

На правах рукописи



ЦЕРКОВНАЯ
Ксения Михайловна

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛИПИЛЛА ДЛЯ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Санкт-Петербург

2024

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

Научный руководитель:

Флисюк Елена Владимировна доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Абрамович Римма Александровна доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», начальник научно-производственного участка Медицинского научно-образовательного центра

Блынская Евгения Викторовна доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», заведующий лабораторией технологии лекарственных препаратов

Ведущая организация:

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

Защита состоится «04» июня 2024 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.063.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г.Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул.Профессора Попова, д.14, лит. А).

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.063.01,
кандидат фармацевтических наук, доцент



Орлов А.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения Российской Федерации составляет 30-45%, достигая более 60% среди лиц старше 60 лет. Повышенное артериальное давление (АД) является основной причиной преждевременной смерти, вследствие ишемической болезни сердца и инсультов. Кроме того, АГ является ведущим фактором риска развития сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек, заболеваний периферических артерий и когнитивных нарушений. Это делает изыскание подходов к эффективной и безопасной терапии АГ исключительно важными для современной медицины и фармации.

Данные маркетинговых исследований свидетельствуют о высокой доле рынка у препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний с ежегодным приростом продаж. Так, доля данной группы препаратов в структуре продаж лекарственных препаратов (ЛП) розничного рынка России в 2022 г. составила 14,8%, при увеличении продаж на 18,6% по сравнению с предыдущим годом. При этом важно отметить, что 79,2% представленных на рынке комбинированных антигипертензивных препаратов являются импортными.

Для большинства пациентов с АГ монотерапия является неэффективной. А применение нескольких ЛП различных классов вызывает проблемы приверженности пациентов лечению.

Представленные на рынке фиксированные антигипертензивные комбинации не дают возможности лечащему врачу индивидуально для каждого пациента подобрать комбинацию антигипертензивных средств и их дозировки. В связи с этим перспективным решением в области комбинированной терапии АГ является персонализированный подбор антигипертензивных комбинаций и дозировок в виде полипиллов. Полипилл – это комбинация нескольких лекарственных средств (ЛС) в составе одной таблетки или капсулы. Полипиллы могут быть представлены многослойными таблетками и лекарственными формами (ЛФ), состоящими из мультичастиц, таких как таблетки, мини-таблетки (микротаблетки), гранулы (пеллеты), порошки. Благодаря легкости в подборе доз и возможности реализации комбинированной терапии, перспективной ЛФ для терапии АГ выступает полипилл в виде твердой желатиновой капсулы, наполненной мини-таблетками. Подобный персонализированный подход в подборе антигипертензивной терапии способен повысить эффективность и безопасность проводимого лечения, а также снизить уровень сердечно-сосудистого риска.

Комбинированная терапия, включающая блокатор кальциевых каналов (БКК), блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) и тиазидоподобный диуретик (ТД), является эффективной и рациональной, так как основана на взаимодополняющем действии препаратов, а также снижает вероятность развития нежелательных явлений, характерных для монотерапии БКК или диуретиками.

В связи с вышесказанным разработка состава и технологии полипилла в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей комбинацию мини-таблеток активных фармацевтических субстанций (АФС) классов БКК, БРА и ТД, для персонализированной терапии АГ является актуальной темой исследования.

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени на российском фармацевтическом рынке не зарегистрирован антигипертензивный комбинированный препарат, содержащий в своем составе амлодипин, кандесартан и индапамид.

Прямые аналоги разрабатываемого полипилла неизвестны, но имеются косвенные аналоги: таблетки, содержащие амлодипин, валсартан и гидрохлоротиазид: «Ко-Эксфорж®» и

«Ко-Вамлосет[®]»; таблетки, содержащие амлодипин, гидрохлортиазид и телмисартан: «Телмиста[®]-амло Н»; а также полипилл «Триномия[®]» – капсула, содержащая мини-таблетки рамиприла, аторвастатина и аспирина. Однако, данные препараты являются фиксированными комбинациями, и их варибельность ограничена 2-4 вариантами дозировок. В то время как разрабатываемый полипилл предлагает 16 вариантов наполнения мини-таблетками с разными дозировками, что обеспечивает персонализацию терапии. Кроме того, большинство косвенных аналогов являются импортными препаратами, и только один из них (таблетки «Ко-Вамлосет[®]», КРКА-РУС) производится в России. Также следует отметить, что полипилл «Триномия[®]» не представлен на российском рынке.

Цель исследования

Целью данного исследования являлась разработка состава и технологии полипилла в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей комбинацию мини-таблеток, для реализации персонализированной терапии артериальной гипертензии.

Задачи исследования

1. Предложить оригинальную тройную антигипертензивную комбинацию, обосновать лекарственную форму и варианты наполнения полипилла.
2. Изучить физико-химические и технологические свойства АФС, входящих в состав полипилла.
3. Разработать состав и технологию получения мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг, провести оценку качества мини-таблеток.
4. Провести сравнительный анализ технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимой АФС кандесартана цилексетила. Разработать состав и технологию получения мини-таблеток кандесартана 8 мг и 16 мг, провести оценку качества мини-таблеток.
5. Разработать состав и технологию получения мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением, провести оценку качества мини-таблеток.
6. Разработать состав и технологию покрытия пленочной оболочкой мини-таблеток, оценить кинетику растворения и предложить проекты спецификаций на мини-таблетки, покрытые оболочкой.
7. Провести испытание «Растворение» для полипилла и оценить высвобождение АФС из комбинированной ЛФ.

Научная новизна исследования

Впервые предложена оригинальная комбинация АФС, включающая амлодипин, кандесартан и индапамид.

Разработана оригинальная для отечественного фармацевтического рынка ЛФ – полипилл в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей персонализированную комбинацию мини-таблеток.

Разработка мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг, кандесартана 8 мг и 16 мг и индапамида 1,5 мг обеспечивает возможность подбора эффективной дозы для каждого конкретного пациента с минимальным шагом дозирования, путем наполнения капсулы необходимым числом мини-таблеток, и позволяет осуществить 16 вариантов наполнения полипилла.

Разработаны составы и технологии мини-таблеток, обеспечивающие однородность дозирования и необходимые профили высвобождения АФС.

Обоснован оптимальный состав вспомогательных веществ группы наполнителей для получения мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг методом прямого прессования.

Впервые проведен сравнительный анализ методов получения комплекса включения кандесартана с β -циклодекстрином (β -ЦД). Проведено сравнение двух технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимой АФС кандесартана цилексетила: образование комплекса включения с β -ЦД и создание твердой дисперсной системы (ТДС).

Впервые получены матричные мини-таблетки индапамида на основе двух производных целлюлозы: гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и карбоксиметилцеллюлозы натрия (Na-КМЦ). Установлено, что использование комбинированного матрицеобразователя, содержащего ГПМЦ и Na-КМЦ, позволяет получить быстро набухающий, при этом стабильный гелевый слой, обеспечивающий пролонгированное высвобождение АФС.

Разработка полипилла в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей мини-таблетки, покрытые оболочкой, позволяет преодолеть возможные физико-химические и химические несовместимости между АФС.

Разработана методика проведения теста «Растворение» для трехкомпонентного полипилла методом ВЭЖХ.

Теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования

В результате проведения исследования доказано, что создание комплекса включения с β -ЦД методом пасты с последующим применением технологии влажного гранулирования позволяет улучшить высвобождение кандесартана из мини-таблеток по сравнению с оригинальным препаратом.

Установлено ограничение использования метода ТДС в технологии получения мини-таблеток кандесартана из-за высокой массовой доли ТДС в составе таблеточной смеси, приводящей к «склеивающему» эффекту в процессе прессования и, как следствие, к замедлению высвобождения АФС.

Доказана рациональность применения технологии прямого прессования для получения мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением.

АГ остается ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых событий. При этом представленные на фармацевтическом рынке фиксированные антигипертензивные комбинации не дают возможности учесть индивидуальные особенности пациентов.

Практическая значимость результатов исследования заключается в реализации перехода к персонализированной терапии АГ, а также в достижении целей комплаентности лечения, а именно возможности приема нескольких ЛС в составе одной капсулы один раз в сутки.

Отдельные результаты исследования внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России 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 (акт внедрения от 08.02.2024 г.). Результаты диссертационного исследования использованы в научно-исследовательской деятельности кафедры технологии лекарственных форм и GMP тренинг-центра ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках разработки состава и технологии твердых лекарственных форм (акт внедрения от 08.02.2024 г.).

