

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

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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:  
доктор фармацевтических наук, профессор  
**Флисюк Елена Владимировна**

Санкт-Петербург

2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>6</b>
<b>ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....</b>	<b>13</b>
1.1. Технология получения полипиллов как персонализированной лекарственной формы .....	13
1.1.1. Многослойные таблетки.....	13
1.1.2. Лекарственные формы, состоящие из мультчастиц.....	16
1.1.3. Особенности технологии мини-таблеток .....	18
1.1.4. Современные системы дозирования и упаковки мультчастиц .....	19
1.2. Технологические подходы к повышению биодоступности труднорастворимых лекарственных средств.....	23
1.2.1. Образование комплексов включения с циклодекстринами.....	25
1.2.2. Образование твердых дисперсных систем .....	29
1.3. Матричные системы в технологии твердых лекарственных форм с пролонгированным высвобождением .....	33
1.4. Современные группы антигипертензивных средств и их рациональные комбинации .....	38
1.5. Преимущества и ограничения использования полипиллов в терапии артериальной гипертензии .....	40
<b>ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 1.....</b>	<b>43</b>
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....</b>	<b>44</b>
2.1. Объекты исследования .....	44
2.1.1. Активные фармацевтические субстанции (АФС).....	44
2.1.2. Вспомогательные вещества .....	46
2.1.3. Твердые желатиновые капсулы.....	52
2.2. Оборудование.....	52
2.3. Методы исследования .....	55
2.3.1. Определение физико-химических и технологических свойств АФС.....	55
2.3.2. Определение технологических свойств таблеточных смесей .....	58
2.3.3. Приготовление пленкообразующих суспензий .....	58
2.3.4. Определение физико-химических свойств пленкообразующих суспензий.....	58
2.3.5. Контроль качества мини-таблеток .....	61
2.3.5.1. Методики контроля качества мини-таблеток амлодипина.....	61
2.3.5.2. Методики контроля качества мини-таблеток кандесартана.....	64
2.3.5.3. Методики контроля качества мини-таблеток индапамида .....	67
2.3.5.4. Изучение кинетики растворения мини-таблеток.....	70
2.3.5.5. Изучение стабильности .....	71

<b>ГЛАВА 3. КОНЦЕПЦИЯ «ПОЛИПИЛЛ» В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ</b> .....	<b>73</b>
3.1. Обоснование оригинальной антигипертензивной комбинации .....	73
3.2. Обоснование лекарственной формы и варианты наполнения полипилла .....	75
<b>ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 3</b> .....	<b>80</b>
<b>ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МИНИ-ТАБЛЕТОК АМЛОДИПИНА</b> .....	<b>81</b>
4.1. Изучение физико-химических и технологических свойств АФС амлодипина безилата ...	81
4.2. Планируемый профиль продукта .....	82
4.3. Разработка состава и технологии мини-таблеток амлодипина 2,5 мг .....	83
4.3.1. Выбор вспомогательных веществ группы наполнителей .....	83
4.3.1.1. Выбор марки лактозы моногидрата .....	83
4.3.1.2. Выбор марки микрокристаллической целлюлозы .....	85
4.3.2. Разработка состава и технологии получения мини-таблеток амлодипина 2,5 мг методом прямого прессования.....	87
4.3.3. Контроль качества мини-таблеток амлодипина 2,5 мг .....	88
4.4. Разработка состава и технологии, контроль качества мини-таблеток амлодипина 5 мг....	91
<b>ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 4</b> .....	<b>94</b>
<b>ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МИНИ-ТАБЛЕТОК КАНДЕСАРТАНА</b> .....	<b>95</b>
5.1. Изучение физико-химических и технологических свойств АФС кандесартана цилексетила .....	95
5.2. Планируемый профиль продукта и технологические подходы к повышению биодоступности кандесартана .....	96
5.3. Разработка состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг, содержащих комплекс включения с $\beta$ -циклодекстрином ( $\beta$ -ЦД).....	98
5.3.1. Методы получения комплекса включения с $\beta$ -ЦД .....	98
5.3.2. Разработка состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг, содержащих комплекс включения с $\beta$ -ЦД, методом прямого прессования.....	100
5.3.3. Разработка состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг, содержащих комплекс включения с $\beta$ -ЦД, методом влажного гранулирования .....	104
5.3.4. Оценка влияния образования комплекса включения с $\beta$ -ЦД на профиль высвобождения кандесартана 8 мг из мини-таблеток.....	109
5.4. Разработка состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг, содержащих твердую дисперсную систему (ТДС).....	111

