | 32,6 |
| Прессуемость | 105 | 108 | 102 | 105 | 103 | 116 |
| Число Хауснера | 1,22 | 1,30 | 1,21 | 1,27 | 1,24 | 1,49 |
| Угол естественного откоса, ° | 32,5±0,5 | 35,3±0,6 | 34,0±0,6 | 32,3±0,4 | 34,0±0,3 | 39,6±0,3 |
| Сыпучесть, сек | 5,1±0,08 | 9,4±0,02 | 9,3±0,10 | 8,3±0,05 | 10,6±0,04 | 12,3±0,05 |

Анализ полученных данных показал, что все таблеточные смеси обладали удовлетворительными технологическими свойствами и позволяют осуществить технологию прямого прессования. Однако, среди представленных составов худшими свойствами обладает состав, содержащий Protanal PH6160.

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

Для оценки целесообразности и пригодности метода SeDeM для разработки состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия получали дополнительные составы с содержанием полимеров 15 и 35%. Составы представлены в таблице 4.6

Необходимо было оценить, как количество вводимого полимера влияет на изменение свойств сыпучести и прессуемости АФИ.

Таблеточные смеси получали аналогично технологии, описанной выше.

Для полученных смесей проводили оценку физико-химических и технологических свойств. Наиболее значимыми являлись параметры прессуемости и сыпучести, так как для субстанции необходимо было скорректировать именно эти свойства.

Результаты изучения технологических свойств смесей представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.6 – 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 |

Таблица 4.7 – Технологические свойства модельных смесей

| Параметры смеси | Состав 7 | Состав 8 | Состав 9 | Состав 10 | Состав 11 | Состав 12 | Состав 13 | Состав 14 | Состав 15 | Состав 16 | Состав 17 | Состав 18 |
|---|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Насыпная плотность, г/мл | 0,53 | 0,66 | 0,62 | 0,57 | 0,41 | 0,39 | 0,37 | 0,35 | 0,39 | 0,36 | 0,40 | 0,38 |
| Насыпная плотность после уплотнения, г/мл | 0,73 | 0,93 | 0,88 | 0,72 | 0,61 | 0,51 | 0,48 | 0,49 | 0,60 | 0,55 | 0,65 | 0,61 |
| Индекс Карра, % | 27,5 | 29,03 | 28,9 | 20,83 | 32,8 | 23,5 | 22,9 | 28,6 | 35,0 | 34,5 | 38,5 | 37,7 |
| Пресуемость, Н | 102 | 106 | 103 | 108 | 110 | 112 | 89 | 97 | 98 | 102 | 113 | 114 |
| Число Хауснера | 1,38 | 1,41 | 1,41 | 1,26 | 1,49 | 1,31 | 1,29 | 1,40 | 1,54 | 1,53 | 1,63 | 1,61 |
| Угол естественного откоса, ° | 33,0 | 37,2 | 41,0 | 35,4 | 36,8 | 36,0 | 41,5 | 35,8 | 42,0 | 39,6 | 41,4 | 38,1 |
| Сыпучесть, сек | 8,7 | 12,6 | 12,2 | 9,2 | 13,7 | 10,5 | 14,7 | 10,8 | 18,4 | 14,8 | 18,1 | 16,5 |

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.

Среди представленных составов оптимальными технологическими свойствами для дальнейшего получения таблеток обладали:

- состав 7, содержащий 15% Methocel K4M;
- состав 10, содержащий 35% Kollidon SR;
- состав 12, содержащий 35% Kollicoat MAE 100P;
- состав 14, содержащий 35% Kollicoat IR.

4.3. Получение и контроль качества таблеток

Из составов: 1-6,7,10,12 и 14 получали таблетки для проведения оценки соответствия выбранных составов требованиям качества, предъявляемым к таблеткам.

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 упаковывали в стеклянные банки темного стекла БТС 30 с натягивающейся крышкой.

Полученные таблетки оценивали по показателям: внешний вид, однородность массы, прочность на раздавливание, истираемость, растворение. Результаты контроля представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Контроль качества таблеток

| Показатель качества | Состав 1 | Состав 2 | Состав 3 | Состав 4 | Состав 5 | Состав 6 | Состав 7 | Состав 10 | Состав 12 | Состав 14 |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Внешний вид | Белые, круглые, двойко-выпуклые | Белые, круглые, двойко-выпуклые | Белые, круглые, двойко-выпуклые | Белые, круглые, двойко-выпуклые | Белые, круглые, двойко-выпуклые | Белые, круглые, двойко-выпуклые | Белые, круглые, двойко-выпуклые | Белые, круглые, двойковыпуклые | Белые, круглые, двойко-выпуклые | Белые, круглые, двойко-выпуклые |
| Диаметр, мм | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Однородность массы, г | 0,361 ± 0,009 | 0,360 ± 0,03 | 0,362 ± 0,05 | 0,361 ± 0,04 | 0,359 ± 0,02 | 0,357 ± 0,04 | 0,363 ± 0,06 | 0,360 ± 0,010 | 0,357 ± 0,06 | 0,355 ± 0,05 |
| Прочность на раздавливание, Н | 44 ± 3 | 40 ± 2 | 68 ± 4 | 68 ± 3 | 68 ± 3 | 91 ± 4 | 45 ± 4 | 70 ± 8 | 89 ± 6 | 71 ± 3 |
| Истираемость, % | 0,05 | 0,03 | 0,03 | 0,04 | 0,04 | 0,02 | 0,6 | 0,03 | 0,02 | 0,04 |

Тест «Растворение» проводили по методике, описанной в п.2.3.4 и оценивали высвобождение действующего вещества из полученных модельных таблеток.

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

Предположительный оптимальный период полувыведения для субстанции – 12 часов. Период полувыведения в 12 часов позволяет сократить кратность приема с 3 раз в день по 60 мг до 1 раза в день – 180 мг.

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

Результаты проведения теста «Растворение» представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Кинетика высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия из модельных таблеток

| Время, ч | Состав 1 (Methocel К4М 27,78%) | Состав 2 (Kollidon SR 36 %) | Состав 3 (Kollicoat IR 25,0%) | Состав 4 (Kollicoat MAE 100P 47,2%) | Состав 5 (Eudragit L100-55 46,1 %) | Состав 6 (Protanal PH 6160 48 %) | Состав 7 (Methocel К4М 15 %) | Состав 10 (Kollidon SR 35 %) | Состав 12 (Kollicoat MAE 100P 35 %) | Состав 14 (Kollicoat IR 35 %) |
|----------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|--|---|---|------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|
| 2 | 20,08±1,26 | 23,05±1,15 | 15,26±2,41 | 18,43±2,01 | 15,23±1,53 | 13,23±1,79 | 42,71±1,13 | 20,01±1,98 | 0,01±0,07 | 25,18±1,23 |
| 4 | 43,24±1,31 | 41,64±1,34 | 20,25±1,63 | 26,32±1,42 | 43,31±1,35 | 36,43±0,56 | 52,43±0,85 | 34,56±1,25 | 0,21±0,05 | 41,17±0,76 |
| 6 | 65,43±2,51 | 52,44±1,76 | 45,25±1,73 | 43,12±1,87 | 61,19±2,01 | 45,51±1,09 | 57,01±1,58 | 46,38±0,43 | 3,25±0,61 | 55,01±1,28 |
| 8 | 77,02±1,77 | 60,05±1,98 | 57,43±1,35 | 73,32±2,13 | 85,23±1,34 | 60,34±0,75 | 70,07±1,21 | 60,91±1,74 | 20,78±1,47 | 60,58±1,01 |
| 10 | 84,01±1,65 | 67,57±1,28 | 71,35±2,12 | 75,38±3,01 | 87,12±0,73 | 62,18±1,24 | 76,50±1,49 | 64,05±0,99 | 46,15±2,41 | 62,12±0,97 |
| 12 | 91,22±1,92 | 75,42±1,54 | 71,23±2,31 | 76,31±1,39 | 92,18±2,34 | 63,34±0,43 | 82,21±0,65 | 67,51±1,68 | 58,06±0,75 | 71,15±1,18 |

На рисунках 4.8 и 4.9 представлены кривые кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из модельных таблеток.

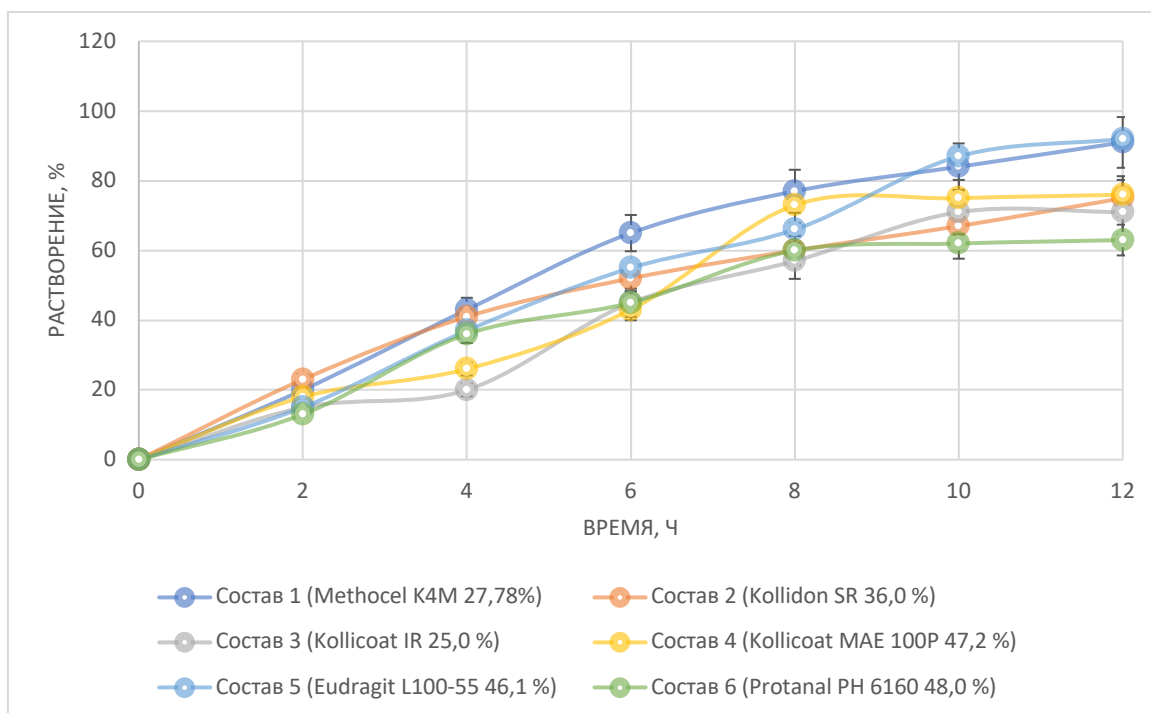


Рисунок 4.8 – Графики кривых кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из модельных таблеток

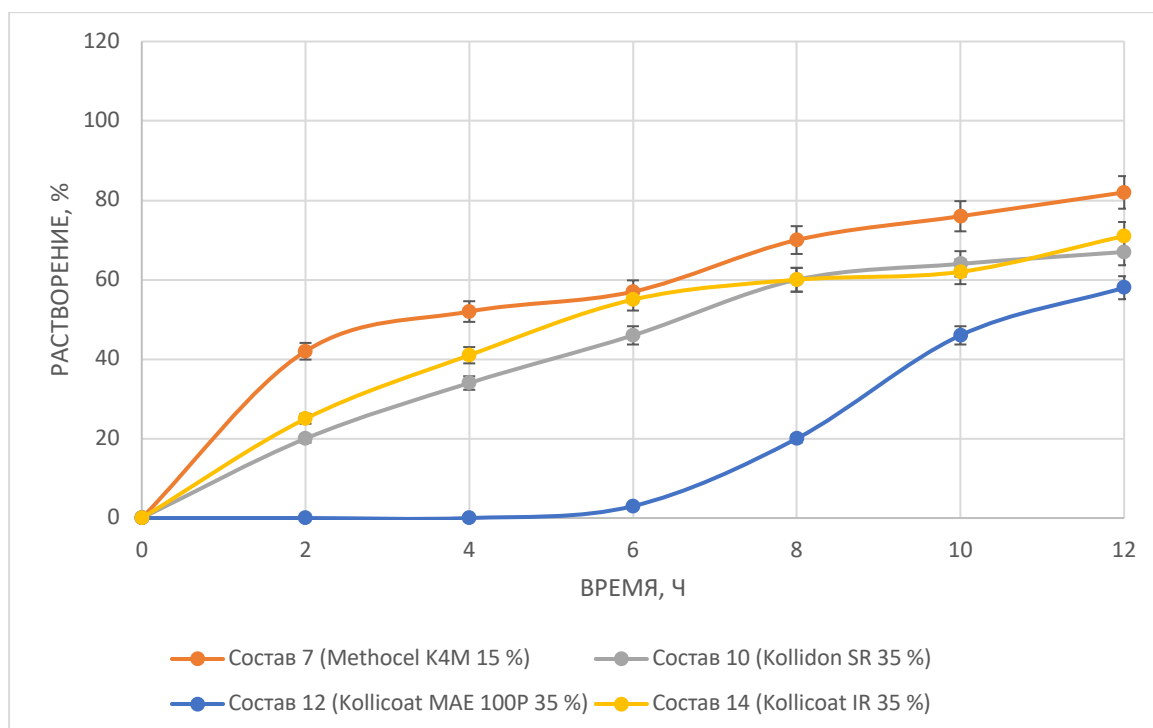


Рисунок 4.9 – Графики кривых кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из модельных таблеток

Для большинства образцов удалось добиться равномерного высвобождения в течение 12 часов. Однако, как видно из таблицы 4.7 и рисунков 4.8 и 4.9 наиболее полно отвечают заданным требованиям таблеток составов 1 и 5.

Из перечисленных составов был выбран оптимальный состав 5, содержащий Eudragit L100-55. Образец с данным составом высвобождает 15% вещества в кислой среде за 2 часа, в щелочной среде через 6 часов – 61% и 92% через 12 часов. Таким образом, достигнута оптимальная кинетика высвобождения для обеспечения необходимого действия препарата в организме [223].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 4

1. Изучены физико-химические и технологические свойства АФИ и ВВ при помощи математического метода SeDeM. Установлено что АФИ и Methocel K4M не обладают достаточной сыпучестью. В состав таблеток с Methocel K4M в качестве матрицеобразующего полимера необходимо добавлять вспомогательное вещество, улучшающее сыпучесть.

2. Разработаны составы таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Таблеточные смеси, состав которых был рассчитан при помощи метода SeDeM, обладают лучшими технологическими свойствами.

3. Установлено, что при увеличении количества полимера, вводимого в состав улучшается сыпучесть таблеточных смесей. При увеличении полимера в составе, содержащем Methocel K4M сыпучесть ухудшается, но улучшается прессуемость.

4. Разработана технология получения таблеток с модифицированным высвобождением. Составлена технологическая схема процесса в соответствии с ОСТ 64-02-003-2002 (Приложение 1, рис.1).

5. Изучены технологические свойства полученных таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия. Проведен контроль качества таблеток.

6. Для таблеток с пролонгированным высвобождением проведено изучение кинетики растворения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

7. Разработан оптимальный состав таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия с пролонгированным высвобождением, полученный методом прямого прессования. По результатам изучения кинетики высвобождения АФИ из модельных таблеток был выбран состав, содержащий полимер Eudragit L100-55. Кинетика АФИ вещества из таблеток этого состава наиболее приближена к кинетике нулевого порядка.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК 4,4'- (ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАРИЯ МЕТОДОМ ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ

5.1. Разработка состава и технологии таблеток с пролонгированным высвобождением методом влажного гранулирования

Субстанция 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия обладает неудовлетворительными свойствами для осуществления технологии прямого прессования при получении таблеток. С целью разработки воспроизводимой технологии получения таблеток необходимо было определить возможность применения технологии влажного гранулирования для получения ЛФ в виде матричных таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия.

Гранулирование представляет собой процесс направленного увеличения размера частиц и придания им сферической формы с целью улучшения технологических свойств порошков, таких как сыпучесть и прессуемость. Кроме того, данный метод позволяет добиться однородности частиц по размеру, что предотвращает расслоение таблеточных масс. В зависимости от агрегатного состояния связующего выделяют технологию влажного гранулирования и сухого гранулирования.

Для осуществления технологии влажного гранулирования применяют аппараты псевдооживленного слоя (ПОС), миксеры-грануляторы, а также распылительные сушилки.

Разработка составов гранулятов для технологии влажной грануляции проводилась на основании результатов, полученных при изучении свойств таблеточных смесей и таблеток, полученных путем прямого прессования.

Для выбора матрицеобразующих полимеров, применимых для создания матричных таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, был изучен современный рынок вспомогательных веществ, разрешенных к медицинскому применению.

В качестве вспомогательных веществ для пролонгации высвобождения применяли гидрофильные и инертные полимеры, обеспечивающие пролонгированное высвобождение ЛВ: ГПМЦ торговой марки VivaPharm® (JRS Pharma, Германия); карбомер торговой марки Carbol® 71G NF (Lubrizol, США); ЭЦ торговой марки BonuCel® (BioGrund, Германия).

В качестве порообразующего компонента использовали ПВП торговой марки Kollidon® CL (BASF, Германия). В качестве гидрофильного связующего и дополнительного порообразующего компонента использовали МКЦ Microcel® 101 (Roquette, Франция).

В качестве опудривающего применяли стеарат магния фармакопейного качества (LekkoStyle, Россия), а также стеарилфумарат натрия PRUV® (JRS Pharma, Германия). Две марки опудривающих использовали с целью определения наиболее пригодного для осуществления технологического процесса.

Полимеры в состав смеси вводили в количестве 27,7% и 40% от массы таблетки с целью определения оптимального соотношения между содержанием полимера и АФИ.

Составы гранулятов представлены в таблице 5.1.

.

Таблица 5.1 – 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 |

Описание технологии получения гранулята.

Расчитанные количества компонентов смеси для каждого состава просеивали на сите 0,5 мм, при необходимости проводили измельчение в ступке и повторяли просеивание. Для просеивания применяли вибросито Cisa RP200N. Навески компонентов помещали на сито, устанавливали приемную чашу и крышку и помещали на вибропросеиватель. Просеивание проводили при амплитуде 2,5 см в течение 5 мин.

Все компоненты таблеточной смеси, кроме опудривающего, помещали в ротационный смеситель типа «пьяная бочка» DGN-II для равномерного смешивания ингредиентов. Смешение проводили при скорости вращения ротора 45 об/мин в течение 10 мин. Полученную смесь компонентов увлажняли водой очищенной в требуемом количестве, чтобы увлажнить смесь, но сохранить сыпучесть. Получали гранулюлят в миксере-грануляторе SMG3-6-1 (Chongqing Pharmaceutical Machinery Co., Ltd, Китай). Влажные гранулы высушивали в сушильном шкафу с принудительной конвекцией OF-12G (JeioTech, Корея) до остаточной влажности $1,5 \pm 0,5$ %.

Полученный 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, имитирующей смеситель «пьяная бочка». Опудривание проводили при скорости вращения ротора 45 об/мин в течение 5 мин.

Далее проводили контроль гранулятов по показателям: насыпная плотность, насыпная плотность после уплотнения, индекс Карра, число Хауснера, прессуемость, сыпучесть, потеря в массе при высушивании в соответствии с методиками, приведенными в п, 2.2.1 и 2.2.2.

Результаты изучения свойств гранулятов приведены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Свойства гранулятов

| Показатели | Состав 1 | Состав 2 | Состав 3 | Состав 4 | Состав 5 | Состав 6 | Состав 7 | Состав 8 | Состав 9 | Состав 10 | Состав 11 | Состав 12 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Насыпная плотность, г/мл | 0,56 ± 0,03 | 0,48 ± 0,04 | 0,48 ± 0,07 | 0,52 ± 0,05 | 0,62 ± 0,06 | 0,60 ± 0,03 | 0,63 ± 0,04 | 0,66 ± 0,03 | 0,60 ± 0,03 | 0,51 ± 0,08 | 0,56 ± 0,02 | 0,57 ± 0,06 |
| Насыпная плотность после уплотнения, г/мл | 0,62 ± 0,07 | 0,49 ± 0,04 | 0,59 ± 0,03 | 0,61 ± 0,04 | 0,70 ± 0,01 | 0,72 ± 0,02 | 0,78 ± 0,08 | 0,82 ± 0,09 | 0,73 ± 0,01 | 0,60 ± 0,04 | 0,69 ± 0,05 | 0,68 ± 0,08 |
| Индекс Карра, % | 18,45 | 17,01 | 18,64 | 14,75 | 11,43 | 16,67 | 19,23 | 19,51 | 17,81 | 15,00 | 18,84 | 16,18 |
| Число Хауснера | 1,12 | 1,03 | 1,23 | 1,17 | 1,13 | 1,20 | 1,23 | 1,24 | 1,22 | 1,18 | 1,23 | 1,19 |
| Сыпучесть, сек/100г | 3,5 ± 0,2 | 3,6 ± 0,3 | 5,8 ± 0,4 | 5,0 ± 0,2 | 2,8 ± 0,4 | 3,1 ± 0,3 | 6,1 ± 0,8 | 5,6 ± 0,2 | 4,2 ± 0,1 | 3,7 ± 0,5 | 8,2 ± 0,3 | 8,0 ± 0,2 |
| Прессуемость, Н | 110,0 ± 0,1 | 108,5 ± 0,4 | 112,4 ± 0,3 | 111,2 ± 0,3 | 110,9 ± 0,7 | 113,0 ± 0,5 | 111,2 ± 0,3 | 115,1 ± 0,3 | 112,2 ± 0,6 | 107,0 ± 0,3 | 106,5 ± 0,1 | 109,1 ± 0,3 |
| Потеря в массе при высушивании, % | 1,3 ± 0,2 | 1,0 ± 0,3 | 1,5 ± 0,2 | 1,4 ± 0,2 | 1,5 ± 0,5 | 1,3 ± 0,2 | 1,0 ± 0,2 | 1,2 ± 0,4 | 2,04 ± 0,4 | 2,01 ± 0,3 | 1,1 ± 0,6 | 1,5 ± 0,2 |

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

Из полученных гранулятов получали таблетки массой 360 мг и диаметром 10 мм. Таблетирование осуществляют на однопуансонном таблеточном прессе Erweka E1. Усилие прессования контролировали по датчику от 0,2 до 0,5 кН. Полученные таблетки контролировали по показателям: описание, однородность массы, прочность на раздавливание, истираемость, растворение через 12 часов.

Результаты проведения контроля качества таблеток представлены в таблице 5.3.

Полученные таблетки обладали удовлетворительным внешним видом, соответствовали требованиям прочности на раздавливание и истираемости, предъявляемым ГФ РФ XIV изд. к таблеткам [157]. Прочность таблеток на раздавливание составляла 80 Н, в то время как таблетки диаметром 10 мм должны выдерживать нагрузку не менее 30 Н.

Истираемость таблеток при проведении теста в барабане с 12 лопастями не должна превышать 3%. Истираемость матричных таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, полученных при помощи метода влажного гранулирования составляла менее 0,3%.

Для всех таблеток удалось достичь пролонгированного высвобождения, однако более 90% вещества через 12 часов высвобождали таблетки, содержащие ЭЦ в качестве матрицеобразующего полимера. Более медленное высвобождение из таблеток других составов может быть связано с образованием гелевого слоя на поверхности гидрофильных полимеров ГМПЦ и карбопола при их набухании, через которые АФИ медленнее диффундируют в среду растворения, в то время как ЭЦ, обладающая инертными свойствами по отношению к воде и водным растворам, не образует дополнительного гелевого слоя, а ПВП и МКЦ образуют при растворении поры в инертном матриксе, что обеспечивает замедленную, но необходимую скорость высвобождения АФИ.

Таблица 5.3 – Результаты контроля качества таблеток с пролонгированным высвобождением 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия

| 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 |

5.2. Обоснование выбора состава с применением дисперсионного анализа

В качестве метода статистического анализа экспериментальных данных и оценки входных параметров на качественные характеристики разрабатываемого ЛП интерес представляет метод дисперсионного анализа. Целью анализа является изучение влияния различных исходных данных и факторов на результирующий признак и выявление наиболее значимых. Кроме того, данный метод обработки данных позволяет в дальнейшем наиболее рационально планировать эксперимент.

Важным аспектом использования метода дисперсионного анализа является формулирование гипотезы о влиянии какого-либо из факторов на конечный результат, и, как следствие, выбор группы входных данных (независимые переменные) и выходных (зависимые переменные).

По количеству факторов, влияние которых изучается, дисперсионный анализ можно разделить на:

- однофакторный, где происходит проверка гипотезы о влиянии только одного из множества факторов;
- многофакторный, когда одновременно проверяется влияние сразу двух или множества факторов.

По количеству зависимых переменных, подверженных влиянию независимых исходных факторов дисперсионный анализ можно классифицировать на:

- одномерный, в котором оценивается влияние факторов на одну зависимую переменную;
- многомерный, где влияние факторов оценивается одновременно для нескольких переменных.

В зависимости от цели исследования дисперсионный анализ может быть:

- детерминированным – уровни влияющих факторов заранее определены и оценивается именно их воздействие;
- случайным – уровни факторов представляют собой случайную выборку из генеральной совокупности уровней фактора.

Необходимо также отметить, что выборки объектов исследования могут быть связанными или несвязанными. В случае несвязанных выборок влияние факторов по отдельности производится для разных групп объектов в различных условиях, а в случае связанных – проводится исследования влияния факторов в разных условиях, но для одной и той же группы объектов.

При осуществлении однофакторного дисперсионного анализа проверяется нулевая гипотеза (H_0), т.е. оценивание наличие значимых отличий между средними значениями нескольких выборок при разных уровнях влияния фактора.

Одним из основных критериев, позволяющих оценить достоверность отличий, является критерий Стьюдента. Вычисление критерия для двух выборок производится по формуле:

$$t = \frac{(x_1 - x_2)}{\left[\frac{SD_1^2 + SD_2^2}{n} \right]^{\frac{1}{2}}}, \quad (5.1)$$

Где x_1 и x_2 – средние арифметические;

SD_1 и SD_2 – стандартные отклонения;

n – объем выборок.

Вычисленное значение критерия Стьюдента сравнивается с критическим. В том случае, когда вычисленное больше критического, говорят о наличие достоверных отличий между выборками.

Когда выдвинута гипотеза отличная от H_0 , ее называют альтернативной (H_1). В таком случае дисперсионный анализ усложняется. Такой анализ позволяет не только провести оценку влияния отдельных факторов, но и влияние взаимодействия между ними [224].

В данном случае невозможно попарное сравнение выборок и критерий Стьюдента не применим. Для множественного сравнения применяют критерий Фишера [225].

Для расчета критерия Фишера необходимо ввести несколько понятий:

- общая сумма квадратов – сумма отклонений квадратов всех существующих значений от среднего:

$$S = \sum_{j=1}^p \sum_i^n (x_{ij} - \bar{X})^2; \quad (5.2)$$

- сумма квадратов между группами или по отдельным факторам – взвешенная сумма квадратов отклонений средних значений по группам от общего среднего:

$$S_1 = n \sum_{j=1}^p (\bar{x}_j - \bar{X})^2; \quad (5.3)$$

- сумма квадратов внутри групп – сумма квадратов отклонений существующих значений каждого уровня фактора от среднего:

$$S_2 = \sum_{j=1}^p \sum_{i=1}^n (x_{ij} - \bar{x}_j)^2; \quad (5.4)$$

где \bar{x}_j и \bar{X} – соответственно среднее значение группы и общее среднее значение результативного признака, вычисляемые по формулам:

$$\bar{x}_j = \frac{\sum_{i=1}^p x_{ij}}{n}; \quad (5.5)$$

$$\bar{X} = \frac{\sum_{j=1}^p \bar{x}_j}{p}; \quad (5.6)$$

Для проведения оценки влияния фактора необходимо разбить общую сумму квадратов на составляющие: сумму квадратов между и внутри групп:

$$S = S_1 + S_2 \quad (5.7)$$

Сумма S_1 отражает влияние на признак уровней фактора, а S_2 – влияние погрешностей измерений и ее называют остаточной суммой квадратов. Суммы квадратов, деленные на количество степеней свободы, называют несмещенными оценками дисперсии генеральной совокупности [225]:

- общая или выборочная оценка дисперсии

$$s^2 = \frac{S}{N-1}; \quad (5.8)$$

- факторная оценка дисперсии

$$s_1^2 = \frac{S_1}{p-1}; \quad (5.9)$$

- остаточная оценка дисперсии

$$s_0^2 = \frac{S_2}{p(n-1)} = \frac{S_2}{N-p}; \quad (5.10)$$

где $N-1$ – число степеней свободы генеральной совокупности;

$p-1$ – число степеней свободы выборки p ;

$n-1$ – число степеней свободы выборки n .

Если факторная дисперсия меньше остаточной, то говорят о том, что фактор существенно не влияет на признак. Значимость оценок проводят по критерию Фишера:

$$F = \frac{s_1^2}{s_0^2}; \quad (5.11)$$

Вывод о существенном влиянии фактора на признак делают тогда, когда расчетное значение критерия больше критического на выбранном уровне значимости.

Таким образом, дисперсионный анализ позволяет учитывать влияние технологических параметров и других факторов на свойства получаемой ЛФ, а также взаимодействие этих факторов. Применение дисперсионного анализа обеспечивает получение качественного продукта.

В зависимости от влияния выбранных технологических факторов становится возможным скорректировать состав таким образом, чтобы он наиболее полно отвечал заданным требованиям.

В качестве матрицы планирования была использована таблица составов 5.1. 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.

Проводилась оценка влияния факторов А, В и С на показатели качества гранулятов: прессуемость и сыпучесть, а также на показатели качества таблеток: прочность на раздавливание, истираемость, растворение через 12 часов.

Показатели качества гранулятов и таблеток представлены в таблице 5.4. После анализа гранулятов и таблеток, все полученные данные были сгруппированы по уровням фактора и проведена оценка влияния фактора и значимости данного влияния (табл.5.5).

Таблица 5.4 – результаты испытаний гранулятов и таблеток с пролонгированным высвобождением 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

| Показатели качества | Сыпучесть, сек/100г | Прессуемость, Н | Прочность на раздавливание, Н | Истираемость, % | Растворение через 12 часов, % |
|---------------------|---------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| Состав 1 | 3,5 ± 0,2 | 110,0 ± 0,1 | 90 ± 3 | 0,10 ± 0,05 | 73,5 ± 1,2 |
| Состав 2 | 3,6 ± 0,3 | 108,5 ± 0,4 | 89 ± 5 | 0,13 ± 0,07 | 76,0 ± 1,8 |
| Состав 3 | 5,8 ± 0,4 | 112,4 ± 0,3 | 95 ± 3 | 0,09 ± 0,01 | 68,2 ± 2,8 |
| Состав 4 | 5,0 ± 0,2 | 110,9 ± 0,7 | 92 ± 1 | 0,12 ± 0,05 | 69,1 ± 3,5 |
| Состав 5 | 2,8 ± 0,4 | 113,0 ± 0,5 | 101 ± 4 | 0,21 ± 0,02 | 90,3 ± 1,8 |
| Состав 6 | 3,1 ± 0,3 | 111,2 ± 0,3 | 105 ± 3 | 0,24 ± 0,07 | 92,1 ± 1,6 |
| Состав 7 | 6,1 ± 0,8 | 115,1 ± 0,3 | 108 ± 1 | 0,17 ± 0,06 | 71,5 ± 0,8 |
| Состав 8 | 5,6 ± 0,2 | 112,2 ± 0,6 | 105 ± 2 | 0,20 ± 0,03 | 72,8 ± 1,9 |
| Состав 9 | 4,2 ± 0,1 | 107,0 ± 0,3 | 108 ± 2 | 0,14 ± 0,03 | 65,1 ± 2,1 |
| Состав 10 | 3,7 ± 0,5 | 106,5 ± 0,1 | 110 ± 5 | 0,11 ± 0,04 | 67,6 ± 1,8 |
| Состав 11 | 8,2 ± 0,3 | 110,9 ± 0,2 | 100 ± 2 | 0,07 ± 0,02 | 54,9 ± 2,6 |
| Состав 12 | 8,0 ± 0,2 | 109,1 ± 0,3 | 98 ± 3 | 0,10 ± 0,03 | 56,7 ± 1,3 |

Таблица 5.5 – Дисперсионный анализ результатов испытания гранулятов и таблеток с пролонгированным высвобождением 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

| Объект | Показатель качества | Источник дисперсии | Число степеней свободы | Сумма квадратов (SS) | Средний квадрат (MS) | F расчет. | F табл. |
|-------------------|-------------------------------|--------------------|------------------------|----------------------|----------------------|-----------|---------|
| Таблеточная смесь | Сыпучесть. сек/100г | Фактор А | 2 | 3,975 | 1,988 | 37,090 | 5,143 |
| | | Фактор В | 1 | 13,231 | 12,231 | 764,828 | 7,707 |
| | | Фактор С | 1 | 0,109 | 0,109 | 20,064 | 7,707 |
| | Прессуемость, Н | Фактор А | 2 | 30,420 | 15,210 | 84,500 | 5,143 |
| | | Фактор В | 1 | 8,640 | 8,640 | 86,400 | 7,707 |
| | | Фактор С | 1 | 4,335 | 4,335 | 51,000 | 7,707 |
| Таблетки | Прочность на раздавливание, Н | Фактор А | 2 | 357,362 | 178,681 | 42,164 | 5,143 |
| | | Фактор В | 1 | 0,960 | 0,960 | 96,000 | 7,707 |
| | | Фактор С | 1 | 0,427 | 0,427 | 19,692 | 7,707 |
| | Истираемость, % | Фактор А | 2 | 0,031 | 0,015 | 16,388 | 5,143 |
| | | Фактор В | 1 | 0,001 | 0,001 | 27,000 | 7,707 |
| | | Фактор С | 1 | 0,001 | 0,001 | 1,297 | 7,707 |
| | Растворение через 12 часов, % | Фактор А | 2 | 605,038 | 302,019 | 122,932 | 5,143 |
| | | Фактор В | 1 | 209,923 | 209,923 | 709,440 | 7,707 |
| | | Фактор С | 1 | 4,682 | 4,682 | 2,627 | 7,707 |

Анализ полученных результатов показал, что на сыпучесть гранулятов в большей мере влияет количество матрицеобразующего полимера, в меньшей степени оказывают влияние тип полимера и тип 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.

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.

Влияние каждого уровня фактора на сыпучесть гранулятов представлено в виде гистограммы (рис. 5.1)

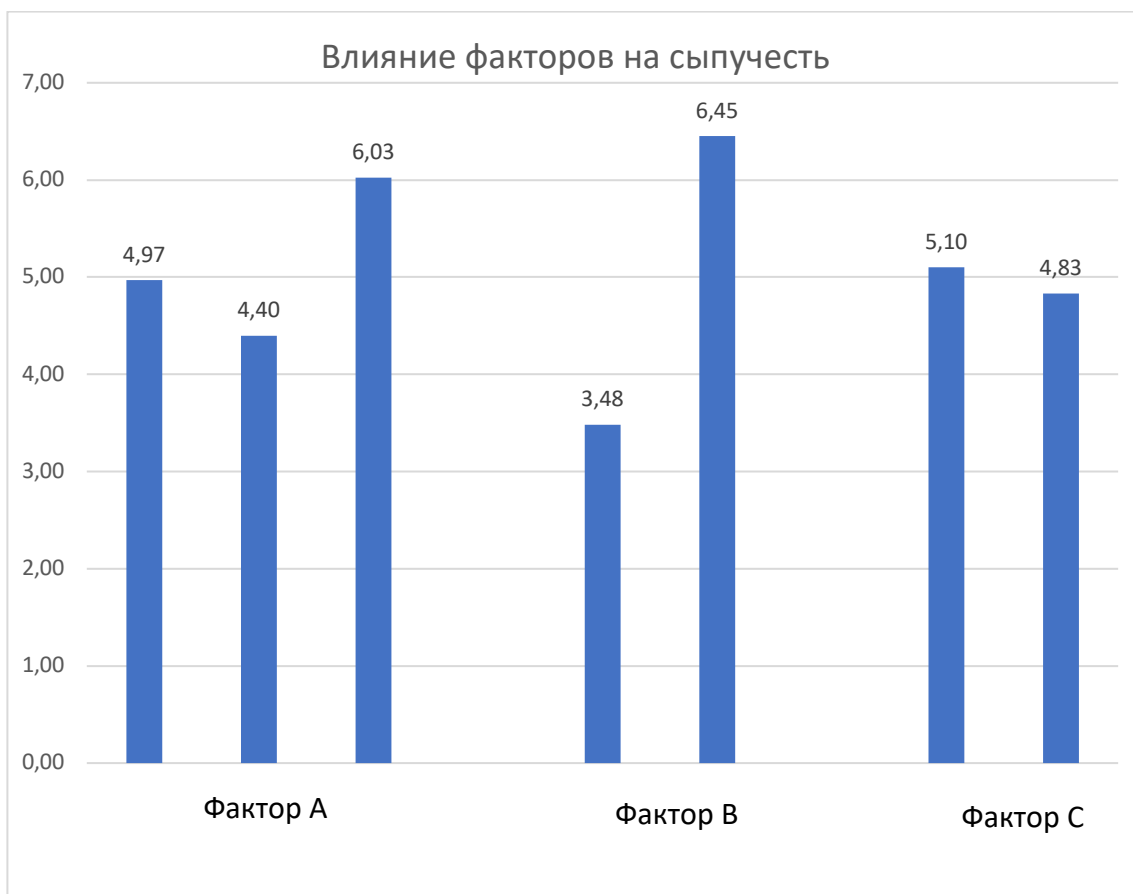


Рисунок 5.1 – Влияние факторов на сыпучесть

Анализ полученных данных показал, что увеличение количества полимера в смеси ухудшает сыпучесть. При этом, худшей сыпучестью обладают составы с карбомером в качестве матрицеобразователя, наилучшей – составы с ЭЦ.

Влияние факторов на прессуемость гранулятов представлено на рис. 5.2.

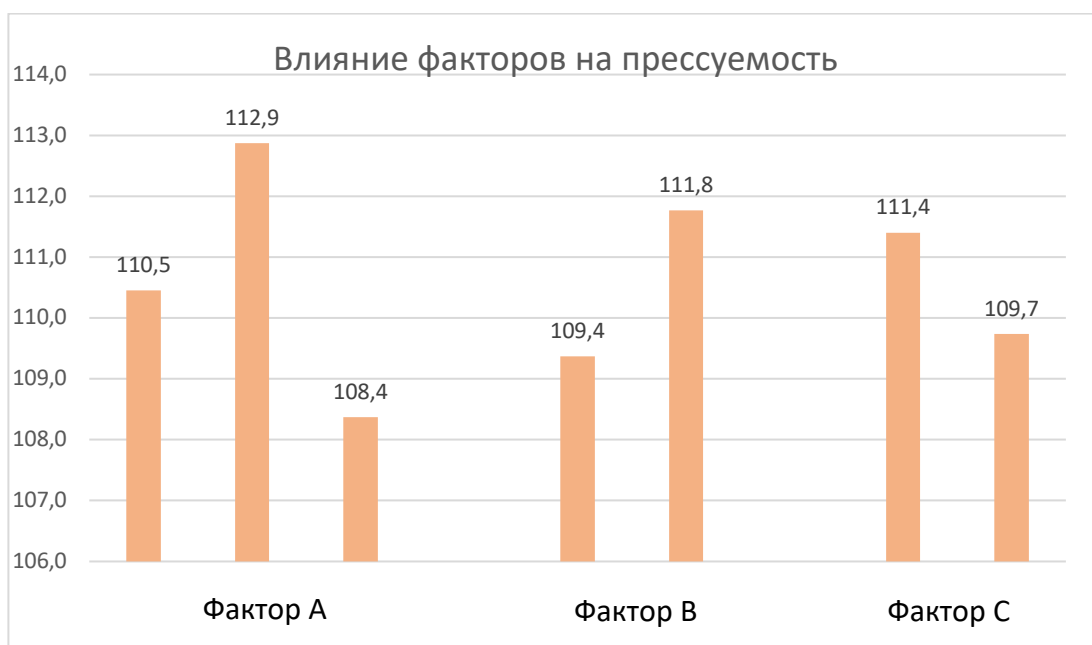


Рисунок 5.2 – Влияние факторов на прессуемость гранулятов

Влияние всех факторов на прессуемость гранулятов практически одинаково, однако количество полимера позволяет увеличить прессуемость, при этом наибольшей прессуемостью обладают грануляты, содержащие ЭЦ в качестве матрицеобразующего компонента и стеарат магния в качестве опудривающего.

Влияние факторов на прочность полученных таблеток представлено в виде гистограммы на рисунке 5.3.

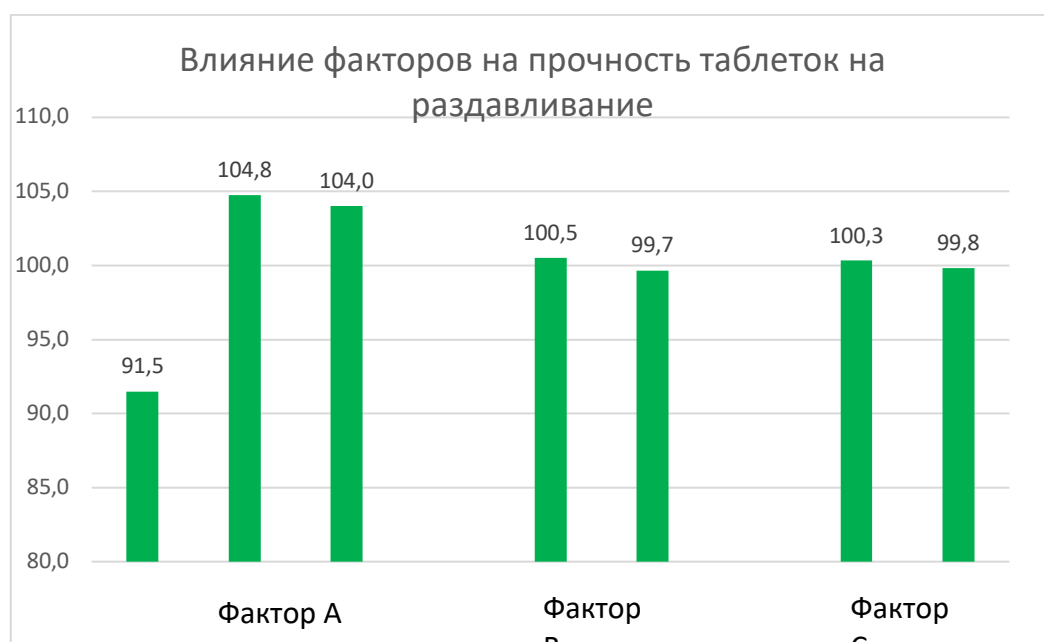


Рисунок 5.3 – Влияние факторов на прочность таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия на раздавливание

Исходя из представленных данных можно сделать вывод, что тип полимера в большей степени влияет на прочность таблеток. Составы с ЭЦ и карбомером обладают лучшей прочностью. Количество полимера не оказывает значительного влияния, так же, как и тип опудривающего агента.

Зависимость истираемости таблеток от влияния факторов разных уровней представлена на рисунке 5.4.

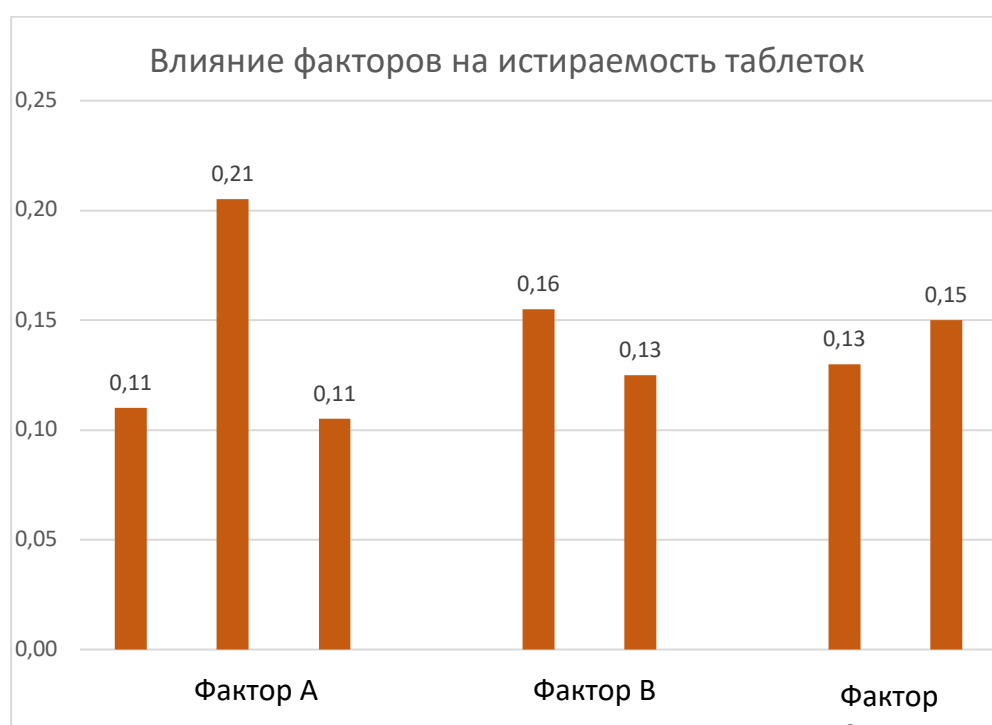


Рисунок 5.4 – Влияние факторов на истираемость таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

Все факторы влияют на истираемость таблеток в равной степени не существенно, однако наименее устойчивы к истиранию таблетки, содержащие ЭЦ в качестве матрицеобразующего компонента.