Показана адекватность разработанных технологий на производстве (акт о внедрении от 26.01.2024 г. АО «Фармпроект» и акт о внедрении от 16.02.2024 г. АО «ВЕРТЕКС»).

Методология и методы исследования

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

В работе использовались методы статистической обработки данных при помощи пакета Microsoft Office Excel (версия 16.42).

Экспериментальные работы были проведены на современном технологическом и аналитическом оборудовании, прошедшем аттестацию. Средства измерения, примененные в исследовании, имеют свидетельства о поверке.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Достоверность результатов исследования определяется воспроизводимостью данных, использованием современных методов анализа, методов статистической обработки данных, применением аттестованного технологического и аналитического оборудования, поверенных средств измерений.

Основные результаты диссертационного исследования представлены на Международной научно-практической конференции «Фармацевтическая наука XXI века: актуальные проблемы и перспективы их решений» (Уфа, 2022), III Международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» (Ташкент, 2022), XII и XIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2022 и 2023), IX Международной научно-методической конференции «Фармобразование-2023» (Воронеж, 2023), I и II Всероссийской научно-методической конференции с международным участием «Сандеровские чтения» (Санкт-Петербург, 2023 и 2024).

Проект по теме диссертационного исследования представлен в финальном этапе программы «УМНИК» Фонда содействия инновациям (2023).

Научный проект по теме исследования «Разработка состава и технологии мини-таблеток для персонализированной терапии артериальной гипертензии» был признан победителем конкурса грантов Комитета по науке и высшей школы для студентов вузов, расположенных на территории Санкт-Петербурга, аспирантов вузов, отраслевых и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга и победителем круглого стола по тематическому направлению «Медицинские науки» в рамках XXVI Санкт-Петербургской Ассамблеи молодых ученых и специалистов (2023).

Доклад по теме диссертационного исследования «Подбор вспомогательных веществ для получения антигипертензивных мини-таблеток методом прямого прессования» удостоен сертификата I степени в секции «Современные вопросы фармацевтической технологии» XIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (2023).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Обоснование оригинальной антигипертензивной комбинации и лекарственной формы полипилла.
2. Разработка состава и технологии мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг.
3. Разработка состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг и 16 мг.
4. Разработка состава и технологии мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением.
5. Разработка состава и технологии нанесения пленочного покрытия на мини-таблетки амлодипина, кандесартана и индапамида.
6. Оценка степени высвобождения АФС из полипилла.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов

Все этапы исследовательской работы по планированию и проведению экспериментов, сбору и обработке данных, анализу полученных результатов, оформлению диссертационной работы проведены автором лично. Автором внесен решающий вклад в формулирование и интерпретацию основных научных результатов. Степень личного участия автора в выполнении совместных работ составила не менее 90%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование 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.

Публикации материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международной базе данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 8 взаимосвязанных глав, заключения, списка сокращений, списка литературы и приложений. Работа изложена на 202 страницах машинописного текста, содержит 68 рисунков, 72 таблицы. Список литературы включает 138 источников, из них 81 на иностранном языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Литературный обзор

В литературном обзоре подробно рассмотрены современные технологии получения полипиллов как персонализированной ЛФ. Полипиллы могут быть представлены многослойными таблетками и ЛФ, состоящими из мультчастиц. Описаны современные технологии, системы дозирования и упаковки полипиллов, особое внимание уделено мини-таблеткам, как наиболее перспективным мультчастицам. В обзоре представлены технологические подходы к повышению биодоступности труднорастворимых ЛС, среди которых комплексообразование с циклодекстринами (ЦД) и создание ТДС являются актуальными и рациональными способами повышения растворимости и, как следствие, улучшения биодоступности АФС. Описаны матричные системы, как рациональная твердая ЛФ для модификации высвобождения АФС в широких диапазонах, в том числе для обеспечения пролонгированного высвобождения с целью минимизации концентрационно-зависимых побочных эффектов и снижения частоты приема ЛП.

В обзоре литературы рассмотрены современные данные, касающиеся комбинированной терапии АГ с использованием ЛФ полипилл. Полипиллы способны решать такие важные вопросы комбинированной лекарственной терапии, как преодоление несовместимостей, контролируемое высвобождение, персонализация, обеспечение приверженности пациентов лечению и достижение необходимых клинических результатов.

Глава 2. Материалы и методы

Объекты исследования

Объектами исследования выступали АФС амлодипина безилата (Glochem Industries Private Ltd., Индия), кандесартана цилексетила (Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd, Китай) и индапамида (Suzhou Lixin Pharmaceutical Co., Ltd., Китай).

Для получения мини-таблеток использовали вспомогательные вещества (ВВ), разрешенные к медицинскому применению и соответствующие требованиям мировых фармакопей. К числу ВВ относились: наполнители, матрицеобразующие полимеры, β -ЦД, полимер-носитель для ТДС, дезинтегранты, связующие компоненты, скользящие и смазывающие вещества, пленкообразующая композиция, красители.

В исследовании использовали прозрачные твердые желатиновые капсулы размера «1» (19,4 мм x 6,0 мм) (ООО «ТПК «Саморазвитие», Россия).

Оборудование и методы исследования

Смешение компонентов таблеточных смесей проводили в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка» многофункциональной лабораторной установки DGN-II (Shanghai Unique Machinery Technology Co., Ltd., Китай). Гранулирование осуществляли в миксере-грануляторе с высоким усилием сдвига SMG3-6-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай). Прессование мини-таблеток проводили на автоматических однопуансонных таблеточных прессах C&C600 Series, модель А (Beijing C&C Cambcavi Co., Китай) и DP30A (Beijing Gylongli Sci. & Tech.Co., Ltd., Китай). Нанесение пленочной оболочки на мини-таблетки-ядра осуществляли в лабораторной установке для нанесения покрытий BGB-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай).

Для получения ТДС кандесартана проводили экструзию горячего расплава в двухшнековом лабораторном экструдере с сонаправленным вращением шнеков НААКЕ MiniCTW (Thermo Fisher Scientific, Германия).

Изучение физико-химических и технологических свойств АФС и таблеточных смесей, а также контроль качества мини-таблеток проводили с использованием следующего оборудования: цифрового микроскопа Levenhuk D80L LCD (Levenhuk LLC, США); весов аналитических с точностью 0,1 мг «Сартогосм» CE224-C (ООО «САРТОГОСМ», Россия); тестера твердости таблеток ERWEKA ТВН 125 TDP, тестера контроля истираемости таблеток ERWEKA TAR 220 (барабан с 12 лопастями), тестера контроля распадаемости таблеток ERWEKA ZT 221, тестера растворения таблеток ERWEKA DT 626 (ERWEKA GmbH, Германия); спектрофотометров СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия) и Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Япония); высоко-эффективных жидкостных хроматографов (ВЭЖХ) Shimadzu LC-20 (Shimadzu, Япония) и LicArt 62 (ООО «Лабконцепт», Россия); дифференциального сканирующего калориметра DSC 3+ (Mettler-Toledo GmbH, Швейцария); ИК-Фурье-спектрометра с НПВО-приставкой Spectrum-3 (Perkin Elmer, США).

Свойства пленкообразующих суспензий изучали с использованием программируемого реометра Brookfield DV-III Ultra Base Unit Rev.B (США) с программным обеспечением Brookfield Reocalc® (США) и тензиометра Дю Нуи.

Оценку качества мини-таблеток проводили по показателям: описание, однородность массы, истираемость, прочность на раздавливание, распадаемость, растворение, однородность дозирования и количественное определение по методикам, описанным в ГФ РФ XIV и XV изд. и Американской фармакопее, с использованием приведенного выше оборудования.

Глава 3. Концепция «полипилл» в персонализированной терапии артериальной гипертензии

Разработанная тройная комбинация для терапии АГ включает БКК амлодипин, БРА кандесартан и ТД индапамид. Предлагаемая комбинированная терапия является эффективной и рациональной, так как основана на взаимодополняющем действии препаратов, а также снижает вероятность развития нежелательных явлений, характерных для монотерапии БКК или диуретиками.

Разработанный в ходе исследования полипилл представляет собой прозрачную твердую желатиновую капсулу, содержащую мини-таблетки трех АФС (рисунок 1).