5.4.1. Технология получения ТДС методом экструзии горячего расплава .....	111
5.4.2. Разработка состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг, содержащих ТДС.....	114
5.4.3. Оценка влияния образования ТДС на профиль высвобождения кандесартана 8 мг из мини-таблеток .....	118
5.5. Выбор оптимального состава и технологии, контроль качества мини-таблеток кандесартана 8 мг.....	120
5.6. Разработка состава и технологии, контроль качества мини-таблеток кандесартана 16 мг .....	124
<b>ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 5.....</b>	<b>128</b>
<b>ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МИНИ-ТАБЛЕТОК ИНДАПАМИДА .....</b>	<b>129</b>
6.1. Изучение физико-химических и технологических свойств АФС индапамида .....	129
6.2. Планируемый профиль продукта .....	130
6.3. Разработка состава и технологии мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением .....	132
6.4. Оценка влияния концентрации и вязкости матрицеобразующего полимера на профиль высвобождения индапамида из мини-таблеток .....	138
6.5. Контроль качества мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением .....	142
<b>ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 6.....</b>	<b>144</b>
<b>ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ НА МИНИ-ТАБЛЕТКИ .....</b>	<b>145</b>
7.1. Изучение свойств пленкообразующих суспензий и мини-таблеток-ядер.....	145
7.1.1. Изучение вязкости пленкообразующих суспензий .....	145
7.1.2. Изучение поверхностного натяжения пленкообразующих суспензий.....	147
7.1.3. Изучение смачиваемости мини-таблеток-ядер .....	148
7.1.4. Определение работы адгезии и выбор оптимальной концентрации пленкообразующей суспензии .....	149
7.2. Разработка состава и технологии нанесения пленочного покрытия .....	151
7.2.1. Состав пленочного покрытия .....	151
7.2.2. Разработка технологии нанесения пленочного покрытия .....	152
7.3. Изучение кинетики растворения мини-таблеток, покрытых пленочной оболочкой .....	155

<b>ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 7.....</b>	<b>158</b>
<b>ГЛАВА 8. ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АФС ИЗ ПОЛИПИЛЛА .....</b>	<b>159</b>
8.1. Разработка методики теста «Растворение» .....	159
8.1.1. Обоснование выбора условий проведения теста «Растворение» .....	159
8.1.2. Методика оценки высвобождения кандесартана из полипилла.....	160
8.1.3. Методика оценки высвобождения амлодипина и индапамида из полипилла .....	163
8.2. Этапы растворения полипилла .....	166
8.3. Оценка высвобождения амлодипина, кандесартана и индапамида из полипилла .....	167
<b>ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 8.....</b>	<b>170</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>171</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>173</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>175</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Проекты спецификаций на мини-таблетки .....</b>	<b>187</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Результаты изучения стабильности мини-таблеток .....</b>	<b>192</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы.....</b>	<b>197</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения Российской Федерации составляет 30-45%, достигая более 60% среди лиц старше 60 лет [1]. 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 [2, 3]. 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 [4]. При этом важно отметить, что 79,2% представленных на рынке комбинированных антигипертензивных препаратов являются импортными [4, 5].

Для большинства пациентов с АГ монотерапия является неэффективной. А применение нескольких ЛП различных классов вызывает проблемы приверженности пациентов лечению [2, 6, 7].

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 [8]. Полипиллы могут быть представлены многослойными таблетками и лекарственными формами (ЛФ), состоящими из мультичастиц, таких как таблетки, мини-таблетки (микротаблетки), гранулы (пеллеты), порошки [9-11]. 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 [6, 12, 13].

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 [2, 14, 15].