Наибольшему влиянию факторов подвержен показатель растворение. зависимость показателя от уровней факторов представлена на рисунке 5.5.



Рисунок 5.5 – Влияние факторов на растворение 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия из таблеток

Наибольшее влияние на растворение АФИ из таблеток оказывают тип и количества полимера, при этом с увеличением количества растворение ухудшается. Наилучшим показателем растворения облают составы, содержащие ЭЦ.

Таким образом, в ходе дисперсионного анализа было оценено влияние таких факторов, как: типа и количество полимера, тип опудривающего агента. Установлено, что наибольшее влияние на свойства гранулятов и таблеток оказывает тип и количество полимера. Наиболее подвержены влиянию факторов показатели: сыпучесть и растворение.

Составы с ЭЦ в качестве матрицеобразующего компонента показали лучшее растворение и сыпучесть, при этом количество ЭЦ в данных составах составляет 27,7%.

5.3. Обоснование выбора состава с применением метода Харрингтона

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 о понять, при какой комбинации различных переменных такие характеристики будут оптимальными.

Для применения метода Харрингтона необходимо понять, по каких критериям процесс или состав должен быть оптимизирован, т.е. выбрать ключевые характеристики. Например, когда речь идет о таблетках, то такими характеристиками могут служить: распадаемость, прочность на раздавливание, растворение и т.д. Также можно оптимизировать и по характеристикам полупродукта.

У каждой такой характеристики или параметра существует множество значений, которые называются областью его определения. Для того, чтобы найти желательный результат, прибегают к обобщению.

Значение конечной характеристики или отклика имеет физический смысл и конкретную размерность. Если нужно оценить несколько характеристик или откликов, необходимо их привести к безразмерному параметру, т.е. ввести безразмерную шкалу для каждого из них. Таким образом становится возможным учитывать суммарное влияние параметров.

Обобщенная функция желательности Харрингтона имеет математический аппарат для приведения значений откликов в безразмерный параметр, такое значение называется частной желательностью или предпочтительностью. Для этого используют формулу [227]:

$$d = e^{-e^{-y}}; \quad (5.12)$$

где $y = a_0 + a_1 \cdot x_1$

В свою очередь, a_0 и a_1 вычисляются из системы уравнений:

$$\begin{cases} a_0 + k_1 \cdot a_1 = 1,51 \\ a_0 + k_2 \cdot a_2 = 0,01 \end{cases} \quad (5.13)$$

Где k_1 – лучшее значение параметра;

k_2 – худшее значение параметра.

После вычисления a_0 и a_1 для каждого отклика, их необходимо применить для вычисления множества значений y от x , а затем определить значения частной желательности d . Сравнивая значения со шкалой желательности можно определить приемлемость значения данного параметра (табл.5.6) [228].

Таблица 5.6 – Шкала желательности Харрингтона

| Желательность | Отметки на шкале желательности |
|---------------|--------------------------------|
| Очень хорошо | 1,00 – 0,80 |
| Хорошо | 0,79 – 0,64 |

| | |
|-------------------|-------------|
| Удовлетворительно | 0,63 – 0,37 |
| Плохо | 0,36 – 0,20 |
| Очень плохо | 0,19 – 0,00 |

Для рационального применения метода необходимо установить границы допустимых значений y . Ограничения могут быть как односторонними (только верхняя или только нижняя граница), так и двусторонними (и верхняя, и нижняя граница известны) [229].

В тех случаях, когда ограничения двусторонние, уравнение определения частной желательности принимает вид:

$$d^2 = e^{|-y|^n}; \quad (5.14)$$

где n – показатель степени.

После определения всех частных желательностей приступают к построению функции обобщенной желательности D , которая рассчитывается по формуле:

$$D = \sqrt[n]{d_1 \cdot d_2 \cdot \dots \cdot d_n}; \quad (5.15)$$

Обобщенный показатель позволяет использовать ту же шкалу, что и y для оценки частных желательностей.

После вычисления всех необходимых показателей для наглядности строят графики функции желательности Харрингтона в координатах d от y . Вид графиков функций с односторонним (1) и двусторонним (2) ограничением представлен на рисунке 5.6 [228]:

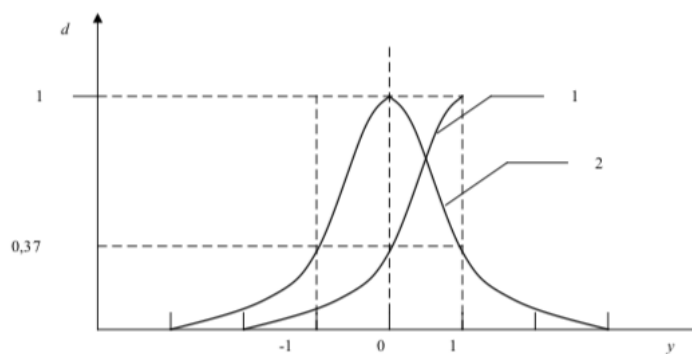


Рисунок 5.6 – График функции желательности: 1 – с односторонним ограничением; 2 – с двусторонним ограничением.

Таким образом, обобщенная функция желательности Харрингтона позволяет определить параметры, на основании значений которых процесс или состав ЛФ должен

быть оптимизирован, а также установить влияние различных факторов системы на конечные характеристики продукта.

В качестве показателей для оценки частных желательностей были выбраны: сыпучесть гранулята (d_1), истираемость таблеток (d_2), растворение через 12 часов (d_3). Результаты оценки частных и обобщенных желательностей для составов представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Характеристики составов, частные и обобщенные желательности Харрингтона

| Состав № | Сыпучесть, сек/100г | Истираемость, % | Растворение через 12 часов, % | d_1 | d_2 | d_3 | D |
|----------|---------------------|-----------------|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | $3,5 \pm 0,2$ | $0,10 \pm 0,05$ | $73,5 \pm 1,2$ | 0,780 | 0,782 | 0,306 | 0,076 |
| 2 | $3,6 \pm 0,3$ | $0,13 \pm 0,07$ | $76,0 \pm 1,8$ | 0,776 | 0,732 | 0,359 | 0,087 |
| 3 | $5,8 \pm 0,4$ | $0,09 \pm 0,01$ | $68,2 \pm 2,8$ | 0,703 | 0,791 | 0,173 | 0,027 |
| 4 | $5,0 \pm 0,2$ | $0,12 \pm 0,05$ | $69,1 \pm 3,5$ | 0,741 | 0,751 | 0,210 | 0,037 |
| 5 | $2,8 \pm 0,4$ | $0,21 \pm 0,02$ | $90,3 \pm 1,8$ | 0,811 | 0,598 | 0,785 | 0,226 |
| 6 | $3,1 \pm 0,3$ | $0,24 \pm 0,07$ | $92,1 \pm 1,6$ | 0,785 | 0,540 | 0,820 | 0,197 |
| 7 | $6,1 \pm 0,8$ | $0,17 \pm 0,06$ | $71,5 \pm 0,8$ | 0,692 | 0,675 | 0,258 | 0,070 |
| 8 | $5,6 \pm 0,2$ | $0,20 \pm 0,03$ | $72,8 \pm 1,9$ | 0,734 | 0,618 | 0,272 | 0,040 |
| 9 | $4,2 \pm 0,1$ | $0,14 \pm 0,03$ | $65,1 \pm 2,1$ | 0,758 | 0,800 | 0,076 | 0,009 |
| 10 | $3,7 \pm 0,5$ | $0,11 \pm 0,04$ | $67,6 \pm 1,8$ | 0,772 | 0,770 | 0,121 | 0,017 |
| 11 | $8,2 \pm 0,3$ | $0,07 \pm 0,02$ | $54,9 \pm 2,6$ | 0,616 | 0,802 | 0,039 | 0,002 |
| 12 | $8,0 \pm 0,2$ | $0,10 \pm 0,03$ | $56,7 \pm 1,3$ | 0,627 | 0,782 | 0,042 | 0,003 |

В ходе анализа обобщенной желательности Харрингтона установлено, что наилучшими показателями обладают составы, содержащие ЭЦ в количестве 27,7%. Наибольшее 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.

5.4. Изучение кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток, полученных путем влажного гранулирования

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 (таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Состав таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с пролонгированным высвобождением

| Компонент | Назначение | Количество, г |
|--|----------------------------|---------------|
| 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия | Действующее вещество | 0,180 |
| Этилцеллюлоза BonuCel® | Матрицеобразующий полимер | 0,100 |
| Поливинилпирролидон Kollidon CL | Порообразователь | 0,040 |
| Микрокристаллическая целлюлоза Microcel® 101 | Связующее/порообразователь | 0,036 |
| Стерилфумарат натрия PRUV® | Опудривающий агент | 0,004 |
| Итого | | 0,360 |

Изучение кинетики высвобождения проводили в соответствии с методикой, изложенной в п.2.2.3. Результаты представлены в таблице 5.9 и на рисунке 5.7.

Таблица 5.9 – Результаты изучения кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с пролонгированным действием

| Время, ч | Количество высвободившегося вещества, % |
|----------|---|
| 2 | 15,0 ± 1,9 |
| 4 | 43,2 ± 2,5 |
| 6 | 61,1 ± 1,8 |
| 8 | 85,2 ± 2,1 |
| 10 | 87,3 ± 2,9 |
| 12 | 92,1 ± 1,6 |

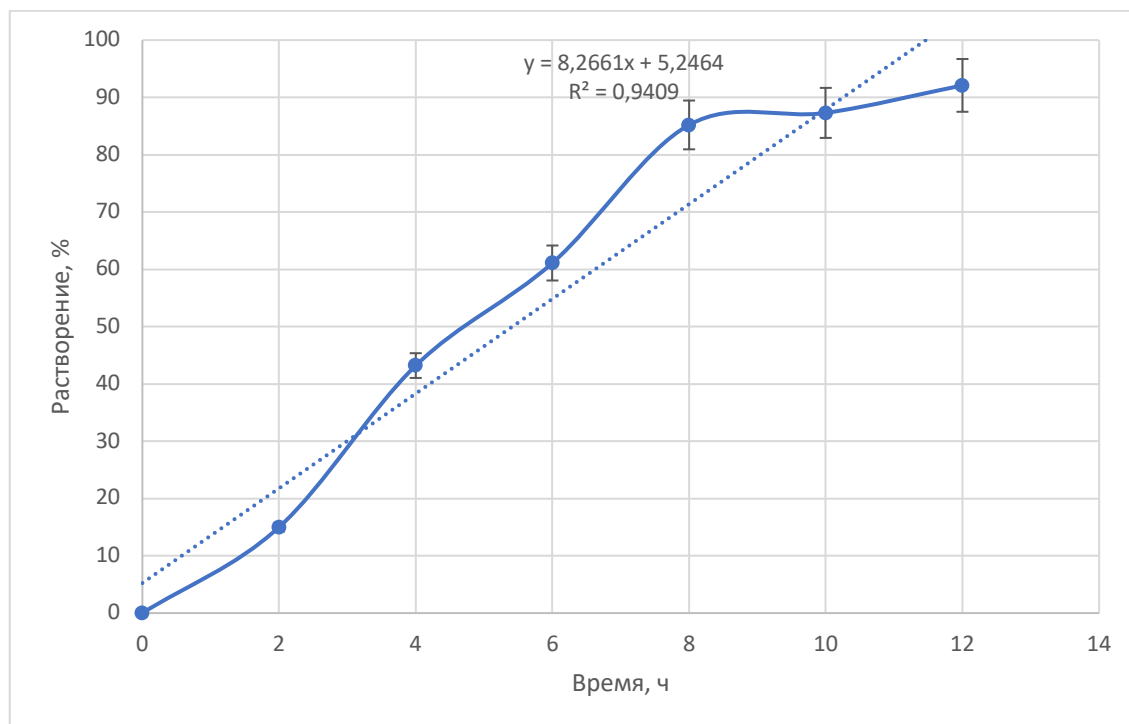


Рисунок 5.7 – График кривой кинетики высвобождения 4,4'-
(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток пролонгированного действия

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 5

1. Изучено применение дисперсионного анализа и метода Харрингтона в разработке состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Данные методы пригодны для оптимизации и обоснования состава таблеток.

2. Благодаря применению данных методов удалось выбрать оптимальный состав, соответствующий предъявляемым требованиям, а также статистически обосновать правильность выбранных ВВ.

3. Разработана технология получения таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, составлена технологическая схема производства в соответствии с ОСТ 64-02-003-2002 (Приложение 1, рис.2).

4. Изучены характеристики полученных гранулятов, установлено, что технология влажной грануляции позволяет существенно улучшить сыпучесть таблеточной смеси, однако данный метод является более трудоемким и экономически затратным в сравнении с технологией прямого прессования.

5. Изучены свойства модельных таблеток, были получены таблетки удовлетворительного качества. Для всех составов удалось достичь пролонгированного высвобождения, однако лучшей кинетикой высвобождения обладал состав, содержащий ЭЦ в качестве матрицеобразующего полимера.

6. Установлено, что кинетика высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из матричных таблеток на основе ЭЦ приближена к кинетике нулевого порядка, следовательно, достигается равномерное высвобождение АФИ. Состав, содержащий 27,7% ЭЦ, а также стеарилфумарат натрия в качестве опудривающего компонента выбран для осуществления технологии влажного гранулирования.

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.

Целью теста является оценка качества ЛП посредством определения ДВ, перешедшего в среду растворения за промежуток времени, указанный в НД [230]. Данный тест является полезным инструментом для подтверждения воспроизводимости процесса производства готовой ЛФ.

На этапе разработки тест «Растворение» позволяет подтверждать правильность выбранной технологии и правильность подобранного состава ЛФ, который определяет биодоступность ЛС.

Таким образом, разработка методики проведения теста «Растворение» и валидация методики определения ДВ при проведении теста являются неотъемлемой частью фармацевтической разработки как оригинальных, так и воспроизводимых ЛП.

Основой выбора условия для проведения теста являются биофармацевтические характеристики АФИ, такие как: биофармацевтическая растворимость, константа кислотной диссоциации и т.д.

6.1. Определение константы кислотной диссоциации

4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

Определение pK_a было проведено в соответствии с методикой, описанной в п.2.2.5, путем потенциометрического титрования 0,01М раствора 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия 0,05М раствором хлористоводородной кислоты.

Результаты титрования, расчет константы диссоциации (pK_a), а также статистическая обработка полученных результатов приведены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Результаты титрования, значения рКа 4,4'-
(пропандиамидо)дibenзоата натрия

| V HCl, мл | pH | pKa | Среднее значение pKa (n=10, P = 95%) |
|-----------|------|------|---|
| 0,05 | 7,09 | 5,50 | 6,026 ± 0,174 RSD = 0,1503 |
| 0,10 | 7,02 | 5,74 | |
| 0,15 | 7,00 | 5,91 | |
| 0,20 | 6,99 | 6,04 | |
| 0,25 | 6,92 | 6,07 | |
| 0,30 | 6,90 | 6,15 | |
| 0,35 | 6,88 | 6,21 | |
| 0,40 | 6,82 | 6,22 | |
| 0,45 | 6,77 | 6,23 | |
| 0,50 | 6,67 | 6,19 | |

На основании полученных данных установлена величина рКа АФИ ($6,03 \pm 0,17$), значение которой согласуется с ранее полученными результатами [231], а также построена кривая титрования. Интегральная форма кривой титрования имеет вид типичной кривой титрования двухкислотного основания и имеет два перегиба (рис. 6.1.).

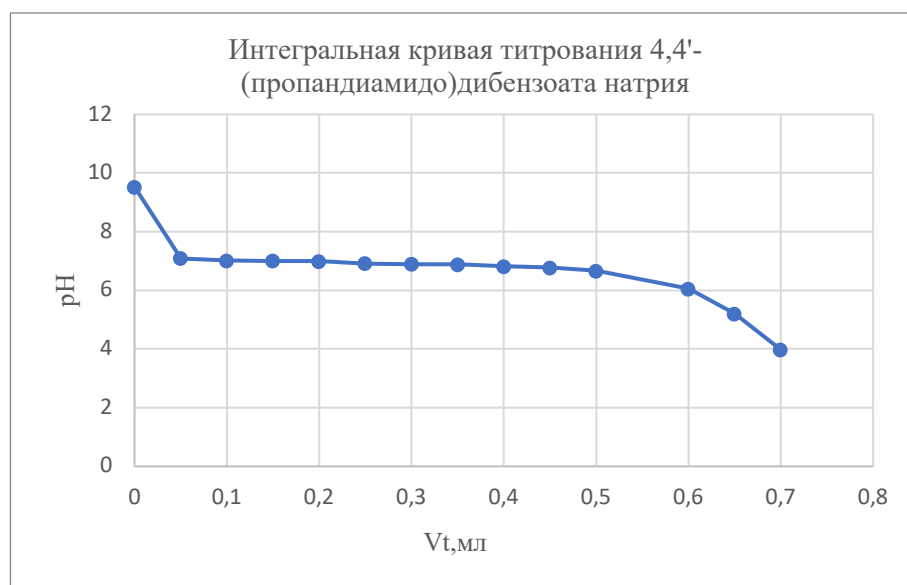


Рисунок 6.1 - Интегральная кривая потенциометрического кислотно-основного титрования 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Зависимость значения pH исследуемого раствора (ось ординат) от количества титранта (мл) (ось абсцисс)

При значениях $pH > pKa$ субстанция переходит в ионизированную форму, следовательно, имеет лучшую растворимость, что необходимо учитывать при выборе среды растворения препарата.

6.2. 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; 6,8) в соответствии с методикой, изложенной в п.2.2.6.

Равновесную концентрацию АФИ в растворах определяли методом УФ-спектрофотометрии в кюветах кварцевого стекла с толщиной поглощающего слоя 10 мм при длине волны максимума (268 ± 2) нм. В качестве раствора сравнения использовали соответствующую среду растворения.

Для определения растворимости субстанции необходимы данные о максимальной дозировке препарата. Т.к. исследуемое ЛС не было ранее зарегистрировано, в качестве максимальной принимали дозировку разработанного ранее в СПХФУ по Государственному контракту № 14.N08.11.0131 от 28 апреля 2017 г. препарата на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, которая составляла 60 мг.

Результаты определения биофармацевтической растворимости АФИ представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Результаты определения биофармацевтической растворимости 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

| Среда растворения | Оптическая плотность испытуемого раствора | Количество растворившегося АФИ, мг/мл | Среднее значение, мг/мл (n=3, P=95%) | D/S, мл |
|---------------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|---------|
| Буферный раствор с pH 1,2 | 0,2395 | 0,236 | $0,2332 \pm 0,0081$ | 254,3 |
| | 0,2331 | 0,229 | RSD = 0,0037 | 261,3 |
| | 0,2378 | 0,234 | | 256,1 |
| Буферный раствор с pH 2,6 | 0,2790 | 0,275 | $0,2761 \pm 0,0031$ | 218,3 |
| | 0,2815 | 0,277 | RSD = 0,0014 | 216,4 |
| | 0,2802 | 0,276 | | 217,4 |
| Буферный раствор с pH 4,5 | 0,0083 | 0,008 | $0,0096 \pm 0,0031$ | 7337,7 |
| | 0,0106 | 0,010 | RSD = 0,0014 | 5745,5 |
| | 0,0104 | 0,010 | | 5856,0 |
| | 0,0738 | 0,073 | $0,0694 \pm 0,0106$ | 825,2 |

| | | | | |
|------------------------------|--------|-------|-----------------|-------|
| Буферный раствор с рН 5,5 | 0,0655 | 0,065 | RSD = 0,0048 | 929,8 |
| | 0,0719 | 0,071 | | 847,0 |
| Буферный раствор с рН 6,8 | 0,7909 | 0,779 | 0,7787 ± 0,0109 | 77,0 |
| | 0,7860 | 0,774 | RSD = 0,0046 | 77,5 |
| | 0,7942 | 0,782 | | 76,7 |
| Буферный раствор с рН 7,5 | 0,2568 | 0,253 | 0,2510 ± 0,0059 | 237,2 |
| | 0,2521 | 0,248 | RSD = 0,0027 | 241,6 |
| | 0,2553 | 0,252 | | 238,6 |

Анализ полученных данных показал, что в средах с рН 1,2; 2,6, 6,8 и 7,5 наблюдается «высокая» биофармацевтическая растворимость исследуемой субстанции. При этом в среде 1,2 значения растворимости незначительно выходят за предел «высокой» растворимости. Наилучшая растворимость субстанции наблюдается в среде с рН 6,8.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что для проведения теста «Растворение» для таблеток с модифицированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия будет рационально использовать следующие среды растворения: в первые два часа - 0,01М раствор хлористоводородной кислоты с рН 2,6 – для имитации прохождения ЛП через желудок, со 2 по 12 час – буферный раствор с рН 6,8. 0.01М раствор хлористоводородной кислоты с рН 2,6 был выбрана в качестве среды для кислотной стадии теста «Растворение» в связи с более высокой растворимостью субстанции в нем, по сравнению с 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

6.3. Определение объема среды и типа аппарата

Согласно рекомендациям ГФ РФ XIV изд. (ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм») объем среды не должен быть менее 500 мл. Исходя из данного требования для определения оптимального объема среды было проведено изучение кинетики растворения таблеток в объемах 500 мл и 1000 мл [157].

В качестве аппаратов использовали «Вращающуюся корзинку» и «Лопастную мешалку» с рекомендуемыми скоростями вращения: 100 об/мин и 50 об/мин, соответственно [157]. Испытание проводили при температуре среды растворения (37 ± 0,5)⁰С в течение 12 час: в первые два часа - в 0,01М растворе кислоты хлористоводородной, последующие 10 час – в буферном растворе с рН 6,8.

Изучали высвобождение субстанции из модельных таблеток пролонгированного действия. В состав таблеток входили гипромеллоза Methocel K4M (Dow, Германия), лактоза SuperTab 30GR (DFE Pharma, Германия) и магния стеарат фармакопейный (Lekko, Россия).

В каждый из сосудов тестера помещали по одной испытуемой таблетке (в центральную часть дна сосуда - при использовании аппарата «Лопастная мешалка» или внутрь корзинки аппарата «Вращающаяся корзинка»). По истечении 2 час проводили полную замену среды растворения.

Пробы по 10,0 мл отбирали через 2, 4, 6, 8, 10 и 12 час от начала эксперимента, объем среды растворения восполняли. Из каждой отобранной пробы брали аликвоту 1,0 мл и переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл 2 класса точности, доводили объем раствора до метки водой очищенной (испытуемый раствор).

Количество перешедшего в среду растворения вещества определяли методом УФ-спектрофотометрии при максимуме поглощения 268 ± 2 нм в кювете кварцевого стекла с толщиной поглощающего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали соответствующую среду растворения. Количество высвободившегося вещества ($X, \%$) рассчитывали по формуле 6.1:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot V \cdot N \cdot 100}{A_0 \cdot L}, \quad (6.1)$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного раствора;

a_0 – навеска вещества в стандартном растворе, г;

N – коэффициент, учитывающий разведение;

V – объем среды растворения, мл;

P – содержание основного вещества в АФИ, использованном для приготовления стандартного раствора, %;

L – заявленное содержание вещества в таблетке, г.

Результаты испытания в средах разного объема представлены в таблицах 6.3, 6.4, а также на рисунках 6.2 и 6.3.

Таблица 6.3 – Количество 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия перешедшего в среду растворения объемом 500 мл (% ко времени (n=6, P=95%))

| Время, ч | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Аппарат «Лопастная мешалка» | 14,83 ± 1,95 RSD = 0,89 | 34,12 ± 0,63 RSD = 0,29 | 47,62 ± 1,18 RSD = 0,49 | 67,93 ± 1,19 RSD = 0,54 | 80,70 ± 1,69 RSD = 0,77 | 84,57 ± 1,29 RSD = 0,59 |
| Аппарат «Вращающаяся корзинка» | 12,77 ± 1,07 RSD = 0,49 | 35,81 ± 1,46 RSD = 0,66 | 48,86 ± 0,78 RSD = 0,36 | 59,38 ± 1,12 RSD = 0,52 | 82,42 ± 0,95 RSD = 0,43 | 83,36 ± 1,53 RSD = 0,70 |

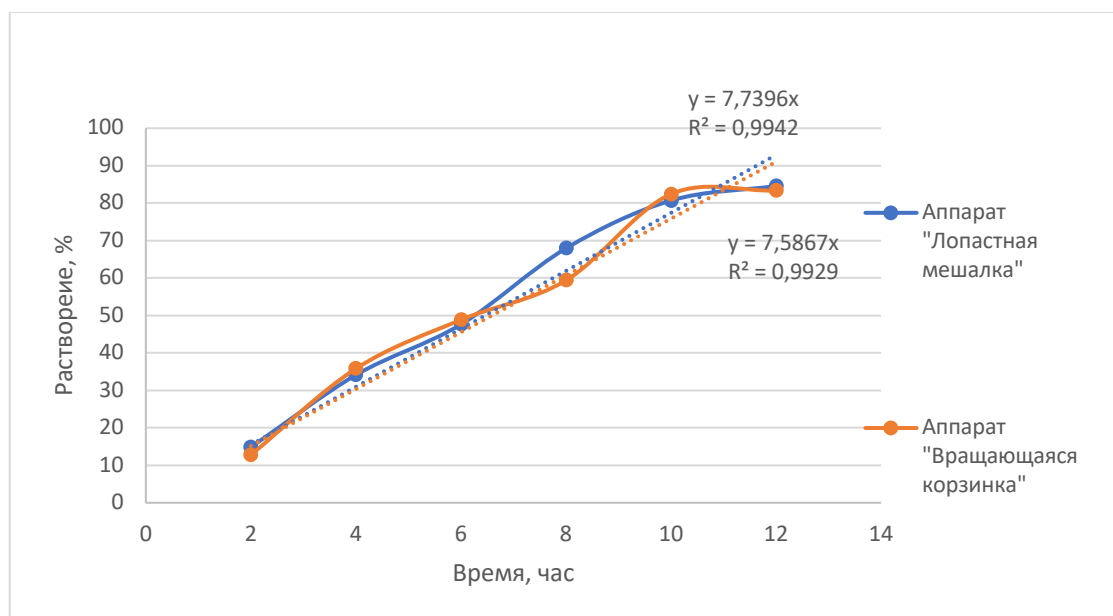


Рисунок 6.2. – Профили растворения 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия из таблеток с пролонгированным высвобождением в среде объемом 500 мл

Таблица 6.4 – Количество 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия перешедшего в среду растворения объемом 1000 мл (% ко времени (n=6, P=95%))

| Время, ч | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Аппарат «Лопастная мешалка» | 18,79 ± 1,04 RSD = 0,47 | 41,35 ± 0,88 RSD = 0,40 | 58,19 ± 0,64 RSD = 0,29 | 79,26 ± 1,45 RSD = 0,66 | 81,00 ± 1,71 RSD = 0,78 | 87,35 ± 0,81 RSD = 0,37 |
| Аппарат «Вращающаяся корзинка» | 20,74 ± 1,18 RSD = 0,54 | 43,42 ± 0,66 RSD = 0,30 | 65,86 ± 1,18 RSD = 0,54 | 77,01 ± 0,98 RSD = 0,44 | 84,64 ± 0,71 RSD = 0,32 | 91,33 ± 0,76 RSD = 0,34 |

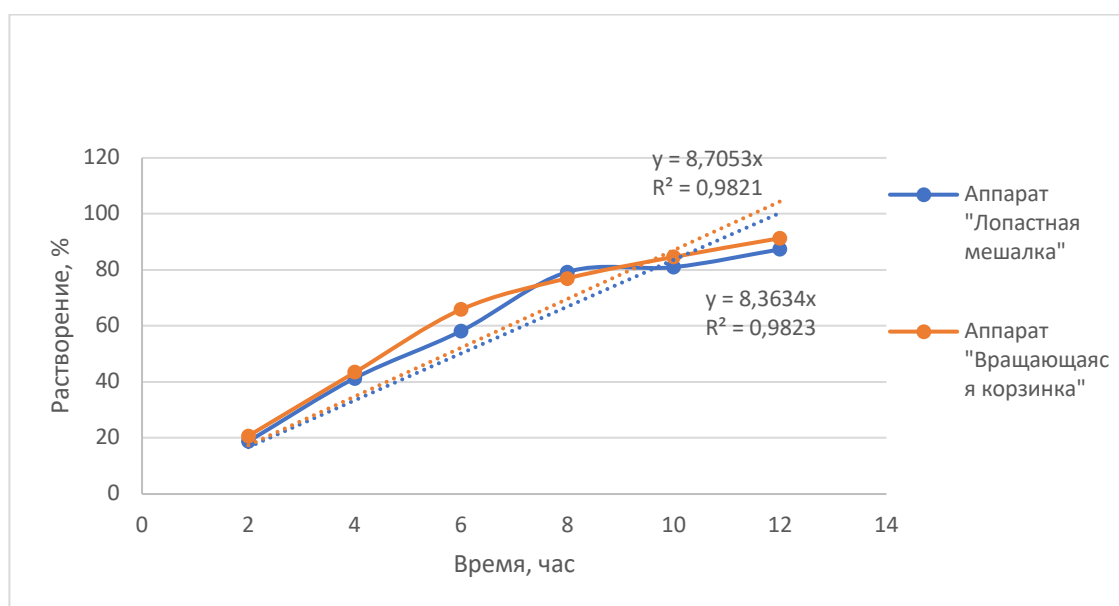


Рисунок 6.3 – Профили растворения 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия из таблеток с пролонгированным высвобождением в среде объемом 1000 мл

Линейная зависимость скорости высвобождения субстанции от времени для обоих аппаратов наиболее выражена в среде объемом 500 мл. Однако в среде объемом 1000 мл наблюдается более полное высвобождение 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия. Так, при проведении испытания в аппарате «Вращающаяся корзинка» через 12 час из таблеток высвобождается более 90% вещества, тогда как в аппарате «Лопастная мешалка» – около 87%.

Таким образом, наилучшие показатели высвобождения при проведении теста были достигнуты с применением «вращающейся корзинки» со скоростью вращения 100 об/мин и среды растворения объемом 1000 мл [232].

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

Для подтверждения пригодности методики УФ-спеткрофотометрии для проведения теста «Растворение» проводили валидацию в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV с применением оборудования и материалов, приведенных в п.2.2.7. [157].

Условия проведения теста «Растворение», приготовление растворов испытуемых и стандартных образцов, а также соответствующие расчеты представлены в п.2.2.4.

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) [157].

6.4.1. Специфичность

Определение специфичности методики УФ-спеткрофотометрии для количественного определения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия при проведении теста «Растворение» осуществляли в соответствии с процедурой, изложенной в п.2.2.7.

Результаты, полученные при снятии УФ-спектров 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной, фосфатного буферного раствора рН 6,8, растворов плацебо, стандартного и испытуемых растворов представлены в Приложении 2 (табл. 1-6).

УФ-спектры испытуемых растворов в области от 200 до 400 нм имеют максимум поглощения при длине волны 268 ± 2 нм.

На УФ-спектрах раствора плацебо, 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и фосфатного буферного раствора рН 6,8 отсутствуют максимумы поглощения, соответствующие максимуму поглощения стандартного раствора 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, отношение поглощения раствора плацебо, 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и фосфатного буферного раствора рН 6,8 к поглощению стандартного раствора 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия при длине волны 268 нм не более 1,0 %.

Таким образом методика УФ-спектрофотометрии является специфичной и позволяет определить количество 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, перешедшее в среду растворения 1 и среду растворения 2 из таблеток.

6.4.2. Линейность

Линейность определяли в соответствии с процедурой, изложенной в п.2.2.7.

Результаты определения оптической плотности раствора, а также промежуточные вычисления для установления наличия линейной зависимости между концентрацией 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия и оптической плотностью представлены в Приложении 2 (табл. 7-8).

График зависимости оптической плотности при спектрофотометрическом определении от концентрации 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия представлен на рис. 6.4. Результаты оценки полученных данных на соответствие установленным критериям приемлемости (п.2.2.7.) представлены в таблице 6.5.

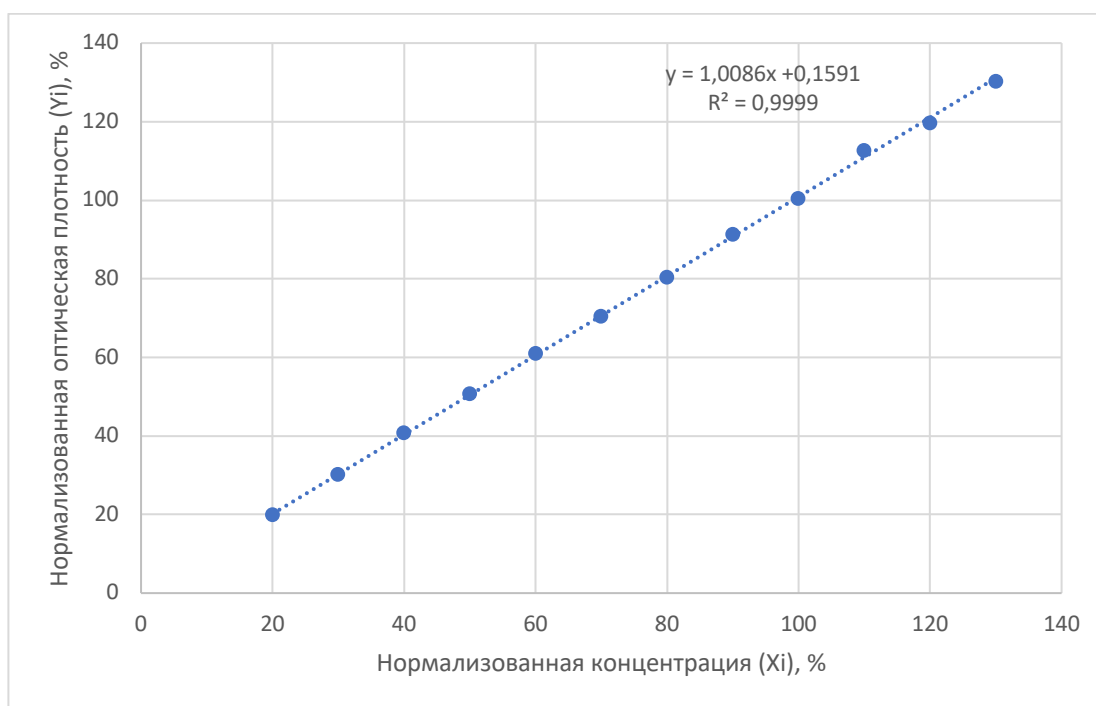


Рисунок 6.4 – График зависимости оптической плотности от концентрации 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в нормализованных координатах

Таблица 6.5 – Результаты оценки линейности

| № п/п | Критерий приемлемости | Результат | Заключение о выполнении критерия |
|-------|---|---|----------------------------------|
| 1 | Тангенс угла наклона должен статистически незначимо отличаться от единицы (доверительный интервал b должен включать в себя 1) | $b = 1,01$ Доверительный интервал b : от 0,98 до 1,04, включает 1 | выполнен |
| 2 | Незначимость отклонения свободного члена от нуля должна быть доказана по: а) <i>Критерий статистической незначимости</i> - доверительный интервал a включает в себя 0. б) <i>Критерий практической незначимости</i> - модуль a не превышает предельное допустимое значение 1,60 | $a = 0,15$ | выполнен |
| | | а) Доверительный интервал величины a : от -1,85 до 2,15, включает 0 Модуль a : $0,15 < 1,20$ | выполнен |
| 3 | Доверительный интервал разброса точек вокруг прямой не должен превышать максимально допустимую неопределённость анализа | $2,01 < 3,00$ | выполнен |
| 4 | Коэффициент корреляции $R \geq 0,99$ | $1,00 > 0,99$ | выполнен |

Оценка полученных данных показала, что между оптической плотностью и концентрацией 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия существует достоверная линейная зависимость.

6.4.3. Правильность

Определение правильности (близости) значений, полученных при количественном определении 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия методом УФ-спектрофотометрии проводили с использованием раствором, приготовленных для определения линейности в соответствии с процедурой, изложенной в п.2.2.7.

Промежуточные значения для оценки правильности представлены в Приложении 2 (табл.8). Соответствие полученных значений критериям приемлемости представлено в таблице 6.6.

Таблица 6.6 – Результаты оценки правильности

| № п/п | Критерий приемлемости | Результат | Заключение о выполнении критерия |
|---|---|---------------|----------------------------------|
| Среднее значение правильности равно 99,99 % | | | |
| 1 | Критерий статистической незначимости | $0,01 < 0,95$ | Выполнен |
| | Критерий практической незначимости: $ \bar{Z} - 100 \leq 0,32 \cdot \Delta_{As}$ | $0,01 < 0,96$ | Выполнен |

При анализе данных установлено, что все критерии выполнены, следовательно, правильность методики доказана.

6.4.4. Прецизионность (сходимость)

Определение сходимости результатов анализа, полученных методом УФ-спектрофотометрии одним химиком на одном и том же оборудовании в течение одного дня было проведено в соответствии с процедурой, изложенной в п.2.2.7.

Проводили тест «Растворение» в заданных условиях, отбирали пробы через 2, 6 и 12 часов от начала растворения, готовили по 6 испытуемых растворов для каждой временной точки и проводили. Для каждого раствора проводили 3 измерения и устанавливали сходимость полученных результатов.

Результаты количественного определения для стандартных и испытуемых растворов представлены в Приложении 2 (табл. 9-10).

Полученные данные сравнивали с критериями приемлемости. Результаты оценки сходимости представлены в таблицах 6.7, 6.8.

Установлено, что значения, полученные одним химиком на одном и том же оборудовании в течение одного дня, не имеют достоверных отличий, а значит, являются сходимыми.

Таблица 6.7 – Результаты оценки сходимости (доверительный интервал правильности отдельного определения)

| № п/п | Критерий приемлемости | Результат | Заключение о выполнении критерия |
|-------|---|-------------|----------------------------------|
| 1 | Доверительный интервал правильности отдельного определения не должен превышать максимально допустимую неопределённость анализа: $\Delta_{Z_i} \leq \Delta_{As}$ | 1,98 < 3,00 | Выполнен |

Таблица 6.8 – Результаты оценки сходимости при проведении теста «Растворения» для таблеток 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия

| № испыту емого раство ра п/п | Относительное стандартное отклонение (RSDx), % | | | Критерий приемлемости | Результат | | | Заключение о выполнении критерия |
|--|--|-------|-------|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--|
| | 2 | 6 | 12 | | 2 | 6 | 12 | |
| 1 | 0,095 | 0,249 | 0,000 | $RSDx \leq \frac{\Delta_{As}}{2}$ | 0,095 < 1,50 | 0,249 < 1,50 | 0,000 < 1,50 | выполнен |
| 2 | 0,189 | 0,094 | 0,094 | | 0,189 < 1,50 | 0,094 < 1,50 | 0,094 < 1,50 | выполнен |
| 3 | 0,164 | 0,000 | 0,094 | | 0,164 < 1,50 | 0,000 < 1,50 | 0,094 < 1,50 | выполнен |
| 4 | 0,000 | 0,094 | 0,187 | | 0,000 < 1,50 | 0,094 < 1,50 | 0,187 < 1,50 | выполнен |
| 5 | 0,250 | 1,020 | 0,162 | | 0,250 < 1,50 | 1,020 < 1,50 | 0,162 < 1,50 | выполнен |
| 6 | 0,095 | 0,094 | 0,000 | | 0,095 < 1,50 | 0,094 < 1,50 | 0,000 < 1,50 | выполнен |

6.4.5. Аналитическая область

Определение аналитической области проводили на основании результатов испытаний: линейность, правильность, прецизионность.

Диапазон концентраций 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в таблетках, в пределах которого методика обеспечивает требуемую линейность, правильность и прецизионность составляет от 0,002 мг/мл до 0,0120 мг/мл. Это следует из соответствия показателей «Линейность», «Правильность» и «Прецизионность» предписанным требованиям в пределах данных концентраций.

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 удовлетворяют установленным требованиям и являются пригодными для использования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 6

1. Были изучены биофармацевтические характеристики субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Установлено, что субстанция обладает наиболее высокой растворимостью при pH 6,8, что также подтверждено изучением константы кислотной диссоциации субстанции.
2. Исходя из полученных данных были выбраны среды растворения для таблеток с пролонгированным высвобождением: 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной (pH 2,6), а также фосфатный буферный раствор с pH 6,8.
3. Проведено изучение влияние на кинетику высвобождения типа аппарата и объема среды растворения. Установлено, что лучшая кинетика высвобождения достигается при объеме среды, равном 1000 мл и при использовании аппарата «Вращающаяся корзинка» со скоростью 100 об/мин.
4. Проведена валидация аналитической методики теста «Растворение» методом УФ-спектрофотометрии. Установлено, что данная количественная методика является пригодной для использования. УФ-спектрофотометрия обеспечивает необходимую линейность, правильность и прецизионность измерений в интервале концентраций 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия от 0,002 мг/мл до 0,012 мг/мл.

ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК 4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ, ПОКРЫТЫХ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ

7.1. Изучение свойств пленкообразующих суспензий

Известно, что некоторые физико-химические свойства пленкообразующих композиций (плотность, вязкость, поверхностное натяжение) оказывают существенное влияние на процесс нанесения покрытия, в частности на распыление раствора и размер капель, смачивание и адгезию капель на поверхности ядра таблетки.

Таким образом, для разработки состава и технологии таблеток 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, необходимо было изучить свойства суспензий выбранных пленкообразующих композиций.

7.1.1. Изучение вязкости пленкообразующих суспензий

Вязкость пленкообразующих суспензий оказывает непосредственное влияние на размер капель, которые образуются на форсунке во время нанесения пленочного покрытия.

Низкая вязкость суспензии способствует образованию капель мелкого размера (менее 25 мкм), в то время как высокая вязкость способствует увеличению размеров образующихся капель. Данный эффект обусловлен большей энергией, затрачиваемой на преодоление сил вязкого сопротивления для образования новой поверхности во время распыления.

Вязкость полимерных дисперсий зависит от концентрации и размера частиц твердой фазы в суспензии и в меньшей степени – от молекулярной массы полимера. С увеличением содержания твердой фазы и уменьшением расстояния между частицами, увеличивается их взаимодействие между собой, что приводит к увеличению вязкости суспензии.

В работе были использованы полимерные композиции, которые образуют полимерные дисперсии, в связи с чем необходимо было изучить влияние массовой доли пленкообразующей композиции в дисперсии на ее вязкость.

Для проведения эксперимента готовили суспензии пленкообразователей различных концентраций в соответствии с методикой, описанной в п.2.2.8. Изучение вязкости проводили по методике, изложенной в п.2.2.9.4. Результаты определения вязкости представлены в таблице 7.1 и на рисунках 7.1, 7.2.