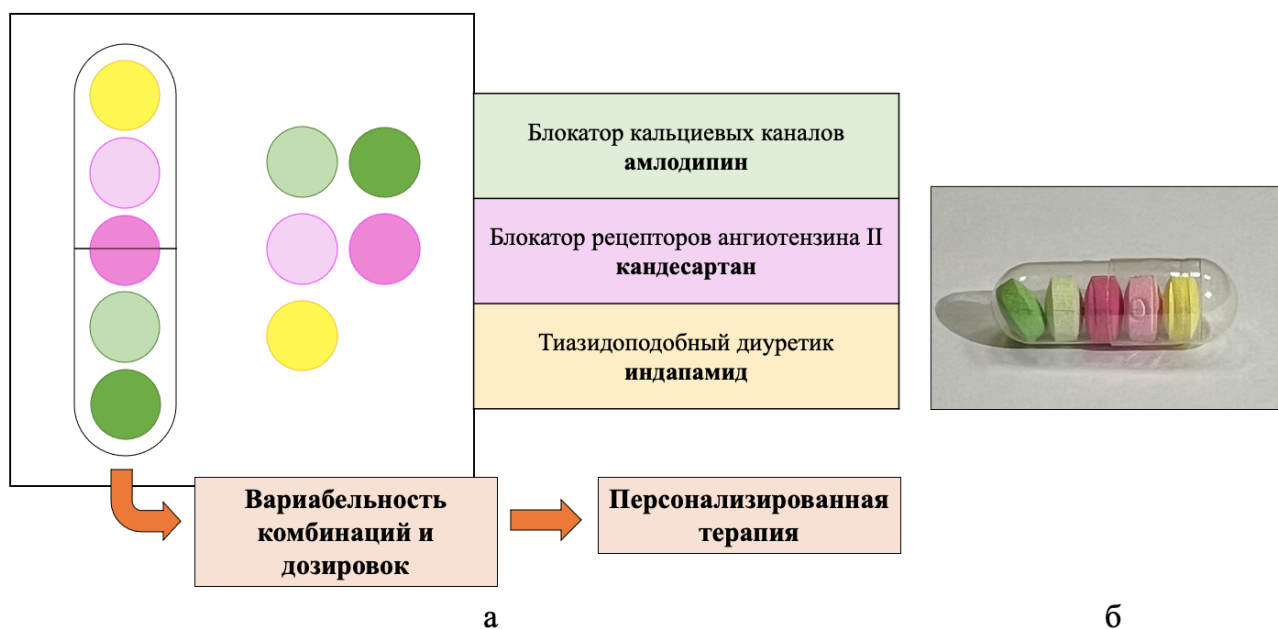


Рисунок 1 – Схематичное изображение (а) и фотография (б) разработанного полипилла

Следует отметить характеристики полипилла: прозрачная твердая желатиновая капсула размера «1» (19,4 мм x 6,0 мм), вместимостью до 5 мини-таблеток. Данный размер капсулы является наиболее рациональным, так как, с одной стороны, позволяет вместить 5 мини-таблеток диаметром 5 мм, высотой 2,7-3,0 мм, массой 60,0-70,0 мг, с другой стороны, не вызывает значительных проблем с проглатыванием капсулы пациентом.

Полипилл может содержать от трех до пяти мини-таблеток трех АФС в разных дозировках, что дает возможность реализовать 16 вариантов тройных комбинаций для терапии АГ различной степени тяжести с учетом индивидуальных особенностей пациента, обеспечивая вариабельность и персонализацию проводимой терапии (рисунок 2). Таким образом, концепция «полипилл» предлагает возможность подбора эффективной дозы для каждого конкретного пациента с минимальным шагом дозирования.

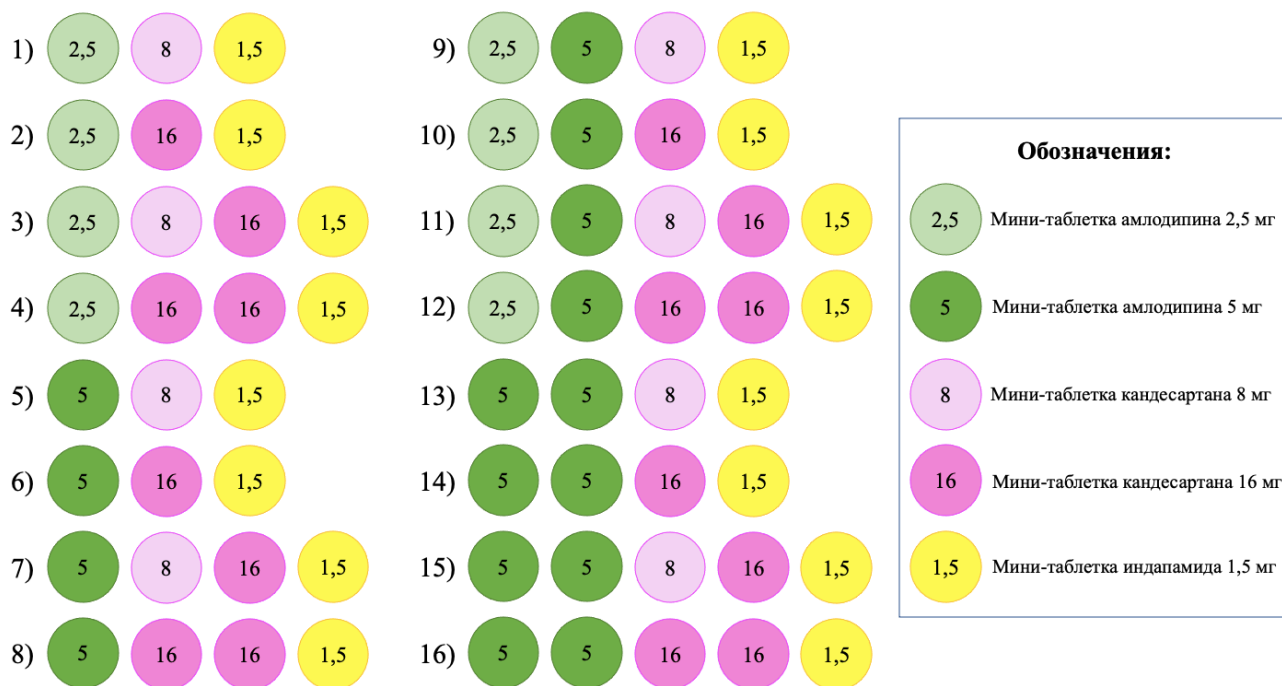


Рисунок 2 – Варианты наполнения полипилла

Внедрение результатов исследования способствует достижению целей комплаентности лечения: возможности приема нескольких ЛС в составе одной капсулы один раз в сутки. Подобный персонализированный подход способен повысить эффективность и безопасность проводимой антигипертензивной терапии, улучшить показатели приверженности лечению, а также снизить уровень сердечно-сосудистого риска.

Глава 4. Разработка состава и технологии мини-таблеток амлодипина

Для получения мини-таблеток амлодипина был выбран метод прямого прессования, как наиболее экономически выгодная и рациональная технология получения таблеток.

Учитывая неудовлетворительные технологические свойства АФС и низкие дозировки (2,5 мг и 5 мг амлодипина, что соответствует 3,47 мг и 6,94 мг амлодипина безилата) наиболее важной задачей при разработке состава и технологии мини-таблеток являлось обеспечение однородности распределения амлодипина в таблеточной смеси и готовой ЛФ, в связи с чем особое внимание уделялось выбору ВВ группы наполнителей.

На основании результатов оценки сыпучести и насыпной плотности, а также по рассчитанным значениям индекса Карра и числа Хауснера, в качестве наполнителей были выбраны: лактозы моногидрат марки *Tabletose*[®] 80 (агломерированная лактоза), гранулированная микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) марки *VIVAPUR*[®] 200 и кальция гидрофосфат безводный марки *Fujicalin*[®], представляющий собой частицы сферической формы. В таблице 1 приведены составы таблеточных смесей амлодипина 2,5 мг, отличающиеся комбинациями данных наполнителей. Все составы обладали удовлетворительными показателями сыпучести и насыпной плотности и могли быть использованы для получения мини-таблеток методом прямого прессования.

Таблица 1 – Составы таблеточных смесей амлодипина 2,5 мг, в % от массы мини-таблетки (70,0 мг)

№ состава \ Вещество	1	2	3	4
Амлодипина безилат	4,96	4,96	4,96	4,96
Лактозы моногидрат	46,04	–	45,00	30,00
МКЦ	45,00	45,00	–	30,00
Кальция гидрофосфат безводный	–	46,04	46,04	31,04
Кроскармеллоза натрия	3,00	3,00	3,00	3,00
Магния стеарат	1,00	1,00	1,00	1,00
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00

Исследования показали, что однородность дозирования АФС наблюдалась только в мини-таблетках состава № 4. На основании полученных результатов для ЛФ с дозировкой вдвое больше (5 мг) был предложен состав, приведенный в таблице 2.