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, гидрохлоротиазид 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 вариабельность 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  $\beta$ -циклодекстрином ( $\beta$ -ЦД). Проведено сравнение двух технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимой АФС кандесартана циклексетила: образование комплекса включения с  $\beta$ -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  $\beta$ -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 фармакопеях.

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 «Фармообразование-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.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1. Технология получения полипиллов как персонализированной лекарственной формы

Полипилл – это фиксированная комбинация двух и более ЛС в составе одной таблетки или капсулы [8]. Впервые термин был предложен английскими учеными N.J. Wald и M.R. Law [16]. Концепция полипилл возникла из теоретического предположения, что прием различных препаратов в виде фиксированной комбинации, используемых для контроля различных факторов сердечно-сосудистого риска, может снизить частоту сердечно-сосудистых событий на 80% [16].

С точки зрения характеристики ЛФ, полипиллы представлены многослойными таблетками и ЛФ, состоящими из мультчастиц [9-11].

Рассматривая производство полипиллов, необходимо остановиться на технологии получения многослойных таблеток, мини-таблеток и других мультчастиц (методы экструзии горячего расплава, экструзионной сферонизации, грануляции в псевдооживленном слое, наслоения лекарственных средств, распылительной сушки и застывания распылением) [10, 17-19].

#### 1.1.1. Многослойные таблетки

Полипилл может представлять собой многослойную (двух- или трехслойную) таблетку. В свою очередь, многослойные таблетки можно разделить на таблетки, получаемые методом послойного таблетирования (multi-layered matrix tablets) [20], и таблетки, получаемые путем нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра (core tablet (tablet in tablet)) [21]. При этом АФС и вспомогательные вещества (ВВ) могут входить как в состав оболочек, так и в состав ядер [22].

Для производства двухслойных таблеток, получаемых методом послойного таблетирования, могут использоваться двухслойные прессы [23]. Однако, у этого подхода существует ряд ограничений. На практике двухслойные прессы довольно сложны в эксплуатации и дают меньшую производительность, чем традиционное таблетирование [24]. Эти трудности возникают из-за природы двухслойных таблеток. Таблеточная смесь каждой АФС подается с двух сторон таблеточного пресса. Различные смеси, которые неизбежно будут иметь разные физико-химические и технологические свойства, должны соединяться на границе раздела. Из-за тесного соединения обе АФС должны быть совместимы друг с другом, и пригодность для такой рецептуры должна быть изучена в разработке, а также подтверждена стандартными тестами на стабильность. Кроме того, состав и технология должны быть разработаны таким образом, чтобы свести к минимуму возможность расслаивания вдоль границ раздела [23, 24].

Благодаря технологии двухслойных таблеток становится возможным объединение в одной ЛФ действующих веществ с различным типом высвобождения [25, 26]. Примерами таких полипиллов являются двухслойные таблетки для терапии сахарного диабета. В исследованиях

корейских ученых описаны технологии получения двухслойных таблеток, состоящих из высокой дозы метформина гидрохлорида в слое с замедленным высвобождением и низкой дозы эвоглиптина тартрата [25] или дапаглифлозина L-пролина [26] в слое с немедленным высвобождением. Двухслойные таблетки, представленные на рисунке 1.1 [25], прессовали на двухслойном таблеточном прессе. Относительно большое количество гранул метформина гидрохлорида, полученных в грануляторе с псевдооживленным слоем, сначала прессовали с образованием слоя замедленного высвобождения, и сразу же небольшое количество гранул эвоглиптина тартрата, полученных в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига, насыпали на слой метформина в матрице и прессовали с образованием слоя немедленного высвобождения [25].



Рисунок 1.1 – Двухслойная таблетка метформина гидрохлорида и эвоглиптина тартрата

Альтернативная технология двухслойных таблеток [26] отличается получением гранулята и таблетированием. Таблетки получали с использованием высокоскоростной роторной таблеточной машины путем прессования гранулята метформина гидрохлорида, полученного методом влажной грануляции в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига, и гранулята дапаглифлозина L-пролина, полученного методом сухого гранулирования (компактирования) [26].