Таблица 7.1 – Результаты определения вязкости пленкообразующих суспензий

| № п/п | Наименование композиции | Концентрация, % | Вязкость, мПа*с |
|-------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| 1 | AquaPolish® P white 010.223E | 10,0 | 20,2 ± 0,1 |
| | | 13,2 | 40,1 ± 0,2 |
| | | 15,0 | 46,3 ± 0,2 |
| 2 | AquaPolish P® white 010.222E | 10,0 | 15,4 ± 0,2 |
| | | 13,2 | 27,1 ± 0,1 |
| | | 15,0 | 39,5 ± 0,1 |
| 3 | AquaPolish P® white 010.201E | 10,0 | 28,5 ± 0,1 |
| | | 13,2 | 50,3 ± 0,2 |
| | | 15,0 | 99,4 ± 0,2 |
| 4 | AquaPolish P® white 712.06E | 15,0 | 20,7 ± 0,2 |
| | | 20,0 | 40,5 ± 0,2 |
| | | 25,0 | 219,2 ± 0,1 |

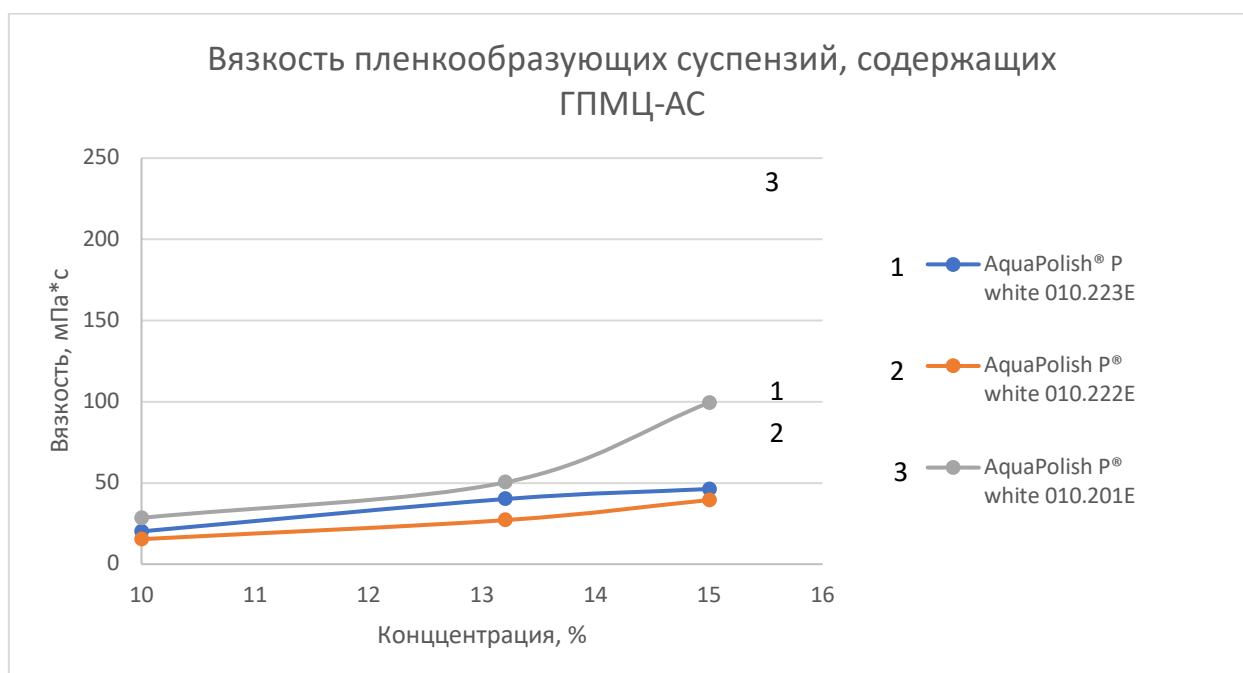


Рисунок 7.1 – Зависимость вязкость пленкообразующих суспензий, содержащих ГПМЦ-АС различной плотности от концентрации

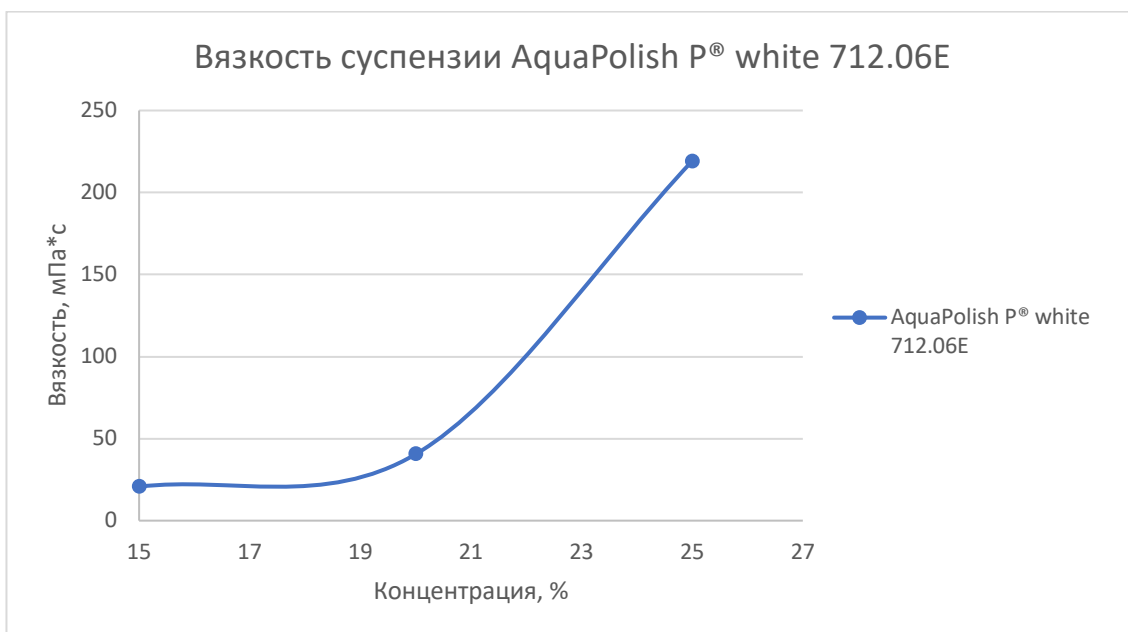


Рисунок 7.2 – Зависимость вязкости пленкообразующих суспензий на основе сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата типа В от концентрации

Анализ полученных результатов показал, что вязкость дисперсий на основе ГПМЦ-АС увеличивается с возрастанием концентрации готовой композиции. При этом вязкость суспензии, содержащей AquaPolish P® white 010.201E, является наибольшей из представленных и с увеличением концентрации с 13,2% до 15,0% возрастает более, чем два раза, что может быть связано с частичным растворением полимера в воде и началом образования геля.

Вязкость суспензий, содержащих AquaPolish P® white 712.06E, также значительно увеличивается с возрастанием концентрации. При увеличении концентрации от 20% до 25% вязкость увеличивается более, чем в 4 раза. Данный эффект может быть связан с набуханием частиц твердой фазы.

7.1.2. Изучение плотности пленкообразующих суспензий

Плотность пленкообразующих суспензий так же, как и вязкость, оказывает влияние на размер капель, образующихся при распылении.

Для суспензий, полученных при проведении предыдущего испытания, определяли плотность по методике, изложенной в п.2.2.9.1. Результаты измерений представлены в таблице 7.2. и на рисунках 7.3, 7.4.

Таблица 7.2 – Результаты определения плотности пленкообразующих суспензий

| № п/п | Наименование композиции | Концентрация, % | Плотность, г/см ³ |
|-------|---------------------------------|-----------------|------------------------------|
| 1 | AquaPolish® P white 010.223E | 10,0 | 0,9705 ± 0,0032 |
| | | 13,2 | 0,9948 ± 0,0017 |
| | | 15,0 | 1,0028 ± 0,0063 |
| 2 | AquaPolish P® white 010.222E | 10,0 | 0,9891 ± 0,0026 |
| | | 13,2 | 0,9931 ± 0,0013 |
| | | 15,0 | 1,0433 ± 0,0024 |
| 3 | AquaPolish P® white 010.201E | 10,0 | 0,9636 ± 0,0016 |
| | | 13,2 | 0,9712 ± 0,0022 |
| | | 15,0 | 1,0186 ± 0,0009 |
| 4 | AquaPolish P® white 712.06E | 15,0 | 0,9873 ± 0,0015 |
| | | 20,0 | 0,9965 ± 0,0031 |
| | | 25,0 | 1,0171 ± 0,0019 |

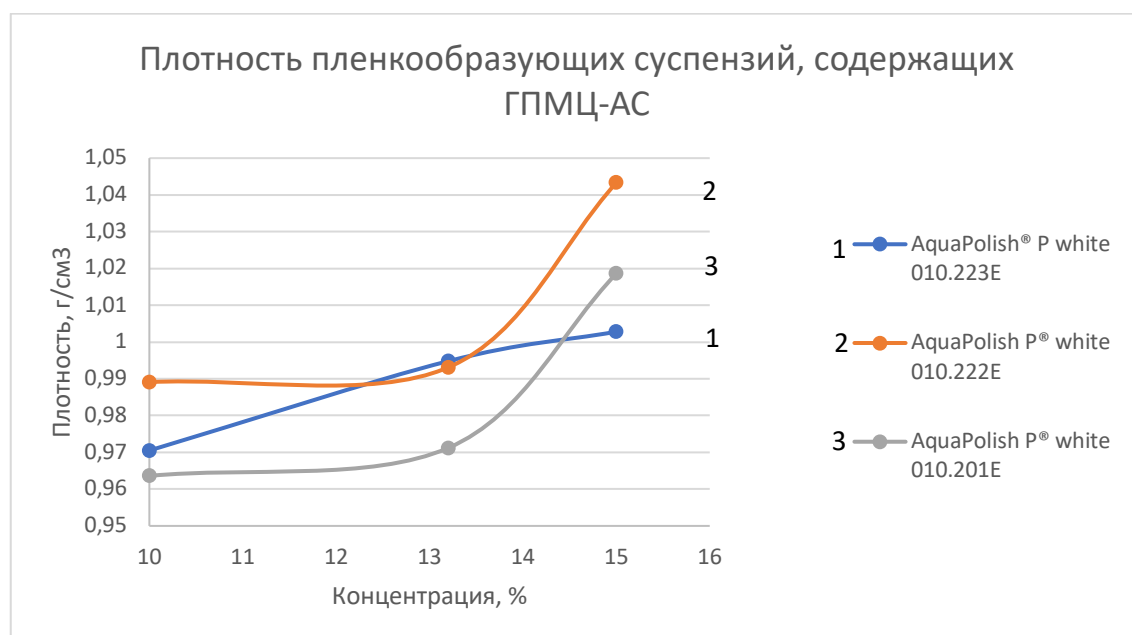


Рисунок 7.3 – Зависимость плотности пленкообразующих суспензий, содержащих ГПМЦ-АС, от концентрации

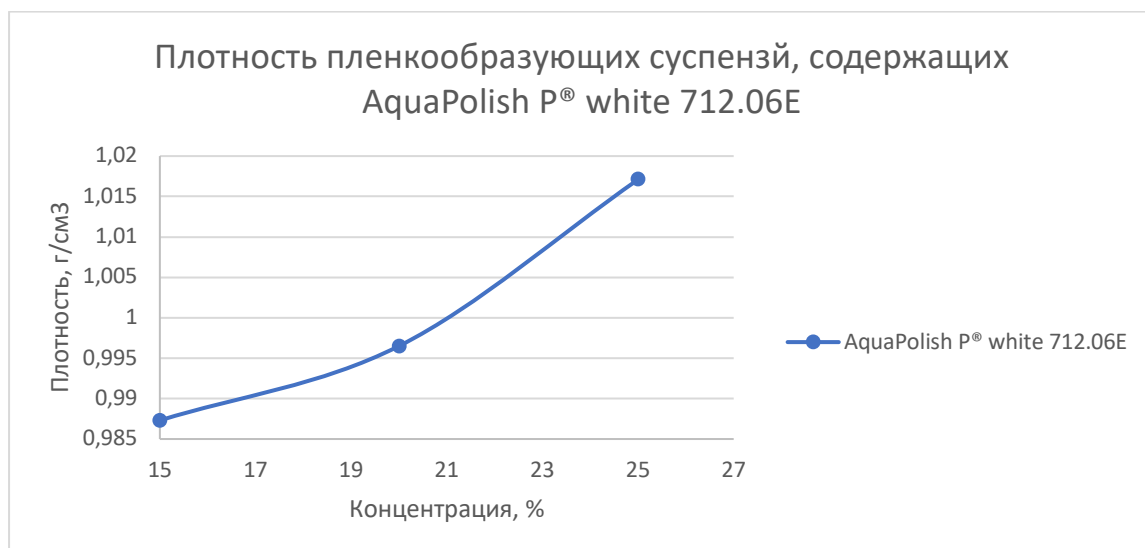


Рисунок 7.4 – Зависимость плотности пленкообразующих суспензий на основе сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата типа В от концентрации

Анализ полученных результатов показал, что с увеличением концентрации твердой фазы в суспензиях плотность последних незначительно увеличивается. При этом значения остаются близкими к плотности воды очищенной, из чего можно сделать вывод, что изменение плотностей изученных составов не будут оказывать существенного влияния на размер капель, образующихся при распылении.

7.1.3. Изучение поверхностного натяжения пленкообразующих суспензий

Поверхностное натяжение пленкообразующих суспензий оказывает влияние на процесс образования капель, их соударение, смачивание и слияние в ходе нанесения покрытия. Кроме того, изменение поверхностного натяжения влияет на адгезию образующихся капель по отношению к поверхности ядра таблетки.

Изучение поверхностного натяжения проводили для приготовленных ранее суспензий по методике, описанной в п. 2.2.9.3. Результаты представлены в таблице 7.3 и на рисунках 7.5, 7.6.

Таблица 7.3 – Результаты определения поверхностного натяжения пленкообразующих суспензий

| № п/п | Наименование композиции | Концентрация, % | Поверхностное натяжение, $\sigma \cdot 10^{-3}$, Дж/м ² |
|-------|---------------------------------|-----------------|---|
| 1 | AquaPolish® P white 010.223E | 10,0 | 36,61 ± 0,30 |
| | | 13,2 | 35,56 ± 0,59 |
| | | 15,0 | 34,77 ± 0,34 |
| 2 | AquaPolish P® white 010.222E | 10,0 | 37,67 ± 0,23 |
| | | 13,2 | 37,14 ± 0,20 |
| | | 15,0 | 35,56 ± 0,20 |
| 3 | AquaPolish P® white 010.201E | 10,0 | 40,30 ± 0,20 |
| | | 13,2 | 38,19 ± 0,41 |
| | | 15,0 | 37,40 ± 0,23 |
| 4 | AquaPolish P® white 712.06E | 15,0 | 43,73 ± 0,11 |
| | | 20,0 | 41,88 ± 0,20 |
| | | 25,0 | 40,83 ± 0,11 |

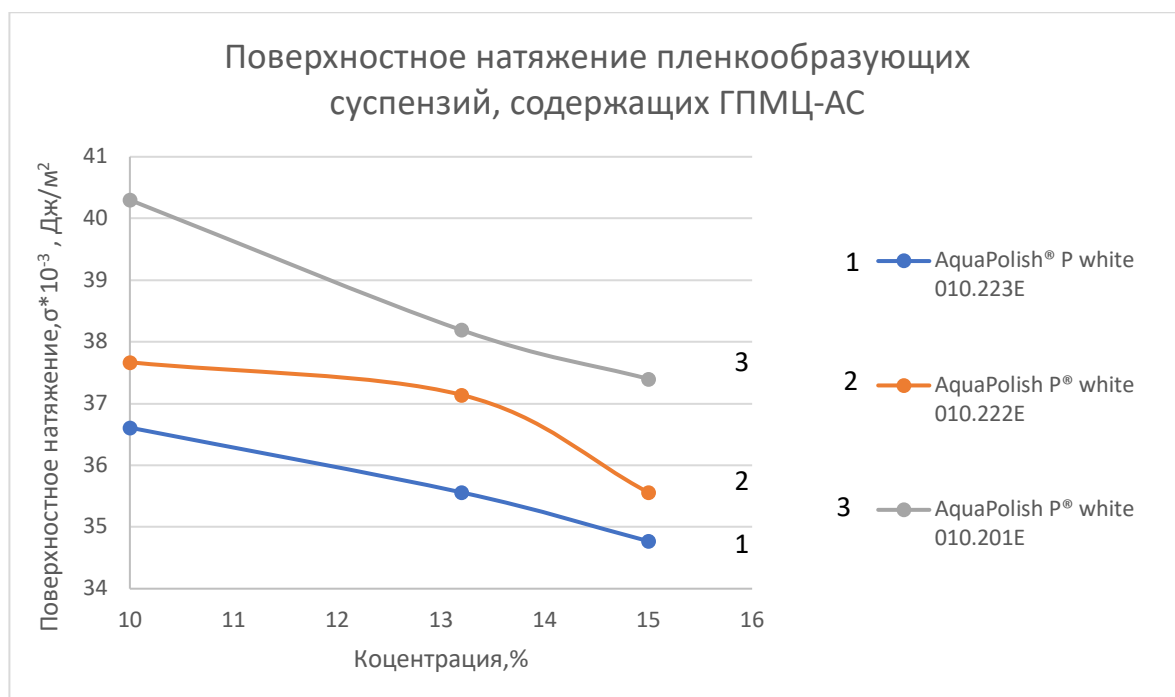


Рисунок 7.5 – Зависимость поверхностного натяжения пленкообразующих суспензий, содержащих ГПМЦ-АС, от концентрации

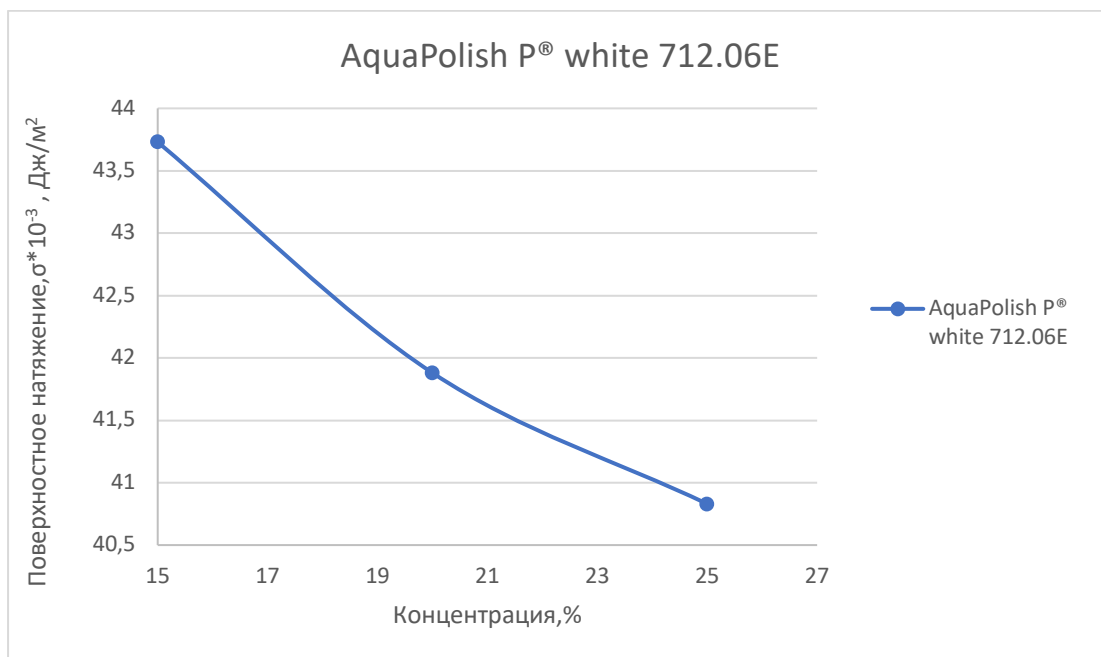


Рисунок 7.6 – Зависимость поверхностного натяжения пленкообразующих суспензий на основе сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата типа В от концентрации

Анализ полученных результатов показал, что 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.

7.1.4. Изучение смачиваемости пленкообразующих суспензий

Смачиваемость суспензий пленкообразователей, как было отмечено ранее, оказывает непосредственное влияние на адгезию пленок к поверхности таблетки-ядра. Смачиваемость покрытий определяли по методике, описанной в п.2.2.9.2. Результаты определения представлены в таблице 7.4.

Таблица 7.4 – Результаты изучения смачиваемости и определения работы адгезии пленкообразующих суспензий

| № п/п | Наименование композиции | Концентрация, % | Угол смачивания, ° | Косинус угла смачивания | Работа адгезии, Дж/м ² |
|-------|------------------------------|-----------------|--------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| 1 | AquaPolish® P white 010.223E | 10,0 | 50 | 0,6428 | 60,14 ± 0,49 |
| | | 13,2 | 53 | 0,6018 | 56,96 ± 0,95 |
| | | 15,0 | 58 | 0,5299 | 53,19 ± 0,52 |
| 2 | AquaPolish P® white 010.222E | 10,0 | 45 | 0,7071 | 64,31 ± 0,39 |
| | | 13,2 | 47 | 0,682 | 62,47 ± 0,34 |
| | | 15,0 | 50 | 0,6428 | 58,42 ± 0,33 |
| 3 | AquaPolish P® white 010.201E | 10,0 | 42 | 0,7431 | 70,25 ± 0,35 |
| | | 13,2 | 46 | 0,6947 | 64,72 ± 0,70 |
| | | 15,0 | 49 | 0,6561 | 61,94 ± 0,38 |
| 4 | AquaPolish P® white 712.06E | 15,0 | 41 | 0,7547 | 76,73 ± 0,19 |
| | | 20,0 | 44 | 0,7193 | 72,00 ± 0,34 |
| | | 25,0 | 52 | 0,6157 | 65,97 ± 0,18 |

Анализ полученных результатов показал, что ни качественный, ни количественный состав пленкообразующих суспензий не оказывает значительного влияния на адгезию пленок к поверхности ядра таблетки. Однако наблюдается незначительное уменьшение работы адгезии при увеличении концентрации твердой фазы в суспензиях.

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.

7.2. Разработка технологии нанесения пленочного покрытия

7.2.1. Технология получения таблеток-ядер 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия

В настоящем исследовании покрытие кишечнорастворимой оболочкой осуществлялось для таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с целью доставки ДВ в отдел кишечника, где, в соответствии с ранее проведенными экспериментами, должно достигаться наиболее полное растворение и всасывание вещества.

Указанные таблетки-ядра были разработаны как ГЛФ в рамках Государственного контракта от 28.04.2017 г. № 14.N08.11.0131 на тему «Доклинические исследования лекарственного средства на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, обладающего антистеатозным действием». Состав таблеток представлен в таблице 7.5.

Таблица 7.5 – Состав таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия для покрытия кишечнорастворимой оболочкой

| Компонент | Содержание, % | Содержание на одну таблетку, г |
|--------------------------------------|---------------|--------------------------------|
| 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия | 20,0 | 0,060 |
| Лактозы моногидрат | 30,5 | 0,0915 |
| Крахмал картофельный | 40,0 | 0,120 |
| Натрия кроскармеллоза | 5,0 | 0,015 |
| Поливинилпирролидон К-29/32 | 3,0 | 0,009 |
| Твин-80 | 0,5 | 0,0015 |
| Магния стеарат | 1,0 | 0,003 |
| ИТОГО | 100,0 | 0,300 |

Таблетки заданного состава получали в соответствии с разработанным лабораторным регламентом на ГЛФ. Описание технологического процесса представлено в *приложении 3*.

Полученные таблетки соответствовали показателям, изложенным в спецификации качества (*приложение 4*).

7.2.2. Изучение влияния технологических параметров на качество нанесения покрытия

При нанесении пленочного покрытия в аппаратах барабанного типа контролируют различные технологические параметры, к числу таких параметров относятся: скорость подачи входящего воздуха, температура входящего воздуха, температура в слое таблеток, скорость вращения барабана, расстояние от форсунки до слоя таблеток, скорость подачи пленкообразователя, давление сжатого воздуха на распыл и др.

В представленном исследовании наибольшее значение имели параметры:

- скорость подачи пленкообразующей суспензии;
- давление сжатого воздуха на распыл.

Подбор оптимальных значений для данных параметров зависит от свойств конкретных пленкообразующих суспензий. В то время как остальные приведенные выше параметры, при прочих равных условиях, могут оставаться постоянными.

Исходя из конструктивных особенностей использованной в работе лабораторной установки для нанесения покрытий, а также в связи с отсутствием термолабильных веществ в составах таблеток и пленкообразующих суспензий, были выбраны следующие постоянные технологические параметры:

- частота работы вентилятора на подачу воздуха: 40 Гц;
- частота работы вентилятора на отведение воздуха: 45 Гц;
- температура входящего воздуха: 75⁰С;
- температура выходящего воздуха: 35⁰С.

Выбранная температура входящего воздуха на используемой установке позволяет обеспечивать температуру в слое таблеток в интервале (45-60)⁰С в широком диапазоне скорости расхода пленкообразующих растворов и суспензий (от 5 мл/мин до 15 мл/мин).

Скорость вращения барабана определяли исходя из заданной скорости подачи пленкообразующей суспензии.

Скорость подачи пленкообразующей суспензии и давление сжатого воздуха на распыл оказывают влияние как на внешний вид покрытых таблеток, так и на однородность нанесения покрытия, а также на степень уноса покрытия в барабане.

При выборе оптимальных значений скорости подачи пленкообразующих суспензий и давление сжатого воздуха на распыл опирались на такие показатели, как:

- внешний вид покрытых таблеток;
- время нанесения покрытия (без сушки);
- расход пленкообразующей суспензии;
- степень уноса пленкообразующей суспензии.

Расход пленкообразующей суспензии определяли по массе, затраченной фактически для достижения оболочки массовой долей 8% от общей массы таблетки. Данная массовая доля установлена производителем используемых покрытий как минимальная оптимальная для таблеток. Определение расхода проводили при помощи лабораторных весов Sartorius, LA16001S (d=0,1 г). Полученное значение округляли до целого.

Степень уноса определяли по формуле:

$$Y = \frac{M_{\text{факт}} - M_{\text{теор}}}{M_{\text{теор}}} \cdot 100\% , \quad (7.1)$$

где $M_{\text{факт}}$ – фактический расход пленкообразующей суспензии;

$M_{\text{теор}}$ – теоретический расход пленкообразующей суспензии на заданную массу таблеток, равную 1 кг.

При определении внешнего вида таблеток оценивали отсутствие сколов и трещин, отсутствие шероховатой поверхности таблеток, отсутствие «апельсиновой корки».

Определение технологических параметров проводили на таблетках-плацебо, полученных по технологии, аналогичной технологии получения целевых таблеток-ядер. Состав таблеток плацебо представлен в таблице 7.6.

Таблица 7.6 – Состав таблеток-плацебо

| Компонент | Содержание, % | Содержание на одну таблетку, г |
|-----------------------------|---------------|--------------------------------|
| Лактозы моногидрат | 40,5 | 0,0945 |
| Крахмал картофельный | 50,0 | 0,150 |
| Натрия кроскармеллоза | 5,0 | 0,015 |
| Поливинилпирролидон К-29/32 | 3,0 | 0,009 |
| Твин-80 | 0,5 | 0,0015 |
| Магния стеарат | 1,0 | 0,003 |
| ИТОГО | 100,0 | 0,300 |

Эксперимент проводили в соответствии с матрицей, представленной в таблице 7.7.

Таблица 7.7 – Матрица эксперимента по определению технологических параметров процесса нанесения пленочного покрытия

| | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------------------|------|------|---------------------------------------|------|------|---------------------------------------|------|------|--------------------------------------|------|------|
| Пленкообразующая суспензия | AquaPolish® P white 010.223E 13,2% | | | AquaPolish® P white 010.222E 13,2% | | | AquaPolish® P white 010.201E 13,2% | | | AquaPolish P® white 712.06E 20,0% | | |
| Давление сжатого воздуха на распыл, мбар | Скорость подачи суспензии, мл/мин | | | Скорость подачи суспензии, мл/мин | | | Скорость подачи суспензии, мл/мин | | | Скорость подачи суспензии, мл/мин | | |
| 1,0 | 7,0 | 10,0 | 15,0 | 7,0 | 10,0 | 15,0 | 7,0 | 10,0 | 15,0 | 7,0 | 10,0 | 15,0 |
| 1,5 | 7,0 | 10,0 | 15,0 | 7,0 | 10,0 | 15,0 | 7,0 | 10,0 | 15,0 | 7,0 | 10,0 | 15,0 |

Результаты определения технологических параметров представлены в таблицах 7.8 – 7.11.

Таблица 7.8 – Результаты определения технологических параметров для пленкообразующей суспензии AquaPolish® P white 010.223E 13,2%

| Давление на распыл, мбар | 1,0 | | | 1,5 | | |
|--|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Скорость подачи пленкообразующей суспензии, мл/мин | 7,0 | 10,0 | 15,0 | 7,0 | 10,0 |
| Скорость вращения барабана, об/мин | 8,0 | 11,0 | 16,0 | 8,0 | 11,0 | 16,0 |
| Внешний вид таблеток | Соотв. | Соотв. | Соотв. | Соотв. | Соотв. | Соотв. |
| Расход пленкообразующей суспензии, г | 671 | 724 | 750 | 693 | 748 | 776 |
| Теоретический расход пленкообразующей суспензии, г | 606 | 606 | 606 | 606 | 606 | 606 |
| Степень уноса, % | 10,73 | 19,47 | 23,76 | 14,36 | 23,43 | 28,05 |
| Время нанесения покрытия, мин | 96 | 73 | 50 | 99 | 75 | 52 |

Таблица 7.9 – Результаты определения технологических параметров для пленкообразующей суспензии AquaPolish® P white 010.222E 13,2%

| Давление на распыл, мбар | 1,0 | | | 1,5 | | |
|--|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Скорость подачи пленкообразующей суспензии, мл/мин | 7,0 | 10,0 | 15,0 | 7,0 | 10,0 |
| Скорость вращения барабана, об/мин | 8,0 | 11,0 | 16,0 | 8,0 | 11,0 | 16,0 |
| Внешний вид таблеток | Соотв. | Соотв. | Соотв. | Соотв. | Соотв. | Соотв. |
| Расход пленкообразующей суспензии, г | 685 | 736 | 759 | 692 | 762 | 783 |
| Теоретический расход пленкообразующей суспензии, г | 606 | 606 | 606 | 606 | 606 | 606 |
| Степень уноса, % | 13,04 | 21,45 | 25,25 | 14,19 | 25,74 | 29,21 |
| Время нанесения покрытия, мин | 98 | 74 | 51 | 99 | 77 | 53 |

Таблица 7.10 – Результаты определения технологических параметров для пленкообразующей суспензии AquaPolish® P white 010.201E 13,2%

| Давление на распыл, мбар | 1,0 | | | 1,5 | | |
|--|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Скорость подачи пленкообразующей суспензии, мл/мин | 7,0 | 10,0 | 15,0 | 7,0 | 10,0 |
| Скорость вращения барабана, об/мин | 8,0 | 11,0 | 16,0 | 8,0 | 11,0 | 16,0 |
| Внешний вид таблеток | Соотв. | Соотв. | Соотв. | Соотв. | Соотв. | Соотв. |
| Расход пленкообразующей суспензии, г | 672 | 718 | 752 | 686 | 732 | 755 |
| Теоретический расход пленкообразующей суспензии, г | 606 | 606 | 606 | 606 | 606 | 606 |
| Степень уноса, % | 10,89 | 18,48 | 24,09 | 13,20 | 20,79 | 24,59 |
| Время нанесения покрытия, мин | 96 | 72 | 51 | 98 | 74 | 51 |

Таблица 7.11 – Результаты определения технологических параметров для пленкообразующей суспензии AquaPolish® P white 712.06 20,0%

| Давление на распыл, мбар | 1,0 | | | 1,5 | | |
|--|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Скорость подачи пленкообразующей суспензии, мл/мин | 7,0 | 10,0 | 15,0 | 7,0 | 10,0 |
| Скорость вращения барабана, об/мин | 8,0 | 11,0 | 16,0 | 8,0 | 11,0 | 16,0 |
| Внешний вид таблеток | Соотв. | Соотв. | Соотв. | Соотв. | Соотв. | Соотв. |
| Расход пленкообразующей суспензии, г | 443 | 469 | 492 | 455 | 478 | 504 |
| Теоретический расход пленкообразующей суспензии, г | 400 | 400 | 400 | 400 | 400 | 400 |
| Степень уноса, % | 10,75 | 17,25 | 23,00 | 13,75 | 19,50 | 26,00 |
| Время нанесения покрытия (без сушки), мин | 64 | 47 | 33 | 65 | 48 | 34 |

Анализ полученных данных показал, что при выбранной концентрации 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.

Наибольшая степень уноса покрытия наблюдалась для плёнкообразующей суспензии на основе AquaPolish® P white 010.222E, что может быть обусловлено меньшей вязкостью данной суспензии по сравнению с другими. Низкая вязкость суспензий приводит к образованию мелких по размеру и, как следствие, более легких капель, в связи с этим, степень уноса последних может возрастать при заданных значениях давления сжатого воздуха на распыл.

Таким образом, для всех покрытий в качестве оптимальных параметров были выбраны: скорость подачи плёнкообразующей суспензии 10 мл/мин, а также давление сжатого воздуха на распыл – 1,0 мбар. Данные условия обеспечивают наименьшие потери плёнкообразующей суспензии в барабане при относительно высокой скорости достижения требуемой массовой доли оболочки.

Для выбранного режима для каждого покрытия оценивали равномерность распределения пленочного покрытия по таблеткам в соответствии с методикой, описанной в п.2.2.10.

Результаты определения представлены в таблице 7.12 и на рисунках 7.7 – 7.10. Результаты измерения отдельных масс таблеток-ядер и таблеток, покрытых оболочкой представлены в приложении 5.

Таблица 7.12 – Результаты определения показателей нормального распределения для таблеток, покрытых кишечнорастворимыми оболочками

| | AquaPolish® P white 010.223E | AquaPolish® P white 010.222E | AquaPolish® P white 010.201E | AquaPolish® P white 712.06E |
|--|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Средняя масса таблеток-ядер, г | 0,298 | 0,295 | 0,293 | 0,292 |
| Средняя масса таблеток п/о, г | 0,327 | 0,323 | 0,325 | 0,319 |
| Массовая доля оболочки | 8,87 | 8,67 | 9,85 | 8,46 |
| Среднее квадратичное отклонение (σ) | 0,0047 | 0,0072 | 0,0046 | 0,0080 |
| Медиана (ME) | 0,327 | 0,323 | 0,325 | 0,320 |
| Мода (MO) | 0,328 | 0,323 | 0,324 | 0,320 |
| Асимметрия (AS) | -0,43 (<0,5) | -1,12 (<0,5) | -0,33 (<0,5) | -0,34 (<0,5) |

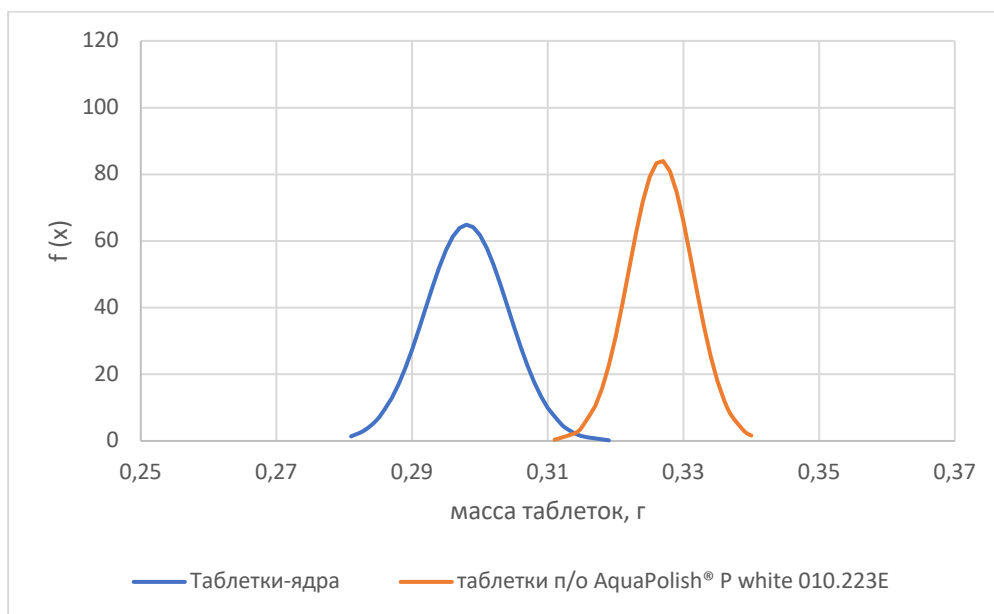


Рисунок 7.7 – Кривые функции плотности распределения масс таблеток до и после покрытия кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.223E

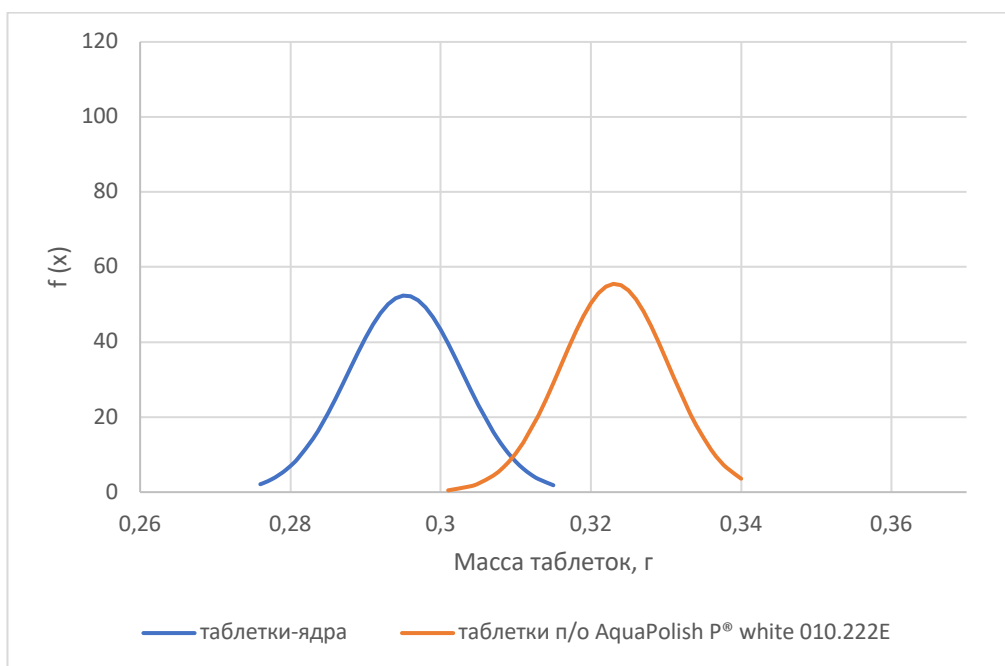


Рисунок 7.8 – Кривые функции плотности распределения масс таблеток до и после покрытия кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.222E

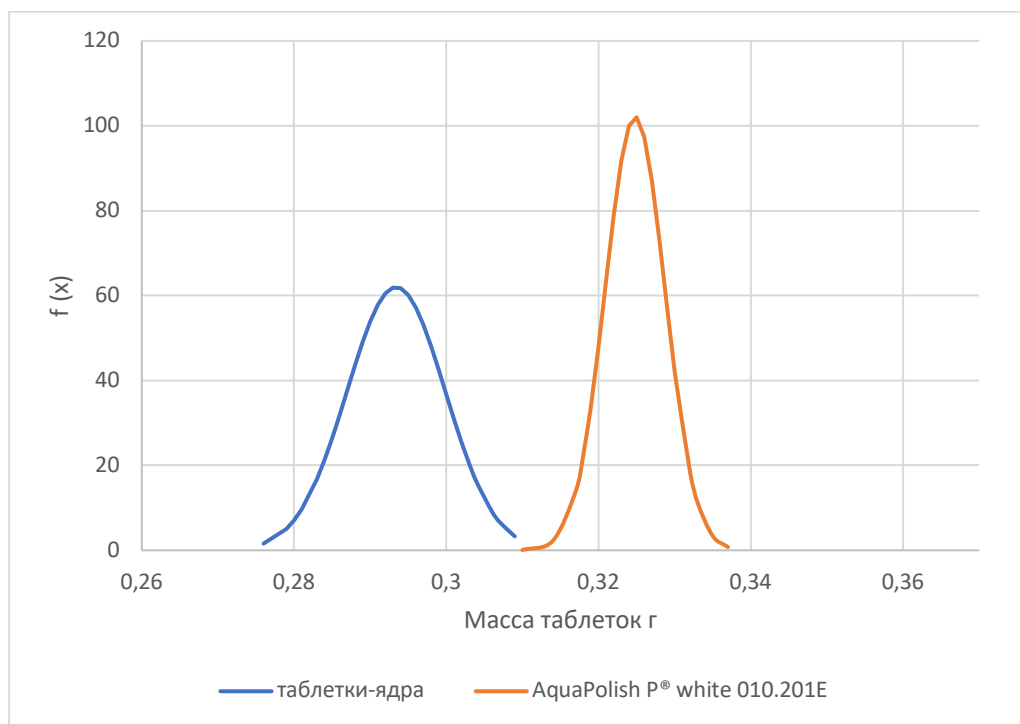


Рисунок 7.9 – Кривые функции плотности распределения масс таблеток до и после покрытия кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.201E

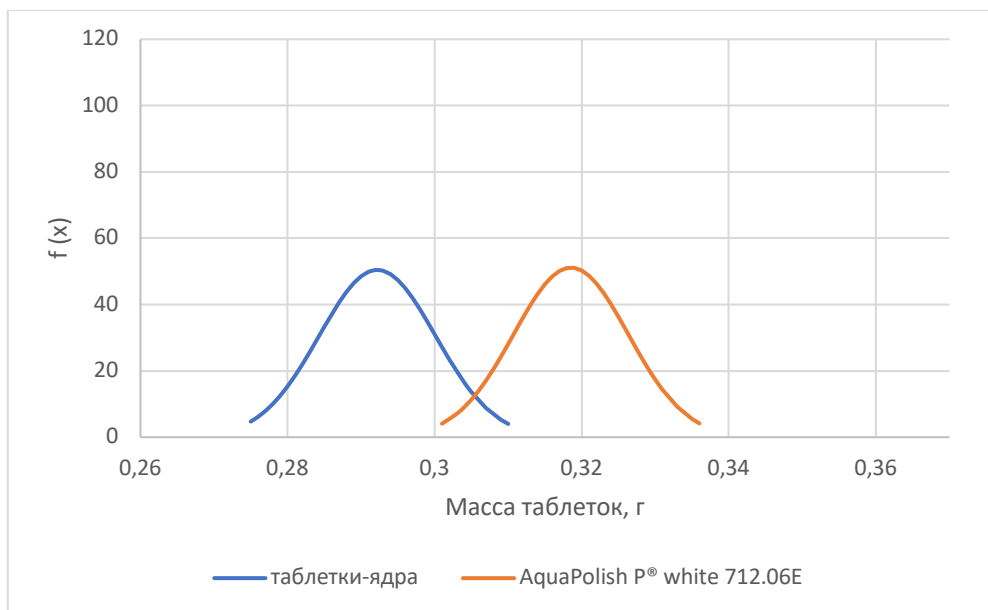


Рисунок 7.10 – Кривые функции плотности распределения масс таблеток до и после покрытия кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 712.06E

Анализ полученных данных показал, по 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 тем, что оболочки было нанесено

больше запланированного количества на 1,5%. Аналогичный эффект наблюдается также после покрытия таблеток оболочкой AquaPolish® P white 010.223E.

Таким образом, выбранный режим обеспечивает достаточно равномерное распределение пленочного покрытия по таблеткам.

7.2.3. Описание процесса покрытия целевых таблеток-ядер 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия пленочной кишечнорастворимой оболочкой

Суспензии для нанесения покрытий готовили в соответствии с методикой, описанной в п.2.2.8.

Перед началом работы проверяли целостность и исправность оборудования. Включали установку для нанесения покрытий. Задавали параметры технологического процесса:

- скорость вращения барабана – 11 об/мин;
- температура входящего воздуха – 75 °С;
- температура выходящего воздуха – 35 °С,
- частота работы вентилятора подачи воздуха – 40 Гц,
- частота работы вентилятора отведения воздуха – 45 Гц;
- подача раствора перистальтическим насосом – 10-10,5 мл/мин (скорость ротора насоса 10 об/мин).
- Давление сжатого воздуха в форсунке – 1,0 мбар.

Затем загружали таблетки – ядра из транспортной емкости в аппарат, не менее 500 г. Включали подачу и нагрев воздуха. Обогрев рабочей камеры вели до установления фактического значения температуры в слое таблеток с заданным значением (60–65)⁰С и значения температуры выходящего воздуха (37-38)⁰С. После этого через форсунку начинали подачу пленкообразующей суспензии с заданной скоростью. Контролировали давление сжатого воздуха в форсунке, температуру в слое таблеток и расход суспензии. На протяжении всего процесса визуально контролировали качество покрытия.

Процесс покрытия проводили до достижения массовой доли оболочки 6%, 8% и 10% для покрытий AquaPolish® P white 010.223E, AquaPolish® P white 010.222E, AquaPolish® P white 010.201E. Для покрытия AquaPolish® P white 712.06E требуемые значения массовой доли оболочки составляли 12%, 16% и 20%. Достижение необходимой массы оболочки определили по измерению массы 20 таблеток.

После окончания процесса нанесения оболочки отключали подачу суспензии и продолжали сушку таблеток в течение 10 минут и до достижения температуры выходящего

воздуха (37 – 38)⁰С, затем покрытые плёночной оболочкой таблетки выгружали из аппарата в маркированную ёмкость.

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

После нанесения кишечнорастворимых оболочек проводили выбор типа покрытия и необходимую массовую долю для доставки в кишечник по изучению кинетики растворения таблеток 4,4' –(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Изучение кинетики растворения таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд., ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм [157].

Полученные таблетки относятся ко второй группе препаратов, поэтому изучение кинетики растворения проводили в две стадии: первая – кислотная стадия, вторая – щелочная в фосфатном буферном растворе рН 6,8. Кроме того, ранее было установлено, что субстанция 4,4' – (пропандиамидо)дibenзоата натрия обладает наилучшей биофармацевтической растворимостью при этом значении рН, в связи с чем изучение кинетики растворения в других средах не являлось целесообразным.

Для проведения испытания применяли прибор I «Вращающаяся корзинка» со скоростью вращения 100 об/мин. В качестве сред растворения использовали: 0,1М раствор кислоты хлористоводородной в течение первых двух часов, фосфатный буферный раствор с рН 6,8 – в течение следующего часа. Объем среды растворения составлял 1000 мл при температуре (37 ± 0,5)⁰С.

Каждый из 6 сосудов наполняли соответствующей средой растворения. 6 таблеток по одной помещали в каждый аппарат «Вращающаяся корзинка» и проводили испытание. По прошествии двух часов отбирали пробу раствора (точка «0»), а затем производили полную замену среды растворения. Отбирали пробы по 10 мл по истечении 15, 30, 45,60 с момента замены растворителя с восполнением среды растворения. Отобранную пробу фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Из отобранных проб брали аликвоту 5 мл и помещали в мерную колбу на 50 мл, объем раствора доводили до метки водой очищенной.