Таблица 2 – Состав мини-таблеток амлодипина 5 мг

Вещество	мг	%
Амлодипина безилат	6,94	9,91
Лактозы моногидрат	19,95	28,50
МКЦ	19,95	28,50
Кальция гидрофосфат безводный	20,36	29,09
Кроскармеллоза натрия	2,10	3,00
Магния стеарат	0,70	1,00
Итого	70,00	100,00

Полученные мини-таблетки амлодипина 2,5 мг (состав № 4) и амлодипина 5 мг по всем показателям качества соответствовали фармакопейным требованиям. Кроме того, была установлена эквивалентность профилей высвобождения амлодипина из разработанных мини-таблеток профилю высвобождения амлодипина из референтного препарата («Норваск®», таблетки 5 мг).

Таким образом, в ходе исследования был обоснован оптимальный состав ВВ группы наполнителей (лактозы моногидрат, МКЦ и кальция гидрофосфат безводный в соотношении 1:1:1) для получения мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг методом прямого прессования.

Глава 5. Разработка состава и технологии мини-таблеток кандесартана

Кандесартана цилексетил относится ко II классу по БКС, характеризуется низкой растворимостью и высокой проницаемостью. В связи с этим в ходе разработки состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг было проведено сравнение двух технологических подходов к повышению биодоступности АФС: образование комплекса включения с β -ЦД и получение ТДС методом экструзии горячего расплава (рисунок 3).

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МИНИ-ТАБЛЕТОК КАНДЕСАРТАНА 8 МГ
С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ ТРУДНОРАСТВОРИМОГО ЛС**

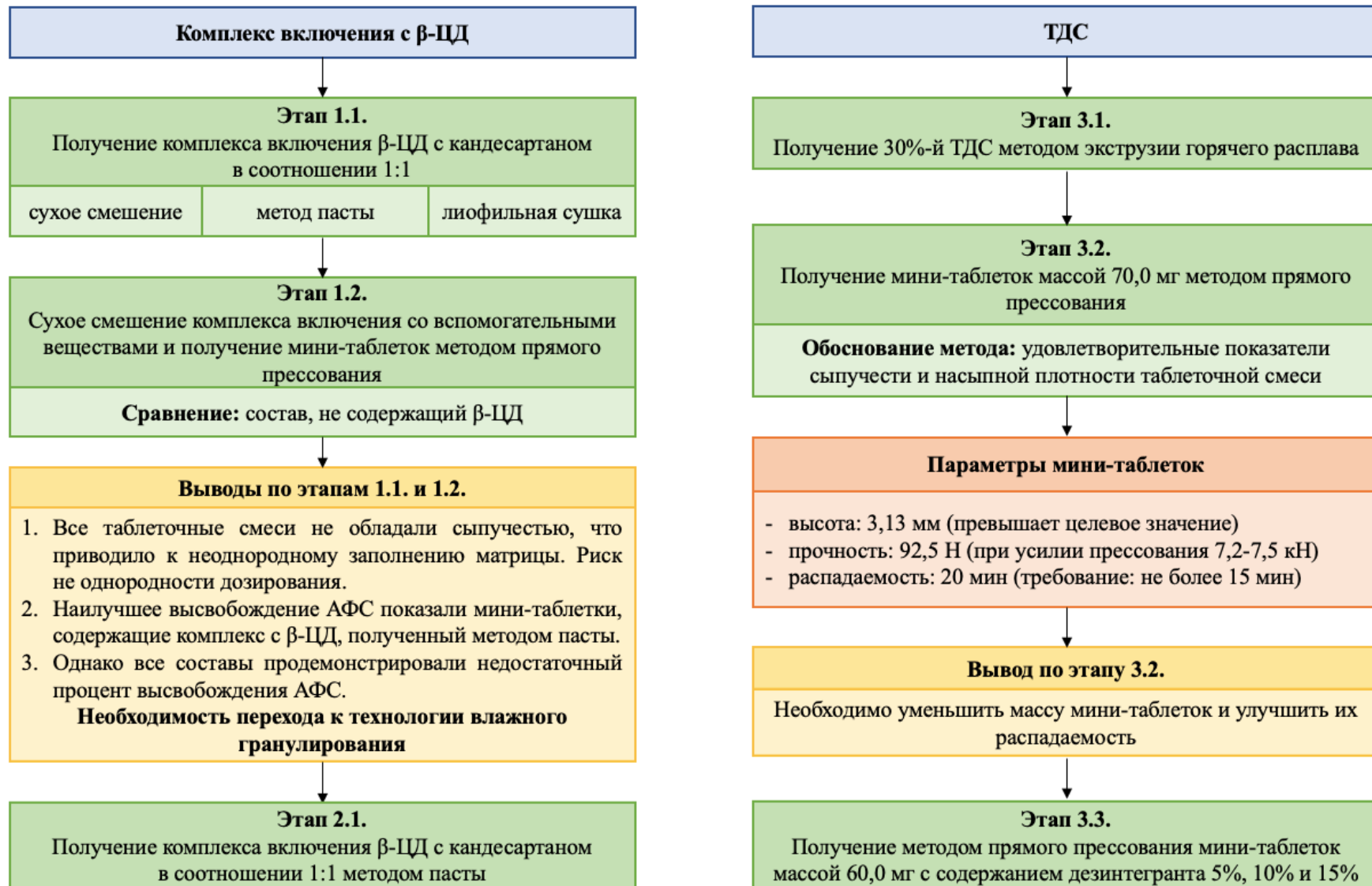


Рисунок 3 – Схема разработки состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг с целью улучшения биодоступности

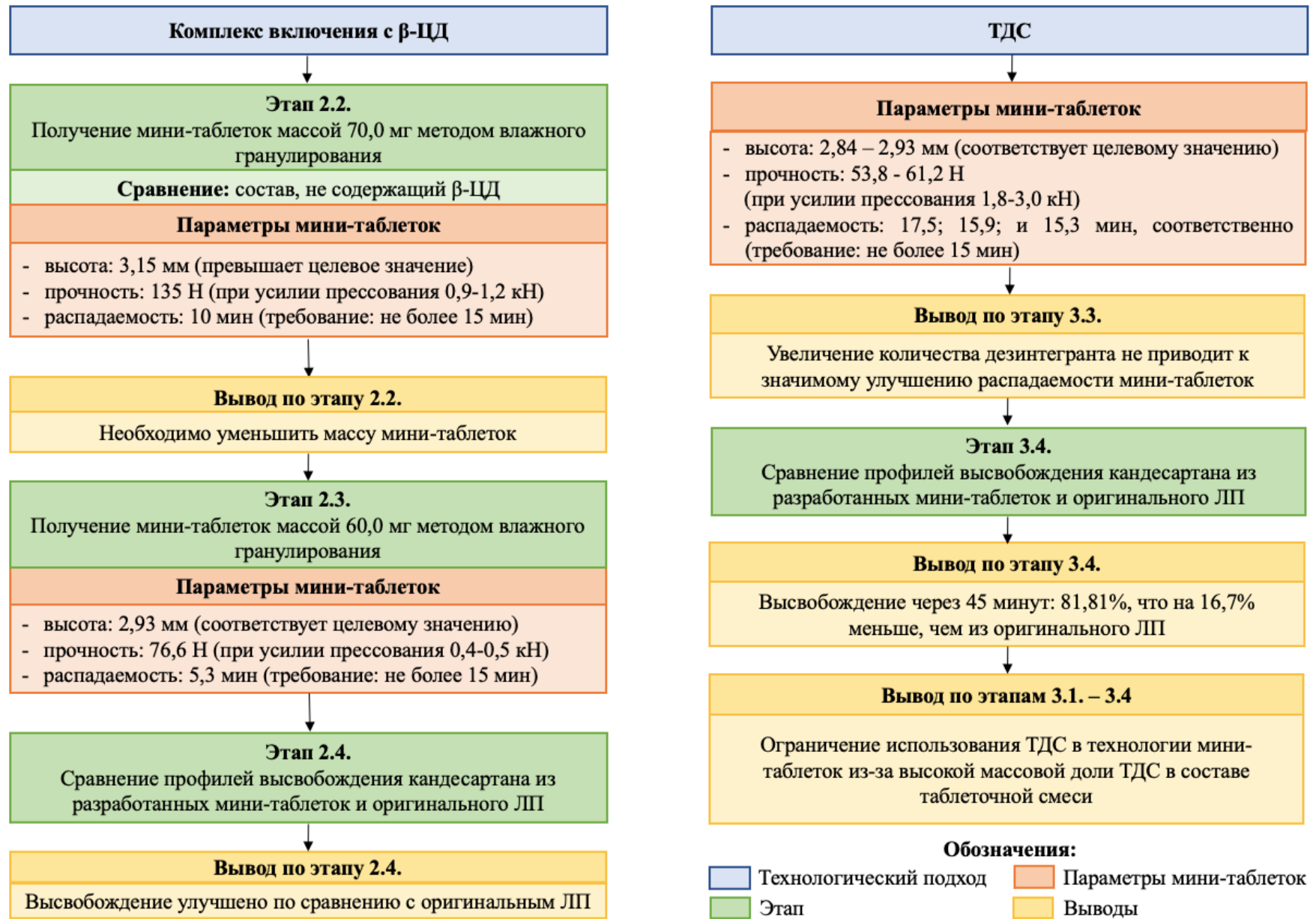


Рисунок 3 – Схема разработки состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг с целью улучшения биодоступности (продолжение)