Представляет интерес получение двухслойных таблеток путем технологии склеивания таблеток (Gluing Pills Technology, GPT) [27]. Высокие дозы свободной кислоты ибупрофена и безводного кофеина были смешаны с ВВ и спрессованы в однослойные таблетки, которые, в свою очередь, были склеены технологией GPT с помощью автоматизированного оборудования. Аппарат GPT представлен четырьмя основными узлами: загрузка первой таблетки, нанесение клеевого слоя, загрузка второй таблетки и адгезия компонентов, выгрузка многослойной таблетки (рис. 1.2). В аппарате также предусмотрены операции сушки и очистки. В качестве клея использовались растворы желатина или поливинилпирролидона (ПВП) с заданной вязкостью. Клеевой слой выступал барьером для перекрестного загрязнения, а также препятствовал расслаиванию [27]. Данное исследование продемонстрировало потенциал технологии GPT в производстве персонализированных комбинаций лекарственных средств.

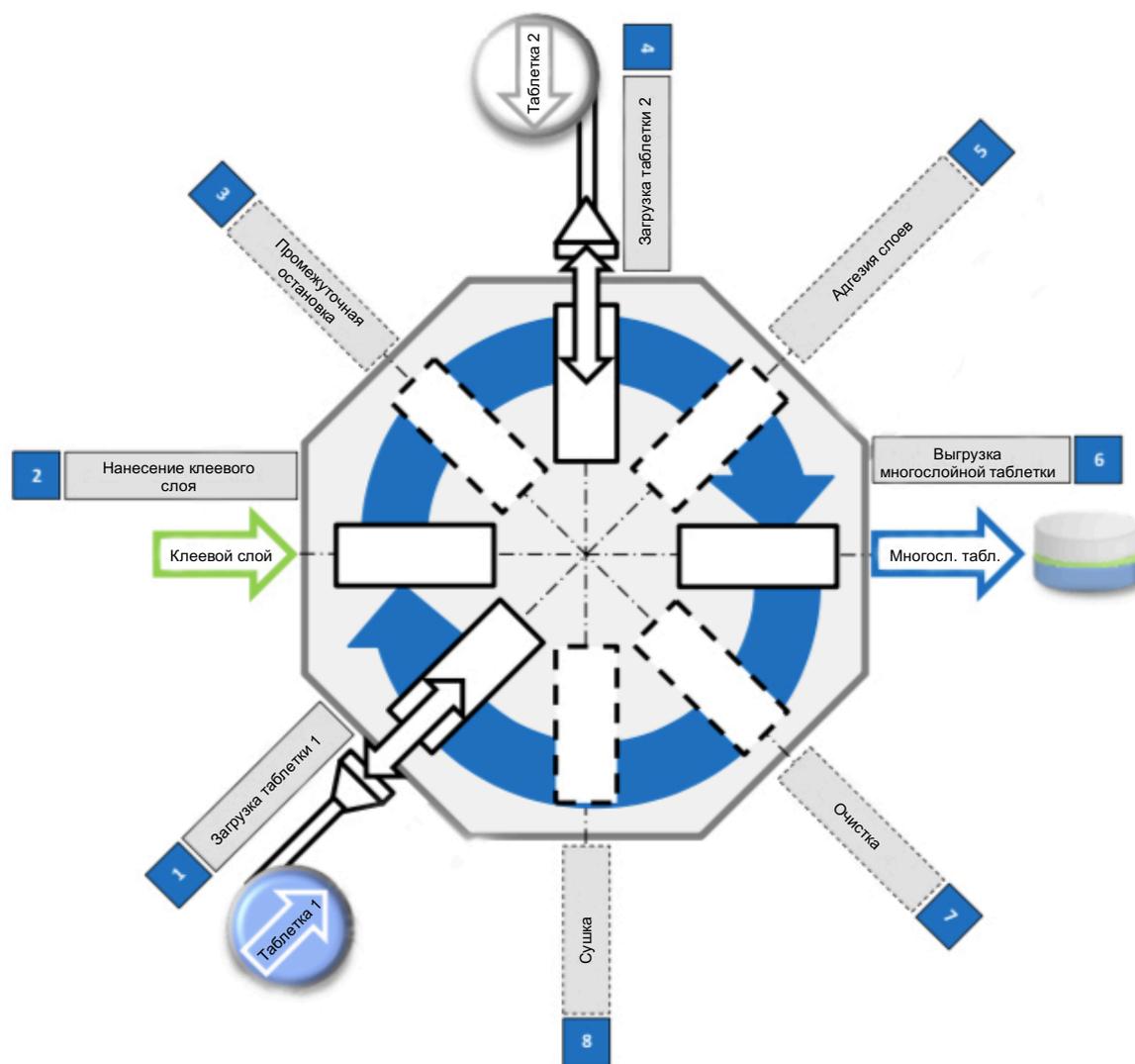


Рисунок 1.2 – Схема работы аппарата GPT

Рассмотрим примеры технологии многослойных таблеток, предназначенных для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Технология многослойных таблеток устраняет несовместимость АФС путем прессования гранул двух или более активных веществ в виде разных слоев в одной таблетке [11]. Примером является комбинация валсартана и розувастатина кальция. При совместном смешивании валсартана и розувастатина кальция и гранулировании смеси наблюдалось явление снижения растворения ЛС, что негативно влияло на абсорбцию и биодоступность обеих АФС. В связи с этим был предложен способ получения комбинированного препарата, основанный на разделении валсартана и розувастатина кальция, состоящий из двух стадий: гранулирование смеси валсартана и ВВ и прессование гранул валсартана в первый слой таблетки; прессование гранулята розувастатина кальция и ВВ во второй слой таблетки с применением двухслойного

таблеточного пресса. Предложенная технология преодолела проблему замедляющегося растворения путем разделения АФС, в связи с чем лечебный эффект повысился [28].

Для того чтобы избежать взаимодействия между АФС, присутствующими в разных слоях, возможно использование слоя нефункционального вещества [11]. Примером является многослойная таблетка, состоящая из ядра с клопидогрела бисульфатом, разделительной гидрофобной оболочки и наружного слоя, содержащего розувастатин кальция (рис. 1.3). Разделительный гидрофобный слой предотвращает дегенеративные процессы, вызываемые прямым смешением клопидогрела и розувастатина [29].