Количество вещества, перешедшего в среду растворения определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 268 ± 2 нм в кювете кварцевого стекла с толщиной поглощающего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. В качестве раствора стандартного образца (РСО) использовали раствор субстанции 4,4'-

(пропандиамидо)добензоат натрия (СПХФУ, Россия) с содержанием основного вещества не менее 99,7%.

Для приготовления стандартного раствора 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия точную навеску субстанции с содержанием основного вещества 99,7% (около 60 мг) переведенную в СО помещали в мерную колбу объемом 100 мл, приливали около 30 мл воды очищенной. Колбу размещали в ультразвуковой ванне на 5 мин при температуре 30⁰С. После охлаждения раствора до комнатной температуры доводили объем до метки тем же растворителем и тщательно перемешивали (концентрация раствора 0,6 мг/мл). Аликвоту объемом 1 мл переносили в мерную колбу 2 класса точности объемом 100 мл и доводили объем раствора до метки тем же растворителем (концентрация раствора составила 0,006 мг/мл).

Количество высвободившегося вещества (X,%) рассчитывали по формуле 2.10 (п.2.2.4).

Результаты измерения оптической плотности РСО, а также определения количества вещества представлены в таблицах 7.13 – 7.17, а также на рисунках 7.11 – 7.14. Первичные данные оптических плотностей для расчета количества высвободившегося вещества представлены в приложении 6.

Таблица 7.13 – Результаты измерения оптической плотности РСО 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия

| Масса навески, г | Длина волны максимума, нм | Оптическая плотность | Среднее значение оптической плотности | RSD, % (P =99,5%, n = 3) |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 0,0603 | 266 | 0,6925 | 0,6930 ± 0,0010 | 0,0005 |
| | 266 | 0,6931 | | |
| | 266 | 0,6933 | | |

Таблица 7.14 – Результаты определения количества 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, высвободившегося в раствор из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.223E

| Массовая доля оболочки, % | | 6 | 8 | 10 |
|---------------------------|------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Стадия | Время растворения, мин | Хср, % | Хср, % | Хср, % |
| Кислотная | 120 | 1,63 ± 0,71 | 1,47 ± 0,48 | 0,89 ± 0,41 |
| Щелочная | 15 | 9,63 ± 1,62 | 7,24 ± 1,65 | 9,05 ± 1,53 |
| | 30 | 10,38 ± 1,70 | 7,98 ± 1,67 | 9,95 ± 1,51 |
| | 45 | 25,79 ± 1,36 | 23,97 ± 1,46 | 26,16 ± 1,19 |
| | 60 | 37,67 ± 1,20 | 38,35 ± 1,79 | 36,61 ± 1,34 |

Таблица 7.15 – Результаты определения количества 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, высвободившегося в раствор из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.222E

| Массовая доля оболочки, % | | 6 | 8 | 10 |
|---------------------------|------------------------|---------------|--------------|--------------|
| Стадия | Время растворения, мин | Хср, % | Хср, % | Хср, % |
| Кислотная | 120 | 1,92 ± 0,81 | 1,42 ± 0,81 | 1,39 ± 1,23 |
| Щелочная | 15 | 68,11 ± 3,40 | 64,97 ± 5,23 | 55,73 ± 2,61 |
| | 30 | 79,46 ± 2,66 | 75,41 ± 2,46 | 70,98 ± 3,38 |
| | 45 | 95,91 ± 3,09 | 88,33 ± 1,42 | 82,37 ± 3,97 |
| | 60 | 105,29 ± 2,86 | 97,72 ± 3,73 | 94,56 ± 3,62 |

Таблица 7.16 – Результаты определения количества 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, высвободившегося в раствор из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.201E

| Массовая доля оболочки, % | | 6 | 8 | 10 |
|---------------------------|------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Стадия | Время растворения, мин | Хср, % | Хср, % | Хср, % |
| Кислотная | 120 | 0,12 ± 0,06 | 0,11 ± 0,06 | 0,15 ± 0,06 |
| Щелочная | 15 | 2,16 ± 0,43 | 1,84 ± 0,35 | 2,00 ± 0,31 |
| | 30 | 4,40 ± 0,62 | 4,03 ± 0,29 | 3,34 ± 0,22 |
| | 45 | 13,68 ± 0,43 | 10,34 ± 0,44 | 10,81 ± 0,37 |
| | 60 | 25,77 ± 1,71 | 17,84 ± 1,90 | 18,56 ± 0,77 |

Таблица 7.17 – Результаты определения количества 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, высвободившегося в раствор из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 712.06E

| Массовая доля оболочки, % | | 6 | 8 | 10 |
|---------------------------|------------------------|---------------|--------------|--------------|
| Стадия | Время растворения, мин | Хср, % | Хср, % | Хср, % |
| Кислотная | 120 | 2,72 ± 0,77 | 1,63 ± 0,41 | 1,71 ± 0,85 |
| Щелочная | 15 | 33,42 ± 2,21 | 26,04 ± 2,57 | 13,09 ± 0,77 |
| | 30 | 92,05 ± 1,13 | 85,74 ± 2,27 | 74,60 ± 2,87 |
| | 45 | 100,56 ± 2,58 | 85,85 ± 2,66 | 79,27 ± 4,23 |
| | 60 | 101,31 ± 1,60 | 89,00 ± 1,98 | 86,31 ± 2,66 |

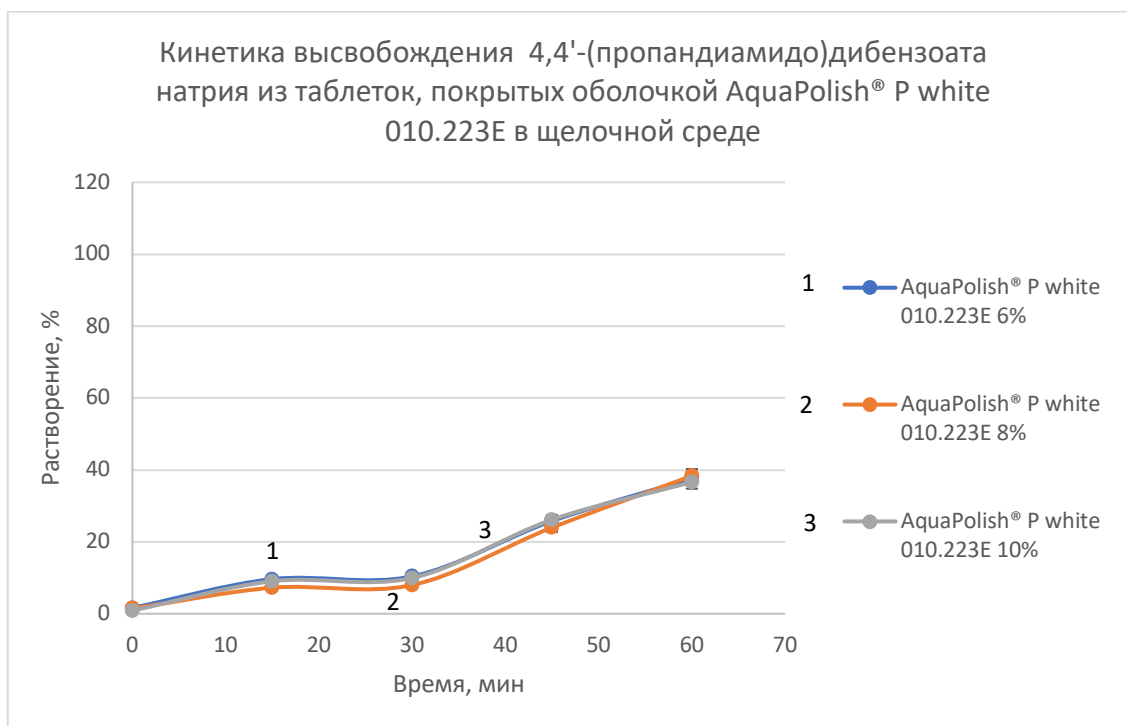


Рисунок 7.11 – Кривые кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.223E, при различных массовых долях покрытия

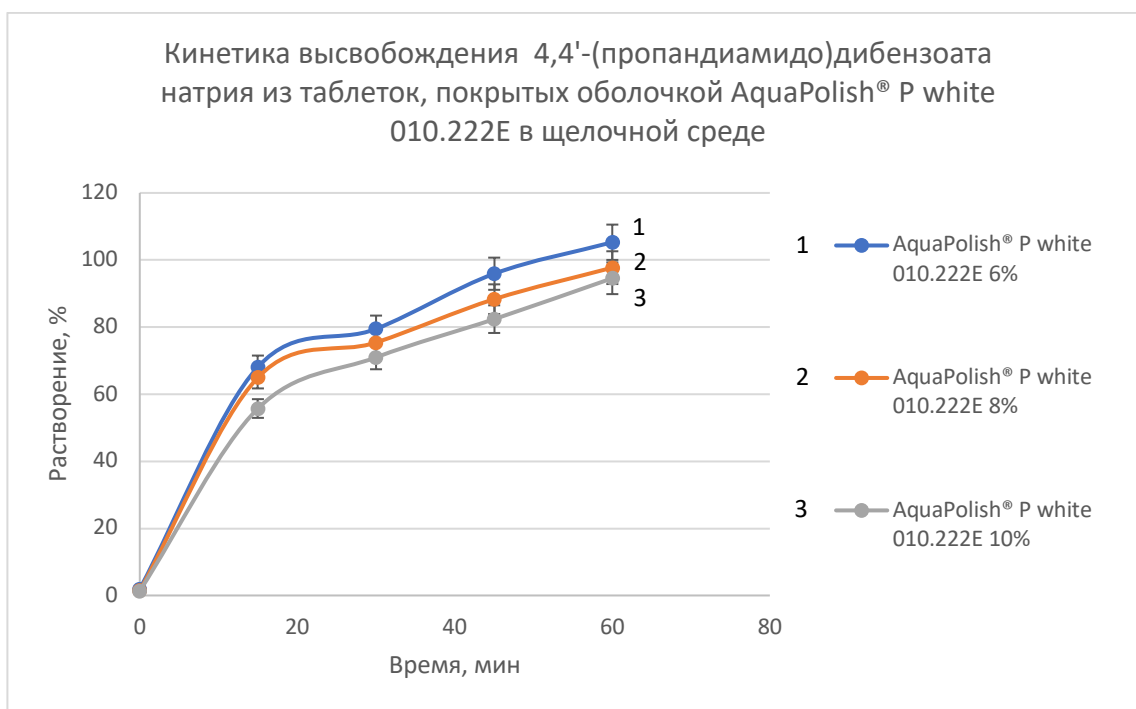


Рисунок 7.12 – Кривые кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.222E, при различных массовых долях покрытия

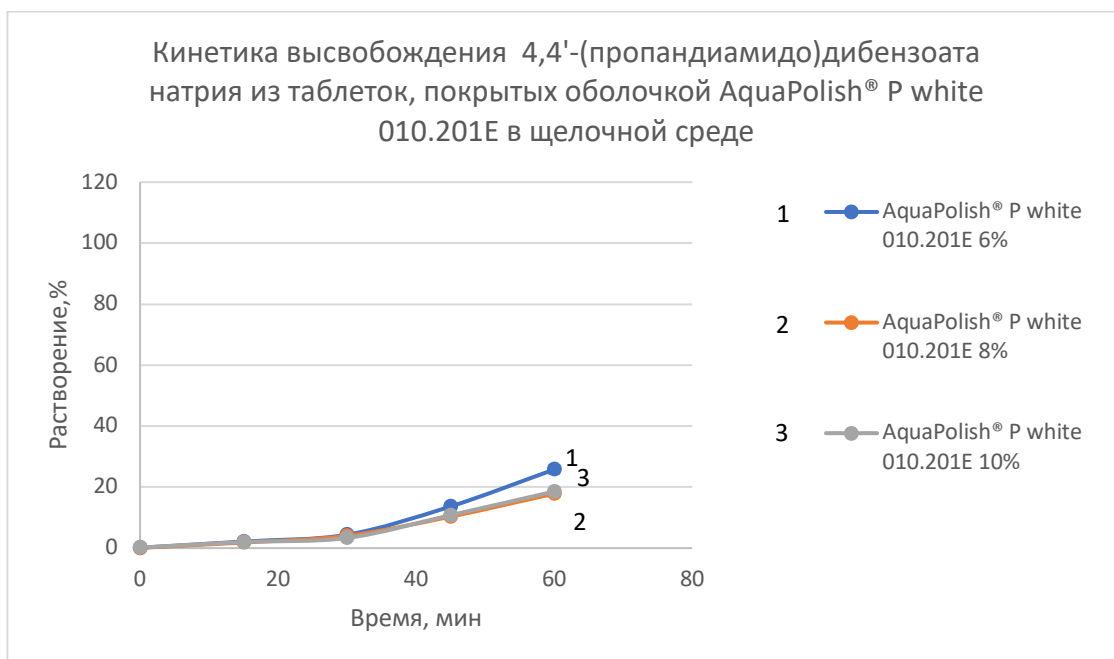


Рисунок 7.13 – Кривые кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 010.201E, при различных массовых долях покрытия

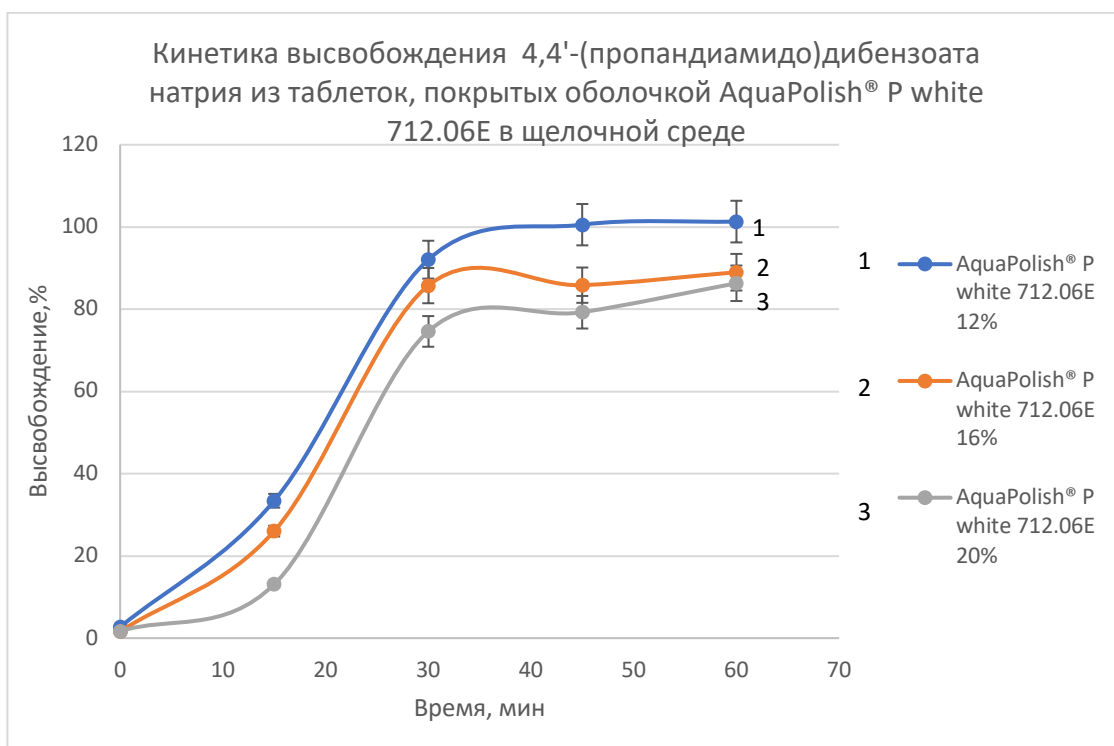


Рисунок 7.14 – Кривые кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой AquaPolish® P white 712.06E, при различных массовых долях покрытия

Анализ полученных данных показал, что все исследуемые покрытия выдерживают растворение в кислой среде и обеспечивают доставку ДВ в кишечник. При этом наибольшую степень высвобождения вещества в среду с рН 6,8 показывают покрытия AquaPolish® P white 010.222E и AquaPolish® P white 712.06E. При нанесении последнего в количестве 12% высвобождение ДВ из таблетки достигает 100% через 45 мин от замены среды растворения. Таким образом, с использованием данного покрытия может быть достигнута максимальная эффективность препарата при трехкратном пероральном применении в течение дня таблеток с дозировкой 60 мг.

Покрытие AquaPolish® P white 712.06E (концентрация в суспензии 20%) на основании вышеизложенных данных выбрано в качестве компонента для получения таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия 60 мг, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 7

1. Исследованы пленкообразующие композиции для получения кишечнорастворимых покрытий. Установлено, что изменение концентраций композиций в выбранном

диапазоне не оказывает существенного влияния на свойства суспензий: вязкость, плотность, поверхностное натяжение, адгезия.

2. Изучено влияние технологических параметров, а именно скорости подачи пленкообразующей суспензии и давления сжатого воздуха на распыл, на качество нанесения покрытий. Установлено, что увеличение давления сжатого воздуха на распыл увеличивает степень уноса, при этом существенно для суспензий с низкой вязкостью.
3. Подобраны оптимальные параметры при осуществлении процесса нанесения покрытий выбранных составов: давление сжатого воздуха на распыл – 1,0 мбар, скорость подачи пленкообразующей суспензии – 10 мл/мин.
4. Установлено, что при выбранном режиме покрытия всех составов распределяются по таблеткам равномерно, сохраняется нормальное распределение функции плотности для масс таблеток.
5. Изучена кинетика растворения 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Исследованы таблетки с различной массовой долей нанесенной оболочки. Установлено, что все покрытия являются желудочнорезистентными, позволяют доставлять ЛС в кишечник. Наилучшая скорость высвобождения наблюдалась для покрытия AquaPolish® P white 712.06E, нанесенного в количестве 12% от массы таблетки п/о: в течение 45 мин высвобождение вещества составляло около 100%. Данное покрытие выбрано для получения таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия 60 мг, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

ГЛАВА 8. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ ПОРИСТОГО КРЕМНИЯ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ КИНЕТИКОЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ 4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТА НАТРИЯ

Наночастицы пористого кремния, как было отмечено ранее, представляют интерес в качестве носителей для создания систем доставки с модифицированным высвобождением, в том числе, с пролонгированным.

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

Данное исследование было проведено совместно с кафедрой микро- и нанoeлектроники Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина).

8.1. Характеристика наночастиц пористого кремния por-Si

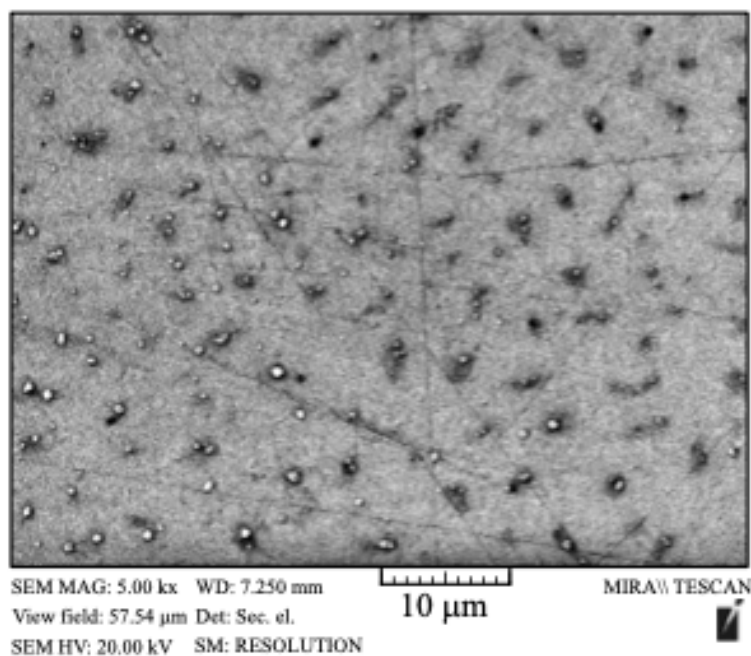
Частицы пористого кремния por-Si были получены на кафедре микро- и нанoeлектроники СПбГЭТУ «ЛЭТИ» путем электрохимического анодного травления монокристаллического кремния марки КЭФ-4,5 в электролите на основе водно-спиртового раствора HF [233]. Таким образом создавались наиболее благоприятные условия для получения поверхности с гидрофильными свойствами для возможности закрепления через гидроксильные группы на наночастицах водорастворимых молекул лекарственных средств, которым и является 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия [234].

Далее слои частиц por-Si обрабатывали ультразвуком при помощи ультразвуковой ванны Сапфир (Россия), а после дополнительно проводили обработку ультразвуковым гомогенизатором мощностью 600 W в течение 15 мин для уменьшения размера частиц [234].

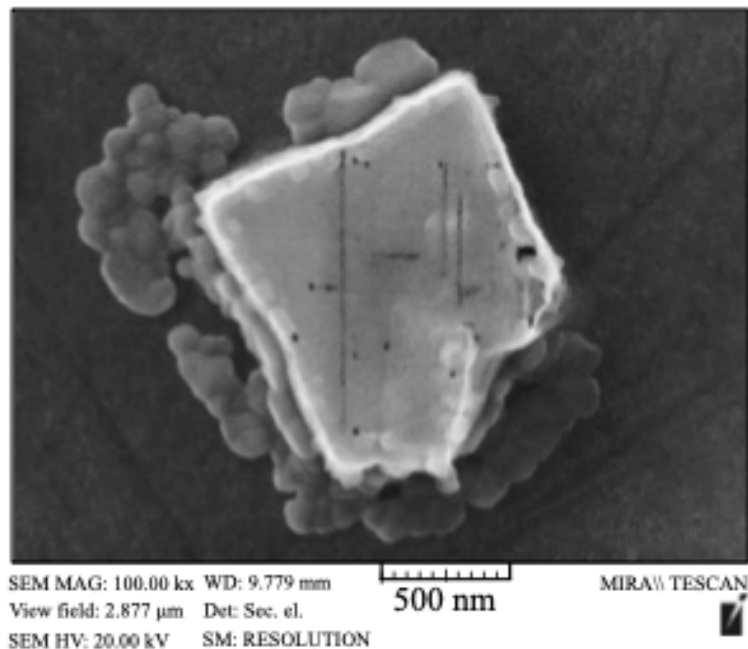
Полученные частицы анализировали путем растровой электронной микроскопии (РЭМ) для контроля морфологии и размеров. Исследование проводили на приборе MiraTescan II при детекции вторичных и отраженных электронов при значении ускоряющего напряжения 5-20 кВ. Типичные значения увеличения составляли $\times 10000$ – $\times 20000$.

Для исследования готовили дисперсию por-Si путем центрифугирования в пробирках Эшпендорф в течение 30 мин при скорости вращения ротора 13500 об/мин для осаждения крупных частиц размером 1-2 мм. Из прозрачной верхней трети пробирки отбирали пробу дозатором и каплей наносили на подложку монокристаллического кремния марки КЭФ-0,3 (111) и высушивали в чашке Петри при температуре $(60-70)^{\circ}\text{C}$ до постоянной массы.

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.8.1) [233].



(a)



(b)

Рисунок 8.1 – Частицы пористого кремния. Обзорный вид частиц (a), морфология поверхности частицы (b).

8.2. Разработка методики количественного определения 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, инкорпорированного в por-Si

В ходе проведенных ранее исследований установлено, что субстанция обладает специфическим поглощением в ультрафиолетовой области спектра, что связано с наличием ароматических структур в молекуле вещества. Таким образом, данное ЛС можно одинаково специфично определять как методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектором, так и методом УФ-спектрофотометрии. Кроме того, данное ЛС можно определять методом кислотно-основного титрования, т.к. оно представляет собой двузамещенную соль производного малоновой и бензойной кислот.

В качестве основной аналитической методики для количественного и качественного определения была выбрана УФ-спектрофотометрия. Выбор методики был обоснован тем, что пробоподготовка является менее затратной по времени, чем для ВЭЖХ, при этом данный метод показывает большую точность определения по сравнению с кислотно-основным титрованием.

Методика УФ-спектрофотометрии использовалась для количественного определения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия при проведении теста «Растворение». Ранее было установлено, что данная методика является специфичной для данной субстанции (рис.8.2). Также методика позволяет с установленной точностью определять от 20 % до 130 % от номинальной концентрации 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в испытуемом растворе (0,01 мг/мл). В этой же аналитической области существует доказанная линейная зависимость между концентрацией 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия и оптической плотностью.

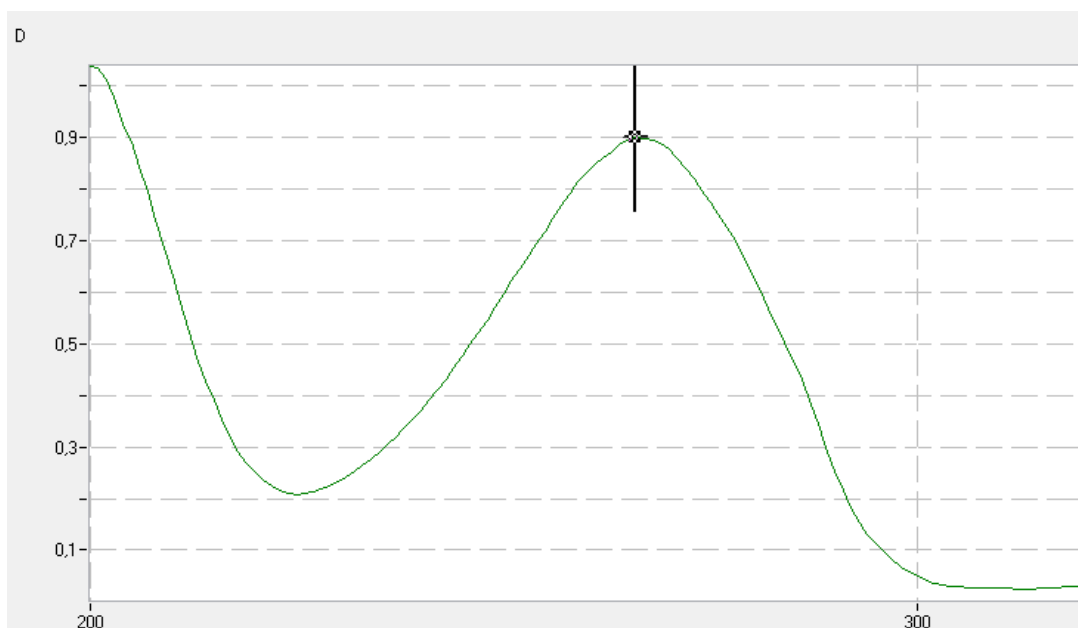


Рисунок 8.2 – Типичный спектр поглощения раствора 4,4'-
(пропаноамидо)дibenзоата натрия с концентрацией 0,01 мг/мл.
Зависимость оптической плотности от длины волны излучения (нм).

Для подтверждения того, что применение данной методики корректно при количественном определении инкорпорированного в *por-Si* вещества, необходимо было установить, что на УФ-спектре взвеси частиц *por-Si* в воде очищенной не наблюдается максимумов поглощения, соответствующих максимуму поглощения раствора 4,4'-(пропаноамидо)дibenзоата натрия. Для этого готовили взвесь наночастиц в воде, затем полученную взвесь центрифугировали в течение 10 мин при скорости вращения 12000 об/мин, отбирали надосадочную жидкость и снимали УФ-спектр этой жидкости в кювете кварцевого стекла толщиной 10 мм в диапазоне длин волн от 200 нм до 400 нм на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия). В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную (рис.8.3).

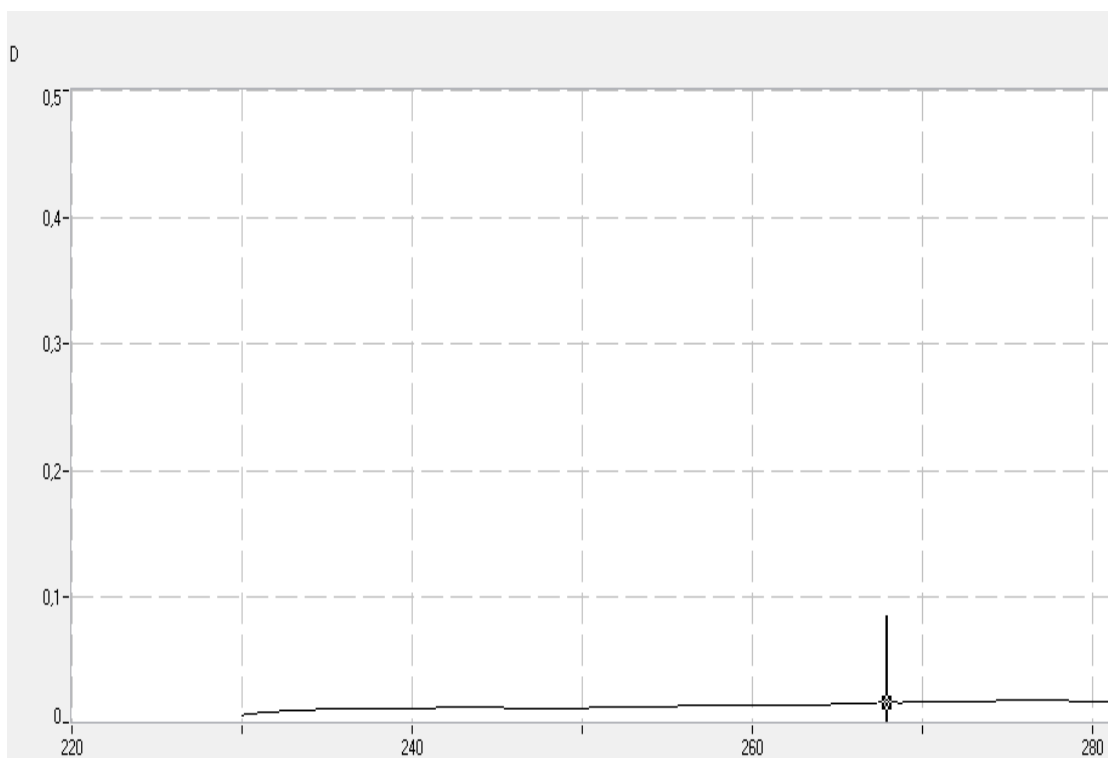


Рисунок 8.3 – Типичный спектр поглощения надосадочной жидкости частиц por-Si. Зависимость оптической плотности от длины волны излучения (нм).

До проведения разработки методики количественного определения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, инкорпорированного в por-Si необходимо было определить взаимодействие между наночастицами и ЛС. Для этого снимали ИК-спектры следующих образцов:

- лиофилизированного 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат) натрия;
- наночастиц por-Si;
- механической смеси por-Si и 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия;
- инкорпорированного 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в por-Si.

Лиюфилизированный 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия получали путем лиофилизационной сушки насыщенного водного раствора субстанции (0,1 г/мл). Для получения образца использовали лиофильную сушилку FreeZone 4,5L (Labconco, Чехия), снабженную вакуум-насосом. Сушку проводили при следующих условиях: в течение 24 часов замораживали раствор ЛС при температуре -50°C , а затем в течение 48 часов при той же температуре и остаточном давлении 0,072 мбар. Полученный образец дополнительно измельчали.

Для инкорпорирования 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в частицы por-Si готовили насыщенный раствор ЛС (0,1 г/мл), в полученный раствор помещали частицы и обрабатывали систему ультразвуком при нагревании (80°C) в течение 3 часов.

Снятие спектров проводили при помощи ИК-Фурье спектрометра ФСМ 1201 (ООО «Мониторинг», Россия).

Для снятия спектров готовили таблетку образца (0,01 г) в безводном бромиде калия (0,03 г) при помощи гидравлического ручного пресса. Полученную таблетку помещали в ячейку прибора и проводили измерение в диапазоне от 4000 до 400 см⁻¹ с разрешением 4 см⁻¹. Усредненные по 10 измерениям спектры обрабатывали при помощи программного обеспечения FSpec 4.2.0.14.

Полученные результаты представлены на рисунках 8.4-8.7.

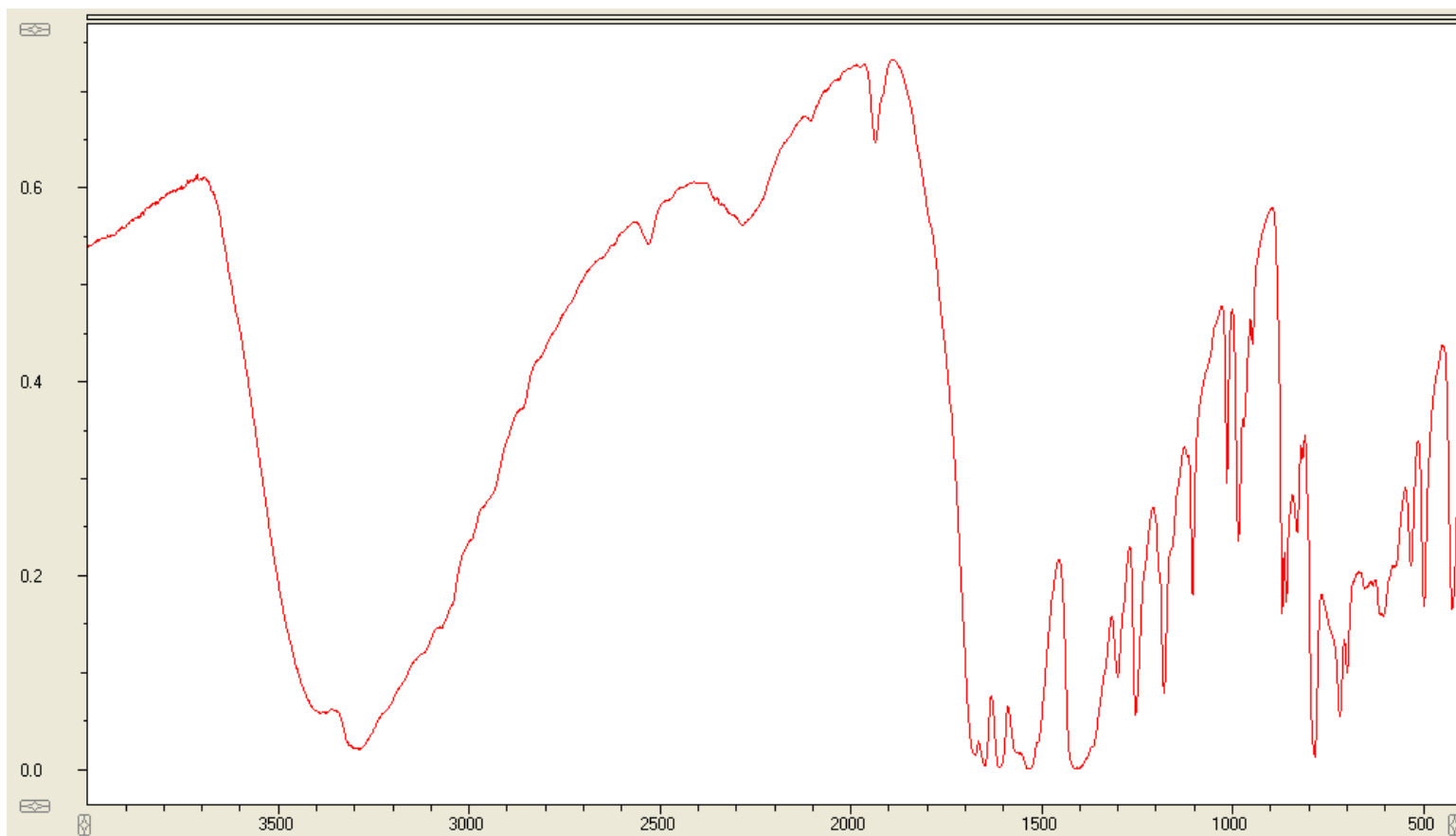


Рисунок 8.4 – ИК-спектр лиофилизованного 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.
Зависимость интенсивности поглощения (отн.ед.) от волнового числа (cm^{-1})

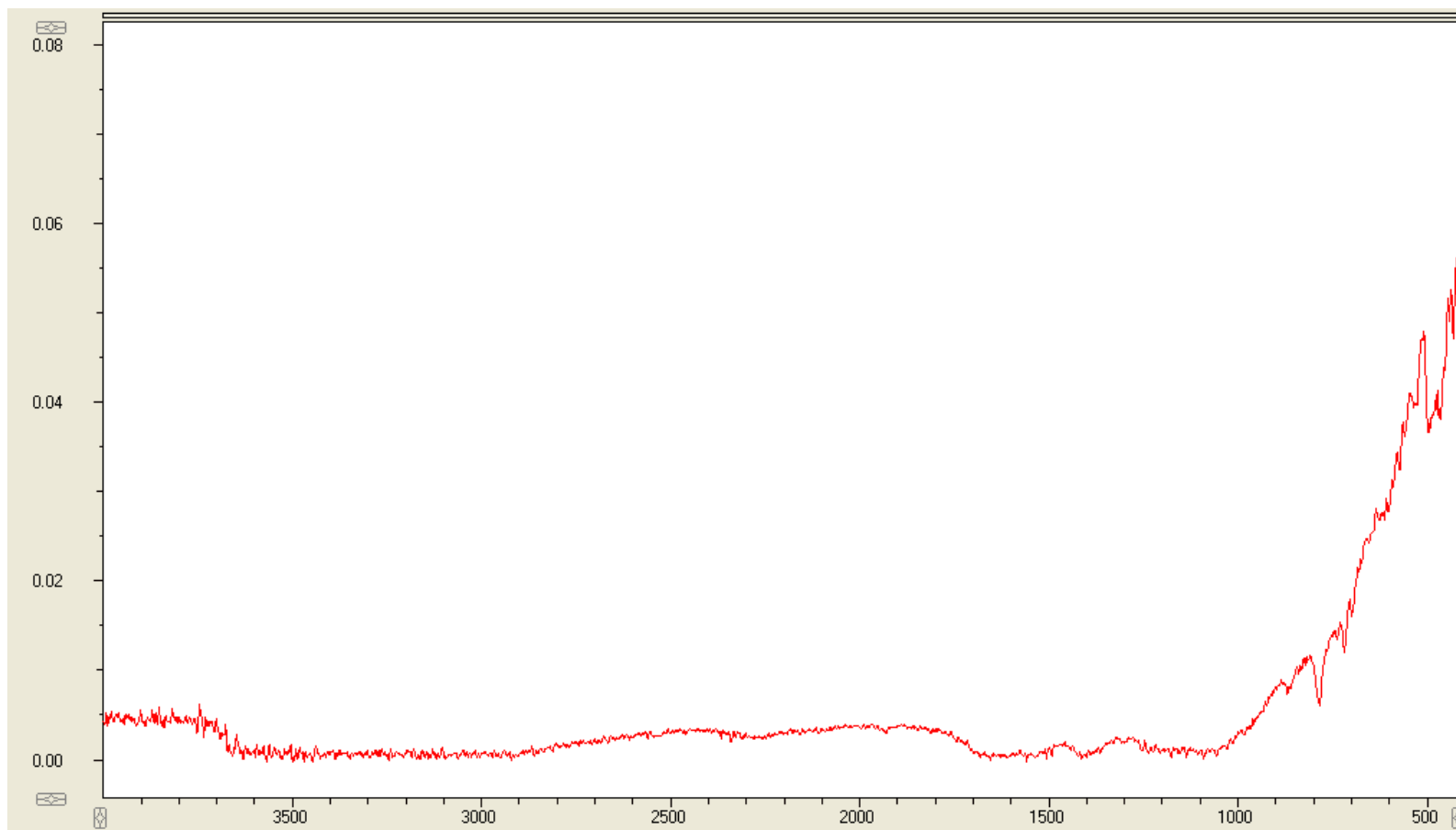


Рисунок 8.5 – ИК-спектр 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, инкорпорированного в пор-Si.

Зависимость интенсивности поглощения (отн. ед.) от волнового числа (см⁻¹)

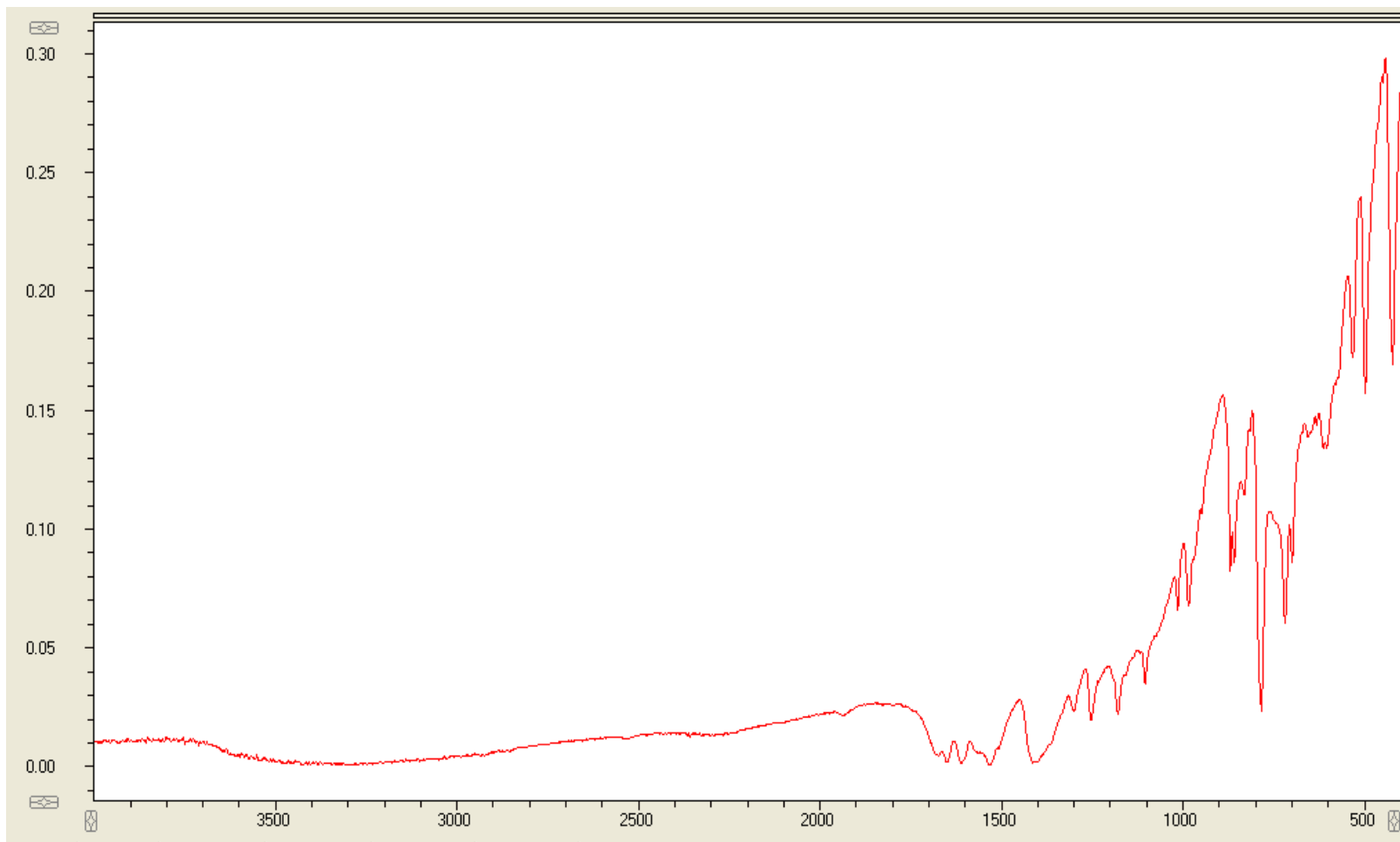


Рисунок 8.6 – ИК-спектр механической смеси и por-Si.