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ 11 составов мини-таблеток кандесартана 8 мг (таблица 3). Мини-таблетки составов № 1-4 получали методом прямого прессования, составы № 1-3 содержали полученные разными способами комплексы кандесартана с β -ЦД в соотношении 1:1. Мини-таблетки составов № 5-7 получали технологией влажного гранулирования, составы № 5 и № 7 содержали комплекс кандесартана с β -ЦД в соотношении 1:1, полученный методом пасты. Составы № 8-11 содержали ТДС кандесартана и сополимера поливинилпирролидона и винилацетата (PVP/VA 64) в соотношении 3:7, отличались массой мини-таблеток и содержанием дезинтегранта кармеллозы кальция. Для получения мини-таблеток на основе ТДС использовали технологию прямого прессования. Составы № 4 и № 6 не содержали β -ЦД и ТДС и использовались в качестве составов сравнения для анализа влияния технологических подходов на характер высвобождения АФС.

Таблица 3 – Составы мини-таблеток кандесартана 8 мг

№ состава	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Вещество											
Кандесартана цилексетил	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
β-ЦД	8,0	8,0	8,0	–	8,0	–	8,0	–	–	–	–
PVP/VA 64	–	–	–	–	–	–	–	18,7	18,7	18,7	18,7
Лактозы моногидрат	16,7	16,7	16,7	19,4	36,0	40,0	28,0	13,2	3,3	–	–
МКЦ	16,7	16,7	16,7	19,4	10,8	14,8	9,4	13,2	13,2	13,3	11,8
Кальция гидрофосфат безводный	16,9	16,9	16,9	19,5	–	–	–	13,2	13,2	13,4	11,9
Повидон К30	–	–	–	–	3,5	3,5	3,0	–	–	–	–
Кармеллоза кальция	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	6,0	9,0
Магния стеарат	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7	0,6	0,6	0,6
Итого	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	60,0	70,0	60,0	60,0	60,0

В результате сравнительного анализа технологических подходов к повышению биодоступности кандесартана цилексетила (рисунок 3) установлено следующее:

– создание комплекса включения кандесартана с β -ЦД в соотношении 1:1 методом пасты с последующим применением технологии влажного гранулирования позволяет получить мини-таблетки с улучшенным высвобождением труднорастворимой АФС по сравнению с оригинальным препаратом («Атаканд®», таблетки 8 мг);

– применение метода ТДС в технологии мини-таблеток с целью улучшения биодоступности кандесартана затруднено из-за высокой массовой доли ТДС в составе таблеточной смеси, приводящей к «склеивающему» эффекту в процессе прессования, и, как следствие, к замедлению высвобождения АФС по сравнению с оригинальным препаратом.

В таблице 4 представлены разработанные составы мини-таблеток кандесартана, которые по всем показателям качества соответствовали фармакопейным требованиям и планируемому профилю продукта. Следует отметить, что создание комплекса включения с β -ЦД с последующим применением технологии влажного гранулирования способствует ускорению высвобождения труднорастворимой АФС кандесартана и является рациональной технологией мини-таблеток с дозировкой не только 8 мг, но и 16 мг.

Таблица 4 – Составы мини-таблеток кандесартана 8 мг и 16 мг

Вещество	Дозировка 8 мг		Дозировка 16 мг	
	мг	%	мг	%
Кандесартана цилексетил	8,00	13,33	16,00	26,67
β-ЦД	8,00	13,33	16,00	26,67
Лактозы моногидрат 200М	28,00	46,67	16,00	26,67
МКЦ 102	9,40	15,67	5,40	9,00
Повидон К30	3,00	5,00	3,00	5,00
Кармеллоза кальция	3,00	5,00	3,00	5,00
Магния стеарат	0,60	1,00	0,60	1,00
Итого	60,00	100,00	60,00	100,01

Глава 6. Разработка состава и технологии мини-таблеток индапамида

В результате изучения профиля высвобождения индапамида из оригинального препарата «Арифон® ретард», таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг, были установлены требования к высвобождению АФС из разрабатываемых мини-таблеток: через 4 ч в раствор должно перейти от 17% до 25%, через 8 ч – от 30% до 50%, через 20 ч – более 75% индапамида.

Для разработки мини-таблеток индапамида с пролонгированным высвобождением в качестве матрицеобразующего полимера были выбраны специально подготовленные смеси низкой, средней и высокой вязкости для контролируемого высвобождения АФС из матричных таблеток – CompactCel® SR (Biogrand GmbH, Германия). Данный матрицеобразователь представляет собой смесь ГПМЦ и Na-КМЦ. Учитывая, что Na-КМЦ набухает быстрее, чем ГПМЦ, при этом ГПМЦ образует более стабильный гелевый слой, комбинация ГПМЦ/Na-КМЦ позволяет использовать преимущества обоих компонентов: получить быстро набухающую матричную систему со стабильной гелевой структурой.

В таблице 5 представлены составы смесей для получения мини-таблеток индапамида с пролонгированным высвобождением.

Таблица 5 – Составы таблеточных смесей индапамида, в % от массы мини-таблетки (60,0 мг)

Вещество № состава	Индапамид	Лактозы моногидрат	CompactCel® SR			Аэросил 300	Магния стеарат	ИТОГО
			02 высокой вязкости	03 средней вязкости	04 низкой вязкости			
1	2,50	85,50	10,00	–	–	1,00	1,00	100,00
2	2,50	75,50	20,00	–	–	1,00	1,00	100,00
3	2,50	65,50	30,00	–	–	1,00	1,00	100,00
4	2,50	85,50	–	10,00	–	1,00	1,00	100,00
5	2,50	75,50	–	20,00	–	1,00	1,00	100,00
6	2,50	65,50	–	30,00	–	1,00	1,00	100,00
7	2,50	85,50	–	–	10,00	1,00	1,00	100,00
8	2,50	75,50	–	–	20,00	1,00	1,00	100,00
9	2,50	65,50	–	–	30,00	1,00	1,00	100,00

Для полученных таблеточных смесей проводили оценку технологических свойств. Анализ результатов показал, что все смеси обладали удовлетворительной сыпучестью и насыпной плотностью и могли быть использованы в технологии прямого прессования.

С целью выбора оптимального состава изучали профили высвобождения индапамида из полученных мини-таблеток в сравнении с оригинальным препаратом (рисунок 4).