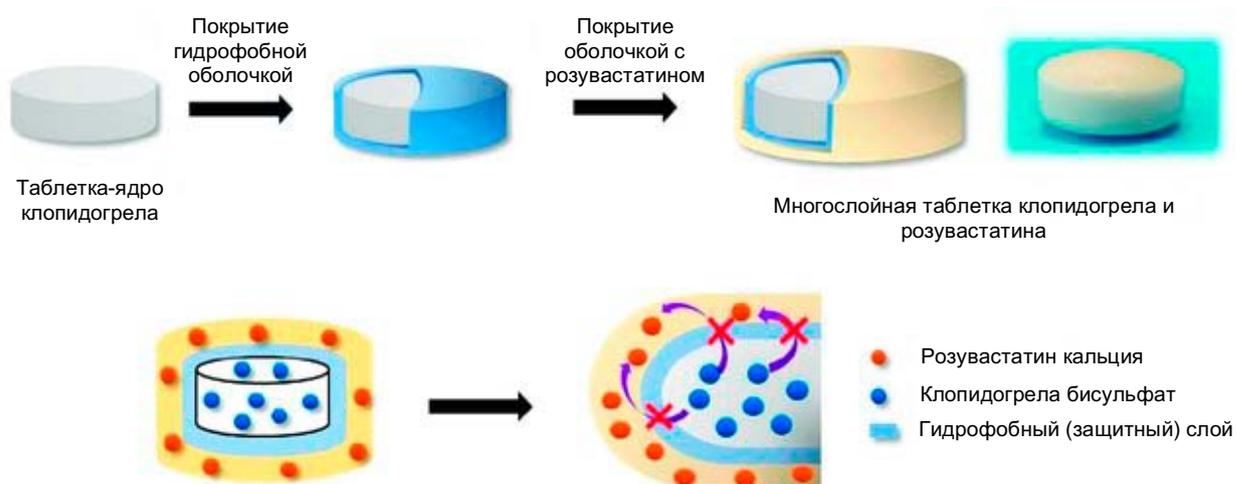


Рисунок 1.3 – Многослойная таблетка с разделительным гидрофобным слоем

Полипилл, содержащий аторвастатин кальция, клопидогрела бисульфат и ацетилсалициловую кислоту, для терапии пациентов с гиперлипидемией и хроническими заболеваниями сердца выступает примером трехслойной таблетки. В данном исследовании ядро таблетки, содержащее аторвастатин кальция, мукоадгезивные полимеры и полимеры с замедленным высвобождением, было спрессовано с гранулами клопидогрела бисульфата и ацетилсалициловой кислоты с помощью технологии прессованного покрытия [30].

### 1.1.2. Лекарственные формы, состоящие из мультичастиц

ЛФ, состоящие из мультичастиц (Multi-Particulate Formulations), представляют собой многокомпонентные системы таблеток, мини-таблеток (называемых также микротаблетками) или гранул (пеллет), которые помещаются в капсулы, спрессовываются в таблетки или упаковываются в саше [11, 19]. Кроме того, для наполнения твердых желатиновых капсул могут использоваться различные комбинации мультичастиц, например, порошок и мини-таблетки, пеллеты и мини-таблетки, порошок, пеллеты и мини-таблетки (рис. 1.4) [9, 10, 31-33].



Рисунок 1.4 – Варианты наполнения полипилла мультичастицами

Согласно изданию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для получения мультичастиц с диаметром от 0,05 мм используют экструзию горячего расплава, экструзионную сферонизацию, грануляцию в псевдооживленном слое, наслоение ЛС, распылительную сушку и застывание распылением [19].

В методе экструзии горячего расплава порошок (АФС и ВВ) предварительно смешивают и затем переносят в экструдер расплава, затем полученные экструдаты измельчают и просеивают [34]. В процессе сферонизации экструдаты измельчаются и постепенно превращаются в микросферы [19, 35-37]. Примером модульной ЛФ, полученной путем экструзии горячего расплава и разделением экструдированных филаментов на модули целевого размера, является полипилл на основе фелодипина и напроксена [18].

Грануляция в псевдооживленном слое включает псевдооживление порошка, на который распыляют связующий раствор для образования гранул, которые впоследствии подвергаются сушке [19].

Получение мультичастиц посредством наслоения ЛС осуществляется путем нанесения последовательных слоев АФС на предварительно сформированные частицы, при этом во время распылительной сушки раствор или суспензия ЛС распыляются и пропускаются через поток горячего газа, что приводит к испарению растворителя [19].

При застывании распылением АФС растворяется или диспергируется в расплавленном носителе (например, липидах), который распыляют на мелкие капли, а затем охлаждают с образованием мелких частиц. Частицы, застывшие при распылении, могут иметь свойства маскировки вкуса и (или) отсроченного высвобождения, в зависимости от используемых липидных ВВ [19].

### 1.1.3. Особенности технологии мини-таблеток

Для персонализированной терапии различных заболеваний и, особенно, для терапии детей и пожилых пациентов наиболее перспективными мультичастицами являются мини-таблетки, главным образом, благодаря увеличенному разнообразию профилей высвобождения, легкости в подборе доз и реализации комбинированной терапии [18, 38].

К методам получения мини-таблеток относят прямое прессование, сухую и влажную грануляцию, а также экструзию горячего расплава [34]. Диаметр мини-таблеток не должен превышать 6 мм [19, 34, 39, 40].

Для прессования мини-таблеток диаметром от 1 до 4 мм используется многопозиционный (многоштырьковый) пресс-инструмент (multiple-tip tool) (рис. 1.5) [38, 40].



а

б

Рисунок 1.5 – Многопозиционный пресс-инструмент: а – трехпозиционный;  
б – семипозиционный

В исследованиях применимости метода экструзии горячего расплава в получении мини-таблеток было доказано, что на основе термопластичных полимеров, таких как этилцеллюлоза (ЭЦ), производные крахмала и воск, можно получать мини-таблетки диаметром 2 мм с пролонгированным высвобождением или мини-таблетки, обладающие гидрофобными свойствами [34].