Зависимость интенсивности поглощения (отн. ед.) от волнового числа (см⁻¹)

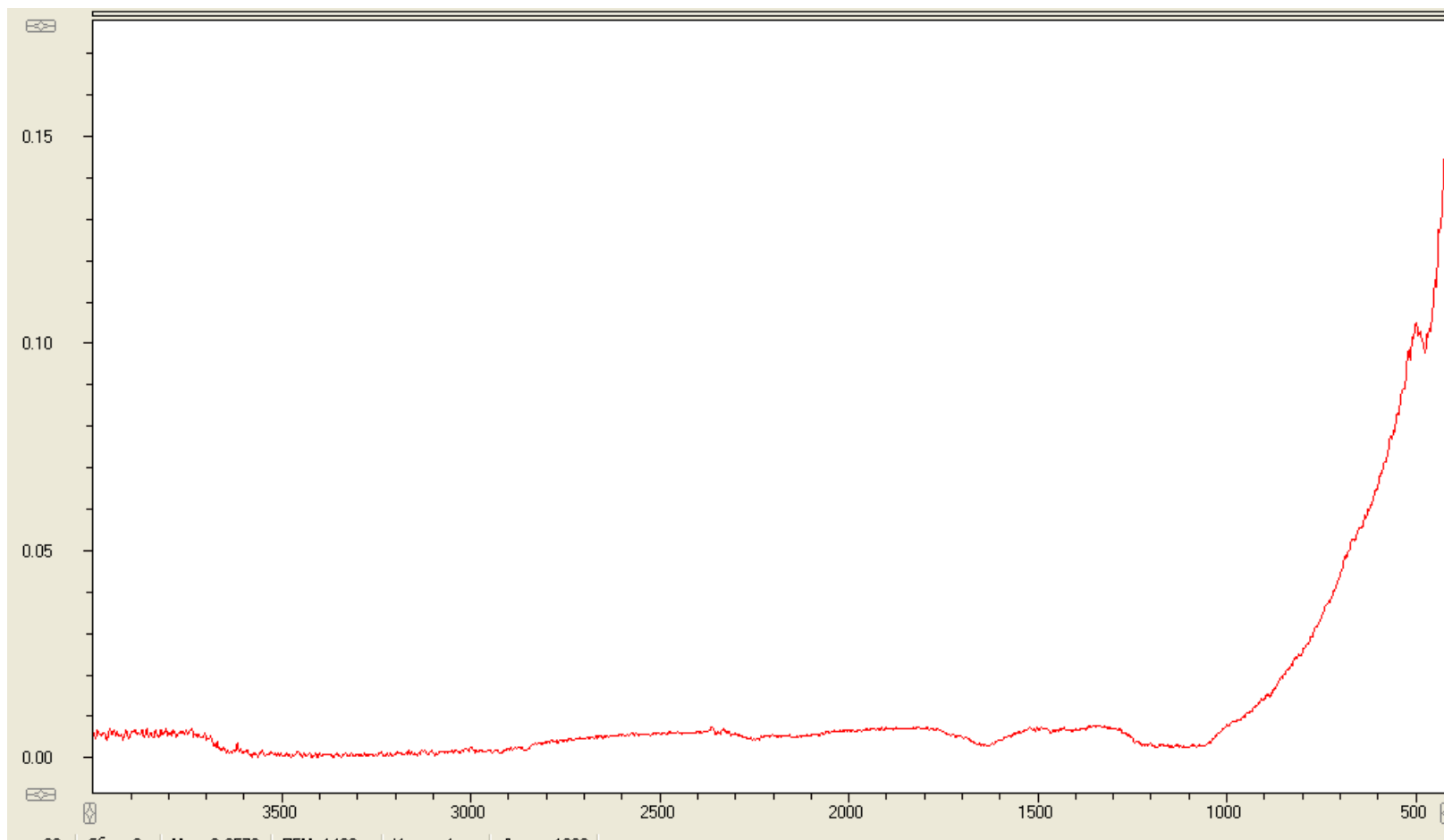


Рисунок 8.7 – ИК-спектр пор-Si.

Зависимость интенсивности поглощения (отн.ед.) от волнового числа (см⁻¹)

На ИК-спектре лиофилизированной субстанции (рис.2) наблюдается несколько характерных полос поглощения. Так, полоса, соответствующая частоте 3500 см^{-1} говорит о наличии ароматической карбоновой кислоты, низкая интенсивность и ширина говорят об образовании водородных связей в соединении. Присутствие $\nu(\text{C}=\text{O})$ ароматической карбоновой кислоты также подтверждается полосами поглощения ($1670\text{-}1680\text{ см}^{-1}$).

Присутствие амида предельной малоновой кислоты определяется характерными для валентных колебаний $\nu(\text{N}-\text{C}=\text{O})$ и $\delta(\text{N}-\text{H})$ полос поглощения при 1600 и 1620 см^{-1} . Смещение полосы $\nu(\text{N}-\text{C}=\text{O})$ на 1600 см^{-1} говорит о том, что данный амид вторичный.

Замещение в бензойной кислоте характеризуется полосами поглощения 2900 и 2950 см^{-1} . Наличие пара-замещения бензольного кольца бензойной кислоты подтверждается полосами поглощения при 700 , 650 и 500 см^{-1} , а также деформационными колебаниями при 1300 и 1250 см^{-1} .

Структура бензольного кольца определяется полосами поглощения 1550 , 1420 и 1380 см^{-1} , которые характерны для $\nu(\text{C}=\text{C})$ ароматического кольца; полосой 3030 см^{-1} , характерной для $\nu(\text{C}-\text{H})$ бензольного кольца и обертонами $\delta(\text{C}=\text{C}-\text{H})$ при 800 см^{-1} .

На ИК-спектре *prg*-Si наблюдается характерная полоса деформационного колебания SiH_x -групп в области ($600\text{-}700\text{ см}^{-1}$), а также полоса поглощения монокристаллов кремния (610 см^{-1}) [235].

При этом, после механического смешения *prg*-Si и лиофилизированного 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия интенсивность некоторых полос поглощения последнего существенно снижается.

На спектре инкорпорированного 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия характерные для него полосы поглощения практически полностью отсутствуют, что, вероятно, свидетельствует о том, что вещество находится в порах *prg*-Si, а не на его поверхности.

Для подтверждения полученных данных была проведена рамановская спектроскопия тех же образцов (рис. 8.8).

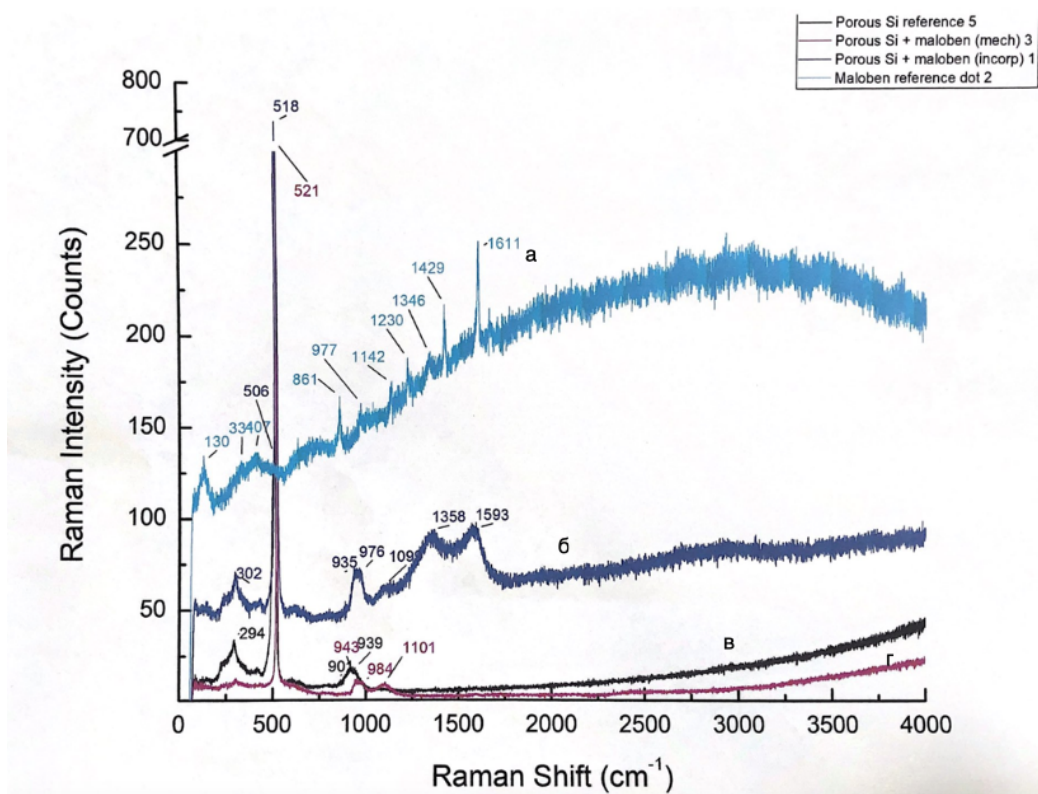


Рисунок 8.8 – Спектры комбинационного рассеяния образцов: лиофилизированного 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия (а); инкорпорированного 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в por-Si (б); наночастиц por-Si (в); механической смеси por-Si и 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия (г).

На спектрах образцов, содержащих por-Si наблюдается характерная полоса поглощения в области 500-550 cm^{-1} .

На спектре лиофилизированного 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия наблюдается несколько характерных полос поглощения аналогичных обычной субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия (п.3.6). При этом, на спектре механической смеси ЛС и наночастиц данные полосы отсутствуют, сохраняются лишь полосы поглощения, характерные для por-Si. Однако на спектре инкорпорированного ЛС сохраняются некоторые полосы поглощения, но при этом изменяется интенсивность и частота поглощения.

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)дibenзоата натрия, тогда как в случае механической смеси влияние частиц полностью нивелирует рассеяние света молекулой ЛС.

Данное взаимодействие может происходить как на поверхности por-Si , так и внутри пор. Для более точного определения механизма этого взаимодействия необходимы дополнительные исследования.

Определение количества инкорпорированного 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия в por-Si проводили по сорбции вещества из насыщенного раствора и по материальному балансу.

8.2.1. Определение количества инкорпорированного

4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия по сорбции из насыщенного раствора

Для проведения испытания готовили насыщенный раствор лиофилизированного 4,4'-(пропандиамидо) добензоат натрия, для этого около 0,2 г вещества (точная навеска) растворяли в 2 мл воды очищенной. Для полного растворения вещества обрабатывали раствор ультразвуком при нагревании до $(55-60)^{\circ}\text{C}$.

Полученный раствор делили на 2 равные части (по 1 мл) в две пробирки. Из каждой пробирки отбирали аликвоту 10 мкл для проведения измерения «в точке 0». Аликвоты помещали в мерные колбы вместимостью 100 мл и доводили растворы до метки водой очищенной. Концентрация 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия в растворе 0,01 мг/мл.

Снимали УФ-спектры полученных растворов на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия), спектры обрабатывали при помощи программного обеспечения SFScan. Измеряли оптическую плотность растворов в максимуме поглощения при длине волны (268 ± 2) нм в кюветах кварцевого стекла толщиной 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. Проводили по 3 измерения для каждого раствора. Результаты измерения представлены в таблице 8.1.

После проведения измерения в первую пробирку (раствор 1) помещали 10,7 мг частиц por-Si , вторую часть раствора (раствор 2) использовали для проведения контрольного опыта.

Обе пробирки герметично укупоривали и помещали на ультразвуковую баню. Обрабатывали ультразвуком в течение 1 часа при температуре 60°C . По истечении установленного времени растворы центрифугировали со скоростью 12000 об/мин в течение 10 минут. Из надосадочной жидкости отбирали аликвоту 10 мкл, помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора до метки водой очищенной. Отобранный объем не восполняли. Измеряли оптическую плотность раствора, как описано выше.

Проводили аналогичную пробоподготовку для измерения оптической плотности растворов через 2, 3 и 4 часа. Результаты измерения оптической плотности растворов представлены в таблице 8.2.

Приготовление раствора стандартного образца.

Около 0,01 г (точная навеска) стандартного образца 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия с содержанием основного вещества не менее 99,0 % помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в воде очищенной, обрабатывали в ультразвуковой бане в течение 10 мин, затем доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора до метки тем же растворителем. Раствор использовали свежеприготовленным.

Измеряли оптическую плотность полученного раствора в кюветах кварцевого стекла толщиной 10 мм при длине волны максимума (268 ± 2) нм, в качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. Результаты измерения представлены в таблице 8.3.

Таблица 8.1 – Результаты измерения оптической плотности исходных растворов

| Номер раствора | Длина волны максимума, нм | Оптическая плотность | Среднее значение оптической плотности | RSD, % (P =99,5%, n = 3) |
|----------------|---------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 1 | 266 | 0,9114 | 0,9117 ± 0,0007 | 0,0003 |
| | 266 | 0,9120 | | |
| | 266 | 0,9118 | | |
| 2 | 266 | 0,9338 | 0,9326 ± 0,0032 | 0,0015 |
| | 266 | 0,9312 | | |
| | 266 | 0,9327 | | |

Таблица 8.2 – Результаты измерения оптической плотности растворов через 2, 3 и 4 часа

| Временной интервал, час | Номер раствора | Длина волны максимума, нм | Оптическая плотность | Среднее значение оптической плотности | RSD, % (P =99,5%, n = 3) |
|-------------------------|----------------|---------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 1 | 1 | 266 | 0,8997 | 0,8995 ± 0,0005 | 0,0002 |
| | | 266 | 0,8992 | | |
| | | 266 | 0,8995 | | |
| | 2 | 266 | 0,9210 | 0,9210 ± 0,0000 | 0,0000 |
| | | 266 | 0,9210 | | |
| | | 266 | 0,9210 | | |
| 2 | 1 | 266 | 0,8887 | 0,8882 ± 0,0011 | 0,0005 |
| | | 266 | 0,8879 | | |
| | | 266 | 0,8880 | | |
| | 2 | 266 | 0,9309 | 0,9311 ± 0,0005 | 0,0002 |
| | | 266 | 0,9313 | | |
| | | 266 | 0,9311 | | |
| 3 | 1 | 266 | 0,8632 | 0,8632 ± 0,0069 | 0,0000 |
| | | 266 | 0,8632 | | |
| | | 266 | 0,8632 | | |
| | 2 | 266 | 0,9316 | 0,9315 ± 0,0015 | 0,0007 |
| | | 266 | 0,9308 | | |
| | | 266 | 0,9320 | | |
| 4 | 1 | 266 | 0,8688 | 0,8685 ± 0,0008 | 0,0004 |
| | | 266 | 0,8681 | | |
| | | 266 | 0,8685 | | |
| | 2 | 266 | 0,9301 | 0,9300 ± 0,0003 | 0,0001 |
| | | 266 | 0,9299 | | |
| | | 266 | 0,9299 | | |

Таблица 8.3 – Результаты измерения оптической плотности раствора стандартного образца.

| Масса навески, г | Длина волны максимума, нм | Оптическая плотность | Среднее значение оптической плотности | RSD, % (P =99,5%, n = 3) |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 0,0101 | 266 | 0,9361 | 0,9366 ± 0,0014 | 0,0006 |
| | 266 | 0,9372 | | |
| | 266 | 0,9366 | | |

Далее проводили расчет количества инкорпорированного вещества в por-Si по формуле 8.1. Далее определяли количество инкорпорированного вещества относительно контрольного опыта.

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot (V - \sum V_{al}) \cdot 10 \cdot 1000}{A_0}, \quad (8.1)$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

a_0 – навеска вещества в растворе стандартного образца, г;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца;

P – содержание основного вещества в стандартном образце, доли;

V – объем исходного раствора, мл;

$\sum V_{al}$ - сумма аликвот, отобранных на предыдущих этапах, мл

Результаты расчетов представлены в таблице 8.4.

Таблица 8.4 – Результаты определения количества вещества в испытуемых растворах

| Временной интервал, час | Номер раствора | Количество вещества, мг |
|-------------------------|----------------|-------------------------|
| 0 | 1 | 96,368 |
| | 2 | 98,577 |
| 1 | 1 | 94,128 |
| | 2 | 96,378 |
| 2 | 1 | 92,006 |
| | 2 | 96,450 |
| 3 | 1 | 88,504 |
| | 2 | 95,507 |
| 4 | 1 | 88,130 |
| | 2 | 94,370 |

Анализ полученных данных показал, что в растворе, содержащем наночастицы por-Si изменение содержание вещества в растворе составляет около 8 мг. В растворе, не содержащем por-Si, также наблюдается изменение количества вещества вследствие отбора проб. Однако данное изменение составляет 4 мг.

Таким образом, по результатам данного количественного определения можно достоверно сказать о наличии инкорпорирующей способности por-Si в отношении 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия. Тем не менее, методика нуждается в доработке с применением больших количеств наночастиц, а также необходимо проведение повторных испытаний для подтверждения сходимости результатов.

8.2.2. Определение количества инкорпорированного

4,4' –(пропандиамидо)добензоата натрия по материальному балансу

Одним из возможных способов определения количества инкорпорированного вещества является определение по материальному балансу загруженных и полученных продуктов. Данный метод является наименее точным из представленных, так как не учитывает осаждение ЛС на поверхности наноносителя. Тем не менее, данный способ может быть применен в качестве дополнительного метода контроля при осуществлении методик количественного определения.

Для определения по материальному балансу использовали раствор, полученный в результате количественного определения по сорбции. В данном растворе содержалось известное количество por-Si – 10,7 мг.

После проведения испытания данный раствор центрифугировали в течение 10 мин при скорости вращения 12000 об/мин. Далее полностью удаляли надосадочную жидкость. Полученный осадок помещали в стеклянный бюкс, предварительно высушенный до постоянной массы и помещали в сушильный шкаф с принудительной конвекцией JeioTech (Корея) и сушили при температуре $(102,5 \pm 2,5)^{\circ}\text{C}$ до достижения постоянной массы. После измеряли количество сухого вещества. Количество инкорпорированного вещества определяли по разности масс сухого вещества и загруженного por-Si (таблица 8.5).

Таблица 8.5 – Материальный баланс процесса инкорпорирования

| Загружено | Количество, мг | Получено | Количество, мг |
|---------------------------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
| por-Si | 10,7 | Сухой остаток, в нем: | 12,3 |
| 4,4'-(пропандиамидо)-дибензоат натрия | 96,368 | por-Si | 10,7 |
| | | 4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия | 1,6 |
| | | Потери | 94,768 |
| Итого | 107,068 | | 107,068 |

Согласно материальному балансу, было инкорпорировано меньше вещества, чем показал результат определения по сорбции. Вероятно, это связано с погрешностью расчетов и отбором проб. При этом, материальный баланс не учитывает количество вещества, оставшееся на поверхности частиц при сушке. Таким образом, при установленных ранее условиях инкорпорирования в поры частиц проникает около 10-15% 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия.

Для более полной загрузки действующего вещества необходимо интенсифицировать процесс инкорпорирования, например, при помощи более мощного ультразвука или более высокой температуры нагревания.

8.3. Изучение кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия из наночастиц por-Si

Кинетику высвобождения определяли методом УФ-спеткрофотометрии на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия).

Сухие наночастицы с иммобилизованным 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоатом натрия, полученные в предыдущем опыте, количественно переносили водой очищенной в мерную колбу объемом 100 мл, а затем доводили объем раствора до метки тем же растворителем. Концентрация 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в полученной суспензии составляла около 0,01 мг/мл.

Из полученной суспензии отбирали аликвоту 2,5 мл в пробирку Эппендорф и устанавливали на центрифугу, отобранный из колбы объем чистым растворителем не восполняли. Центрифугировали в течение 5 мин при скорости вращения ротора 15000 об/мин. Надосадочную жидкость отбирали дозатором и помещали в кювету кварцевого стекла толщиной 10 см. Снимали оптическую плотность «в точке 0» при длине волны максимума (268 ± 2) нм, в качестве раствора сравнения использовали воду очищенную.

Одновременно определяли оптическую плотность раствора стандартного образца 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в тех же условиях. Раствор стандартного образца готовили по методике, описанной в п.8.2.1. Результаты измерения представлены в таблице 8.6.

Проводили аналогичные измерения через 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240 мин. Оптическую плотность измеряли в трех повторностях для каждого из растворов. Количество высвободившегося вещества определяли по формуле 8.2:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot (V - \sum V_{al}) \cdot N \cdot 100}{A_0 \cdot L}, \quad (6.1)$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца;

a_0 – навеска вещества в растворе стандартного образца, г;

N – коэффициент, учитывающий разведение;

V – объем среды растворения, мл;

$\sum V_{al}$ – сумма аликвот, отобранных на предыдущих этапах, мл

P – содержание основного вещества в стандартном образце, доли;

L – количество инкорпорированного вещества, г.

Результаты определения представлены в таблице 8.7, а также на рисунке 8.9.

Таблица 8.6 – Результаты измерения оптической плотности исходных растворов

| Масса навески, г | Длина волны максимума, нм | Оптическая плотность | Среднее значение оптической плотности | RSD, % (P = 99,5%, n = 3) |
|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| 0,0098 | 267 | 0,9210 | 0,9202 ± 0,0027 | 0,0012 |
| | 266 | 0,9190 | | |
| | 266 | 0,9207 | | |

Таблица 8.7 – Количество 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, высвободившегося из por-Si

| Время отбора, мин | Оптическая плотность | Среднее значение оптической плотности / RSD, % (P =99,5%, n = 3) | Количество вещества, % / RSD, % (P =99,5%, n = 3) |
|-------------------|----------------------|--|---|
| 0 | 0,8010 | 0,8023 ± 0,0030 / 0,0014 | 51,80 ± 0,19 / 0,09 |
| | 0,8034 | | |
| | 0,8025 | | |
| 15 | 1,0211 | 1,0208 ± 0,0009 / 0,0004 | 64,26 ± 0,06 / 0,03 |
| | 1,0210 | | |
| | 1,0204 | | |
| 30 | 1,1203 | 1,1207 ± 0,0009 / 0,0004 | 68,74 ± 0,05 / 0,02 |
| | 1,1208 | | |
| | 1,1210 | | |
| 45 | 0,9412 | 0,9412 ± 0,0001 / 0,0000 | 56,21 ± 0,01 / 0,00 |
| | 0,9413 | | |
| | 0,9412 | | |
| 60 | 0,8554 | 0,8553 ± 0,0007 / 0,0003 | 49,70 ± 0,04 / 0,02 |
| | 0,8555 | | |
| | 0,8550 | | |
| 120 | 0,8764 | 0,8767 ± 0,0009 / 0,0004 | 49,51 ± 0,05 / 0,02 |
| | 0,8771 | | |
| | 0,8766 | | |
| 180 | 0,9324 | 0,9323 ± 0,0009 / 0,0004 | 51,16 ± 0,05 / 0,02 |
| | 0,9319 | | |
| | 0,9326 | | |
| 240 | 0,9401 | 0,9410 ± 0,0020 / 0,0009 | 50,13 ± 0,11 / 0,05 |
| | 0,9414 | | |
| | 0,9416 | | |

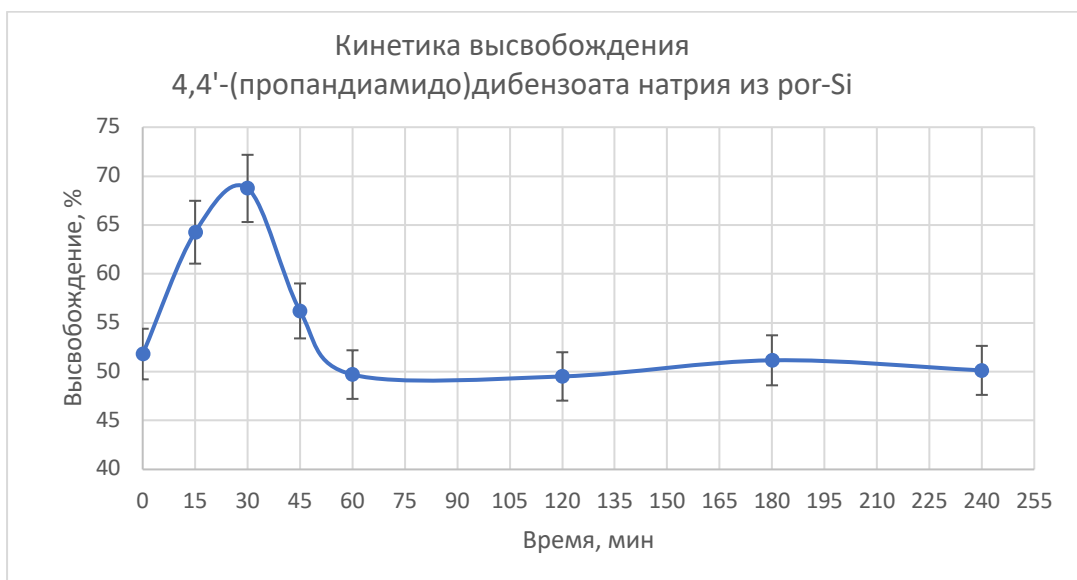


Рисунок 8.9 – Кривая кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из наночастиц por-Si

Анализ полученных результатов показал, что на поверхности частиц por-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 por-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 ПО ГЛАВЕ 8

1. Было установлено, что УФ-спектрофотометрия является пригодной для количественного определения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, инкорпорированного в por-Si, т.к. субстанция обладает специфическим поглощением при длине волны максимума (268 ± 2) нм, при этой же длине волны не наблюдается специфического поглощения УФ излучения дисперсией частиц por-Si в воде.
2. Установлено, 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)дibenзоата натрия, тогда как в случае механической смеси влияние частиц полностью нивелирует рассеяние света молекулой ЛС.
3. Установлено, что частицы por-Si действительно обладают инкорпорирующей способностью в отношении исследуемого вещества. При этом инкорпорируется около 40% ДВ от массы загруженных частиц. Однако при определении по материальному балансу анализ данных показал, что инкорпорируется только 10-15% вещества. Таким образом, методика количественного определения нуждается в доработке.
4. Установлено, что иммобилизация 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в наноноситель por-Si позволяет пролонгировать высвобождение, однако значительное количество вещества растворяется с поверхности наночастиц. Для достижения более длительного времени действия вещества необходимо увеличить размер пор частиц и интенсифицировать процесс инкорпорирования, например, нагреванием и/или применением ультразвукового воздействия на систему.

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 корзина» (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 СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|-------|--------------------------------------|
| АТФ | Аденозинтрифосфат |
| АФИ | Активный фармацевтические ингредиент |
| АФС | Активная фармацевтическая субстанция |
| ВВ | Вспомогательное вещество |
| ГПМЦ | Гидроксипропилметилцеллюлоза |
| ГПЦ | Гидроксипропилцеллюлоза |
| ГФ | Государственная Фармакопея |
| ГЭБ | Гематоэнцефалический барьер |
| ГЭЦ | Гидроксиэтилцеллюлоза |
| ДВ | Действующее вещество |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ЛВ | Лекарственное вещество |
| ЛП | Лекарственный препарат |
| ЛПНП | Липопротеиды низкой плотности |
| ЛС | Лекарственное средство |
| ЛФ | Лекарственная форма |
| МК | Малоновая кислота |
| МКЦ | Микрокристаллическая целлюлоза |
| МС | Метаболический синдром |
| НАДФ | Никотинамидадениндинуклеотидфосфат |
| НАЖБП | Неалкогольная жировая болезнь печени |
| НАСГ | Неалкогольный стеатогепатит |
| ПАВ | Поверхностно-активное вещество |
| ПВП | Поливинилпирролидон |
| ПВС | Поливиниловый спирт |
| ПНС | Периферическая нервная система |
| ПОС | Псевдооживленный слой |
| РСО | Раствор стандартного образца |
| РФ | Российская Федерация |
| РЭМ | Растровая электронная микроскопия |
| СД1 | Сахарный диабет 1 типа |
| СД2 | Сахарный диабет 2 типа |
| СДГ | Сукцинатдегидрогеназа |

| | |
|-------|---|
| СПХФУ | Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТГ | Триглицериды |
| ТЛН | Твердые липидные наночастицы |
| ТТС | Трансдермальные терапевтические системы |
| ТЭЦ | Триэтилцитрат |
| УДХК | Урсодезоксихолевая кислота |
| УЗИ | Ультразвуковое исследование |
| ФС | Фармацевтическая субстанция |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЭЦ | Этилцеллюлоза |
| SeDeM | Sediment Delivery Model |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jain, K.K. Drug delivery systems. 3^d edition / K.K. Jain – Springer: Methods in molecular biology 2059, 2021. – 320 p.
2. Sealy, P.L. Drug delivery systems / P.L. Sealy // European international journal of science and technology. – 2015 – № 4(2). – P.60-68.
3. Misra, A. Novel drug delivery technologies / A.Misra, A.Shahiwala – Springer, 2019. – 431 p.
4. Bhowmik, D. Immediate release drug delivery system – a novel drug delivery system / D. Bhowmik, A. Singh, D. Gautam, K.P. Samapth Kumar // Journal of pharmaceutical and biological sciences. – 2016. – № 4(6). – P.197-202.
5. Maher, S. Application of permeation enhanced in oral delivery of macromolecules: an update // S. Maher, D.J. Brayden, L. Casettary, L. Illum // Pharmaceutics. – 2019. – № 11(41). – P.1-23.
6. Brayden, D.J. Stomaching drug delivery / D.J. Brayden, A.W. Baird // The new England journal of medicine. – 2019. – № 380. – P.1671-1673.
7. Amidon, G.L. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability / G.L. Amidon, H. Lennerns, V.P. Shah // Journal of Pharmaceutical Research. – 1995. – № 12. – P.413-420.
8. Hodayun, B. Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals / B. Hodayun, X. Lin, H.J. Choi // Pharmaceutics. – 2019. – № 11(129). – P.1-29.
9. Singh, S. Preformulation studies of captopril for novel oral delivery system / S. Singh, N. Mandoria, A. Shaikh // International journal of advances in pharmaceutical research. – 2013. – № 3(9). – P.1096-1099.
10. Osmani, R.A. In-situ forming parenteral drug delivery: a new-fangled loom in therapeutics / R.A. Osmani, R.R. Bhosale, P.P. Ghodake et al // American journal of pharmacy and health research. – 2014. – № 2(1). – P.20-47.
11. Thakkar, V. Enhancement of solubility of artemisinin and curcumin by co-solvency approach for application in parenteral drug delivery system / V. Thakkar, R. Dhankecha, M. Gohel, G. Tejal et al // International journal of drug delivery. – 2016. – № 8(3). – P.77-88.
12. Ammar, H.O. Polymer-free injectable in-situ forming nanovesicles as a new platform for controlled parenteral drug delivery systems / H.O. Ammar, M. Ibrahim, A. Mahmoud, N.E. Hoffy et al // Journal of pharmaceutical innovation. – 2020. – P:1-8.
13. Jacob, S. Lipid based parenteral drug delivery system / S. Jacob // International journal of pharmaceutical sciences and research. – 2012. – № 3(9). – P.2880-2887.

14. Rawa, S. Hydrocortisone micro emulsions for parenteral drug delivery / S. Rawa // American journal of pharmacy and health research. – 2013. – № 1(4). – P.47-53.
15. Hussain, S. Implantable drug delivery system: an overview / S. Hussain, D. Solanki, R. Yadav, Y. Khan // International journal of pharmacy and pharmaceutical research. – 2021 – № 20(4). – P.116-132.
16. Moeller, E.H. Alternative routes of administration for systemic delivery of protein pharmaceuticals / E.H. Moller, L. Jorgensen // Drug discovery today technologies. – 2008. – № 5. – P.89–94.
17. Kale, T.R. Needle free injection technology—An overview / T.R. Kale // Inovations in pharmacy. – 2014. – № 5. – P.1–8.
18. Nerantzaki, M. Design of a multifunctional nanoengineered PLLA surface by maximizing the synergies between biochemical and surface design bactericidal effects / M. Nerantzaki, N. Kehagias, A.Francone // ACS Omega. – 2018. – № 3. – P.1509–1521.
19. Chen, Y. Novel chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery / Y. Chen, P. Quan, X. Liu // Asian journal of pharmaceutical science. – 2014. – № 9. – P.51–64.
20. Alkilani, A.Z. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum / A.Z. Alkilani, M.T.C. McCrudden, R.F. Donnelly // Pharmaceutics. – 2015. – № 7. – P.438-470.
21. Abhang, P. Transmucosal drug delivery – an overview / P. Abhang, M. Momin, M. Inamdar, S. Kar // Drug delivery letters. – 2014. – № 4. – P.26-37.
22. Smart, J.D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion / J.D. Smart // Advanced drug delivery reviews. – 2005. - № 57(11). – P.1556-1568.
23. Li, W. Effects of forsythia suspensa volatile oil loaded nanomicellar on transdermal and transmucosal drug delivery of phillyrin in vitro / W. Li, N. Zhao, Z. Liang, J. Li // Journal of Chinese medicinal materials. – 2016. – № 39(1). – P.134-137.
24. Gonzales, A. Polyarginine nanocapsules: a versatile nanocarrier with potential in transmucosal drug delivery / A. Gonzales, D. Torres, M.J. Alonso // International journal of pharmaceutics. – 2017. – № 529(1). – P.1-39.
25. Mohammed Ways, T. Silica nanoparticles in transmucosal drug delivery / T. Mohammed Ways, K.W. Ng, W.M. Lau, V.V. Khutoryanski // Pharmaceutics. – 2020. – № 12(8). – P.1-25.
26. Tangri, P. Oral mucoadhesive drug delivery systems: a review / P. Tangri, N.V. Madhav // International journal of biopharmaceutics. – 2011. – № 2(1). – P.36-46.
27. Simeonova, S. Magnetic nanoparticles for targeted drug delivery / S. Simeonova, N. Zariiev, B. Pilicheva // Journal of physics and technology. – 2019. – № 3(2). – P:38-43.

28. Yetisgin, A.A. Therapeutic nanoparticles and their targeted delivery applications / A.A. Yetisgin, S. Cetiner, M. Zuvun, A. Kosar et al // *Molecules*. – 2020. – № 25. – P.1-31.
29. Khan, M.G. Development of targeted delivery systems / M.G. Khan, H.S. Chandel, S.P. Panday, A. Dangi et al // *International journal of research metedology*. – 2019 – № 1(2) – P.30-34.
30. Yun, Y.H. Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation / Y.H. Yun, B.K. Lee, K. Park // *Journal of Controlled Release*. – 2015.- V. 219.- P.2-7.
31. Направленный транспорт лекарственных средств: от идеи до внедрения: учебно-методическое пособие / И.И. Кулакова [и др.]; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: ОТС и ОП, 2018. –104 с.
32. Ghosh, S. A smart viral vector for targeted delivery of hydrophobic drugs / S. Ghosh, M. Banerjee // *Scientific reports*. – 2021. – V.11. – P.1-11.
33. Dhara, M. Smart polymeric nanostructures for targeted delivery of therapeutics / M. Dhara // *Journal of macromolecular science*. – 2020. – V.58(4). – P.1-16.
34. Cheng, B. Redox-sensitive nanocomplex for targeted delivery of melittin / B. Cheng, P. Xu // *Toxins*. – 2020. – V.12. – P.1-13.
35. Rodrigues, F. Role of targeted drug delivery in cancer therapeutic / F. Rodrigues, N.G. Devi, G. Thakur // *Advances and challenges in pharmaceutical technology (book)*. – 2021. – P 327-354.
36. Kanda, T. Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune mediated neuropathies / T. Kanda // *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. – 2013. – V.84. – P.208–212.
37. Chillistone, S. Factors affecting drug absorption and distribution / S. Chillistone, J.G. Hardman // *Anaesthesia & intensive care medicine*. – 2008. – № 9 (4). – P.167-171.
38. Cocucci, E. Role of passive diffusion, transporters and membrane trafficking-mediated processes in cellular drug transport / E. Cocucci, J.Y. Kim, Y. Bai, N. Pabla // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2016 – № 101(1). – P.121-129.
39. Active transport: pumps and exchanges. *Quantitative human physiology (second edition)*. – 2017. – P.170-181.
40. Manallack, D.T. The pKa distribution of drugs: application to drug discovery / D.T. Manallack // *Perspectives in medicinal chemistry*. – 2008. – V.1. – P.25-38.
41. Кумисбек, Г. К. Современные виды модифицированных (продолгованных) твердых лекарственных форм с содержанием активного вещества кетопрофена / Г.К. Кумисбек // *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. – 2018. – №. 2. –С.254-257.
42. Rezaie, H. R. The History of Drug Delivery Systems / H. Rezaie // *A Review of Biomaterials and Their Applications in Drug Delivery*. – 2018. – С. 1-8.

43. Qiu, Y. Understanding design and development of modified release solid oral dosage forms / Y. Qiu, D. Zhou // *Journal of validation technology*. – 2011. – V.17(2). – P. 23.
44. Dutta, S. Modified release dosage form and drug delivery / S. Dutta, M. Sengupta // *Journal of pharmaceutical research*. – 2009. – V.2. – №. 11. – P. 1728-1749.
45. Хишова, О.М. Современные подходы в создании лекарственных средств с модифицированным высвобождением / О.М. Хишова, Е.О. Рафалович // *Рецепт*. – 2018. – №21(3). – С. 338-350.
46. Nokhodchi, A. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems / A. Nokhodchi // *BioImpacts: BI*. – 2012. – V. 2. – №. 4. – P. 175.
47. Patel P. M., Yadav J. Osmotic controlled drug delivery system: a review // *Pharma Science Monitor*. – 2018. – Т. 9. – №. 1.
48. Pareek, S. P. Review on sustained release technology / S.P. Pareek // *International Journal of Pharmaceutical and Biological Science Archive*. – 2019. – V. 7. – №. 6.
49. Qiu, Y., Rational design of oral modified-release drug delivery systems / Y. Qiu, P. I. Lee // *Developing Solid Oral Dosage Forms*. – 2017. – P. 519-554
50. Mandal, K. A comprehensive review on: sustained release matrix type drug delivery systems / K. Mandal, V. Sethi, S. Pahwa // *Asian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. – 2018 – V. 7. - №. 3. – P. 35–48.
51. Ajay, V., Formulation and evaluation of propranolol extended release tablet / V. Ajay, M. Tirupa // *An international journal of advances in pharmaceutical sciences*. – 2011. – V.2(1). – P.58-61.
52. Bhowmik, D. Extended-release drug delivery – an effective way of novel drug delivery system / D. Bhowmik, B. Rishab, K.P. Sampath Kimar // *Research journal of pharmaceutical dosage forms and technology*. – 2018. – V.10 (4). – P.233-244.
53. Jethara, S.I. Sustained release drug delivery systems: a patent overview / S.I. Jethara, M.R. Patel, A.D. Patel // *Aperito Journal of drug designing and pharmacology*. – 2014. – V.1(1). – P.1-14.
54. Sinha V.R. Coating polymers for colon specific drug delivery: A comparative in vitro evaluation / V.R. Sinha, R. Kumra // *Acta Pharma*. – 2003. – 53. – P.41-47.
55. Mehre G.D. Formulation and In-Vivo evaluation of enteric coated tablet incorporating rabeprazole / G.D. Mehre, R.S. Cheke, V.N. Shrikhande // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. – 2011. – no 10. – P.50-57.
56. Maddiboyina B. Preparation and evaluation of esomeprazole enteric coated tablets / B. Maddiboyina, V. Kokkilagadda, R.K. Nakkala // *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research*. – 2020. – 18(1). – P.16-30.

57. Maderuelo, C. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices / C. Maderuelo, A. Zarzuelo, J.M. Lanao // *Journal of controlled release*. – 2011. – V. 154. – №. 1. – P. 2-19.
58. Kamaly, N. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release / N. Kamaly // *Chemical reviews*. – 2016. – V. 116. – №. 4. – P. 2602-2663.
59. Lee, H. Coupled Non-Fickian Diffusion and Large Deformation of Hydrogels / H. Lee // *Mechanics of Time-Dependent Materials and Processes in Conventional and Multifunctional Materials*. – 2011. – V. 3. – P. 25–28.
60. Филиппова, Н. И. Применение математического моделирования при оценке высвобождения лекарственных веществ *in vitro* / Н.И. Филиппова, А.А. Теслев // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2017. – №. 4. – С. 218-226.
61. Crank, J. *The mathematics of diffusion* / J. Crank – N.Y.: Oxford University Press, 1975. – 414 p.
62. Lee, H. Coupled Non-Fickian Diffusion and Large Deformation of Hydrogels / H. Lee // *Mechanics of Time-Dependent Materials and Processes in Conventional and Multifunctional Materials*. – 2011. – V. 3. – P. 25–28.
63. Vlaia, L. Formulation, preparation and evaluation of HPMC-based hydroethanolic gels containing propranolol hydrochloride 3% and terpenes / L. Vlaia // *Farmacia*. – 2015. – V. 8. – №.1, – P. 5-15.
64. Paarakh, M. P. Release kinetics—concepts and applications / M.P. Paarakh // *International Journal of Pharmacy Research and Technology*. – 2018. – V. 10. – №.1. – P. 1-9.
65. Peppas, N. A., Mathematical models in drug delivery: How modeling has shaped the way we design new drug delivery systems / N.A. Peppas, B. Narasimhan // *Journal of Controlled Release*. – 2014. – T. 190. – С. 75-81.
66. Киселев, Е.Г. Кинетика выхода препаратов фунгицидного и гербицидного действия из пролонгированных форм, полученных из разрушаемого поли-3- гидроксипропиридата / Е.Г. Киселев, С.В. Барановский // *Журнал сибирского федерального университета. Серия: Биология*. – 2016. – Т. 9. – № 2. – С.233–240.
67. Gierszewska-Drużyńska, M. Mechanism of water diffusion into noncrosslinked and ionically crosslinked chitosan membranes / M. Gierszewska-Drużyńska, J. Ostrowska-Czubenko. // *Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives*. – 2012. – V.17. – P.59–66.
68. Jafari, M. Mathematical kinetic modeling on isoniazid release from Dex-HEMA-PNIPAAm nanogels / M. Jafari, B. Kaffachi // *Nanomed Research Journal*. – 2016. – V. 1(2). – P.90–96.

69. Shaikh, H.K. Mathematical models for drug release characterisation: A review / H.K. Shaikh, R.V. Kshirsagar, S.G. Patil // *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – V. 4(4). – P.324–338.
70. Ayala, V. Effect of surface charge on the colloidal stability and in vitro uptake of carboxymethyl dextran-coated iron oxide nanoparticles / V. Ayala, A.P. Herrera, M. Latore Esteyes et al // *Journal of nanoparticle research*. – 2013. – V.15. – P.1874.
71. Demina, N.B. Current trends in the development of technologies for matrix formations with modified release (review) / N.B. Demina // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2016. – V.50. – P.475–480.
72. Salimi, A. Polymeric micelle as a new carrier in oral drug delivery systems / A. Salima, B.S. Makmalzadeh, G. Esfahani // *Asian journal of pharmaceutics*. – 2017. – V.11(4). – P.704-711.
73. Samanthula, K.S. Bioadhesive polymers, permeation enhancers and types of dosage forms for buccal drug delivery / K.S. Samathula, S.R. Satla, A.G. Bairi // *Journal of drug delivery and therapeutics*. – 2021. – V.11(1). – P.138-145.
74. Phad, A.B. Matrix tablet: as a sustained release drug delivery system / A.B. Phad, N.B. Mahale, S.R. Chaudhari et al // *World journal of pharmaceutical research*. – 2014. – V.3 (5). – P.1377-1390.
75. Jacob, J. Biopolymer based nanomaterials in drug delivery systems: A review / J. Jacob, J.T. Haponiuk, S. Thomas, S. Gopi // *Materials Today*. – 2018. – V.9. – P.43–55.
76. Sharma, K. Natural biodegradable polymers as matrices in transdermal drug delivery / K. Sharma // *International journal of drug development & research* – 2011. – V.3 (2). – P.85-103.
77. Алексеев, К.В. Вспомогательные вещества в технологии таблеток с модифицированным высвобождением / К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.А. Сизяков // *Фармация*. – 2009. – №6. – С.49-54.
78. Krushnakumar, J. G. Polymers in pharmaceutical drug delivery system: a review / J.G. Krushnakumar, V.D. Subhash, R.B. Kailash // *International journal of pharmaceutical sciences review and Research*. – 2012. – V.14(2). – P.57-66.
79. Padmaxi, B. Formulation and evaluation of time controlled drug delivery system of montelukast sodium / B. Padmaxi, K. Preeti, P. Kirtan // *International Journal of Pharmaceutical Innovations*. – 2012. – V.2 (3). – P.1–12.
80. Debotton, N. Pharmaceutical excipients in Solid Oral Dosage Forms / N. Debotton, A. Dahan // *Medicinal Research Reviews*. – 2016. – P.1–46.
81. Maity, T. A brief review on recent advantages of extended release technology employed to design the oral dosage form / T. Maity, B.C. Nandy, A.A. Mittal // *International Journal of Medicinal and Applied Sciences Research*. – 2014. – V.1 (1). – P.12–24.

82. Ajay, V. Formulation and evaluation of propranolol extended release tablet / V. Ajay, M. Tirupa // *An International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*. – 2011. – V.2 (1). – P.58–61.
83. Borujeni, S.H. Three-dimensional printed tablets using ethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose to achieve zero order sustained release profile / S.H. Borujeni, S.Z. Mirdemedian, J. Varshsaz // *Cellulose*. 2020; 27 (3): 1573–89.
84. Коцур, Ю.М. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением / Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк // *Формулы фармации* – 2020. – № 2(1). – С.36–43.
85. Petrovich, A. Application of mixture experiment design in the formulation and optimization of matrix tablets containing carbomer and hydroxy-propylmethylcellulose / A. Petrovich, N. Cvetcovic, S. Ibric // *Achieves of Pharmacal Research*. – 2009. – V.32. – P.1767–1774.
86. Mustafin, R.I. Comparative study of polycomplexes based on Carbopol® and oppositely charged polyelectrolytes as a new oral drug delivery system / R.I. Mustafin, I.I. Semina, V.R. Garipova // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2015. – V.49. – P.1–6.
87. Giunechedi, P. Evaluation of alginate compressed matrices as prolonged drug delivery systems / P. Giunechedi, E. Gavini, M.D.L. Moretti // *AAPS PharmSciTech*. – 2000. – V.1. – P.31–36.
88. Liwei, J. Effect of sodium alginate type on drug release from chitosan-sodium alginate-based in situ film-forming tablets / J. Liwei, Q. Huangyun, G. Xiangqin // *AAPS PharmSciTech*. – 2020. – P.21-55.
89. Coviello, T. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations / T. Coviello, P. Metricardi, C. Marianecchi // *Journal of controlled release*. – 2007. – V.119. – P.5–24.
90. Parhi, R. Drug delivery applications of chitin and chitosan: a review / R. Parhi // *Environmental Chemistry Letters*. – 2020. – V.1. – P.1–18.
91. Сливкин, Д. А. Хитозан для фармации и медицины/ Д. А. Сливкин, В. Л. Лапенко, О. А. Саонова // *Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация*. – 2011. – № 2. – С. 214–232.
92. Мустафин, Р. И. Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем, образованных хитозаном и эудрагитом L100/ Р. И. Мустафин // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2005. – № 12. – С. 44–46.
93. Balcerzak, J. Analysis of model drug release kinetics from complex matrices of polylactide-chitosan / J. Balcerzak, M. Mucha // *Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives*. – 2010. – V.15. – P.117–126.
94. Dash, S. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems/ S. Dash // *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*. – 2010. – V.67 (3). – P.217– 223.