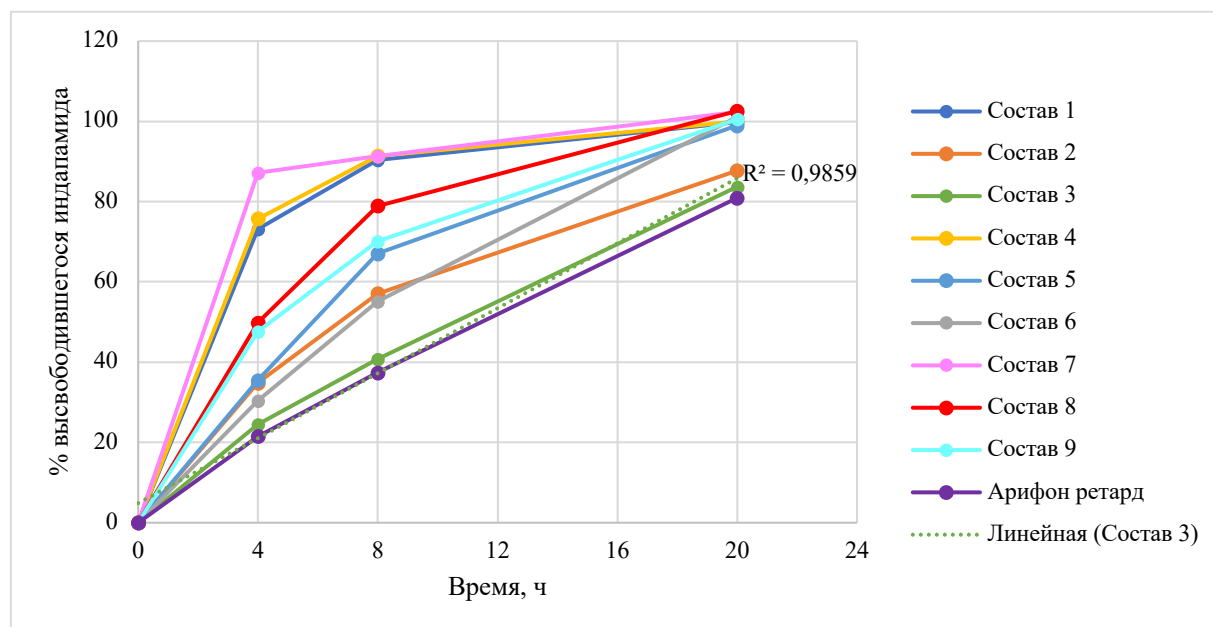


Рисунок 4 – Профили высвобождения индапамида из мини-таблеток составов № 1-9 и из таблеток оригинального препарата «Арифон® ретард»

В результате сравнения профилей высвобождения (рисунок 4) и проведения их математической оценки установлена эквивалентность кинетики растворения индапамида из мини-таблеток состава № 3 кинетике растворения АФС из оригинального препарата (фактор подобия (f_2) составил 74,57).

Важной задачей исследования при разработке матричной твердой ЛФ являлась оценка влияния концентрации и вязкости матрицеобразующего полимера на скорость высвобождения АФС. Анализ проводили на трех уровнях вязкости и трех уровнях концентрации полимера (таблица 5). Установлено, что при увеличении концентрации и вязкости полимера скорость высвобождения индапамида уменьшается.

Следует отметить влияние размера ЛФ на скорость высвобождения индапамида. Мини-таблетка имеет диаметр 5 мм, следовательно, слой гидрогеля, выполняющий барьерную функцию, характеризуется меньшей площадью поверхности по сравнению с таблетками традиционных размеров. Установлено, что только использование матрицеобразователя высокой вязкости в концентрации 30% (состав № 3) позволяет получить необходимую толщину и плотность гелевого слоя, обеспечивающего целевой профиль высвобождения индапамида из мини-таблеток. Важно отметить линейную зависимость степени растворения АФС от времени, соответствующую кинетике нулевого порядка (величина достоверности аппроксимации линии тренда составила 0,9859), что является предпочтительной моделью для таблеток с пролонгированным высвобождением.

В результате проведения оценки качества мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением установлено, что по всем показателям мини-таблетки состава № 3 соответствовали фармакопейным требованиям и целевым параметрам ЛФ.

Таким образом, в качестве оптимального состава мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением выбран состав № 3, содержащий матрицеобразователь ГПМЦ/Na-КМЦ высокой вязкости в концентрации 30%. На основании удовлетворительных технологических свойств таблеточной смеси и обеспечения однородности дозирования индапамида в ЛФ доказано, что технология прямого прессования является рациональной для получения матричных мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением.

Глава 7. Разработка состава и технологии нанесения пленочного покрытия на мини-таблетки

С целью защиты ядра от воздействия влаги и света, а также для улучшения распознаваемости мини-таблеток с различными АФС и дозировками, была разработана технология нанесения пленочной оболочки на мини-таблетки-ядра. Для оптимизации технологического процесса было принято решение на все ядра наносить оболочки идентичного состава, отличающиеся лишь используемым красителем. В качестве пленкообразующей композиции использовалось готовое к применению универсальное пленочное покрытие AquaPolish® P white 010.256 (Biogrund GmbH, Германия), пленкообразователем в котором выступает ГПМЦ.

В результате изучения физико-химических свойств и расчета значения работы адгезии пленкообразующих суспензий, приготовленных в концентрациях 12%, 15% и 18%, установлено, что 15%-я суспензия характеризуется удовлетворительными значениями по всем показателям: вязкость, поверхностное натяжение, смачиваемость, работа адгезии. Следовательно, данная концентрация обеспечивает оптимальное соотношение между физико-химическими свойствами пленкообразующей суспензии и адгезией пленочного покрытия.

В ходе исследования были установлены оптимальные технологические параметры нанесения пленочного покрытия на мини-таблетки-ядра в лабораторной установке коатер (таблица 6) с учетом возможных проблем, возникающих при покрытии таблеток пленочными оболочками.

Таблица 6 – Технологические параметры нанесения пленочного покрытия

Параметр	Значение
Частота работы вентилятора на подачу воздуха, Гц	40,0
Частота работы вентилятора на отведение воздуха, Гц	45,0
Температура входящего воздуха, °С	70,0
Температура выходящего воздуха, °С	40,0
Скорость вращения барабана, об/мин	8,0-9,0
Скорость подачи пленкообразующей суспензии, мл/мин	6,0-7,0
Давление сжатого воздуха на распыл, бар	1,0

На мини-таблетки-ядра амлодипина 2,5 мг (состав № 4, таблица 1) наносилась оболочка светло-зеленого цвета; амлодипина 5 мг (состав приведен в таблице 2) – ярко-зеленого цвета; кандесартана 8 мг – светло-розового цвета; кандесартана 16 мг – ярко-розового цвета (составы приведены в таблице 4); индапамида 1,5 мг (состав № 3, таблица 5) – желтого цвета.

В таблице 7 представлены разработанные составы пленочного покрытия мини-таблеток.

Таблица 7 – Составы пленочного покрытия на одну мини-таблетку

Мини-таблетка-ядро	Масса ядра, мг	AquaPolish® P white 010.256, мг	Краситель, мг		
			R100 Зеленое яблоко	Кислотный красный 2С	E104 Хиноли- новый желтый
Амлодипин 2,5 мг	70,0 ± 7,0	1,4	0,0014	–	–
Амлодипин 5 мг	70,0 ± 7,0	1,4	0,0093	–	–
Кандесартан 8 мг	60,0 ± 6,0	1,2	–	0,0008	–
Кандесартан 16 мг	60,0 ± 6,0	1,2	–	0,0064	–
Индапамид 1,5 мг	60,0 ± 6,0	1,2	–	–	0,0080

Мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой, обладали удовлетворительным внешним видом: на поверхности не наблюдалось неравномерного окрашивания, сколов, трещин и других дефектов (рисунок 5).



Рисунок 5 – Мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Изучение профилей высвобождения АФС из мини-таблеток, покрытых оболочкой (п/о), проводили в сравнении с оригинальными препаратами. Профили высвобождения амлодипина представлены на рисунке 6, индапамида – на рисунке 7, кандесартана – на рисунках 8 и 9.

В результате проведения математической оценки профилей высвобождения по рассчитанным значениям f_2 установлена эквивалентность кинетики растворения АФС из разработанных мини-таблеток п/о и из оригинальных препаратов. Профили растворения амлодипина считали эквивалентными без математической оценки, так как через 15 минут из исследуемых препаратов в раствор перешло более 85% АФС. Фактор подобия для препаратов кандесартана с дозировкой 8 мг составил 56,75, с дозировкой 16 мг – 50,85. Близость значений к нижней границе (50) связана со значительным улучшением высвобождения кандесартана из разработанных мини-таблеток п/о в первой временной точке. Фактор подобия для препаратов индапамида составил 75,73.