Мини-таблетки обладают всеми свойствами таблеток традиционных размеров, при этом отличаются следующими уникальными преимуществами [34, 38]:

- улучшение глотательной способности в педиатрической и гериатрической популяции по сравнению с таблетками;
- гибкость дозирования – титрование дозы с небольшим шагом;
- превосходство над жидкими ЛФ в точности дозирования и стабильности ЛФ и над гранулами в однородности и точности дозирования;
- быстрая распадаемость – небольшой размер мини-таблеток обеспечивает их быструю дезинтеграцию. Это позволяет использовать мини-таблетки в качестве перорально

распадающихся ЛФ и диспергировать их в жидкости перед применением, что подходит для терапии детей младшего возраста или младенцев;

- контролируемое высвобождение – одна ЛФ может включать несколько мини-таблеток, каждая из которых произведена индивидуально и запрограммирована на высвобождение ЛС в определенном отделе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эти комбинации могут включать мини-таблетки с немедленным и пролонгированным высвобождением;
- комбинированная терапия – мини-таблетки дают возможность создать многокомпонентную ЛФ. При этом каждую АФС можно включить в отдельную мини-таблетку, а затем поместить комбинацию мини-таблеток в одну капсулу или саше. Таким образом, можно вводить несовместимые соединения в одной ЛФ;
- повышение комплаентности лечения – разные мини-таблетки с разным покрытием и разными комбинациями АФС можно поместить в одну капсулу для получения необходимых профилей высвобождения и терапевтической активности, что помогает улучшить соблюдение пациентом режима лечения.

Несмотря на перечисленные достоинства мини-таблеток, необходимо отметить, что их производство сопряжено с дополнительными требованиями и рисками в отношении однородности массы, однородности дозирования, прочности и распадаемости готовых мини-таблеток; размера частиц, сыпучести и прессуемости АФС и сыпучести смеси для таблетирования [38]. Кроме того, заметной проблемой мини-таблеток в ходе производственного процесса является их небольшой размер, из-за чего с ними труднее обращаться во время технологических операций и аналитических испытаний [34].

#### **1.1.4. Современные системы дозирования и упаковки мультичастиц**

Возможность индивидуальной доставки твердых ЛФ заключается в выборе определенного количества или объема мультичастиц (порошки, гранулы, пеллеты или мини-таблетки), содержащих ЛС. При этом необходимо устройство для извлечения заданного объема или для выбора определенного количества дозированных единиц из многодозового контейнера.

Наиболее простым способом дозирования мультичастиц является объемное дозирование с использованием мерных ложек и автоматических дозирующих устройств. Однако данный способ имеет существенные недостатки: ограниченную гибкость дозы и повышенный риск ошибок дозирования, в связи с чем применение объемных дозаторов невозможно для дозирования сильнодействующих АФС [41].

Чтобы избежать объемного дозирования, необходимо подсчитывать каждую мультичастицу, содержащую АФС. Устройства доставки, способные собрать общее количество

субъединиц и выдать полную индивидуальную дозу, лучше всего соответствуют идее персонализированной терапии.

К современным способам дозирования и упаковки мультичастиц относятся: индивидуальные диспенсеры, инкапсулирование, а также разовые дозы мультичастиц в стиках и саше [10, 26, 32].

«Умные» диспенсеры мини-таблеток (Smart Mini Tablet Dispenser, sMTS) для подсчета и выдачи мини-таблеток, которые можно модифицировать в зависимости от продукта, были разработаны компаниями Balda [42] и Phillips-Medize [43] (рис. 1.6).