95. Aslam, Z. Preparation of modified tramadol tablets and drug release evaluations using dependent and independent modelling approaches / Z. Aslam, K.P. Akhter, M. Ahmad // *Latin American Journal of Pharmacy*. – 2012. – V.31 (10). – P.1417–1420.
96. Nunes-Pereira, J. Poly(vinylidene fluoride) and copolymers as porous membranes for tissue engineering applications / J. Nunes-Pereira, S. Ribeiro, C. Ribeiro et al // *Polymer testing*. – 2015. – V. 44. – P.234–241.
97. Madusudhan, R.Y. Formulation and evaluation of enteric coated sustain release tablets of Lansoprazole in β -cyclodextrin complex to improve the photostability / R.Y. Madusudhan, Y. Sharvan Kumar, S. Archita // *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*. – 2015. – V.4(11). – P.11630–11638.
98. Prasanth, V.V. Colon specific drug delivery systems: a review on various pharmaceutical approaches / V.V. Prasanth, R. Jayaprakash, S.T. Mathew // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2012. – V.2(1). – P.163–169.
99. Мустафин, Р. И. Интерполимерные сочетания химически комплементарных типов сополимеров Eudragit® как новое направление в создании пероральных систем доставки лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор) / Р. И. Мустафин // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2011. – Т. 45. – № 5. – С. 28–39.
100. Thakral, S. Eudragit: a technology evaluation / S. Thakral, N.K. Thakral, D.K. Majumdar // *Expert Opin Drug Delivery*. – 2013. – V.10 (1). – P.131– 149.
101. Zelikin, A.N. Drug releasing polymer thin films: new era of surfacemediated drug delivery / A.N. Zelikin // *ACS nano*. – 2010. – V.4. – P. 2494–2509.
102. Nisini, R. The multirole of liposomes in therapy and prevention of infectious diseases / R. Nisini, N. Poero, S. Mariotti et al // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – P.1-20.
103. Sebaaly, C. Effect of composition, hydrogenation of phospholipids and lyophilization on the characteristics of eugenolloaded liposomes prepared by ethanol injection method / C. Sebaaly, H. Greige-Gerges, S. Stainmesse // *Food Bioscience* – 2016. – V.15. – P.1–10.
104. He, H. Adapting liposomes for oral drug delivery / H. He, Y. Lu, J. Qi et al // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2019. – V.9(1). – P.36-48.
105. Sercombe, L. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery / L. Secombe, T. Veerari, F. Moheimani et al // *Frontiers in Pharmacology*. – 2015. – P.1-18.
106. Bozzuto, G. Liposomes as nanomedical devices / G. Bozzuro, A. Molinari // *Int. J. Nanomedicine*. – 2015. – V.10(1). – P.975-999.
107. Vijayan, V. Formulation and characterization of solid lipid nanoparticles loaded Neem oil for topical treatment of acne / V. Vijayan, S. Aafreen, S. Sakthvel et al // *Elsevier Journal of Acute Disease*. – 2013. – P.282-286.

108. Jain, N.K. *Advances in controlled and novel drug delivery* / N.K. Jain // CBS Publishers & Distributors. – 2011. – P.408-423.
109. Peddinti, S. *Nanostructured lipid carriers as a drug carrier.* / S. Peddinti // *Journal of pharmaceutical nanotechnology and nanostructures.* – 2016. – V. 4. – P.68-74.
110. Dubey, A. *Nano structured lipid carriers: a novel topical drug delivery system* / A. Dubey, P. Prabhu, J.V. Kamath // *International journal of pharmaceutical technology and research.* – 2012. – V.4. – P.705-714.
111. Jayasree, J. *Role of various natural, synthetic and semi-synthetic polymers on drug release kinetics of losartan potassium oral controlled release tablets* / J. Jayasree, S. Sivaneswari, G. Hemelatha et al // *International journal of pharmaceutical investigations.* – 2014. – V.4. - P.183-188.
112. Yun, Y. *Nanoparticles for oral drug delivery: targeted nanoparticles with peptidic ligands for oral protein delivery* / Y. Yun, Y.W. Cho, K. Park // *Advanced drug delivery reviews.* – 2013. – V.65 (6). – P.822-832.
113. Singh, A. *Nanospheres: a novel approach for targeted drug delivery system* / A. Singh, G. Grag, P. Shama // *International journal of pharmaceutical sciences review and research.* – 2010. – V.5(3). – P.84-88.
114. Kothamasu, P. *Nanocapsules: the weapons for novel drug delivery systems* / P. Kothomasu, H. Kanumur, N. Ravur et al // *Bioimpacts.* – 2012. – V.2. – P.71-81.
115. Xu, W. *Polymeric micelles, a promising drug delivery system to enhance bioavailability of poorly water-soluble drugs* / W. Xu, P. Ling, T. Zhang // *Journal of drug delivery.* – 2013. – P.1-15.
116. Lua, Y. *Polymeric micelles and alternative nanosized delivery vehicles for poorly soluble drugs* / Y. Lua, K. Park // *International journal of pharmaceutics.* – 2013. – V.453 (1). – P.198-214.
117. Liu, Y. *Dendrimers in oral drug delivery application: current explorations, toxicity issues and strategies for improvement* / Y. Liu, K.J. Tee, G.N.C. Chiu // *Current pharmaceutical design.* – 2015. – V. 21(19). – P.2629-2642.
118. Федорова П.Ю. *природные циклические олигосахариды - циклодекстрины, в системах доставки лекарств*// П.Ю. Федорова, Р.К. Андерсон, Е.К. Алехин, Н.Г. Усанов / *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2011г. - №1. – С. 125-131.
119. Braga, S.S. *Cyclodextrins in antiviral therapeutics and vaccines* / S.S> Braga, J.S. Barbosa, N.E. Santos et al // *Pharmaceutics.* – 2021. – V.13(409). – P.1-24.
120. Cova, T.F.G.G. *Cyclodextrin polymers and cyclodextrin-containing polysaccharides for water remediation* / T.F.G.G. Cova, D. Murtinho, R. Aguro et al // *Polusaccharides.* – 2021. – V.2. – P.16-38.
121. Mendes, R.G. *Carbon nanostructures as multi-functional drug delivery platforms* / R.G. Mendes // *J. Mater. Chem. B.*- 2013.- V. 1, No 4.- P. 401-428.

122. Raza, K. C60-fullerenes as drug delivery carriers for anticancer agents; promises and hurdles / K. Raza, M. Kumar // *Pharmaceutical nanotechnology*. – 2017 – V.5(3). – P.169-179.
123. Zhao, L. A novel fullerene-based drug delivery system delivering doxorubicin for potential lung cancer therapy / L. Zhao, H. Li, L. Tan // *Journal of nanoscience and nanotechnology*. – 2017. – V.17 (8). – P.5147-5154.
124. Ravi Kiran, A.V.V.V. Carbon nanotubes in drug delivery: focus on anticancer therapies / A.V.V.V. Ravi Kiran, G. Kusuma Kumari, P.T. Krishnamurthy // *Journal of drug delivery science and technology*. – 2020. – V.59.
125. Shrestha S. Application of carbon nanotubes as drug delivery system for anticancer therapy. *Curriculum development journal*. 2020, 42, P.: 29-36.
126. Man, H. Nanodiamonds for drug delivery and diagnostics / H. Man, J. Sasine, E.K. Chow, D. Ho // *RSC nanoscience and nanotechnology*. – 2014. – V.31. – P.151-169.
127. Ansari, S. Role of nanodiamonds in drug delivery and stem cell therapy / S. Ansari, R. Satar, M.A. Jafri et al // *Iranian journal of biotechnology*. – 2016. – V.14(3). – P.70-81.
128. Lu, W. Gold nano-popcorn-based targeted diagnosis, nanotherapy treatment, and in situ monitoring of photothermal therapy response of prostate cancer cells using surface-enhanced raman spectroscopy / W. Lu, A.K. Singh, A. Skjan et al // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010. – V.132(51). – P.18103–18114.
129. Silva, D.A. Recent advances in the use of metallic nanoparticles with antitumoral action-review / D.A. Silva, B. Patricia, T.A. Machado Rachel // *Current Medicinal Chemistry*. – 2019. – V.26. – P.2108-46.
130. Lu, W. Gold nano-popcorn-based targeted diagnosis, nanotherapy treatment, and in situ monitoring of photothermal therapy response of prostate cancer cells using surface-enhanced raman spectroscopy / W. Lu, A.K. Singh, A. Senapati et al // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010. – V.132(51). – P.18103–18114.
131. He, X. Near-infrared fluorescent nanoprobe for cancer molecular imaging: status and challenges / X. He, J. Gao, S.S. Gambhir et al // *Trends in Molecular Medicine*. – 2010. – V.16(12). – P.574–583.
132. Zhang, J. Fluorescent metal nanoshell probe to detect single mirna in lung cancer cell / J. Zhang, Y. Fu, Y. Mei et al // *Analytical Chemistry*. – 2010. – V.82(11). – P.4464–4471.
133. Reid, C. Effect of Particle Diameter and Surface Composition on the Spontaneous Fusion of Monolayer-Protected Gold Nanoparticles with Lipid Bilayers / C. Reid, U. Prabhami, U. Atukorale // *Nano Letters*. – 2013.

134. Haes, A. J. A localized surface plasmon resonance biosensor: first steps toward an Alzheimer's disease / A.J. Haes, W.P. Hall, L. Chang et al // *Assay Nano Letters*. – 2004. – V.4. – P.1029-1034.
135. Haes, A. J. Detection of a biomarker for Alzheimer's disease from synthetic and clinical samples using a nanoscale optical biosensor / A.J. Haes, L. Chang, W.L. Klein et al // *Journal of American Chemical Society*. – 2005. – V.127. – P.2264-2271.
136. Baptista, P. Gold nanoparticles for the development of clinical diagnosis methods / P. Baptista, E. Pereira, P. Eaton et al // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2008. – V.391(3). – P.943-950.
137. Mamiya, H. Hyperthermic effects of dissipative structures of magnetic nanoparticles in large alternating magnetic fields / H. Mamiya, B. Jeyadevan // *Scientific Reports*. – 2011. – V. 1. – P.157.
138. Giannaccini, M. Magnetic nanoparticles: a strategy to target the choroidal layer in the posterior segment of the eye / M. Giannaccini, L. Pedicini, G. De Matienz et al // *Scientific Reports*. – 2017. – V.7. – P. 43092.
139. Mody Vicky, V. Basics of magnetic nanoparticles for their application in the field of magnetic fluid hyperthermia / V. Mody Vicky, A. Singh, B. Wesley // *European Journal of Nanomedicine*. – 2013. – P.11-21.
140. Li, L. Biodistribution, excretion and toxicity of mesoporous silica nanoparticles after oral administration depend on their shape / L. Li, T. Liu, C. Fu et al // *Nanomedicine*. – 2015. – V.11. – P.1915-1924.
141. Gupta, B. Functionalised porous silicon as a bio- sensor: emphasis on monitoring cells in vivo and in vitro / B. Gupta, Y. Zhu, B. Guan et al // *Analyst*. – 2013. – V. 138. – P. 3593–3615
142. Liu, D. Nanostructured Porous Silicon- Solid Lipid Nanocomposite: Towards Enhanced Cytocompatibility and Stability, Reduced Cellular Association, and Prolonged Drug Release / D. Liu, E. Makola, H. Zhang et al // *Advanced Functional Materials*. – 2013. – V. 23. – No 15. – P. 1893– 1902.
143. Santos, H. A. Nanostructured porous silicon in preclinical imaging: Moving from bench to bedside / H.A. Santos, L.M. Bombo, B. Herranz et al // *Journal of Materials Research*. – 2013. – V. 28. – No 2. – P. 152–164.
144. Barnes, T. J. Recent advances in porous silicon technology for drug delivery / T.J. Barnes, L.J. Karyn, C.A. Prestidge // *Therapeutic Delivery*. – 2013. – V.4. – No 7. – P. 811–823.
145. Liu, D. Co-delivery of a hydrophobic small molecule and a hydrophilic peptide by porous silicon nanoparticles / D. Liu, L.M. Bombo // *Journal of Controlled Release*. – 2013. – V. 170. – No 2. – P. 268–278.

146. Secret, E. Antibody-Functionalized Porous Silicon Nanoparticles for Vectorization of Hydrophobic Drugs / E. Secret, K. Smith, V. Dubljevic et al // *Advanced Healthcare Materials*. – 2013. – V. 2. – No 5. – P. 718–727.
147. Dhanekar, S. Porous silicon biosensor: Current status / S. Dhanekar, S. Jain, J. Islamia et al // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2013. – V. 41. – P. 54–64.
148. Foll, H. Formation and application of porous silicon / H. Foll, M. Christophersen, J. Carstensen et al // *Materials Science and Engineering*. – 2002. – R. 39. – P. 93–141.
149. Hummel, R. E. Novel Technique For Preparing Porous Silicon / R.E> Hummel, S. Chang // *Appl. Phys. Lett.* – 1992. – V. 61. – No 16. – P. 1965–1967.
150. Травкин, П.Г. Исследование закономерностей формирования структуры пористого кремния при многостадийных режимах электрохимического травления / П.Г. Травкин, Н.В. Воронцова, С.А. Высоцкий и др. // *Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ»*. – 2011. – № 4. – С. 3-9.
151. Bimbo, L. M. Inhibition of influenza A virus infection in vitro by saliphenylhalamide-loaded porous silicon nanoparticles / L.M. Bimbo, O.V. Denisova, E. Makila et al // *ACS Nano*. – 2013. – V. 7. – P. 6884–6892.
152. Suñé Negre, J.M. Application of the SeDeM diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation / J. M. Suñé Negre, P. Pérez Lozano, M. Miñarro, et al. // *Eur. J. Pharm. & Biopharm.* – 2008. – V.69. – P.1029 – 1039.
153. Suñé Negre, J.M. SeDeM diagram: a new expert system for the formulation of drugs in solid form / J. M. Suñé Negre, E. García-Montoya, P. Pérez-Lozano, et al // *Expert Systems for Human, Materials and Automation*. – 2011. – P.17 -34.
154. Suñé Negre, J. M. Optimization of parameters of the SeDeM Diagram Expert System: Hausner index (HI) and Relative Humidity (%HR) / J. M. Suñé Negre, P. Pérez Lozano, M. Roig, et al // *Eur. J. Pharm. & Biopharm.* – 2011. – V.79 (2). – P.464 – 472.
155. Aguilar-Díaz, J. E. The use of the SeDeM Diagram expert system to determine the suitability of diluents-desintegrant for direct compression and their use in information of ODT / J. E. Aguilar-Díaz, E. García-Montoya, P. Pérez-Lozano, et al // *Eur. J. Pharm. & Biopharm.* – 2009. – V.73. – P.414 – 423.
156. Bhaysar, P.H. A review on: SeDeM expert system in formulation development of pharmaceutical forms / P.H. Bhaysar, B. Bhatt, C. Oza et al / *J.Pharm.Sci.Bioscientific Res.* – 2015. – V.5(4). – P.363 – 369.
157. Государственная Фармакопея Российской Федерации: в 4-х т. – XIV издание. – М.: 2018.
158. *European Pharmacopoeia*. 10th edition. – Strasbourg: Council of Europe, 2020

159. Sauri, J. The use of the SeDeM diagram expert system for the formulation of Captopril SR matrix tablets by direct compression / J. Sauri, D. Millan, J.M. Suñé Negre et al // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2014. – V.461. – P.38-45.
160. Aguilar-Díaz, J.E. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms / J.E. Aguilar-Díaz, E. García-Montoya, P. Pérez-Lozano et al // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2013. – V.40. – P.222-236.
161. Tadwee, I. Formulation development of losartan potassium immediate release tablets and process optimization using SeDeM expert system / I. Tadwee, S. Shahi // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2018. – V.8(2). – P.33-43.
162. Шестакова, М.В. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / М.В. Шестакова, А.В. Железнякова, М.В. Исаков и др. // *Терапевтический архив*. – 2019. – №10. – С.4-13.
163. Глобальный доклад по диабету / Резюме.- Всемирная организация здравоохранения, 2016.- 8 с.
164. Глобальный доклад по диабету / Всемирная организация здравоохранения, 2018.- 86 с.
165. Younossi, Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence incidence, and outcomes / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif et al // *Hepatology*. – 2016. – V.64(1). – P. 73-84.
166. Sayiner, M. Nonalcoholic steatohepatitis is becoming a top indication for liver transplantation worldwide / M. Sayiner, Z.M. Younossi // *Liver Transplantation*. – 2019. – V.25(1). – P.10-11.
167. Усанова, А. А. Неалкогольная жировая болезнь печени / А.А. Усанова, Э.К. Новикова, Ф. Кузма // *Интеграция науки и практики в современных условиях*. – 2018. – С. 129-142.
168. Estes, C. Modelling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease / C. Estes, H. Razavi, R. Loomba et al // *Hepatology*. – 2018. – V.67(1). – P.123-133.
169. Турц, М. Атеросклероз – болезнь печени // *Эффективная фармакотерапия*.- 2015.- №2.- С.36-42.
170. Stefan, N. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies / N. Stefan, H. Haring, K. Cusi et al // *The lancet Diabetes & endocrinology*. – 2019. – Т. 7. – №. 4. – С. 313-324.

171. Павлов, Ч. С. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные концепции этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / Ч.С. Павлов // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2017. – Т. 12. – №. 2. – С. 230-234.
172. Ивашкин, В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Метод рекомендации / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. // М.: М-Вести, 2009. - 20 с.
173. Marchesini, G. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome /G.Marchesini, M.Brizi, G.Bianchi, et al. // *Diabetes*. – 2001. - Vol.50. – P.1844–1850.
174. Ивашкин, В.Т. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении/ Ивашкин В.Т., Маевская М.В. // *Рос. Журн. гастроэнтерол, гепатол, колопроктол.* - 2010. - Т. 20, № 1. - С. 4-13.
175. Brunt, E.M. Nonalcoholic steatohepatitis / Brunt E.M. // *Semin Liver Dis.* - 2004. - Vol. 24. - P. 3-20.
176. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей / Руководство для врачей. - 2-е изд. - М.: М-Вести.- 2005. - 205 с
177. Lee, Y.H. Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011) / Lee Y.H., Jung K.S., Kim S.U., et al. // *J Hepatol.* – 2015. – Vol.63. – P.486-493.
178. Dasarathy, S. Is the adiponectin-AMPK-mitochondrial axis involved in progression of nonalcoholic fatty liver disease? / Dasarathy S. // *Hepatology*.- 2014. – Vol.60. – P.22-25.
179. Комшилова К.А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении / Комшилова К.А., Трошина Е.А., Бутрова С.А. // *Ожирение и метаболизм*. – 2011. - №3. – С.3-10.
180. Adams, L. A. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo // *Postgraduate medical journal*. – 2006. – Т. 82. – №. 967. – P. 315-322
181. Arab, J. P. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / J.P. Arab, M. Arrese, M. Trauner // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. – 2018. – V. 13. – P. 321-350.
182. Ahmed, M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015 / M. Ahmed // *World journal of hepatology*. – 2015. – V. 7. – №. 11. – P.1450.
183. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* – 2016. – V.64. – P.1388–1402.

184. Singh, S. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: a review / S. Singh, N.A. Osna, K.K. Kharbanda // *World journal of gastroenterology*. – 2017. – V. 23. – №. 36. – P. 6549.
185. Андреев, Д. Н. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор Европейских рекомендаций 2016 года / Д.Н. Андреев // *Consilium medicum*. – 2017. – Т. 19. – №. 8. – С. 8-13.
186. Townsend, S. A. New treatments in non-alcoholic fatty liver disease / S.A. Townsend, P.N. Newsome // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2017. – V. 46. – №. 5. – P. 494-507.
187. LaBrecque, D. R. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / D.R. LaBrecque // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2014. – V.48. – №.6. – P.467-473.
188. Смирнова, О.М. Сахарный диабет и неалкогольная болезнь печени / Щ.М. Смирнова // *Медицинский совет*. – 2014. – №. 2. – С. 57-61.
189. Athyros, V. G. Non-alcoholic fatty liver disease treatment in patients with type 2 diabetes mellitus; new kids on the block / V.G. Athyros // *Current Vascular Pharmacology*. – 2020. – V.18. – №. 2. – P. 172-181.
190. Patel, S. S. Current and emerging therapies for non-alcoholic fatty liver disease / S.S. Patel, M.S. Siddiqui // *Drugs*. – 2019. – V. 79. – №. 1. – P. 75-84.
191. Dyson, J. K. Republished: non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment / J.K. Dyson, Q.M. Anstee, S. McPherson // *Postgraduate medical journal*. – 2015. – V. 91. – №. 1072. – P. 92-101.
192. Комшилова, К. А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении / К.А. Комшилова, Е.А. Трошина, С.А. Бутрова // *Ожирение и метаболизм*. – 2011. – №. 3.
193. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016. – Т. 26. – №. 2. – С. 24-42.
194. Маевская, М. В. Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / М.В. Маевская, М.А. Морозова // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016. – Т. 26. – №. 4. – С. 55-61.
195. Власов Б.Я. Экспериментальное обоснование возможности применения малоновой кислоты для коррекции психоэмоционального стресса / Б.Я. Власова, Л.Н.Карелина // *Бюллетень ВСНЦ РАМН*.- 2011. № 1 (77), Часть 1.- С. 216-218.
196. Percival M. Antioxidants / M.Percival // *Clinical Nutrition Insights*. – 1998. – Vol.10. – [http.: www. acudok.com / Antioxidants .PDF](http://www.acudok.com/Antioxidants.PDF).

197. Raha S. Метаболическое действие свободных радикалов / S.Raha, B.H.Robinson // Сердце и метаболизм. – 2005. - №14. – С.3-8.;
198. Власов Б.Я. Малоновая кислота как антиоксидант у цыплят-бройлеров при темновом стрессе / Б.Я. Власов, Л.Н. Карелина, О.П. Ильина // Вестн. РАСХН. – 2006. – № 5. – С. 91-92.
199. Карелина Л.Н. Витамин С-сберегающий эффект малоновой кислоты у цыплят-бройлеров при темновом стрессе /Л.Н. Карелина, О.П. Ильина, Б.Я. Власов // Ветеринария. –2008. – № 5. – С. 44-45.
200. Карелина Л.Н. Малонатподобный эффект фумаровой кислоты при темновом стрессе у цыплят-бройлеров / Л.Н. Карелина, Б.Я. Власов // Сибирский вестник с.-х. науки. – 2009. – № 11. – С. 100-102.
201. Карелина Л.Н. Влияние малоновой кислоты на нейтрализацию пероксида водорода при темновом стрессе у цыплят-бройлеров / Карелина Л.Н., Власов Б.Я., Ильина О.П // ВЕСТНИК ИРГСХА. – 2015. -№ 70. - С.62-66
202. Niwano, Y. Acceleration of liver regeneration by malotilate in partially hepatectomized rats / Y. Niwano //The Japanese Journal of Pharmacology. – 1986. – V. 40. – No. 3. – P. 411-415.
203. Tokada, A. Effects of malotilate on ethanol inhibited hepatocyte regeneration in rats / A. Tokada, J. Nei, H. Tamico et al // J. Hepatol. – 1987. – V.5(3). – P.336-343.
204. Takase, S. Effects of malotilate treatment on alcoholic liver disease / S. Takase // Alcohol. – 1989. – V. 6. – No. 3. – P. 219-222.
205. Рыжова, А.Ф. Парааминобензойная кислота и ее малонированное производное, как один из путей фармакотерапии некоторых видов сердечно-сосудистой патологии. Дисс. на соиск. учен. степ. доктора мед. наук. – СПб. – 1968
206. Белых, М. А. Влияние нового производного малоновой кислоты на массу жировой ткани мышечной с57бь/6 при экспериментальном стеатозе / М.А. Белых, А.А. Бульгина, В.А. Виноградова // Инновации в здоровье нации. – 2017. – С. 112-116.
207. Ли, А.О. Влияние экспериментального вещества малобена на перекисное окисление липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты при экспериментальной гипергликемии / А.О. Ли, О.М. Спасенкова, Н.В. Кириллова и др. // Сборник материалов Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики». – Витебск. – 2019. – С. 19–21.

208. Reza, M. S. Development of theophylline sustained release dosage form based on kollidon SR / M.S. Reza, M.A. Quadir, S.S. Haider //Pak J Pharm Sci. – 2002. – V. 15. – №. 1. – P. 63-70.
209. Sarwar, S. Development and evaluation of sustained release losartan potassium matrix tablet using Kollidon SR as release retardant / S. Sarwar, M.S. Hossain //Brazilian journal of pharmaceutical sciences. – 2012. – V. 48. – №. 4. – P. 621-628.
210. Жилиякова, Е. Т. Применение различных загустителей-пролонгаторов марок коллидона в фармацевтической технологии / И.Т. Жилиякова //Научные результаты биомедицинских исследований. – 2016. – Т. 2. – №. 4.
211. Janssens, S. The use of a new hydrophilic polymer, Kollicoat IR®, in the formulation of solid dispersions of Itraconazole / S. Janssens //European journal of pharmaceutical sciences. – 2007. – V. 30. – №. 3-4. – P. 288-294.
212. Флисюк, Е. В. Исследование процесса нанесения пленочных покрытий на основе водных растворов полиакрилатов на таблетки / Е.В. Флисюк, А.О. Красавиди, О.А. Терентьева и др. //Успехи современной науки. – 2017. – Т. 9. – №. 3. – С. 163-167.
213. Mustafin, R. I. Potential carriers for controlled drug delivery based on Eudragit® EPO/L100–55 interpolyelectrolyte complexes. part 2: comparative evaluation of diffusion transport properties / R.I. Mustafin, V.L. Bobyleva, V.A. Kemenova // Pharmaceutical chemistry journal. – 2010. – V. 44. – №. 7. – P. 391-395.
214. Aguilar, L. E. Electrospun polyurethane/Eudragit® L100-55 composite mats for the pH dependent release of paclitaxel on duodenal stent cover application / L.E. Aguilar //International journal of pharmaceutics. – 2015. – V. 478. – №. 1. – P. 1-8.
215. Электронный ресурс: DFE Pharma Tools (SuperTab® 30GR). Режим доступа: <https://www.dfepharma.com/Excipients/Expertise/Oral-Solid-Dose/Lactose/Granulated/SuperTab-30GR> (Дата обращения: 14.05.2020).
216. Rowe, R.C. Handbook of Pharmaceutical Excipients / R.C. Rowe, P.J. Sheskey, E.Q. Marian // Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. – 2009. – 917 p
217. Зевацкий Ю.Э. Современные методы оценки констант ионизации органических соединений в растворах / Ю.Э. Зевацкий, Д.В. Самойлов // Журнал органической химии. – 2011. – Т.47, вып. 10. – С. 1423-1444.
218. Альберт, А. Константы ионизаций кислот и оснований / А.Альберт, Е. Сергент. М: Химия, 1964. 180 с.
219. Michele, G.I. Intrinsic Dissolution as a Tool for Evaluating Drug Solubility in Accordance with the Biopharmaceutics Classification System / G.I. Michele, G.F. Humberto // Dissolution Technologies. – 2011. – V.3. – P.6–15.

220. Dressman, J.B. Estimating drug solubility in the gastrointestinal tract / J.B. Dressman, M. Vertzoni, K. Goumas et al // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2007. – V.59. – P.591–602.
221. Шамаль, Л.Л. Изучение равновесной биофармацевтической растворимости субстанций ЛС, применяемых при лечении онкологических заболеваний / Л.Л. Шамаль, Т.А. Ярушок, И.Е. Шохин и др // *Ремедиум*. – 2014. – №11. – С.73-76.
222. Долломанжи И. Физико-химические и технологические свойства производного малоновой кислоты / Долломанжи И., Коцур Ю.М. // *Сборник материалов IX Всероссийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего»* - 2019. – С.234-236.
223. 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.
224. Кораблев, Е.Н. Применение дисперсионного анализа для оптимизации количества датчиков охранной зоны продуктопровода / Е.Н. Кораблев, И.В. Влацкая // *Вестник ОГУ*. – 2013. – №12(161). – С.214-218.
225. Ершова, Н.М. Дисперсионный анализ данных наблюдений с помощью пакета анализа приложения Excel / Н.М. Ершов // *Днепропетровск*. - 2009. – 72 с.
226. Сивец С. А. Статистические методы в оценке недвижимости и бизнеса. – Запорожье. – 2001. –320 с.
227. Сосюкин, А. Е. Практические аспекты использования функции желательности при проведении психофизио-логического обследования персонала аварийно-спасательных формирований / А.Е. Сосюкин, А.Б. Верведа // *Профилактическая медицина*. – 2015. - №16. – С.872–884.
228. Кузнецов Б.Л. Моделирование синергетических систем в экономике (конспект лекций): часть I. – URL: <http://rudocs.exdat.com/docs/index-40162.html> (дата обращения 01.10.2015).
229. Ткаченко Ю.С. Обоснование применения функции желательности в решение задач оценки эффективности технических систем // *Инновационные технологии и оборудование машиностроительного комплекса: межвузовский сборник научных трудов / Воронежский государственный технологический университет*. – 2013.– С.106-109.
230. Гребенкин, Д.Ю. Современные подходы к проведению сравнительного теста кинетики растворения (обзор) / Д.Ю. Гребенкин, Я.М. Станишевский, И.Е. Шохин // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2016. – Т.1(14). – С.166-171.

231. Алексеева, Г.М. Изучение кислотно-основных свойств, разработка и валидация методики количественного определения оригинальной фармацевтической субстанции / Г.М. Алексеева, В.Ф. Апраксин, Ю.Э. Генералова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2019. – Т.8(1). – С.66-71.
232. Коцур, Ю.М. Разработка методики проведения теста «Растворение» для таблеток 4,4'-(пропандиамидо)добензоата 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.
233. Белорус, А.О., Пермяков, Н.В., Спивак, Ю.М., Мошников, В.А. Установка для получения пористых анодных оксидов металлов и полупроводников. Патент на полезную модель RU 167518 // Б.И. № 1. 2017.
234. Спивак, Ю.М. Пористый кремний как наноматериал для дисперсных транспортных систем направленной лекарственной доставки ко внутреннему уху / Ю.М. Спивак, А.О. Белорус, А.А. Паневин, С.Г. Журавский, В.А. Мошников, К. Беспалова, П.А. Сомов, Ю.М. Жуков, А.С. Комолов, Л.В. Чистякова, Н.Ю. Григорьева // Журнал технической физики. – 2018. – 88(9). – С. 1394-1403.
235. Pradhan, M.M. Multiphonon infrared absorption in silicon Infrared / M.M. Pradhan, R.K. Garg, M. Arora // Physics. – 1987. - №1(27). – P.25-30.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

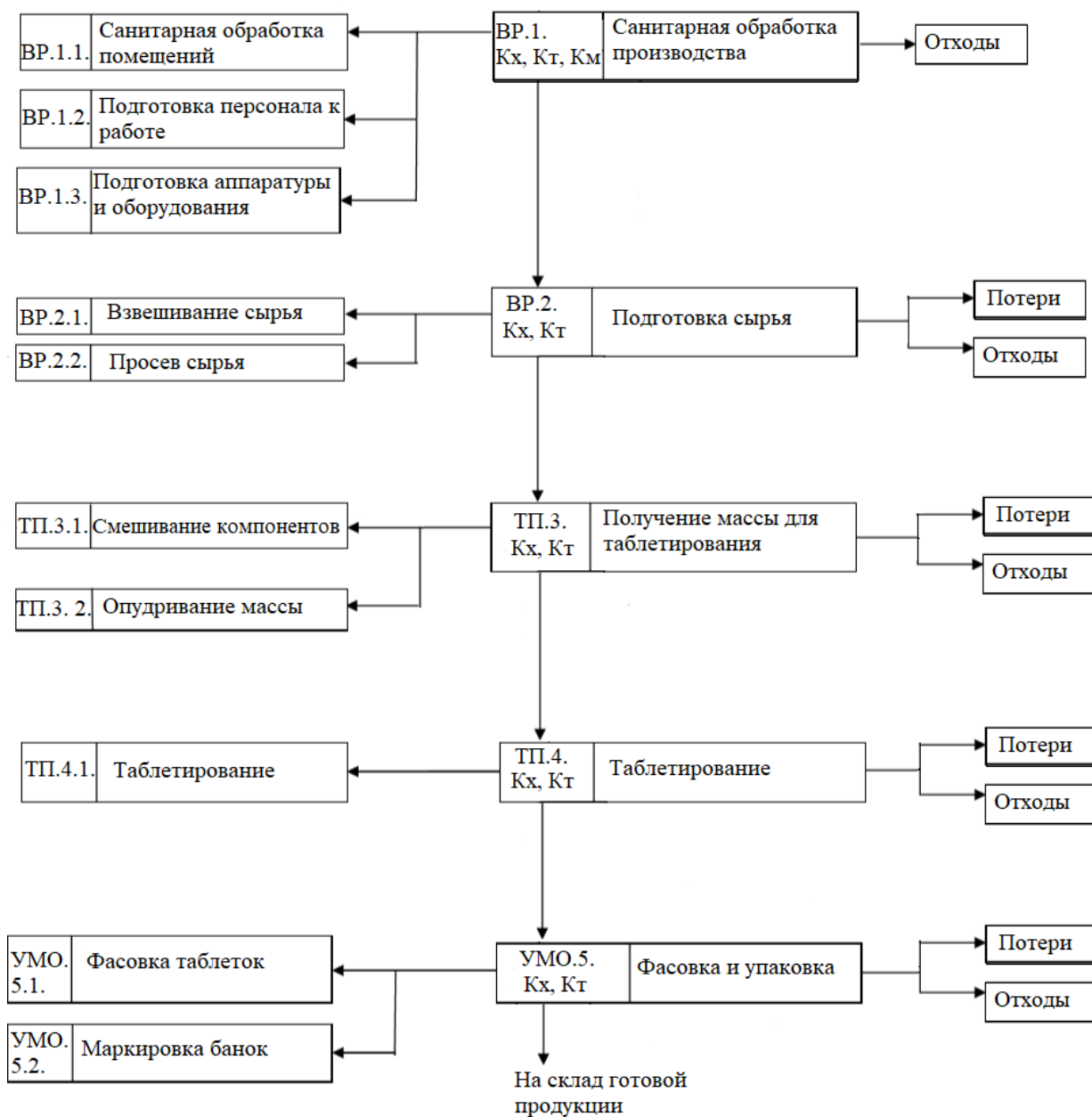


Рис.1 – Технологическая схема процесса получения таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4’-(пропандиамидо)дibenзоата натрия путем прямого прессования

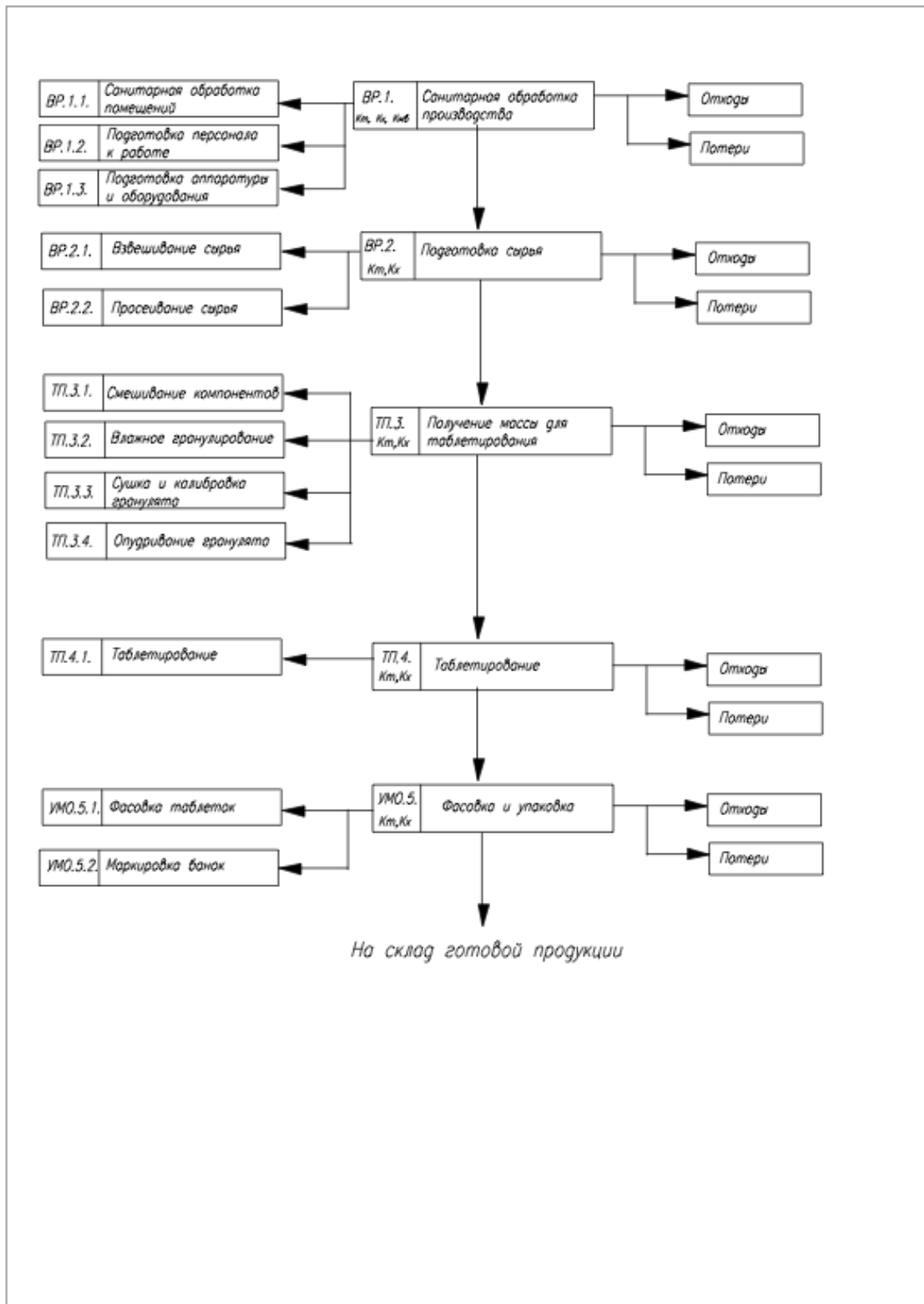


Рис.2 – Технологическая схема процесса получения таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия путем влажного гранулирования

Таблица 1 – Результаты определения значения оптической плотности 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты при длине волны 268 ± 2 нм.

| Наименование раствора | Оптическая плотность (A), е.о.п. |
|---|----------------------------------|
| Среда растворения 1 | 0,000 |
| | 0,000 |
| | 0,000 |
| Среднее значение оптической плотности (A), е.о.п. | 0,000 |

Таблица 2 – Результаты определения значения оптической плотности фосфатного буферного раствора рН 6,8 при длине волны 268 ± 2 нм.

| Наименование раствора | Оптическая плотность (A), е.о.п. |
|---|----------------------------------|
| Среда растворения 2 | 0,002 |
| | 0,000 |
| | 0,000 |
| Среднее значение оптической плотности (A), е.о.п. | 0,001 |

Таблица 3 – Результаты определения значения оптической плотности растворов плацебо при длине волны 268 ± 2 нм.

| Наименование раствора | Оптическая плотность (A), е.о.п. |
|---|----------------------------------|
| Раствор плацебо 1 | 0,002 |
| | 0,001 |
| | 0,001 |
| Среднее значение оптической плотности (A), е.о.п. | 0,002 |
| Раствор плацебо 2 | 0,000 |
| | 0,000 |
| | 0,000 |
| Среднее значение оптической плотности (A), е.о.п. | 0,000 |
| Раствор плацебо 3 | 0,000 |
| | 0,001 |
| | 0,000 |
| Среднее значение оптической плотности (A), е.о.п. | 0,001 |
| Раствор плацебо 4 | 0,001 |
| | 0,001 |
| | 0,000 |
| Среднее значение оптической плотности (A), е.о.п. | 0,001 |
| Раствор плацебо 5 | 0,003 |
| | 0,004 |
| | 0,002 |

| | |
|---|-------|
| Среднее значение оптической плотности (A), е.о.п. | 0,003 |
| Раствор плацебо б | 0,002 |
| | 0,001 |
| | 0,000 |
| Среднее значение оптической плотности (A), е.о.п. | 0,001 |

Таблица 4 – Результаты определения значения оптической плотности стандартного раствора.

| Наименование раствора | Оптическая плотность (A), е.о.п. |
|--|----------------------------------|
| Стандартный раствор | 0,687 |
| | 0,687 |
| | 0,687 |
| Среднее значение оптической плотности (A), е.о.п. | 0,687 |

Таблица 5 – Результаты определения максимума поглощения стандартного и испытуемых растворов.

| Наименование раствора | Длина волны, при которой наблюдается максимум поглощения, нм |
|-----------------------|--|
| Стандартный раствор | 268 |
| | 268 |
| | 269 |
| Испытуемый раствор 1 | 268 |
| | 267 |
| | 266 |
| | 267 |
| Испытуемый раствор 2 | 267 |
| | 268 |
| | 268 |
| | 268 |
| | 268 |
| Испытуемый раствор 3 | 266 |
| | 267 |
| | 267 |
| | 268 |
| | 269 |
| Испытуемый раствор 4 | 269 |
| | 269 |
| | 268 |
| | 269 |
| | 269 |
| Испытуемый раствор 5 | 268 |
| | 268 |
| | 268 |
| | 269 |
| | 267 |
| Испытуемый раствор 6 | 266 |
| | 269 |
| | 268 |
| | 268 |
| | 268 |

Таблица 6 – Результаты определения значения отношения средней оптической плотности растворов к средней оптической плотности стандарта.

| Наименование раствора | Средняя оптическая плотность (\bar{A}), е.о.п. | Отношение \bar{A} растворов к \bar{A} стандарта, % |
|-----------------------|--|--|
| Среда растворения 1 | 0,000 | 0,00 |
| Среда растворения 2 | 0,000 | 0,00 |
| Раствор плацебо 1 | 0,002 | 0,29 |
| Раствор плацебо 2 | 0,000 | 0,00 |
| Раствор плацебо 3 | 0,001 | 0,15 |
| Раствор плацебо 4 | 0,001 | 0,15 |
| Раствор плацебо 5 | 0,002 | 0,29 |
| Раствор плацебо 6 | 0,001 | 0,15 |

Таблица 7 – Результаты определения значения оптической плотности стандартного раствора при длине волны 268 ± 2 нм.

| Наименование раствора | Оптическая плотность (A), е.о.п. |
|--|----------------------------------|
| Стандартный раствор | 0,689 |
| | 0,688 |
| | 0,688 |
| Среднее значение оптической плотности (A), е.о.п. | 0,688 |

Таблица 8 – Промежуточные вычисления

| Концентрация, % | Концентрация (C_i), мг/мл (введено) | A, е.о.п. | Концентрация (x_i), мг/мл (найдено) | Нормализованная концентрация (X_i), % | Нормализованный аналитический сигнал (Y_i), % | Правильность (Z_i), % |
|-----------------|---|-----------|---|---|---|---------------------------|
| 20 | 0,001992 | 0,137 | 0,001991 | 19,92 | 19,91 | 100,05 |
| | | 0,138 | 0,002006 | 19,92 | 20,06 | 99,30 |
| | | 0,138 | 0,002006 | 19,92 | 20,06 | 99,30 |
| 30 | 0,002988 | 0,2066 | 0,003003 | 29,88 | 30,03 | 99,50 |
| | | 0,2062 | 0,002997 | 29,88 | 29,97 | 99,70 |
| | | 0,2068 | 0,003006 | 29,88 | 30,06 | 99,40 |
| 40 | 0,003980 | 0,274 | 0,003983 | 39,80 | 39,83 | 99,92 |
| | | 0,273 | 0,003968 | 39,80 | 39,68 | 100,30 |
| | | 0,275 | 0,003997 | 39,80 | 39,97 | 99,57 |
| 50 | 0,004980 | 0,344 | 0,005000 | 49,80 | 50,00 | 99,60 |
| | | 0,343 | 0,004985 | 49,80 | 49,85 | 99,90 |
| | | 0,343 | 0,004985 | 49,80 | 49,85 | 99,90 |
| 60 | 0,005976 | 0,411 | 0,005974 | 59,76 | 59,74 | 100,03 |
| | | 0,412 | 0,005988 | 59,76 | 59,88 | 99,80 |

| | | | | | | |
|-----|-----------|-------|-----------|--------|--------|--------|
| | | 0,412 | 0,005988 | 59,76 | 59,88 | 99,80 |
| 70 | 0,0006972 | 0,480 | 0,006977 | 69,72 | 69,77 | 99,93 |
| | | 0,479 | 0,006962 | 69,72 | 69,62 | 100,14 |
| | | 0,481 | 0,006991 | 69,72 | 69,91 | 99,73 |
| 80 | 0,007968 | 0,550 | 0,007994 | 79,68 | 79,94 | 99,67 |
| | | 0,549 | 0,007980 | 79,68 | 79,80 | 99,85 |
| | | 0,550 | 0,007994 | 79,68 | 79,94 | 99,67 |
| 90 | 0,008964 | 0,618 | 0,008993 | 89,64 | 89,93 | 99,68 |
| | | 0,618 | 0,008993 | 89,64 | 89,93 | 99,68 |
| | | 0,618 | 0,008993 | 89,64 | 89,93 | 99,68 |
| 100 | 0,009960 | 0,687 | 0,0009985 | 99,60 | 99,85 | 99,75 |
| | | 0,687 | 0,0009985 | 99,60 | 99,85 | 99,75 |
| | | 0,687 | 0,0009985 | 99,60 | 99,85 | 99,75 |
| 110 | 0,010956 | 0,754 | 0,010959 | 109,56 | 109,59 | 99,97 |
| | | 0,753 | 0,010945 | 109,56 | 109,45 | 100,10 |
| | | 0,754 | 0,010959 | 109,56 | 109,59 | 99,97 |
| 120 | 0,011952 | 0,823 | 0,011962 | 119,52 | 119,62 | 99,92 |
| | | 0,823 | 0,011962 | 119,52 | 119,62 | 99,92 |
| | | 0,822 | 0,011948 | 119,52 | 119,48 | 100,03 |