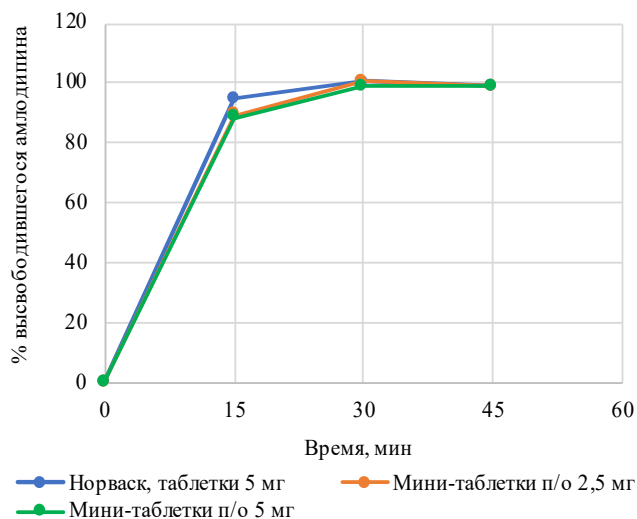


Рисунок 6 – Профили высвобождения амлодипина

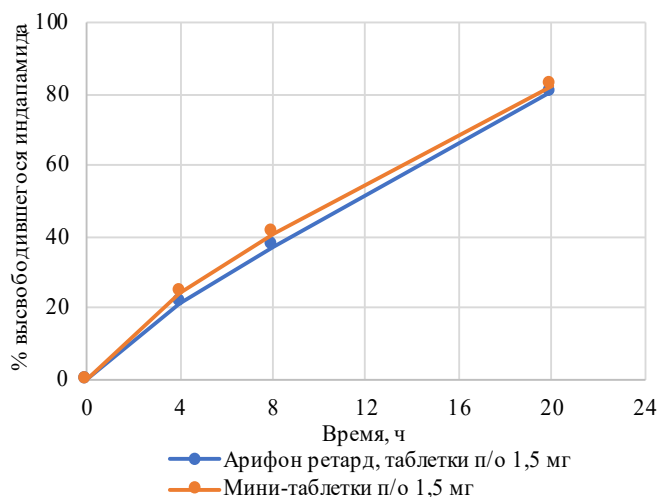


Рисунок 7 – Профили высвобождения индапамида

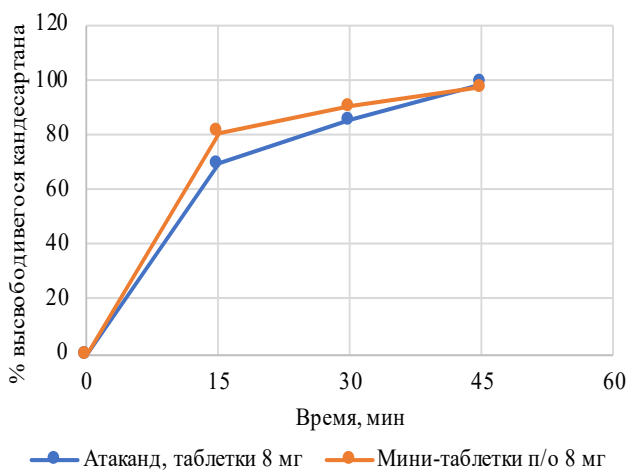


Рисунок 8 – Профили высвобождения кандесартана 8 мг

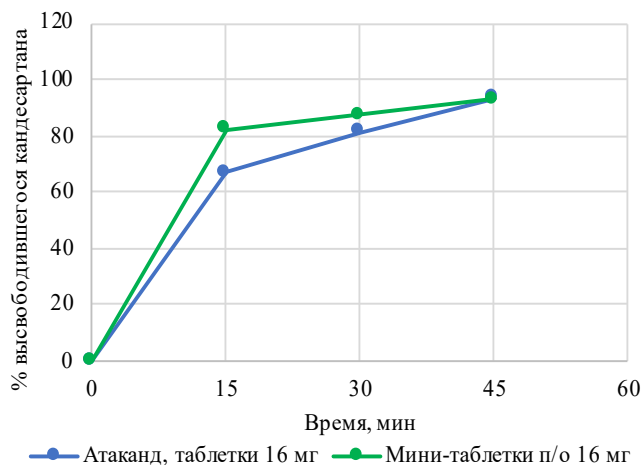


Рисунок 9 – Профили высвобождения кандесартана 16 мг

Глава 8. Оценка степени высвобождения АФС из полипилла

С целью оценки высвобождения АФС из трехкомпонентного полипилла была разработана методика и проведен тест «Растворение».

В качестве испытуемых образцов использовались полипиллы с вариантом наполнения № 11 (рисунок 2): по одной мини-таблетке п/о амлодипина 2,5 мг, амлодипина 5 мг, кандесартана 8 мг, кандесартана 16 мг и индапамида 1,5 мг. Выбор данного варианта обусловлен тем, что он позволяет провести оценку степени высвобождения АФС из полипилла, содержащего все 5 разработанных мини-таблеток.

В таблице 8 приведены условия испытания теста «Растворение», основанные на условиях растворения мини-таблеток амлодипина, кандесартана и индапамида, для возможности их оценки по критериям, изложенным в проектах спецификаций качества на мини-таблетки, а также сравнения полученных результатов с высвобождением из монопрепаратов (мини-таблеток). Учитывая различия в средах растворения и режимах работы перемешивающего элемента, испытание для полипилла проводилось трижды в условиях, описанных для каждой из трех АФС.

Таблица 8 – Условия проведения теста «Растворение»

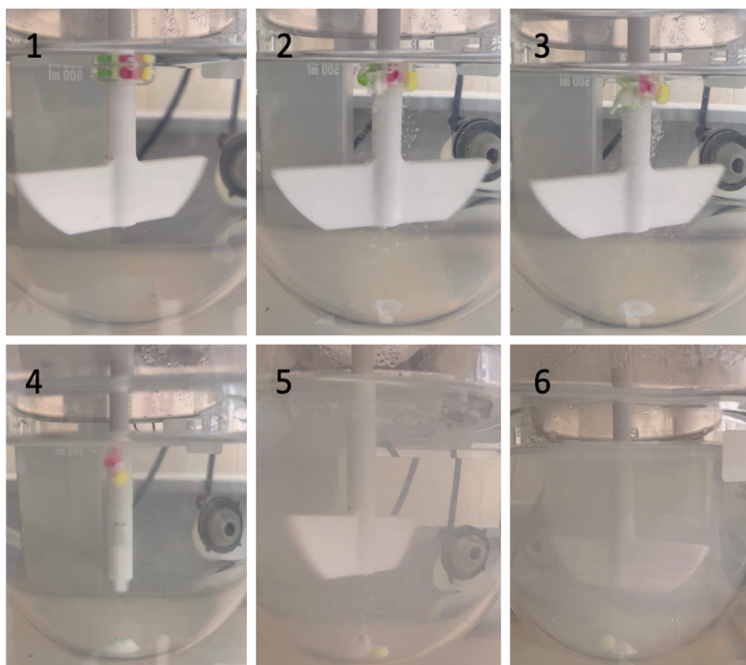
Условие \ Препарат	Амлодипин	Индапамид	Кандесартан
Аппарат	Лопастная мешалка		
Среда растворения	0,01 М раствор хлористоводородной кислоты		0,05 М фосфатный буферный раствор pH 6,5, содержащий 0,35% полисорбата 20
Объем среды растворения	500 мл		900 мл
Температура	37,0 ± 0,5 °С		
Скорость вращения мешалки	75 об/мин	50 об/мин	
Время растворения*	30 мин, 40 мин*	4 ч, 8 ч, 20 ч	45 мин, 60 мин**

Примечание: 40 мин и 60 мин** – дополнительные точки отбора проб, увеличенные на время полного растворения капсулы.*

Установлено, что процесс растворения полипилла включает 6 последовательных этапов, начинается с растворения твердой желатиновой капсулы и продолжается постепенным распадом всех компонентов полипилла кроме матричной мини-таблетки индапамида. На рисунке 10 представлены этапы растворения полипилла в среде 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты в режиме работы мешалки 50 об/мин.

Рисунок 10 – Этапы растворения полипилла:

- 1 – начало испытания без видимых изменений (первые 4-5 минут);
- 2, 3 – начало растворения капсулы и распада мини-таблеток п/о амлодипина (5-6 минут);
- 4 – полный распад мини-таблеток п/о амлодипина (8-я минута);
- 5 – полное растворение капсулы и распад мини-таблеток п/о кандесартана (13-15 минут);
- 6 – полный распад всех компонентов полипилла кроме матричной мини-таблетки индапамида (с 15-й минуты до конца испытания).



Установлено количество кандесартана, амлодипина и индапамида, перешедших в среду растворения из полипилла, методом ВЭЖХ по разработанным методикам для каждого компонента. Оценка результатов теста «Растворение» (таблица 9) для всех компонентов полипилла показала соответствие требованиям проектов спецификаций качества на мини-

таблетки. Время растворения капсулы (10-15 минут) статистически значимо не повлияло на профили высвобождения АФС из полипилла.

Таблица 9 – Результаты растворения полипилла

АМЛОДИПИН					
30 мин			40 мин		
Х _{ср} (Q), %	RSD, %		Х _{ср} (Q), %	RSD, %	
90,04	1,00		90,15	0,97	
Критерий: через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75% (Q) амлодипина					
КАНДЕСАРТАН					
45 мин			60 мин		
Х _{ср} (Q), %	RSD, %		Х _{ср} (Q), %	RSD, %	
95,98	2,01		98,67	1,94	
Критерий: через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80% (Q) кандесартана					
ИНДАПАМИД					
4 ч		8 ч		20 ч	
Х _{ср} (Q ₁), %	RSD, %	Х _{ср} (Q ₂), %	RSD, %	Х _{ср} (Q ₃), %	RSD, %
20,81	3,04	36,90	3,48	79,79	3,34
Критерий: через 4 ч в раствор должно перейти от 17% до 25% (Q ₁), через 8 ч – от 30% до 50% (Q ₂), через 20 ч – более 75% (Q ₃) индапамида					

Результаты теста «Растворение» свидетельствуют о возможности и рациональности создания персонализированной ЛФ для терапии АГ путем индивидуальной фасовки мини-таблеток п/о в твердую желатиновую капсулу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основании анализа современной литературы, патентного поиска и рекомендаций по лечению больных с АГ предложена оригинальная тройная антигипертензивная комбинация, включающая БКК амлодипин, БРА кандесартан и ТД индапамид. Предлагаемая комбинированная терапия является эффективной и рациональной, так как основана на взаимодополняющем действии препаратов, а также снижает вероятность развития нежелательных явлений, характерных для монотерапии БКК или диуретиками. Разработка полипилла в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей персонализированную комбинацию мини-таблеток, позволяет реализовать 16 вариантов тройных комбинаций для лечения АГ различной степени тяжести с учетом индивидуальных особенностей пациента, обеспечивая вариабельность и персонализацию проводимой терапии. Концепция «полипилл» способствует достижению целей комплаентности лечения: возможности приема нескольких ЛС в составе одной капсулы один раз в сутки.
2. В результате изучения физико-химических свойств АФС, входящих в состав полипилла, установлено, что субстанции являются мелкодисперсными порошками, склонными к образованию агрегатов. Анализ технологических свойств показал, что исследуемые АФС характеризуются неудовлетворительными показателями сыпучести и прессуемости.
3. Разработаны состав и технология получения мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг методом прямого прессования. Обоснован оптимальный состав ВВ группы наполнителей (лактозы моногидрат, МКЦ и кальция гидрофосфат безводный в соотношении 1:1:1), обеспечивающий высокую сыпучесть и прессуемость таблеточной смеси, однородность

дозирования амлодипина и соответствие мини-таблеток фармакопейным показателям качества. Установлена эквивалентность профилей высвобождения амлодипина из разработанных мини-таблеток профилю высвобождения амлодипина из референтного препарата.

4. В ходе разработки состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг и 16 мг был проведен сравнительный анализ технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимой АФС кандесартана цилексетила. Установлено, что создание комплекса включения с β -ЦД в соотношении 1:1 методом пасты с последующим применением технологии влажного гранулирования позволяет улучшить высвобождение кандесартана из мини-таблеток по сравнению с оригинальным препаратом. Установлено ограничение использования метода ТДС в технологии получения мини-таблеток кандесартана из-за высокой массовой доли ТДС в составе таблеточной смеси, приводящей к «склеивающему» эффекту в процессе прессования, и, как следствие, к замедлению высвобождения АФС по сравнению с референтным препаратом. Оценка качества мини-таблеток кандесартана, содержащих комплекс включения с β -ЦД в соотношении 1:1 и полученных технологией влажного гранулирования, показала соответствие фармакопейным требованиям по всем показателям качества.
5. Разработан состав и технология получения мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением методом прямого прессования. Установлено, что использование матрицеобразователя на основе ГПМЦ и Na-КМЦ высокой вязкости в концентрации 30% позволяет получить быстро набухающий гелевый слой необходимой толщины и плотности, обеспечивающий целевой профиль высвобождения индапамида из мини-таблеток, соответствующий кинетике нулевого порядка. Доказано обеспечение однородности дозирования индапамида в мини-таблетках, полученных технологией прямого прессования, и соответствие мини-таблеток фармакопейным показателям качества.
6. С целью защиты ядра от воздействия влаги и света, а также для улучшения распознаваемости мини-таблеток с различными АФС и дозировками, была разработана технология нанесения пленочной оболочки на мини-таблетки-ядра. В качестве пленкообразующей композиции использовалось готовое к применению универсальное пленочное покрытие на основе ГПМЦ. В результате изучения свойств пленкообразующих суспензий установлено, что концентрация 15% обеспечивает оптимальное соотношение между физико-химическими свойствами пленкообразующей суспензии и адгезией пленочного покрытия. Для оптимизации технологического процесса было принято решение на все ядра наносить оболочки идентичного состава, отличающиеся лишь используемым красителем. Установлены технологические параметры нанесения пленочного покрытия, соблюдение которых приводило к получению мини-таблеток п/о без дефектов. Установлена эквивалентность кинетики растворения АФС из разработанных мини-таблеток п/о и из оригинальных препаратов. Предложены проекты спецификаций на мини-таблетки, покрытые оболочкой.
7. Для оценки высвобождения АФС из трехкомпонентного полипилла была разработана методика и проведен тест «Растворение». Оценка результатов теста для всех компонентов полипилла показала соответствие требованиям проектов спецификаций качества на мини-таблетки. Результаты теста «Растворение» свидетельствуют о возможности и рациональности создания персонализированной ЛФ для терапии АГ путем индивидуальной фасовки мини-таблеток п/о в твердую желатиновую капсулу.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Церковная, К. М. Разработка мини-таблеток амлодипина как компонента полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии / К. М. Церковная, Е. В. Флисюк, Ю. М. Коцур, И. А. Наркевич, И. Е. Смехова, Д. Ю. Ивкин, Н. В. Филимонова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 155-164.
2. Церковная, К. М. Технология получения полипиллов как персонализированной лекарственной формы (обзор) / К. М. Церковная, Ю. М. Коцур, Е. В. Флисюк, И. А. Наркевич // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – Т. 57, № 1. – С. 43-51.
3. Церковная, К. М. Концепция «полипилл» в лечении артериальной гипертензии (обзор) / К. М. Церковная, Ю. М. Коцур, С. В. Оковитый, Д. Ю. Ивкин, А. Н. Куликов, Е. В. Флисюк, И. А. Наркевич // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56, № 5. – С. 3-9.
4. Церковная, К. М. Разработка состава и технологии мини-таблеток для персонализированной терапии артериальной гипертензии / К. М. Церковная // Двадцать шестая Санкт-Петербургская Ассамблея молодых ученых и специалистов : Сборник тезисов – СПб.: Изд-во СПбГУПТД, 2023. – С. 225.
5. Церковная, К. М. Оценка физико-химических свойств и выбор оптимальной концентрации пленкообразующей суспензии для нанесения пленочного покрытия на мини-таблетки-ядра амлодипина / К. М. Церковная, Ю. М. Коцур, У. В. Ногаева, Е. В. Флисюк // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств : Сборник трудов 9-ой Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2023», Воронеж, 28-29 сентября 2023 г. – Воронеж: Издательский дом Воронежского государственного университета, 2023. – С. 136-140.
6. Церковная, К. М. Подбор вспомогательных веществ для получения антигипертензивных мини-таблеток методом прямого прессования / К. М. Церковная // Сборник материалов XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 1 марта – 11 апреля 2023 г. [электронное издание]. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2023. – С. 1232-1236.
7. Церковная, К. М. Оценка сыпучести и прессуемости субстанции кандесартана цилексетила / К. М. Церковная, Ю. М. Коцур, Е. В. Флисюк // Сандеровские чтения : Сборник материалов конференции, посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера, Санкт-Петербург, 27 января 2023 года [электронное издание]. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2023. – С. 92-94.
8. Tserkovnaya, K. M. Advantages of using polypills in the treatment of arterial hypertension / K. M. Tserkovnaya, E. V. Flisyuk // Сборник материалов III Международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Ташкентского фармацевтического института «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы», Ташкент, 25-26 ноября 2022 г. – Ташкент, 2022. – С. 272-273.
9. Церковная, К. М. Изучение технологических свойств индапамида / К. М. Церковная, Ю. М. Коцур // Сборник материалов XII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2022. – С. 903-906.