Таблица 9 – Результаты определения значения оптической плотности стандартного раствора

| Наименование раствора | Оптическая плотность (A), е.о.п. |
|--|----------------------------------|
| Стандартный раствор 1 (2 часа) | 0,691 |
| | 0,692 |
| | 0,691 |
| Среднее значение оптической плотности (A), е.о.п. | 0,691 |
| Стандартный раствор 2 (6 часов) | 0,692 |
| | 0,692 |
| | 0,693 |
| Среднее значение оптической плотности (A), е.о.п. | 0,693 |
| Стандартный раствор 3 (12 часов) | 0,689 |
| | 0,687 |
| | 0,689 |
| Среднее значение оптической плотности (A), е.о.п. | 0,698 |

Таблица 10 – Результаты теста «Растворение» в таблетках 4,4’-(пропандиамидо)добензоата натрия

| Название раствора | 2 часа | | 6 часов | | 12 часов | |
|--|--------------|---|--------------|---|--------------|---|
| | А, е.о.п. | Количество эбастина, перешедшего в раствор, % | А, е.о.п. | Количество эбастина, перешедшего в раствор, % | А, е.о.п. | Количество вещества, перешедшего в раствор, % |
| Испытуемый раствор 1 | 0,126 | 18,23 | 0,472 | 68,11 | 0,633 | 90,69 |
| | 0,127 | 18,38 | 0,470 | 67,82 | 0,633 | 90,69 |
| | 0,127 | 18,38 | 0,469 | 67,68 | 0,633 | 90,69 |
| Среднее значение | 0,127 | 18,39 | 0,471 | 67,97 | 0,633 | 90,69 |
| Стандартное отклонение | | 0,084 | | 0,200 | | 0,00 |
| RSD, % | | 0,095 | | 0,249 | | 0,00 |
| Доверительный интервал среднего значения (P=95%), $\pm\Delta\bar{x}$ | | 0,208 | | 0,548 | | 0,00 |
| Испытуемый раствор 2 | 0,132 | 19,10 | 0,476 | 68,69 | 0,635 | 90,97 |
| | 0,130 | 18,81 | 0,475 | 68,54 | 0,634 | 90,83 |
| | 0,132 | 19,10 | 0,475 | 68,54 | 0,635 | 90,97 |
| Среднее значение | 0,131 | 18,95 | 0,475 | 68,54 | 0,635 | 90,97 |
| Стандартное отклонение | | 0,167 | | 0,083 | | 0,083 |
| RSD, % | | 0,189 | | 0,094 | | 0,094 |
| Доверительный интервал среднего значения (P=95%), $\pm\Delta\bar{x}$ | | 0,415 | | 0,207 | | 0,205 |
| Испытуемый раствор 3 | 0,126 | 18,23 | 0,459 | 66,23 | 0,631 | 90,40 |
| | 0,124 | 17,95 | 0,459 | 66,23 | 0,630 | 90,26 |
| | 0,125 | 18,09 | 0,459 | 66,23 | 0,631 | 90,40 |
| Среднее значение | 0,125 | 18,09 | 0,459 | 66,23 | 0,631 | 90,40 |

| | | | | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Стандартное отклонение | | 0,145 | | 0,00 | | 0,083 |
| RSD, % | | 0,164 | | 0,00 | | 0,094 |
| Доверительный интервал среднего значения (P=95%), $\pm\Delta\bar{x}$ | | 0,360 | | 0,00 | | 0,205 |
| Испытуемый раствор 4 | 0,129 | 18,67 | 0,463 | 66,81 | 0,638 | 91,40 |
| | 0,129 | 18,67 | 0,462 | 66,67 | 0,636 | 91,12 |
| | 0,129 | 18,67 | 0,463 | 66,81 | 0,636 | 91,12 |
| Среднее значение | 0,129 | 18,67 | 0,463 | 66,81 | 0,637 | 91,26 |
| Стандартное отклонение | | 0 | | 0,083 | | 0,165 |
| RSD, % | | 0 | | 0,094 | | 0,187 |
| Доверительный интервал среднего значения (P=95%), $\pm\Delta\bar{x}$ | | 0 | | 0,207 | | 0,411 |
| Испытуемый раствор 5 | 0,123 | 17,80 | 0,472 | 68,11 | 0,636 | 91,12 |
| | 0,120 | 17,37 | 0,475 | 68,54 | 0,634 | 90,83 |
| | 0,122 | 17,66 | 0,484 | 69,84 | 0,635 | 90,97 |
| Среднее значение | 0,122 | 17,66 | 0,474 | 68,40 | 0,635 | 90,97 |
| Стандартное отклонение | | 0,221 | | 0,901 | | 0,143 |
| RSD, % | | 0,250 | | 1,020 | | 0,162 |
| Доверительный интервал среднего значения (P=95%), $\pm\Delta\bar{x}$ | | 0,549 | | 2,239 | | 0,356 |
| Испытуемый раствор 6 | 0,128 | 18,52 | 0,471 | 67,97 | 0,631 | 90,40 |
| | 0,127 | 18,38 | 0,471 | 67,97 | 0,631 | 90,40 |
| | 0,127 | 18,38 | 0,472 | 68,11 | 0,631 | 90,40 |
| Среднее значение | 0,127 | 18,38 | 0,471 | 67,97 | 0,631 | 90,40 |
| Стандартное отклонение | | 0,084 | | 0,083 | | 0 |
| RSD, % | | 0,095 | | 0,094 | | 0 |
| Доверительный интервал среднего значения (P=95%), $\pm\Delta\bar{x}$ | | 0,208 | | 0,207 | | 0 |

Описание технологического процесса получения таблеток

4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия 60 мг

Стадия ВР.1. Подготовка участка производства

Стадия подготовки производственного участка к работе заключается в получении воды очищенной, приготовлении дезинфицирующих растворов, санитарной обработке помещений, подготовке персонала, подготовке технологического оборудования.

Стадия ТП.2. Получение таблетной массы

Операция ТП.2.1. Просеивание сырья

ФС 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия, лактозы моногидрат, крахмал картофельный, натрия кроскармеллозу, магния стеарат направляют на просеивание с использованием сита вибрационного из multifunctionальной установки с рабочим размером отверстий 0,5 мм. Степень измельчения материала должна быть не более 0,5 мм.

Просеянные ФС 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия, лактозы моногидрат и крахмал картофельный взвешивают, после чего направляют на операцию ТП.2.2. Смешение компонентов.

Натрия кроскармеллозу и магния стеарат просеянные и взвешенные передают на операцию ТП.2.6 Опудривание гранулята.

Операция ТП.2.2. Смешение компонентов

Просеянные и взвешенные на одну загрузку ФС 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия, крахмал картофельный, лактозы моногидрат в промежуточных ёмкостях направляют на смешение в смесителе конусных бинов, где проводят смешение в течение 10-15 мин при скорости смешения 20 об/мин.

Контроль смешения осуществляется определением содержания действующего вещества в 3-5 навесках смеси массой около 1 г, отобранных в критических местах смесителя.

Полученную смесь веществ передают на операцию ТП.2.4. Влажное гранулирование.

Операция ТП.2.3. Приготовление увлажнителя

Перед приготовлением раствора увлажнителя в промежуточные емкости отвешивают рассчитанные количества поливинилпирролидона К-29/32 и воды очищенной.

В промежуточную ёмкость с водой очищенной отвешивают рассчитанное количество твина-80, устанавливают на мешалку магнитную, снабженную функцией нагревания и термодатчиком; включают нагрев и перемешивание. При перемешивании загружают ранее отвешенное количество поливинилпирролидона К-29/32. При

температуре 60-70°C перемешивают раствор в течение 5-7 мин до полного растворения полимера, оставляют для набухания при перемешивании при комнатной температуре в течение 50-60 мин.

Готовый раствор должен быть прозрачным, однородным, без комков нерастворенного полимера и механических включений. Степень однородности контролируют визуально.

Раствор увлажнителя используют свежеприготовленным. Полученный раствор увлажнителя передают на операцию ТП.2.4. Влажное гранулирование.

Операция ТП.2.4. Влажное гранулирование

Смесь из промежуточной ёмкости вручную загружают в камеру высокоскоростного смесителя-гранулятора. Перемешивают смесь в течение 6-8 мин при скорости вращения 170 ± 10 об/мин.

К сухой смеси веществ в камеру смесителя-гранулятора постепенно порциями прибавляют раствор увлажнителя, приготовленный на операции ТП.2.3, останавливая процесс и открывая крышку. Скорость вращения тихоходной мешалки – 220 ± 10 об/мин, скорость вращения чоппера – 2000 ± 20 об/мин.

Тщательно перемешивают в течение 15-20 мин до получения слегка влажной, уминающейся, но не прилипающей к стенкам смесителя и рукам массы.

Полученную однородную влажную массу передают для протирания на роторном калибраторе, в который влажную массу загружают из промежуточной ёмкости и протирают через сито-гранулятор с размером отверстий 1 мм.

На панели управления устанавливают число оборотов вращающейся лопасти калибратора (310 ± 20 об/мин), задают направление вращения лопасти.

Полученный калиброванный гранулят равномерно распределяют на лотках, после чего сразу же направляют на операцию ТП.2.5. в шкафы сушильные с принудительной конвекцией.

Операция ТП.2.5. Сушка и сухое гранулирование

Влажный гранулят, полученный на операции ТП.2.4., сушат в шкафах сушильных с принудительной конвекцией нагретого воздуха при температуре 60-65°C в течение 15-20 мин.

Полусухой гранулят из лотков собирают в промежуточную ёмкость, откуда вручную переносят в загрузочный бункер роторного калибратора и протирают с помощью роторного калибратора через сито-гранулятор с размером отверстий 1 мм.

На панели управления устанавливают число оборотов вращающейся лопасти калибратора (285 ± 20 об/мин), задают направление вращения лопасти.

Калиброванный гранулят равномерно распределяют на лотках, после чего вновь помещают в шкафы сушильные и досушивают при температуре 60-65°C до остаточной влажности не более 3,5%. Отбирают пробу гранулята для определения потери в массе при высушивании. Потеря в массе при высушивании должна быть не более 3,5%.

После положительного результата полученный сухой калиброванный гранулят в ёмкости промежуточной взвешивают на весах и направляют на операцию ТП.2.6.

Операция ТП.2.6. Опудривание

Сухой калиброванный гранулят, полученный на операции ТП.2.5, загружают в смеситель конусных бинов, добавляют рассчитанные количества просеянных и взвешенных натрия кроскармеллозы и магния стеарата.

Опудривание гранулята проводят в течение 10-12 мин при скорости вращения 20 об/мин. Отбирают пробу полученной массы для определения количественного содержания действующего вещества, насыпной массы, проводят ситовой анализ.

После положительного заключения полученную таблетную массу взвешивают, снабжают заполненной идентификационной этикеткой и направляют на стадию ТП.3.

Выход на стадии ТП.2 для ФС 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия, лактозы моногидрата, крахмала картофельного – 96,9%, для натрия кроскармеллозы и магния стеарата – 99,0%, для поливинилпирролидона К-29/32 и твина-80 – 97,4%, допустимые отклонения – $\pm 2,0$ %.

Стадия ТП.3. Таблетирование

Операция ТП.3.1. Прессование таблеток

Таблетирование производят на однопуансонном таблетном прессе эксцентрикового действия. Средняя скорость прессования – 20-25 таблеток/мин. Среднее усилие прессования – 1,9-2,5 кН в выбранных условиях работы таблетного пресса, обеспечивающих прочность таблеток на раздавливание не менее 40 Н.

Полупродукт, полученный на стадии, контролируют по следующим показателям: описание – таблетки круглые двояковыпуклые, белого или почти белого цвета; средняя масса - 300 ± 15 мг; прочность на раздавливание – не менее 40 Н; истираемость – не более 0,5 %; высота - $4,5 \pm 0,3$ мм; распадемость – не более 15 мин.

Кондиционные таблетки передают на операцию ТП.3.2 в промежуточной емкости. Таблетки некондиционные отбраковывают, собирают, маркируют и передают на утилизацию.

Операция ТП.3.2. Обеспыливание и галтовка

Таблетки кондиционные, полученные после прессования на операции ТП.3.1., поступают на операцию ТП.3.2 из ёмкости промежуточной.

Таблетки кондиционные галтуют и обеспыливают для удаления остатков массы для таблетирования на сите вибрационном с размером отверстий 3 мм многофункциональной установки путём встряхивания и отсева образующейся пыли.

Таблетки нерасфасованные окончательно отбраковывают в соответствии с требованиями нормативной документации, собирают, взвешивают.

От каждой серии таблеток контролёр ОКК отбирает пробу для проведения анализа по всем показателям нормативной документации, кроме микробиологической чистоты.

После получения из лаборатории ОКК положительного результата таблетки передают на стадию УМО.4.

Выход на стадии ТП.3 – 98,0 %, допустимые отклонения - $\pm 3,0$ %.

Полученные таблетки передавали на стадию **ТП.5. Нанесение пленочной кишечнорастворимой оболочки.**

СПЕЦИФИКАЦИЯ

4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия

таблетки, 60 мг

(юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение)

| Показатели | Методы | Нормы |
|----------------------------|--|---|
| Описание | Визуальный | Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гладкой поверхностью. |
| Подлинность | ВЭЖХ | Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СОП 4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия (раздел «Количественное определение»)) |
| Распадаемость | ГФ XIV | Не более 15 мин (с дисками) |
| Растворение | ОФС.1.4.2.0014.15 Метод ВЭЖХ | Не менее 75% (Q) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) через 30 мин |
| Родственные примеси | ВЭЖХ | Примесь А – не более 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %; сумма примесей – не более 0,5% |
| Вспомогательные вещества | ГФ XIV | Не более 1% |
| Однородность дозирования | ГФ XIV Метод ВЭЖХ | Для 10 таблеток АВ – не более 15,0 % Для 30 таблеток АВ – не более 25,0 % |
| Микробиологическая чистота | ГФ XIV, метод прямого посева | Категория 3А |
| Количественное определение | ВЭЖХ | От 55,5 мг до 64,5 мг $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) в таблетке |
| Упаковка | По 20 таблеток в банку тёмного стекла типа БТС по ОСТ 64-2-82-85, ТУ 9461-003-00480164-2001 или ТУ 9461-006-53945143-2015, укупоренную крышкой натягиваемой с уплотняющим элементом по ОСТ 64-2-87-81, ТУ 9467-001-31252095-2008 или ТУ 9467-002-94838784-2008. На каждую банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86, ТУ 5430-025-00279195-2004 или бумаги писчей по ГОСТ 18510-87, ТУ 5432-019-00279195-2003 или этикетку самоклеящуюся по ТУ 5457-001-50623019-02 или импортную, разрешённую к применению в РФ. | |
| Маркировка | В соответствии с НД | |
| Хранение | В сухом месте, при температуре не выше 25 °С | |
| Срок годности | 2 года | |

Таблица 1. Единичные значения таблеток ядер и таблеток п/о AquaPolish®

P white 010.223E

| № | таблетки ядра | | таблетки п/о | |
|----|---------------|----------------------------|--------------|----------------------------|
| | Масса, г | плотность распределения | Масса, г | плотность распределения |
| 1 | 0,313 | 3,40154589 | 0,339 | 2,85974396 |
| 2 | 0,313 | 3,40154589 | 0,337 | 7,83972206 |
| 3 | 0,312 | 4,98210211 | 0,336 | 12,1419048 |
| 4 | 0,31 | 9,87271389 | 0,336 | 12,1419048 |
| 5 | 0,31 | 9,87271389 | 0,335 | 17,9861928 |
| 6 | 0,31 | 9,87271389 | 0,335 | 17,9861928 |
| 7 | 0,31 | 9,87271389 | 0,334 | 25,483433 |
| 8 | 0,309 | 13,3574694 | 0,334 | 25,483433 |
| 9 | 0,309 | 13,3574694 | 0,334 | 25,483433 |
| 10 | 0,309 | 13,3574694 | 0,333 | 34,5336823 |
| 11 | 0,309 | 13,3574694 | 0,333 | 34,5336823 |
| 12 | 0,309 | 13,3574694 | 0,333 | 34,5336823 |
| 13 | 0,308 | 17,6006596 | 0,333 | 34,5336823 |
| 14 | 0,308 | 17,6006596 | 0,333 | 34,5336823 |
| 15 | 0,307 | 22,5865976 | 0,333 | 34,5336823 |
| 16 | 0,307 | 22,5865976 | 0,332 | 44,7604157 |
| 17 | 0,306 | 28,22863 | 0,332 | 44,7604157 |
| 18 | 0,306 | 28,22863 | 0,332 | 44,7604157 |
| 19 | 0,305 | 34,3594263 | 0,332 | 44,7604157 |
| 20 | 0,305 | 34,3594263 | 0,331 | 55,4896007 |
| 21 | 0,305 | 34,3594263 | 0,331 | 55,4896007 |
| 22 | 0,305 | 34,3594263 | 0,331 | 55,4896007 |
| 23 | 0,305 | 34,3594263 | 0,331 | 55,4896007 |
| 24 | 0,305 | 34,3594263 | 0,331 | 55,4896007 |
| 25 | 0,305 | 34,3594263 | 0,331 | 55,4896007 |
| 26 | 0,305 | 34,3594263 | 0,331 | 55,4896007 |
| 27 | 0,304 | 40,730442 | 0,33 | 65,795373 |
| 28 | 0,304 | 40,730442 | 0,33 | 65,795373 |
| 29 | 0,303 | 47,0229053 | 0,33 | 65,795373 |
| 30 | 0,303 | 47,0229053 | 0,33 | 65,795373 |
| 31 | 0,303 | 47,0229053 | 0,33 | 65,795373 |
| 32 | 0,303 | 47,0229053 | 0,33 | 65,795373 |
| 33 | 0,303 | 47,0229053 | 0,329 | 74,6183041 |
| 34 | 0,302 | 52,8709251 | 0,329 | 74,6183041 |
| 35 | 0,302 | 52,8709251 | 0,329 | 74,6183041 |
| 36 | 0,302 | 52,8709251 | 0,329 | 74,6183041 |
| 37 | 0,302 | 52,8709251 | 0,329 | 74,6183041 |
| 38 | 0,302 | 52,8709251 | 0,329 | 74,6183041 |
| 39 | 0,302 | 52,8709251 | 0,329 | 74,6183041 |

| | | | | |
|----|-------|------------|-------|------------|
| 40 | 0,302 | 52,8709251 | 0,329 | 74,6183041 |
| 41 | 0,302 | 52,8709251 | 0,329 | 74,6183041 |
| 42 | 0,301 | 57,8950559 | 0,329 | 74,6183041 |
| 43 | 0,301 | 57,8950559 | 0,329 | 74,6183041 |
| 44 | 0,301 | 57,8950559 | 0,329 | 74,6183041 |
| 45 | 0,301 | 57,8950559 | 0,329 | 74,6183041 |
| 46 | 0,301 | 57,8950559 | 0,329 | 74,6183041 |
| 47 | 0,301 | 57,8950559 | 0,329 | 74,6183041 |
| 48 | 0,301 | 57,8950559 | 0,329 | 74,6183041 |
| 49 | 0,301 | 57,8950559 | 0,329 | 74,6183041 |
| 50 | 0,3 | 61,7423508 | 0,329 | 74,6183041 |
| 51 | 0,3 | 61,7423508 | 0,329 | 74,6183041 |
| 52 | 0,3 | 61,7423508 | 0,329 | 74,6183041 |
| 53 | 0,3 | 61,7423508 | 0,329 | 74,6183041 |
| 54 | 0,3 | 61,7423508 | 0,328 | 80,9397132 |
| 55 | 0,3 | 61,7423508 | 0,328 | 80,9397132 |
| 56 | 0,3 | 61,7423508 | 0,328 | 80,9397132 |
| 57 | 0,3 | 61,7423508 | 0,328 | 80,9397132 |
| 58 | 0,299 | 64,1271533 | 0,328 | 80,9397132 |
| 59 | 0,299 | 64,1271533 | 0,328 | 80,9397132 |
| 60 | 0,299 | 64,1271533 | 0,328 | 80,9397132 |
| 61 | 0,299 | 64,1271533 | 0,328 | 80,9397132 |
| 62 | 0,299 | 64,1271533 | 0,328 | 80,9397132 |
| 63 | 0,299 | 64,1271533 | 0,328 | 80,9397132 |
| 64 | 0,299 | 64,1271533 | 0,328 | 80,9397132 |
| 65 | 0,299 | 64,1271533 | 0,328 | 80,9397132 |
| 66 | 0,299 | 64,1271533 | 0,328 | 80,9397132 |
| 67 | 0,299 | 64,1271533 | 0,328 | 80,9397132 |
| 68 | 0,299 | 64,1271533 | 0,328 | 80,9397132 |
| 69 | 0,299 | 64,1271533 | 0,328 | 80,9397132 |
| 70 | 0,298 | 64,8661135 | 0,328 | 80,9397132 |
| 71 | 0,298 | 64,8661135 | 0,328 | 80,9397132 |
| 72 | 0,298 | 64,8661135 | 0,328 | 80,9397132 |
| 73 | 0,298 | 64,8661135 | 0,328 | 80,9397132 |
| 74 | 0,298 | 64,8661135 | 0,328 | 80,9397132 |
| 75 | 0,298 | 64,8661135 | 0,327 | 83,9738789 |
| 76 | 0,298 | 64,8661135 | 0,327 | 83,9738789 |
| 77 | 0,298 | 64,8661135 | 0,327 | 83,9738789 |
| 78 | 0,298 | 64,8661135 | 0,327 | 83,9738789 |
| 79 | 0,298 | 64,8661135 | 0,327 | 83,9738789 |
| 80 | 0,298 | 64,8661135 | 0,327 | 83,9738789 |
| 81 | 0,298 | 64,8661135 | 0,327 | 83,9738789 |
| 82 | 0,297 | 63,901479 | 0,327 | 83,9738789 |
| 83 | 0,297 | 63,901479 | 0,327 | 83,9738789 |
| 84 | 0,297 | 63,901479 | 0,327 | 83,9738789 |
| 85 | 0,297 | 63,901479 | 0,327 | 83,9738789 |

| | | | | |
|-----|-------|------------|-------|------------|
| 86 | 0,297 | 63,901479 | 0,327 | 83,9738789 |
| 87 | 0,296 | 61,308552 | 0,327 | 83,9738789 |
| 88 | 0,296 | 61,308552 | 0,327 | 83,9738789 |
| 89 | 0,296 | 61,308552 | 0,327 | 83,9738789 |
| 90 | 0,296 | 61,308552 | 0,327 | 83,9738789 |
| 91 | 0,296 | 61,308552 | 0,327 | 83,9738789 |
| 92 | 0,296 | 61,308552 | 0,326 | 83,3283982 |
| 93 | 0,295 | 57,2859769 | 0,326 | 83,3283982 |
| 94 | 0,295 | 57,2859769 | 0,326 | 83,3283982 |
| 95 | 0,295 | 57,2859769 | 0,326 | 83,3283982 |
| 96 | 0,295 | 57,2859769 | 0,326 | 83,3283982 |
| 97 | 0,295 | 57,2859769 | 0,326 | 83,3283982 |
| 98 | 0,295 | 57,2859769 | 0,326 | 83,3283982 |
| 99 | 0,295 | 57,2859769 | 0,326 | 83,3283982 |
| 100 | 0,294 | 52,1305978 | 0,326 | 83,3283982 |
| 101 | 0,294 | 52,1305978 | 0,325 | 79,0875495 |
| 102 | 0,294 | 52,1305978 | 0,325 | 79,0875495 |
| 103 | 0,294 | 52,1305978 | 0,325 | 79,0875495 |
| 104 | 0,294 | 52,1305978 | 0,325 | 79,0875495 |
| 105 | 0,294 | 52,1305978 | 0,325 | 79,0875495 |
| 106 | 0,294 | 52,1305978 | 0,325 | 79,0875495 |
| 107 | 0,294 | 52,1305978 | 0,325 | 79,0875495 |
| 108 | 0,294 | 52,1305978 | 0,325 | 79,0875495 |
| 109 | 0,294 | 52,1305978 | 0,325 | 79,0875495 |
| 110 | 0,294 | 52,1305978 | 0,325 | 79,0875495 |
| 111 | 0,294 | 52,1305978 | 0,324 | 71,7942184 |
| 112 | 0,293 | 46,2013007 | 0,324 | 71,7942184 |
| 113 | 0,293 | 46,2013007 | 0,324 | 71,7942184 |
| 114 | 0,293 | 46,2013007 | 0,324 | 71,7942184 |
| 115 | 0,293 | 46,2013007 | 0,324 | 71,7942184 |
| 116 | 0,293 | 46,2013007 | 0,324 | 71,7942184 |
| 117 | 0,293 | 46,2013007 | 0,324 | 71,7942184 |
| 118 | 0,293 | 46,2013007 | 0,323 | 62,3357358 |
| 119 | 0,293 | 46,2013007 | 0,323 | 62,3357358 |
| 120 | 0,293 | 46,2013007 | 0,323 | 62,3357358 |
| 121 | 0,293 | 46,2013007 | 0,322 | 51,7667589 |
| 122 | 0,293 | 46,2013007 | 0,322 | 51,7667589 |
| 123 | 0,293 | 46,2013007 | 0,322 | 51,7667589 |
| 124 | 0,292 | 39,8779492 | 0,322 | 51,7667589 |
| 125 | 0,292 | 39,8779492 | 0,321 | 41,1179189 |
| 126 | 0,292 | 39,8779492 | 0,321 | 41,1179189 |
| 127 | 0,292 | 39,8779492 | 0,321 | 41,1179189 |
| 128 | 0,291 | 33,5218938 | 0,321 | 41,1179189 |
| 129 | 0,291 | 33,5218938 | 0,321 | 41,1179189 |
| 130 | 0,291 | 33,5218938 | 0,321 | 41,1179189 |
| 131 | 0,291 | 33,5218938 | 0,321 | 41,1179189 |

| | | | | |
|-----|-------|------------|-------|------------|
| 132 | 0,291 | 33,5218938 | 0,321 | 41,1179189 |
| 133 | 0,291 | 33,5218938 | 0,321 | 41,1179189 |
| 134 | 0,291 | 33,5218938 | 0,32 | 31,2375916 |
| 135 | 0,291 | 33,5218938 | 0,32 | 31,2375916 |
| 136 | 0,291 | 33,5218938 | 0,32 | 31,2375916 |
| 137 | 0,29 | 27,4436196 | 0,32 | 31,2375916 |
| 138 | 0,29 | 27,4436196 | 0,319 | 22,6981377 |
| 139 | 0,289 | 21,881211 | 0,319 | 22,6981377 |
| 140 | 0,289 | 21,881211 | 0,319 | 22,6981377 |
| 141 | 0,289 | 21,881211 | 0,319 | 22,6981377 |
| 142 | 0,289 | 21,881211 | 0,319 | 22,6981377 |
| 143 | 0,289 | 21,881211 | 0,319 | 22,6981377 |
| 144 | 0,288 | 16,9909801 | 0,318 | 15,774993 |
| 145 | 0,288 | 16,9909801 | 0,318 | 15,774993 |
| 146 | 0,288 | 16,9909801 | 0,317 | 10,4861096 |
| 147 | 0,287 | 12,8493934 | 0,317 | 10,4861096 |
| 148 | 0,287 | 12,8493934 | 0,315 | 4,05418557 |
| 149 | 0,287 | 12,8493934 | 0,314 | 2,35802084 |
| 150 | 0,287 | 12,8493934 | 0,311 | 0,35520354 |

Таблица 2. Единичные значения таблеток ядер и таблеток п/о AquaPolish®

P white 010.222E

| № | таблетки ядра | | таблетки п/о | |
|----|---------------|----------------------------|--------------|----------------------------|
| | Масса, г | плотность распределения | Масса, г | плотность распределения |
| 1 | 0,339 | 2,85974396 | 0,34 | 3,5828688 |
| 2 | 0,337 | 7,83972206 | 0,338 | 6,61409762 |
| 3 | 0,336 | 12,1419048 | 0,337 | 8,72907983 |
| 4 | 0,336 | 12,1419048 | 0,337 | 8,72907983 |
| 5 | 0,335 | 17,9861928 | 0,336 | 11,2993035 |
| 6 | 0,335 | 17,9861928 | 0,334 | 17,8638115 |
| 7 | 0,334 | 25,483433 | 0,333 | 21,8179213 |
| 8 | 0,334 | 25,483433 | 0,333 | 21,8179213 |
| 9 | 0,334 | 25,483433 | 0,331 | 30,7077426 |
| 10 | 0,333 | 34,5336823 | 0,331 | 30,7077426 |
| 11 | 0,333 | 34,5336823 | 0,331 | 30,7077426 |
| 12 | 0,333 | 34,5336823 | 0,331 | 30,7077426 |
| 13 | 0,333 | 34,5336823 | 0,331 | 30,7077426 |
| 14 | 0,333 | 34,5336823 | 0,33 | 35,386953 |
| 15 | 0,333 | 34,5336823 | 0,33 | 35,386953 |
| 16 | 0,332 | 44,7604157 | 0,33 | 35,386953 |
| 17 | 0,332 | 44,7604157 | 0,33 | 35,386953 |
| 18 | 0,332 | 44,7604157 | 0,33 | 35,386953 |
| 19 | 0,332 | 44,7604157 | 0,33 | 35,386953 |
| 20 | 0,331 | 55,4896007 | 0,33 | 35,386953 |

| | | | | |
|----|-------|------------|-------|------------|
| 21 | 0,331 | 55,4896007 | 0,33 | 35,386953 |
| 22 | 0,331 | 55,4896007 | 0,33 | 35,386953 |
| 23 | 0,331 | 55,4896007 | 0,33 | 35,386953 |
| 24 | 0,331 | 55,4896007 | 0,329 | 39,9966659 |
| 25 | 0,331 | 55,4896007 | 0,329 | 39,9966659 |
| 26 | 0,331 | 55,4896007 | 0,329 | 39,9966659 |
| 27 | 0,33 | 65,795373 | 0,329 | 39,9966659 |
| 28 | 0,33 | 65,795373 | 0,329 | 39,9966659 |
| 29 | 0,33 | 65,795373 | 0,329 | 39,9966659 |
| 30 | 0,33 | 65,795373 | 0,329 | 39,9966659 |
| 31 | 0,33 | 65,795373 | 0,329 | 39,9966659 |
| 32 | 0,33 | 65,795373 | 0,329 | 39,9966659 |
| 33 | 0,329 | 74,6183041 | 0,328 | 44,3393944 |
| 34 | 0,329 | 74,6183041 | 0,328 | 44,3393944 |
| 35 | 0,329 | 74,6183041 | 0,328 | 44,3393944 |
| 36 | 0,329 | 74,6183041 | 0,328 | 44,3393944 |
| 37 | 0,329 | 74,6183041 | 0,328 | 44,3393944 |
| 38 | 0,329 | 74,6183041 | 0,328 | 44,3393944 |
| 39 | 0,329 | 74,6183041 | 0,328 | 44,3393944 |
| 40 | 0,329 | 74,6183041 | 0,328 | 44,3393944 |
| 41 | 0,329 | 74,6183041 | 0,328 | 44,3393944 |
| 42 | 0,329 | 74,6183041 | 0,328 | 44,3393944 |
| 43 | 0,329 | 74,6183041 | 0,328 | 44,3393944 |
| 44 | 0,329 | 74,6183041 | 0,328 | 44,3393944 |
| 45 | 0,329 | 74,6183041 | 0,327 | 48,210437 |
| 46 | 0,329 | 74,6183041 | 0,327 | 48,210437 |
| 47 | 0,329 | 74,6183041 | 0,327 | 48,210437 |
| 48 | 0,329 | 74,6183041 | 0,327 | 48,210437 |
| 49 | 0,329 | 74,6183041 | 0,327 | 48,210437 |
| 50 | 0,329 | 74,6183041 | 0,327 | 48,210437 |
| 51 | 0,329 | 74,6183041 | 0,327 | 48,210437 |
| 52 | 0,329 | 74,6183041 | 0,327 | 48,210437 |
| 53 | 0,329 | 74,6183041 | 0,327 | 48,210437 |
| 54 | 0,328 | 80,9397132 | 0,327 | 48,210437 |
| 55 | 0,328 | 80,9397132 | 0,327 | 48,210437 |
| 56 | 0,328 | 80,9397132 | 0,327 | 48,210437 |
| 57 | 0,328 | 80,9397132 | 0,327 | 48,210437 |
| 58 | 0,328 | 80,9397132 | 0,327 | 48,210437 |
| 59 | 0,328 | 80,9397132 | 0,327 | 48,210437 |
| 60 | 0,328 | 80,9397132 | 0,326 | 51,4135656 |
| 61 | 0,328 | 80,9397132 | 0,326 | 51,4135656 |
| 62 | 0,328 | 80,9397132 | 0,326 | 51,4135656 |
| 63 | 0,328 | 80,9397132 | 0,326 | 51,4135656 |
| 64 | 0,328 | 80,9397132 | 0,326 | 51,4135656 |
| 65 | 0,328 | 80,9397132 | 0,326 | 51,4135656 |
| 66 | 0,328 | 80,9397132 | 0,326 | 51,4135656 |

| | | | | |
|-----|-------|------------|-------|------------|
| 67 | 0,328 | 80,9397132 | 0,326 | 51,4135656 |
| 68 | 0,328 | 80,9397132 | 0,326 | 51,4135656 |
| 69 | 0,328 | 80,9397132 | 0,326 | 51,4135656 |
| 70 | 0,328 | 80,9397132 | 0,325 | 53,7773905 |
| 71 | 0,328 | 80,9397132 | 0,325 | 53,7773905 |
| 72 | 0,328 | 80,9397132 | 0,325 | 53,7773905 |
| 73 | 0,328 | 80,9397132 | 0,325 | 53,7773905 |
| 74 | 0,328 | 80,9397132 | 0,325 | 53,7773905 |
| 75 | 0,327 | 83,9738789 | 0,325 | 53,7773905 |
| 76 | 0,327 | 83,9738789 | 0,325 | 53,7773905 |
| 77 | 0,327 | 83,9738789 | 0,325 | 53,7773905 |
| 78 | 0,327 | 83,9738789 | 0,325 | 53,7773905 |
| 79 | 0,327 | 83,9738789 | 0,324 | 55,170519 |
| 80 | 0,327 | 83,9738789 | 0,324 | 55,170519 |
| 81 | 0,327 | 83,9738789 | 0,324 | 55,170519 |
| 82 | 0,327 | 83,9738789 | 0,324 | 55,170519 |
| 83 | 0,327 | 83,9738789 | 0,324 | 55,170519 |
| 84 | 0,327 | 83,9738789 | 0,324 | 55,170519 |
| 85 | 0,327 | 83,9738789 | 0,324 | 55,170519 |
| 86 | 0,327 | 83,9738789 | 0,324 | 55,170519 |
| 87 | 0,327 | 83,9738789 | 0,323 | 55,513647 |
| 88 | 0,327 | 83,9738789 | 0,323 | 55,513647 |
| 89 | 0,327 | 83,9738789 | 0,323 | 55,513647 |
| 90 | 0,327 | 83,9738789 | 0,323 | 55,513647 |
| 91 | 0,327 | 83,9738789 | 0,323 | 55,513647 |
| 92 | 0,326 | 83,3283982 | 0,323 | 55,513647 |
| 93 | 0,326 | 83,3283982 | 0,322 | 54,7870345 |
| 94 | 0,326 | 83,3283982 | 0,322 | 54,7870345 |
| 95 | 0,326 | 83,3283982 | 0,321 | 53,0323867 |
| 96 | 0,326 | 83,3283982 | 0,321 | 53,0323867 |
| 97 | 0,326 | 83,3283982 | 0,321 | 53,0323867 |
| 98 | 0,326 | 83,3283982 | 0,321 | 53,0323867 |
| 99 | 0,326 | 83,3283982 | 0,321 | 53,0323867 |
| 100 | 0,326 | 83,3283982 | 0,321 | 53,0323867 |
| 101 | 0,325 | 79,0875495 | 0,321 | 53,0323867 |
| 102 | 0,325 | 79,0875495 | 0,321 | 53,0323867 |
| 103 | 0,325 | 79,0875495 | 0,321 | 53,0323867 |
| 104 | 0,325 | 79,0875495 | 0,321 | 53,0323867 |
| 105 | 0,325 | 79,0875495 | 0,321 | 53,0323867 |
| 106 | 0,325 | 79,0875495 | 0,32 | 50,3488895 |
| 107 | 0,325 | 79,0875495 | 0,32 | 50,3488895 |
| 108 | 0,325 | 79,0875495 | 0,32 | 50,3488895 |
| 109 | 0,325 | 79,0875495 | 0,32 | 50,3488895 |
| 110 | 0,325 | 79,0875495 | 0,32 | 50,3488895 |
| 111 | 0,324 | 71,7942184 | 0,32 | 50,3488895 |
| 112 | 0,324 | 71,7942184 | 0,32 | 50,3488895 |

| | | | | |
|-----|-------|------------|-------|------------|
| 113 | 0,324 | 71,7942184 | 0,32 | 50,3488895 |
| 114 | 0,324 | 71,7942184 | 0,32 | 50,3488895 |
| 115 | 0,324 | 71,7942184 | 0,32 | 50,3488895 |
| 116 | 0,324 | 71,7942184 | 0,319 | 46,8839252 |
| 117 | 0,324 | 71,7942184 | 0,319 | 46,8839252 |
| 118 | 0,323 | 62,3357358 | 0,319 | 46,8839252 |
| 119 | 0,323 | 62,3357358 | 0,319 | 46,8839252 |
| 120 | 0,323 | 62,3357358 | 0,319 | 46,8839252 |
| 121 | 0,322 | 51,7667589 | 0,319 | 46,8839252 |
| 122 | 0,322 | 51,7667589 | 0,319 | 46,8839252 |
| 123 | 0,322 | 51,7667589 | 0,318 | 42,8196761 |
| 124 | 0,322 | 51,7667589 | 0,318 | 42,8196761 |
| 125 | 0,321 | 41,1179189 | 0,318 | 42,8196761 |
| 126 | 0,321 | 41,1179189 | 0,318 | 42,8196761 |
| 127 | 0,321 | 41,1179189 | 0,318 | 42,8196761 |
| 128 | 0,321 | 41,1179189 | 0,317 | 38,3573094 |
| 129 | 0,321 | 41,1179189 | 0,317 | 38,3573094 |
| 130 | 0,321 | 41,1179189 | 0,317 | 38,3573094 |
| 131 | 0,321 | 41,1179189 | 0,317 | 38,3573094 |
| 132 | 0,321 | 41,1179189 | 0,316 | 33,7006469 |
| 133 | 0,321 | 41,1179189 | 0,316 | 33,7006469 |
| 134 | 0,32 | 31,2375916 | 0,315 | 29,0411416 |
| 135 | 0,32 | 31,2375916 | 0,314 | 24,5456465 |
| 136 | 0,32 | 31,2375916 | 0,314 | 24,5456465 |
| 137 | 0,32 | 31,2375916 | 0,314 | 24,5456465 |
| 138 | 0,319 | 22,6981377 | 0,313 | 20,3479476 |
| 139 | 0,319 | 22,6981377 | 0,313 | 20,3479476 |
| 140 | 0,319 | 22,6981377 | 0,311 | 13,1937703 |
| 141 | 0,319 | 22,6981377 | 0,311 | 13,1937703 |
| 142 | 0,319 | 22,6981377 | 0,31 | 10,3197954 |
| 143 | 0,319 | 22,6981377 | 0,31 | 10,3197954 |
| 144 | 0,318 | 15,774993 | 0,309 | 7,91696276 |
| 145 | 0,318 | 15,774993 | 0,308 | 5,95705297 |
| 146 | 0,317 | 10,4861096 | 0,308 | 5,95705297 |
| 147 | 0,317 | 10,4861096 | 0,307 | 4,39632374 |
| 148 | 0,315 | 4,05418557 | 0,305 | 2,25923864 |
| 149 | 0,314 | 2,35802084 | 0,304 | 1,5731725 |
| 150 | 0,311 | 0,35520354 | 0,301 | 0,47285842 |

Таблица 3. Единичные значения таблеток ядер и таблеток п/о AquaPolish®

P white 010.201E

| № | таблетки ядра | | таблетки п/о | |
|----|---------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
| | Масса, г | плотность распределения | Масса, г | плотность распределения |
| 1 | 0,309 | 3,29428416 | 0,337 | 0,77872101 |
| 2 | 0,307 | 6,66662167 | 0,335 | 3,37913458 |
| 3 | 0,306 | 9,14612635 | 0,333 | 11,2824507 |
| 4 | 0,304 | 16,0109828 | 0,332 | 18,6860629 |
| 5 | 0,303 | 20,4299545 | 0,33 | 42,1092298 |
| 6 | 0,303 | 20,4299545 | 0,33 | 42,1092298 |
| 7 | 0,302 | 25,4461929 | 0,33 | 42,1092298 |
| 8 | 0,302 | 25,4461929 | 0,33 | 42,1092298 |
| 9 | 0,302 | 25,4461929 | 0,33 | 42,1092298 |
| 10 | 0,302 | 25,4461929 | 0,33 | 42,1092298 |
| 11 | 0,301 | 30,9374302 | 0,33 | 42,1092298 |
| 12 | 0,301 | 30,9374302 | 0,33 | 42,1092298 |
| 13 | 0,301 | 30,9374302 | 0,329 | 57,2957525 |
| 14 | 0,301 | 30,9374302 | 0,329 | 57,2957525 |
| 15 | 0,301 | 30,9374302 | 0,329 | 57,2957525 |
| 16 | 0,301 | 30,9374302 | 0,329 | 57,2957525 |
| 17 | 0,301 | 30,9374302 | 0,329 | 57,2957525 |
| 18 | 0,301 | 30,9374302 | 0,329 | 57,2957525 |
| 19 | 0,3 | 36,7156876 | 0,329 | 57,2957525 |
| 20 | 0,3 | 36,7156876 | 0,329 | 57,2957525 |
| 21 | 0,3 | 36,7156876 | 0,329 | 57,2957525 |
| 22 | 0,3 | 36,7156876 | 0,329 | 57,2957525 |
| 23 | 0,3 | 36,7156876 | 0,329 | 57,2957525 |
| 24 | 0,3 | 36,7156876 | 0,329 | 57,2957525 |
| 25 | 0,3 | 36,7156876 | 0,329 | 57,2957525 |
| 26 | 0,3 | 36,7156876 | 0,329 | 57,2957525 |
| 27 | 0,299 | 42,5329106 | 0,329 | 57,2957525 |
| 28 | 0,299 | 42,5329106 | 0,328 | 73,0148416 |
| 29 | 0,299 | 42,5329106 | 0,328 | 73,0148416 |
| 30 | 0,299 | 42,5329106 | 0,328 | 73,0148416 |
| 31 | 0,299 | 42,5329106 | 0,328 | 73,0148416 |
| 32 | 0,299 | 42,5329106 | 0,328 | 73,0148416 |
| 33 | 0,299 | 42,5329106 | 0,328 | 73,0148416 |
| 34 | 0,299 | 42,5329106 | 0,328 | 73,0148416 |
| 35 | 0,299 | 42,5329106 | 0,328 | 73,0148416 |
| 36 | 0,299 | 42,5329106 | 0,328 | 73,0148416 |
| 37 | 0,299 | 42,5329106 | 0,328 | 73,0148416 |
| 38 | 0,299 | 42,5329106 | 0,328 | 73,0148416 |
| 39 | 0,299 | 42,5329106 | 0,327 | 87,145197 |
| 40 | 0,299 | 42,5329106 | 0,327 | 87,145197 |

| | | | | |
|----|-------|------------|-------|------------|
| 41 | 0,298 | 48,0955114 | 0,327 | 87,145197 |
| 42 | 0,298 | 48,0955114 | 0,327 | 87,145197 |
| 43 | 0,298 | 48,0955114 | 0,327 | 87,145197 |
| 44 | 0,298 | 48,0955114 | 0,327 | 87,145197 |
| 45 | 0,297 | 53,0872217 | 0,327 | 87,145197 |
| 46 | 0,297 | 53,0872217 | 0,327 | 87,145197 |
| 47 | 0,297 | 53,0872217 | 0,327 | 87,145197 |
| 48 | 0,296 | 57,1980806 | 0,327 | 87,145197 |
| 49 | 0,296 | 57,1980806 | 0,327 | 87,145197 |
| 50 | 0,296 | 57,1980806 | 0,327 | 87,145197 |
| 51 | 0,296 | 57,1980806 | 0,327 | 87,145197 |
| 52 | 0,296 | 57,1980806 | 0,327 | 87,145197 |
| 53 | 0,296 | 57,1980806 | 0,327 | 87,145197 |
| 54 | 0,296 | 57,1980806 | 0,327 | 87,145197 |
| 55 | 0,295 | 60,1559959 | 0,327 | 87,145197 |
| 56 | 0,295 | 60,1559959 | 0,326 | 97,4135464 |
| 57 | 0,295 | 60,1559959 | 0,326 | 97,4135464 |
| 58 | 0,295 | 60,1559959 | 0,326 | 97,4135464 |
| 59 | 0,295 | 60,1559959 | 0,326 | 97,4135464 |
| 60 | 0,295 | 60,1559959 | 0,326 | 97,4135464 |
| 61 | 0,295 | 60,1559959 | 0,326 | 97,4135464 |
| 62 | 0,295 | 60,1559959 | 0,326 | 97,4135464 |
| 63 | 0,295 | 60,1559959 | 0,326 | 97,4135464 |
| 64 | 0,295 | 60,1559959 | 0,326 | 97,4135464 |
| 65 | 0,295 | 60,1559959 | 0,326 | 97,4135464 |
| 66 | 0,295 | 60,1559959 | 0,326 | 97,4135464 |
| 67 | 0,294 | 61,7564599 | 0,326 | 97,4135464 |
| 68 | 0,294 | 61,7564599 | 0,326 | 97,4135464 |
| 69 | 0,294 | 61,7564599 | 0,325 | 101,985597 |
| 70 | 0,294 | 61,7564599 | 0,325 | 101,985597 |
| 71 | 0,294 | 61,7564599 | 0,325 | 101,985597 |
| 72 | 0,294 | 61,7564599 | 0,325 | 101,985597 |
| 73 | 0,294 | 61,7564599 | 0,325 | 101,985597 |
| 74 | 0,294 | 61,7564599 | 0,325 | 101,985597 |
| 75 | 0,294 | 61,7564599 | 0,325 | 101,985597 |
| 76 | 0,294 | 61,7564599 | 0,325 | 101,985597 |
| 77 | 0,294 | 61,7564599 | 0,325 | 101,985597 |
| 78 | 0,294 | 61,7564599 | 0,325 | 101,985597 |
| 79 | 0,293 | 61,885923 | 0,325 | 101,985597 |
| 80 | 0,293 | 61,885923 | 0,325 | 101,985597 |
| 81 | 0,293 | 61,885923 | 0,324 | 100,000442 |
| 82 | 0,293 | 61,885923 | 0,324 | 100,000442 |
| 83 | 0,293 | 61,885923 | 0,324 | 100,000442 |
| 84 | 0,293 | 61,885923 | 0,324 | 100,000442 |
| 85 | 0,293 | 61,885923 | 0,324 | 100,000442 |
| 86 | 0,293 | 61,885923 | 0,324 | 100,000442 |

| | | | | |
|-----|-------|------------|-------|------------|
| 87 | 0,293 | 61,885923 | 0,324 | 100,000442 |
| 88 | 0,293 | 61,885923 | 0,324 | 100,000442 |
| 89 | 0,293 | 61,885923 | 0,324 | 100,000442 |
| 90 | 0,293 | 61,885923 | 0,324 | 100,000442 |
| 91 | 0,293 | 61,885923 | 0,324 | 100,000442 |
| 92 | 0,293 | 61,885923 | 0,324 | 100,000442 |
| 93 | 0,293 | 61,885923 | 0,323 | 91,8350749 |
| 94 | 0,293 | 61,885923 | 0,323 | 91,8350749 |
| 95 | 0,293 | 61,885923 | 0,323 | 91,8350749 |
| 96 | 0,293 | 61,885923 | 0,323 | 91,8350749 |
| 97 | 0,292 | 60,5351132 | 0,323 | 91,8350749 |
| 98 | 0,292 | 60,5351132 | 0,323 | 91,8350749 |
| 99 | 0,292 | 60,5351132 | 0,323 | 91,8350749 |
| 100 | 0,292 | 60,5351132 | 0,323 | 91,8350749 |
| 101 | 0,291 | 57,800135 | 0,323 | 91,8350749 |
| 102 | 0,291 | 57,800135 | 0,323 | 91,8350749 |
| 103 | 0,291 | 57,800135 | 0,323 | 91,8350749 |
| 104 | 0,291 | 57,800135 | 0,323 | 91,8350749 |
| 105 | 0,291 | 57,800135 | 0,323 | 91,8350749 |
| 106 | 0,291 | 57,800135 | 0,323 | 91,8350749 |
| 107 | 0,291 | 57,800135 | 0,323 | 91,8350749 |
| 108 | 0,291 | 57,800135 | 0,323 | 91,8350749 |
| 109 | 0,291 | 57,800135 | 0,323 | 91,8350749 |
| 110 | 0,29 | 53,8711632 | 0,323 | 91,8350749 |
| 111 | 0,29 | 53,8711632 | 0,323 | 91,8350749 |
| 112 | 0,29 | 53,8711632 | 0,322 | 78,9875858 |
| 113 | 0,29 | 53,8711632 | 0,322 | 78,9875858 |
| 114 | 0,29 | 53,8711632 | 0,322 | 78,9875858 |
| 115 | 0,29 | 53,8711632 | 0,322 | 78,9875858 |
| 116 | 0,289 | 49,0105822 | 0,322 | 78,9875858 |
| 117 | 0,289 | 49,0105822 | 0,322 | 78,9875858 |
| 118 | 0,289 | 49,0105822 | 0,321 | 63,6286465 |
| 119 | 0,289 | 49,0105822 | 0,321 | 63,6286465 |
| 120 | 0,289 | 49,0105822 | 0,321 | 63,6286465 |
| 121 | 0,288 | 43,5240576 | 0,321 | 63,6286465 |
| 122 | 0,288 | 43,5240576 | 0,321 | 63,6286465 |
| 123 | 0,288 | 43,5240576 | 0,321 | 63,6286465 |
| 124 | 0,288 | 43,5240576 | 0,321 | 63,6286465 |
| 125 | 0,288 | 43,5240576 | 0,321 | 63,6286465 |
| 126 | 0,288 | 43,5240576 | 0,321 | 63,6286465 |
| 127 | 0,287 | 37,7289656 | 0,321 | 63,6286465 |
| 128 | 0,287 | 37,7289656 | 0,321 | 63,6286465 |
| 129 | 0,287 | 37,7289656 | 0,321 | 63,6286465 |
| 130 | 0,287 | 37,7289656 | 0,321 | 63,6286465 |
| 131 | 0,287 | 37,7289656 | 0,321 | 63,6286465 |
| 132 | 0,287 | 37,7289656 | 0,321 | 63,6286465 |

| | | | | |
|-----|-------|------------|-------|------------|
| 133 | 0,286 | 31,9246708 | 0,32 | 48,0054029 |
| 134 | 0,285 | 26,3684113 | 0,32 | 48,0054029 |
| 135 | 0,284 | 21,2592289 | 0,32 | 48,0054029 |
| 136 | 0,284 | 21,2592289 | 0,32 | 48,0054029 |
| 137 | 0,283 | 16,7308135 | 0,32 | 48,0054029 |
| 138 | 0,283 | 16,7308135 | 0,32 | 48,0054029 |
| 139 | 0,283 | 16,7308135 | 0,319 | 33,9211949 |
| 140 | 0,281 | 9,63771725 | 0,319 | 33,9211949 |
| 141 | 0,281 | 9,63771725 | 0,319 | 33,9211949 |
| 142 | 0,281 | 9,63771725 | 0,319 | 33,9211949 |
| 143 | 0,28 | 7,05442715 | 0,319 | 33,9211949 |
| 144 | 0,28 | 7,05442715 | 0,319 | 33,9211949 |
| 145 | 0,279 | 5,04028776 | 0,319 | 33,9211949 |
| 146 | 0,279 | 5,04028776 | 0,319 | 33,9211949 |
| 147 | 0,279 | 5,04028776 | 0,318 | 22,4489357 |
| 148 | 0,279 | 5,04028776 | 0,317 | 13,9143832 |
| 149 | 0,276 | 1,59027456 | 0,314 | 2,23630019 |
| 150 | 0,276 | 1,59027456 | 0,31 | 0,07808397 |

Таблица 4. Единичные значения таблеток ядер и таблеток п/о AquaPolish®

P white 712.06E

| № | таблетки ядра | | таблетки п/о | |
|----|---------------|----------------------------|--------------|----------------------------|
| | Масса, г | плотность распределения | Масса, г | плотность распределения |
| 1 | 0,31 | 4,01031028 | 0,336 | 4,1723308 |
| 2 | 0,309 | 5,28831551 | 0,335 | 5,51437752 |
| 3 | 0,309 | 5,28831551 | 0,335 | 5,51437752 |
| 4 | 0,307 | 8,76505553 | 0,333 | 9,16870259 |
| 5 | 0,307 | 8,76505553 | 0,333 | 9,16870259 |
| 6 | 0,305 | 13,6270982 | 0,331 | 14,2742654 |
| 7 | 0,305 | 13,6270982 | 0,331 | 14,2742654 |
| 8 | 0,304 | 16,5884962 | 0,33 | 17,3765935 |
| 9 | 0,302 | 23,4300292 | 0,329 | 20,808182 |
| 10 | 0,302 | 23,4300292 | 0,328 | 24,5110693 |
| 11 | 0,301 | 27,1853552 | 0,327 | 28,402005 |
| 12 | 0,301 | 27,1853552 | 0,327 | 28,402005 |
| 13 | 0,301 | 27,1853552 | 0,327 | 28,402005 |
| 14 | 0,301 | 27,1853552 | 0,327 | 28,402005 |
| 15 | 0,301 | 27,1853552 | 0,327 | 28,402005 |
| 16 | 0,3 | 31,0420249 | 0,327 | 28,402005 |
| 17 | 0,3 | 31,0420249 | 0,326 | 32,373851 |
| 18 | 0,3 | 31,0420249 | 0,326 | 32,373851 |
| 19 | 0,3 | 31,0420249 | 0,326 | 32,373851 |
| 20 | 0,3 | 31,0420249 | 0,326 | 32,373851 |
| 21 | 0,3 | 31,0420249 | 0,326 | 32,373851 |

| | | | | |
|----|-------|------------|-------|------------|
| 22 | 0,3 | 31,0420249 | 0,326 | 32,373851 |
| 23 | 0,3 | 31,0420249 | 0,326 | 32,373851 |
| 24 | 0,3 | 31,0420249 | 0,326 | 32,373851 |
| 25 | 0,299 | 34,883329 | 0,325 | 36,2993084 |
| 26 | 0,299 | 34,883329 | 0,325 | 36,2993084 |
| 27 | 0,299 | 34,883329 | 0,325 | 36,2993084 |
| 28 | 0,299 | 34,883329 | 0,325 | 36,2993084 |
| 29 | 0,299 | 34,883329 | 0,325 | 36,2993084 |
| 30 | 0,299 | 34,883329 | 0,325 | 36,2993084 |
| 31 | 0,299 | 34,883329 | 0,325 | 36,2993084 |
| 32 | 0,299 | 34,883329 | 0,325 | 36,2993084 |
| 33 | 0,299 | 34,883329 | 0,325 | 36,2993084 |
| 34 | 0,299 | 34,883329 | 0,324 | 40,0369476 |
| 35 | 0,299 | 34,883329 | 0,324 | 40,0369476 |
| 36 | 0,298 | 38,5779064 | 0,324 | 40,0369476 |
| 37 | 0,298 | 38,5779064 | 0,324 | 40,0369476 |
| 38 | 0,298 | 38,5779064 | 0,324 | 40,0369476 |
| 39 | 0,298 | 38,5779064 | 0,324 | 40,0369476 |
| 40 | 0,298 | 38,5779064 | 0,324 | 40,0369476 |
| 41 | 0,298 | 38,5779064 | 0,324 | 40,0369476 |
| 42 | 0,298 | 38,5779064 | 0,324 | 40,0369476 |
| 43 | 0,297 | 41,9867478 | 0,324 | 40,0369476 |
| 44 | 0,297 | 41,9867478 | 0,324 | 40,0369476 |
| 45 | 0,297 | 41,9867478 | 0,324 | 40,0369476 |
| 46 | 0,297 | 41,9867478 | 0,323 | 43,4392374 |
| 47 | 0,297 | 41,9867478 | 0,323 | 43,4392374 |
| 48 | 0,297 | 41,9867478 | 0,323 | 43,4392374 |
| 49 | 0,297 | 41,9867478 | 0,323 | 43,4392374 |
| 50 | 0,297 | 41,9867478 | 0,323 | 43,4392374 |
| 51 | 0,296 | 44,971634 | 0,323 | 43,4392374 |
| 52 | 0,296 | 44,971634 | 0,323 | 43,4392374 |
| 53 | 0,296 | 44,971634 | 0,323 | 43,4392374 |
| 54 | 0,296 | 44,971634 | 0,323 | 43,4392374 |
| 55 | 0,295 | 47,4043229 | 0,323 | 43,4392374 |
| 56 | 0,295 | 47,4043229 | 0,323 | 43,4392374 |
| 57 | 0,295 | 47,4043229 | 0,322 | 46,3619876 |
| 58 | 0,295 | 47,4043229 | 0,322 | 46,3619876 |
| 59 | 0,295 | 47,4043229 | 0,322 | 46,3619876 |
| 60 | 0,295 | 47,4043229 | 0,322 | 46,3619876 |
| 61 | 0,295 | 47,4043229 | 0,322 | 46,3619876 |
| 62 | 0,295 | 47,4043229 | 0,321 | 48,6743907 |
| 63 | 0,295 | 47,4043229 | 0,321 | 48,6743907 |
| 64 | 0,294 | 49,1756466 | 0,321 | 48,6743907 |
| 65 | 0,294 | 49,1756466 | 0,321 | 48,6743907 |
| 66 | 0,294 | 49,1756466 | 0,321 | 48,6743907 |
| 67 | 0,294 | 49,1756466 | 0,321 | 48,6743907 |

| | | | | |
|-----|-------|------------|-------|------------|
| 68 | 0,294 | 49,1756466 | 0,32 | 50,2686965 |
| 69 | 0,294 | 49,1756466 | 0,32 | 50,2686965 |
| 70 | 0,294 | 49,1756466 | 0,32 | 50,2686965 |
| 71 | 0,294 | 49,1756466 | 0,32 | 50,2686965 |
| 72 | 0,294 | 49,1756466 | 0,32 | 50,2686965 |
| 73 | 0,294 | 49,1756466 | 0,32 | 50,2686965 |
| 74 | 0,294 | 49,1756466 | 0,32 | 50,2686965 |
| 75 | 0,294 | 49,1756466 | 0,32 | 50,2686965 |
| 76 | 0,294 | 49,1756466 | 0,32 | 50,2686965 |
| 77 | 0,294 | 49,1756466 | 0,32 | 50,2686965 |
| 78 | 0,294 | 49,1756466 | 0,32 | 50,2686965 |
| 79 | 0,293 | 50,203623 | 0,319 | 51,0685287 |
| 80 | 0,293 | 50,203623 | 0,319 | 51,0685287 |
| 81 | 0,293 | 50,203623 | 0,319 | 51,0685287 |
| 82 | 0,293 | 50,203623 | 0,319 | 51,0685287 |
| 83 | 0,293 | 50,203623 | 0,319 | 51,0685287 |
| 84 | 0,293 | 50,203623 | 0,319 | 51,0685287 |
| 85 | 0,293 | 50,203623 | 0,319 | 51,0685287 |
| 86 | 0,293 | 50,203623 | 0,319 | 51,0685287 |
| 87 | 0,293 | 50,203623 | 0,319 | 51,0685287 |
| 88 | 0,293 | 50,203623 | 0,319 | 51,0685287 |
| 89 | 0,293 | 50,203623 | 0,318 | 51,0349497 |
| 90 | 0,292 | 50,4397459 | 0,318 | 51,0349497 |
| 91 | 0,291 | 49,8727793 | 0,318 | 51,0349497 |
| 92 | 0,291 | 49,8727793 | 0,318 | 51,0349497 |
| 93 | 0,291 | 49,8727793 | 0,318 | 51,0349497 |
| 94 | 0,291 | 49,8727793 | 0,318 | 51,0349497 |
| 95 | 0,291 | 49,8727793 | 0,318 | 51,0349497 |
| 96 | 0,291 | 49,8727793 | 0,317 | 50,1696023 |
| 97 | 0,291 | 49,8727793 | 0,317 | 50,1696023 |
| 98 | 0,291 | 49,8727793 | 0,317 | 50,1696023 |
| 99 | 0,291 | 49,8727793 | 0,317 | 50,1696023 |
| 100 | 0,291 | 49,8727793 | 0,317 | 50,1696023 |
| 101 | 0,291 | 49,8727793 | 0,317 | 50,1696023 |
| 102 | 0,29 | 48,5296436 | 0,317 | 50,1696023 |
| 103 | 0,29 | 48,5296436 | 0,317 | 50,1696023 |
| 104 | 0,29 | 48,5296436 | 0,317 | 50,1696023 |
| 105 | 0,289 | 46,4732968 | 0,317 | 50,1696023 |
| 106 | 0,289 | 46,4732968 | 0,316 | 48,5145769 |
| 107 | 0,289 | 46,4732968 | 0,316 | 48,5145769 |
| 108 | 0,288 | 43,797842 | 0,315 | 46,1490177 |
| 109 | 0,288 | 43,797842 | 0,315 | 46,1490177 |
| 110 | 0,288 | 43,797842 | 0,314 | 43,1828495 |
| 111 | 0,287 | 40,6213912 | 0,314 | 43,1828495 |
| 112 | 0,287 | 40,6213912 | 0,314 | 43,1828495 |
| 113 | 0,287 | 40,6213912 | 0,313 | 39,7483178 |

| | | | | |
|-----|-------|------------|-------|------------|
| 114 | 0,285 | 33,3056185 | 0,312 | 35,9902476 |
| 115 | 0,285 | 33,3056185 | 0,311 | 32,0560153 |
| 116 | 0,284 | 29,4427338 | 0,311 | 32,0560153 |
| 117 | 0,284 | 29,4427338 | 0,311 | 32,0560153 |
| 118 | 0,284 | 29,4427338 | 0,31 | 28,0861921 |
| 119 | 0,284 | 29,4427338 | 0,31 | 28,0861921 |
| 120 | 0,283 | 25,614838 | 0,31 | 28,0861921 |
| 121 | 0,283 | 25,614838 | 0,309 | 24,2066567 |
| 122 | 0,283 | 25,614838 | 0,309 | 24,2066567 |
| 123 | 0,283 | 25,614838 | 0,309 | 24,2066567 |
| 124 | 0,283 | 25,614838 | 0,309 | 24,2066567 |
| 125 | 0,283 | 25,614838 | 0,309 | 24,2066567 |
| 126 | 0,283 | 25,614838 | 0,309 | 24,2066567 |
| 127 | 0,282 | 21,9309752 | 0,308 | 20,5227418 |
| 128 | 0,282 | 21,9309752 | 0,308 | 20,5227418 |
| 129 | 0,281 | 18,4789429 | 0,308 | 20,5227418 |
| 130 | 0,281 | 18,4789429 | 0,308 | 20,5227418 |
| 131 | 0,281 | 18,4789429 | 0,308 | 20,5227418 |
| 132 | 0,281 | 18,4789429 | 0,307 | 17,1156964 |
| 133 | 0,281 | 18,4789429 | 0,307 | 17,1156964 |
| 134 | 0,28 | 15,3231888 | 0,307 | 17,1156964 |
| 135 | 0,28 | 15,3231888 | 0,307 | 17,1156964 |
| 136 | 0,28 | 15,3231888 | 0,307 | 17,1156964 |
| 137 | 0,279 | 12,5047217 | 0,306 | 14,0414639 |
| 138 | 0,279 | 12,5047217 | 0,306 | 14,0414639 |
| 139 | 0,279 | 12,5047217 | 0,306 | 14,0414639 |
| 140 | 0,279 | 12,5047217 | 0,305 | 11,3315372 |
| 141 | 0,279 | 12,5047217 | 0,305 | 11,3315372 |
| 142 | 0,279 | 12,5047217 | 0,305 | 11,3315372 |
| 143 | 0,279 | 12,5047217 | 0,305 | 11,3315372 |
| 144 | 0,279 | 12,5047217 | 0,305 | 11,3315372 |
| 145 | 0,278 | 10,0427294 | 0,305 | 11,3315372 |
| 146 | 0,277 | 7,93747447 | 0,304 | 8,99547059 |
| 147 | 0,277 | 7,93747447 | 0,304 | 8,99547059 |
| 148 | 0,277 | 7,93747447 | 0,303 | 7,02453484 |
| 149 | 0,276 | 6,17398785 | 0,301 | 4,0773764 |
| 150 | 0,275 | 4,72609068 | 0,301 | 4,0773764 |

Таблица 1. Данные оптических плотностей при изучении кинетики растворения таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

| | AquaPolish® P white 010.223E 6% | | | | | AquaPolish® P white 010.222E 6% | | | | |
|---|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Кислотная стадия (120 мин) | Щелочная стадия (15 мин) | Щелочная стадия (30 мин) | Щелочная стадия (45 мин) | Щелочная стадия (60 мин) | Кислотная стадия (120 мин) | Щелочная стадия (15 мин) | Щелочная стадия (30 мин) | Щелочная стадия (45 мин) | Щелочная стадия (60 мин) |
| 1 | 0,0100 | 0,0593 | 0,0619 | 0,1774 | 0,2554 | 0,009 | 0,4577 | 0,5329 | 0,6899 | 0,7297 |
| 2 | 0,0130 | 0,0821 | 0,0877 | 0,1915 | 0,2731 | 0,007 | 0,4381 | 0,5413 | 0,6743 | 0,7563 |
| 3 | 0,0170 | 0,0743 | 0,0801 | 0,1829 | 0,2649 | 0,01 | 0,5001 | 0,5351 | 0,6394 | 0,6991 |
| 4 | 0,0090 | 0,0682 | 0,0735 | 0,1801 | 0,2630 | 0,016 | 0,4893 | 0,5623 | 0,6392 | 0,7188 |
| 5 | 0,0040 | 0,0522 | 0,0576 | 0,1649 | 0,2531 | 0,02 | 0,4766 | 0,5781 | 0,6731 | 0,7345 |
| 6 | 0,0150 | 0,0634 | 0,0699 | 0,1735 | 0,2535 | 0,018 | 0,4644 | 0,5478 | 0,6643 | 0,7307 |
| | AquaPolish® P white 010.223E 8% | | | | | AquaPolish® P white 010.222E 8% | | | | |
| 1 | 0,0080 | 0,0499 | 0,0536 | 0,1642 | 0,2345 | 0,003 | 0,4132 | 0,5032 | 0,6213 | 0,6994 |
| 2 | 0,0070 | 0,0613 | 0,0672 | 0,1768 | 0,2781 | 0,005 | 0,4164 | 0,5154 | 0,6045 | 0,6874 |
| 3 | 0,0110 | 0,0582 | 0,0637 | 0,1728 | 0,2813 | 0,011 | 0,4275 | 0,5182 | 0,6081 | 0,6739 |
| 4 | 0,0090 | 0,0573 | 0,0619 | 0,1716 | 0,2801 | 0,012 | 0,4834 | 0,5468 | 0,6231 | 0,7001 |
| 5 | 0,0100 | 0,0374 | 0,0428 | 0,1552 | 0,2615 | 0,018 | 0,4923 | 0,5347 | 0,5993 | 0,6546 |
| 6 | 0,0080 | 0,0365 | 0,0414 | 0,1539 | 0,2559 | 0,01 | 0,4634 | 0,5109 | 0,6092 | 0,6398 |
| | AquaPolish® P white 010.223E 10% | | | | | AquaPolish® P white 010.222E 10% | | | | |
| 1 | 0,0060 | 0,0581 | 0,0651 | 0,1749 | 0,2449 | 0,004 | 0,3988 | 0,4876 | 0,5554 | 0,6584 |
| 2 | 0,0060 | 0,0533 | 0,0632 | 0,1773 | 0,2438 | 0,01 | 0,3947 | 0,4999 | 0,5865 | 0,6217 |
| 3 | 0,0050 | 0,0693 | 0,0748 | 0,1843 | 0,2587 | 0,019 | 0,3869 | 0,5012 | 0,589 | 0,6266 |
| 4 | 0,0020 | 0,0734 | 0,0793 | 0,1888 | 0,2673 | 0,002 | 0,3562 | 0,5218 | 0,6025 | 0,6754 |
| 5 | 0,0080 | 0,0715 | 0,0771 | 0,1897 | 0,2517 | 0,003 | 0,3749 | 0,4789 | 0,5441 | 0,6726 |
| 6 | 0,0100 | 0,0499 | 0,0535 | 0,1706 | 0,2528 | 0,02 | 0,401 | 0,4563 | 0,5408 | 0,6693 |

| | AquaPolish® P white 010.201E 6% | | | | | AquaPolish® P white 712.06E 12% | | | | |
|---|---|--------|--------|--------|--------|--|--------|--------|--------|--------|
| 1 | 0,0006 | 0,0149 | 0,0342 | 0,0974 | 0,1966 | 0,0160 | 0,2238 | 0,6339 | 0,7210 | 0,6999 |
| 2 | 0,0007 | 0,0152 | 0,0360 | 0,0923 | 0,1664 | 0,0210 | 0,2201 | 0,6385 | 0,6992 | 0,6989 |
| 3 | 0,0010 | 0,0201 | 0,0299 | 0,0973 | 0,1679 | 0,0210 | 0,2209 | 0,6508 | 0,6831 | 0,6924 |
| 4 | 0,0010 | 0,0119 | 0,0286 | 0,0968 | 0,1743 | 0,0180 | 0,2571 | 0,6320 | 0,6715 | 0,6980 |
| 5 | 0,0010 | 0,0128 | 0,0291 | 0,0924 | 0,1801 | 0,0170 | 0,2397 | 0,6306 | 0,6958 | 0,6936 |
| 6 | 0,0000 | 0,0148 | 0,0248 | 0,0915 | 0,1842 | 0,0200 | 0,2253 | 0,6341 | 0,7024 | 0,7214 |
| | AquaPolish® P white 010.201E 8% | | | | | AquaPolish® P white 712.06E 16% | | | | |
| 1 | 0,0000 | 0,0104 | 0,0266 | 0,0759 | 0,1045 | 0,0100 | 0,1938 | 0,5862 | 0,5593 | 0,6132 |
| 2 | 0,0010 | 0,0132 | 0,0301 | 0,0723 | 0,1372 | 0,0115 | 0,1771 | 0,5829 | 0,5950 | 0,6287 |
| 3 | 0,0010 | 0,0161 | 0,0297 | 0,0698 | 0,1293 | 0,0120 | 0,1642 | 0,6142 | 0,5739 | 0,5995 |
| 4 | 0,0008 | 0,0146 | 0,0251 | 0,0672 | 0,1274 | 0,0100 | 0,1954 | 0,6101 | 0,5982 | 0,6307 |
| 5 | 0,0010 | 0,0112 | 0,0284 | 0,0718 | 0,1301 | 0,0080 | 0,1564 | 0,5823 | 0,6002 | 0,6024 |
| 6 | 0,0010 | 0,0109 | 0,0273 | 0,0721 | 0,1117 | 0,0160 | 0,1939 | 0,5823 | 0,6027 | 0,6189 |
| | AquaPolish® P white 010.201E 10% | | | | | AquaPolish® P white 712.06E 20% | | | | |
| 1 | 0,0000 | 0,0126 | 0,0241 | 0,0727 | 0,1258 | 0,0070 | 0,0854 | 0,4983 | 0,5372 | 0,5861 |
| 2 | 0,0000 | 0,0131 | 0,0236 | 0,0741 | 0,1230 | 0,0090 | 0,0987 | 0,4991 | 0,5767 | 0,6101 |
| 3 | 0,0000 | 0,0172 | 0,0222 | 0,0739 | 0,1368 | 0,0080 | 0,0913 | 0,5018 | 0,5884 | 0,6259 |
| 4 | 0,0000 | 0,0128 | 0,0253 | 0,0788 | 0,1313 | 0,0180 | 0,0872 | 0,5209 | 0,5243 | 0,5881 |
| 5 | 0,0000 | 0,0154 | 0,0219 | 0,0765 | 0,1284 | 0,0090 | 0,0869 | 0,5399 | 0,5416 | 0,5921 |
| 6 | 0,0010 | 0,0117 | 0,0217 | 0,0724 | 0,1249 | 0,0200 | 0,0938 | 0,5357 | 0,5213 | 0,5795 |

СПЕЦИФИКАЦИЯ

4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия
таблетки пролонгированного действия, 180 мг

| Показатели | Методы | Нормы |
|----------------------------|--|---|
| Описание | Визуальный | Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гладкой поверхностью. |
| Подлинность | ВЭЖХ | Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СОП 4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия (раздел «Количественное определение»)) |
| Растворение | ОФС.1.4.2.0014.15 Метод УФ-спектрофотометрия | Не более 25% (Q1) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) через 2 часа От 50% до 70% (Q2) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) через 6 часов Не менее 90% (Q3) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) – через 12 часов |
| Родственные примеси | ВЭЖХ | Примесь А – не более 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %; сумма примесей – не более 0,5% |
| Однородность дозирования | ГФ XIV Метод УФ-спектрофотометрия | Для 10 таблеток АВ – не более 15,0 % Для 30 таблеток АВ – не более 25,0 % |
| Микробиологическая чистота | ГФ XIV, метод прямого посева | Категория 3А |
| Количественное определение | Метод УФ-спектрофотометрия | От 175 мг до 185 мг $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) в таблетке |
| Упаковка | По 20 таблеток в банку тёмного стекла типа БТС по ОСТ 64-2-82-85, ТУ 9461-003-00480164-2001 или ТУ 9461-006-53945143-2015, укупоренную крышкой натягиваемой с уплотняющим элементом по ОСТ 64-2-87-81, ТУ 9467-001-31252095-2008 или ТУ 9467-002-94838784-2008. На каждую банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86, ТУ 5430-025-00279195-2004 или бумаги писчей по ГОСТ 18510-87, ТУ 5432-019-00279195-2003 или этикетку самоклеящуюся по ТУ 5457-001-50623019-02 или импортную, разрешённую к применению в РФ. | |
| Маркировка | В соответствии с НД | |
| Хранение | В сухом месте, при температуре не выше 25 °С | |
| Срок годности | - | |

Таблица 1 – Результаты изучения стабильности таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия 180 мг, полученных методом прямого прессования (долгосрочное испытание) с. 010320

| Показатели | Нормы | Результаты анализа | | | | |
|---------------------|---|--|--|--|--|--|
| | | 0 | 3 мес | 6 мес | 9 мес | 12 мес |
| Описание | Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гладкой поверхностью. | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Подлинность | Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО 4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Растворение | Не более 25% (Q1) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия) через 2 часа От 50% до 70% (Q2) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия) через 6 часов Не менее 90% (Q3) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия) – через 12 часов | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Родственные примеси | Примесь А – не более 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %; сумма примесей – не более 0,5% | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не менее 0,1 %; | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не менее 0,1 %; | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не менее 0,1 %; | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не менее 0,1 %; |

| | | | | | | |
|----------------------------|--|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | | примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% | сумма примесей –менее 0,5% | сумма примесей –менее 0,5% | сумма примесей –менее 0,5% | сумма примесей – менее 0,5% |
| Однородность дозирования | Для 10 таблеток AV – не более 15,0 % Для 30 таблеток AV – не более 25,0 % | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Микробиологическая чистота | Категория 3А | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Количественное определение | От 175 мг до 185 мг C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₆ Na ₂ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) в таблетке | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |

Таблица 2 – Результаты изучения стабильности таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия 180 мг, полученных методом прямого прессования (долгосрочное испытание) с. 020320

| Показатели | Нормы | Результаты анализа | | | | |
|-------------|---|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 0 | 3 мес | 6 мес | 9 мес | 12 мес |
| Описание | Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гладкой поверхностью. | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Подлинность | Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО 4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |

| | | | | | | |
|--------------------------------|--|---|---|---|---|---|
| Растворение | Не более 25% (Q1) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'- (пропандиамидо) дибензоат натрия) через 2 часа От 50% до 70% (Q2) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'- (пропандиамидо) дибензоат натрия) через 6 часов Не менее 90% (Q3) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'- (пропандиамидо) дибензоат натрия) – через 12 часов | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Родственные примеси | Примесь А – не более 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %; сумма примесей – не более 0,5% | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифици рованная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифициро ванная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифициро ванная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифициро ванная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифициро ванная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% |
| Однородность дозирования | Для 10 таблеток AV – не более 15,0 % Для 30 таблеток AV – не более 25,0 % | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Микробиологиче ская чистота | Категория 3А | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Количественное определение | От 175 мг до 185 мг $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'- (пропандиамидо) дибензоат натрия) в таблетке | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |

Таблица 3 – Результаты изучения стабильности таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия 180 мг, полученных методом прямого прессования (долгосрочное испытание) с. 030320

| Показатели | Нормы | Результаты анализа | | | | |
|---------------------|---|--|--|--|--|--|
| | | 0 | 3 мес | 6 мес | 9 мес | 12 мес |
| Описание | Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гладкой поверхностью. | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Подлинность | Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО 4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Растворение | Не более 25% (Q1) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия) через 2 часа От 50% до 70% (Q2) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия) через 6 часов Не менее 90% (Q3) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия) – через 12 часов | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Родственные примеси | Примесь А – не более 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %; сумма примесей – не более 0,5% | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не менее 0,1 %; | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не менее 0,1 %; | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не менее 0,1 %; | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не менее 0,1 %; |

| | | примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% | сумма примесей –менее 0,5% | сумма примесей –менее 0,5% | сумма примесей –менее 0,5% | сумма примесей – менее 0,5% |
|--------------------------------|--|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Однородность дозирования | Для 10 таблеток AV – не более 15,0 % Для 30 таблеток AV – не более 25,0 % | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Микробиологиче ская чистота | Категория 3А | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Количественное определение | От 175 мг до 185 мг $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'- (пропандиамидо) дибензоат натрия) в таблетке | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |

Таблица 1 – Результаты изучения стабильности таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия 180 мг, полученных методом влажного гранулирования (долгосрочное испытание) с. 040320

| Показатели | Нормы | Результаты анализа | | | | |
|---------------------|---|--|--|--|--|--|
| | | 0 | 3 мес | 6 мес | 9 мес | 12 мес |
| Описание | Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гладкой поверхностью. | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Подлинность | Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО 4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Растворение | Не более 25% (Q1) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия) через 2 часа От 50% до 70% (Q2) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия) через 6 часов Не менее 90% (Q3) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия) – через 12 часов | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Родственные примеси | Примесь А – не более 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %; сумма примесей – не более 0,5% | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не менее 0,1 %; | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не менее 0,1 %; | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не менее 0,1 %; | Примесь А – не менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не менее 0,1 %; |

| | | | | | | |
|----------------------------|--|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | | примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% | сумма примесей –менее 0,5% | сумма примесей –менее 0,5% | сумма примесей –менее 0,5% | сумма примесей – менее 0,5% |
| Однородность дозирования | Для 10 таблеток АВ – не более 15,0 % Для 30 таблеток АВ – не более 25,0 % | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Микробиологическая чистота | Категория 3А | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Количественное определение | От 175 мг до 185 мг C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₆ Na ₂ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) в таблетке | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |

Таблица 2 – Результаты изучения стабильности таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия 180 мг, полученных методом влажного гранулирования (долгосрочное испытание) с. 050320

| Показатели | Нормы | Результаты анализа | | | | |
|-------------|---|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 0 | 3 мес | 6 мес | 9 мес | 12 мес |
| Описание | Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гладкой поверхностью. | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Подлинность | Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО 4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |

| | | | | | | |
|----------------------------|---|---|---|---|---|---|
| Растворение | Не более 25% (Q1) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) через 2 часа От 50% до 70% (Q2) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) через 6 часов Не менее 90% (Q3) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) – через 12 часов | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Родственные примеси | Примесь А – не более 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %; сумма примесей – не более 0,5% | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% |
| Однородность дозирования | Для 10 таблеток AV – не более 15,0 % Для 30 таблеток AV – не более 25,0 % | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Микробиологическая чистота | Категория 3А | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Количественное определение | От 175 мг до 185 мг $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) в таблетке | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |

Таблица 3 – Результаты изучения стабильности таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия 180 мг, полученных методом влажного гранулирования (долгосрочное испытание) с. 060320

| Показатели | Нормы | Результаты анализа | | | | |
|---------------------|---|---|---|---|---|--|
| | | 0 | 3 мес | 6 мес | 9 мес | 12 мес |
| Описание | Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гладкой поверхностью. | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Подлинность | Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО 4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Растворение | Не более 25% (Q1) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия) через 2 часа От 50% до 70% (Q2) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия) через 6 часов Не менее 90% (Q3) $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дibenзоат натрия) – через 12 часов | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Родственные примеси | Примесь А – не более 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %; сумма примесей – не более 0,5% | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифициро | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифициро | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифициро | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифициро | Примесь А – менее 0,1%; единичная неидентифициров |

| | | ванная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей –менее 0,5% | ванная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей –менее 0,5% | ванная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей –менее 0,5% | ванная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей –менее 0,5% | анная примесь – менее 0,1 %; сумма примесей – менее 0,5% |
|----------------------------|---|---|---|---|---|---|
| Однородность дозирования | Для 10 таблеток AV – не более 15,0 % Для 30 таблеток AV – не более 25,0 % | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Микробиологическая чистота | Категория 3А | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Количественное определение | От 175 мг до 185 мг $C_{17}H_{12}N_2O_6Na_2$ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) в таблетке | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует | Соответствует |

Акты внедрения

Приложение 10

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО СПХФУ
Минздрава России,
д.фарм.н., профессор

И.А. Наркевич

« / » 2022 г.

**Акт внедрения
результатов научно-практической работы
в учебный процесс**




Комиссия в составе:

| | | |
|-------------------|--|-----------------|
| Председателя | проректора по учебной работе, канд. фармацевт. наук, доцента | Ю.Г. Ильиновой |
| и членов комиссии | начальника учебно-методического отдела | Д.С. Грицаненко |
| | директора департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров, канд. биол. наук | И.А. Титович |

назначенная приказом ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России от «12» марта 2021 г. № 100, составила акт о нижеследующем.

Результаты диссертационного исследования Коцур Юлии Михайловны на тему «Разработка состава и технологии систем доставки с модифицированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а именно:

«Методика определения кинетики высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из наночастиц пористого кремния», «Технология таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с пролонгированным высвобождением» внедрены в учебный процесс по учебной дисциплине «Современные технологии лекарственных форм» в рамках программы высшего образования – программы ординатуры по направлению подготовки 33.08.01 «Фармацевтическая технология» очной формы обучения.

| | | | |
|----------------|--|---|-----------------|
| Председатель | проректор по учебной работе, канд. фармацевт. наук, доцент |  | Ю.Г. Ильинова |
| члены комиссии | начальник учебно-методического отдела |  | Д.С. Грицаненко |
| | директора департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров, канд. биол. наук |  | И.А. Титович |

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО СПХФУ
Минздрава России,
д.фарм.н., профессор



И.А. Наркевич

2022 г.




**Акт внедрения
результатов научно-практической работы
в научный процесс**

Комиссия в составе:

| | | |
|-------------------|---|------------------------------|
| Председателя | проректора по научной работе, д-р. фармацевт. наук, профессора | Е.В. Флисюк |
| и членов комиссии | научный сотрудник департамента науки и подготовки научно- педагогических кадров директора департамента науки и подготовки научно- педагогических кадров, канд. биол. наук | К.О. Сидоров И.А. Титович |

назначенная приказом ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России от «12» марта 2021 г. № 100, составила акт о нижеследующем.

Результаты диссертационного исследования Коцур Юлии Михайловны на тему «Разработка состава и технологии систем доставки с модифицированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а именно: «методика определения биофармацевтической растворимости», использовано в научно-исследовательской деятельности кафедры технологии лекарственных форм государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках исследований свойств субстанций и разработки технологии лекарственных форм.

| | | |
|-------------------|---|--|
| Председателя | проректора по научной работе, д-р. фармацевт. наук, профессор |  Е.В. Флисюк |
| и членов комиссии | научный сотрудник департамента науки и подготовки научно- педагогических кадров директора департамента науки и подготовки научно- педагогических кадров, канд. биол. наук |  К.О. Сидоров  И.А. Титович |

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
ООО «ИНТЕХПРОЕКТ»

О.М.Флисюк
О.М.Флисюк
2022 г.



АКТ АПРОБАЦИИ
ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК
«4,4'-(ПРОПАНДИАМИДО)ДИБЕНЗОАТ НАТРИЯ, 180 мг»

В 2021 году на производственном участке ООО «ИНТЕРТЕХПРОЕКТ» (Санкт-Петербург, Михайловский пер., д. 4а, лит.В., т. +79219383496) аспиранткой кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России Ю.М. Коцур была проведена апробация технологии получения и методик контроля качества таблеток «4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия, 180 мг».

Таблетки получали путем прессования предварительно загранулированных действующего и вспомогательных веществ с использованием лабораторного таблеточного пресса. Было наработано три серии препарата с заданным составом. Выход на каждой серии составлял от 85% до 92%.

В результате было установлено, что разработанная технология и методики контроля качества воспроизводимы и реализуемы. Полученные серии препарата соответствовали всем показателям качества, изложенным в спецификации качества.

Таким образом, предложенные Коцур Ю.М технология получения и оценка качества таблеток «4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия, 180 мг» могут быть реализованы в промышленных условиях.

Технический директор ООО «ИНТЕХПРОЕКТ»
Муратов О.В.


Муратов



192236, г. Санкт-Петербург
ул. Софийская, д. 14
тел.: +7 (812) 331-93-11
www.farmproekt.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Управляющий
АО «Фармпроект»


С.С. Саакян
«10» октября 2021 г.
г. Санкт-Петербург

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

- Наименования предложения для внедрения:** лабораторная апробация технологии получения таблеток «4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия, 180мг», разработанной в рамках диссертационного исследования «Разработка состава и технологии систем доставки с модифицированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия».
- Автор разработки:** Коцур Юлия Михайловна.
- Где и куда внедрено:** АО «Фармпроект» (192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д.14, тел: +7 (812) 331-93-11).
- Результаты внедрения:** апробация технологии получения таблеток и методик контроля качества проводились с использованием оборудования АО «Фармпроект» на трех партиях продукта с загрузкой веществ на 1 кг. Выход для каждой из трех партий составлял от 85% до 90%. Таблетки подвергали контролю качества в соответствии со спецификацией. Все партии соответствовали установленным требованиям (таблица 1).

Таблица 1. Соответствие основных показателей качества таблеток «4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия, 180 мг» разработанному проекту спецификации

| Показатели | Нормы | Результаты анализа | | |
|------------|---|--------------------|---------------|---------------|
| | | Партия 011021 | Партия 021021 | Партия 031021 |
| Описание | Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гладкой поверхностью. | Соответствует | Соответствует | Соответствует |

| | | | | |
|----------------------------|---|---------------|---------------|---------------|
| Подлинность | Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО 4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия (раздел «Количественное определение»)) | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Растворение | Не более 25% (Q1) C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₆ Na ₂ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) через 2 часа От 50% до 70% (Q2) C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₆ Na ₂ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) через 6 часов Не менее 90% (Q3) C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₆ Na ₂ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) – через 12 часов | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Родственные примеси | Примесь А – не более 0,1%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %; сумма примесей – не более 0,5% | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Однородность дозирования | Для 10 таблеток AV – не более 15,0 % Для 30 таблеток AV – не более 25,0 % | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Микробиологическая чистота | Категория 3А | Соответствует | Соответствует | Соответствует |
| Количественное определение | От 175 мг до 185 мг C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₆ Na ₂ (4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия) в таблетке | Соответствует | Соответствует | Соответствует |

Заключение: в процессе апробации было установлено, что предложенная технология получения таблеток воспроизводима и может быть рекомендована для масштабирования в опытно-промышленном производстве. Все испытанные партии соответствуют требованиям ГФ РФ XIV изд. (том 2).

Руководитель отдела по разработкам и развитию
АО «Фармпроект»
Кандидат фармацевтических наук
Дзюба А.С.