Рисунок 1.6 – «Умные» диспенсеры гранул и мини-таблеток компаний Balda (а) и Phillips-Medize (б)

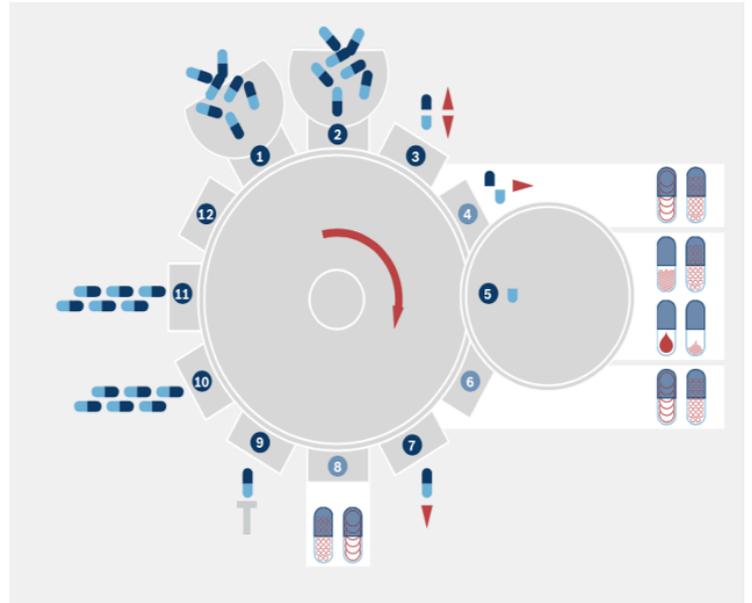
Инкапсулирование мини-таблеток является наиболее распространенным и предпочтительным вариантом упаковки. Машины для капсулирования способны наполнять твердые желатиновые капсулы мини-таблетками, пеллетами (гранулами) и порошком. Современные инкапсуляторы наполняют капсулы мини-таблетками с разными профилями высвобождения одного и того же ЛС или мини-таблетками разных АФС, а также мини-таблетками в сочетании с гранулами или порошком. Такая вариабельность является перспективной для комбинированной персонализированной терапии [34].

Наиболее передовым оборудованием для инкапсуляции, представленным в настоящее время на рынке, является капсулонаполняющая машина Bosch GKF 2500, инкапсулятор Zanasi Lab 16 [34] и аппарат для наполнения капсул Capsugel Ultra™ III [34, 44, 45]. Машина Bosch GKF 2500 (рис. 1.7) [44] способна наполнять капсулы таблетками, мини-таблетками, пеллетами (гранулами), порошком (в том числе с функцией микродозирования), жидкостями и комбинированными составами. Zanasi Lab 16 предназначен для наполнения мини-таблетками, а также комбинациями мини-таблеток с гранулами или порошком. Для дозирования мини-таблеток в полость капсулы в таком оборудовании используются дозирующие диски индивидуальной конструкции с полостями, заполненными мини-таблетками. Каждый дозирующий диск предназначен для мини-таблеток определенного размера и необходимого

количества на одну капсулу. Дозирующие диски предназначены для точного подсчета мини-таблеток в широком диапазоне целевого наполнения. Инкапсуляторы могут иметь различную производительность: от лабораторных до промышленных масштабов. Так, капсулонаполняющая машина Bosch GKF 2500 работает со скоростью 150000 капсул/ч [34]. На рисунке 1.7 показана схема работы установки Bosch GKF 2500 [44].



а



б

Рисунок 1.7 – Капсулонаполняющая машина Bosch GKF 2500 (а) и схема ее работы (б)

Обозначения: 1, 2 – ориентация и сортировка капсул; 3 – сканирование; 4 – раскрытие капсулы; 5, 6 – дозирующая станция (наполнение); 7 – бракераж капсул; 8 – станция дополнительного наполнения; 9 – закрытие капсулы; 10, 11 – сбрасывание в приемник; 12 – станция очистки.

На рисунке 1.8 представлена схема системы определения оптимального комбинированного ЛП для конкретного пациента, включающая процессор, который получает информацию о пациенте и определяет оптимальный комбинированный ЛП на основе полученной информации, и устройство для дозирования ЛС, сообщаемое с процессором. При этом устройство дозирования содержит: множество контейнеров для хранения ЛС в форме мини-таблеток, содержащих фиксированную дозу определенной АФС; множество дозаторов мини-таблеток с клапанами, каждый из которых соединен с одним из контейнеров; запас корпусов и крышечек капсул; контроллер, управляющий дозированием мини-таблеток; и укупорщик капсул. При этом комбинированный лекарственный препарат содержит по меньшей мере три мини-таблетки разных АФС [46].

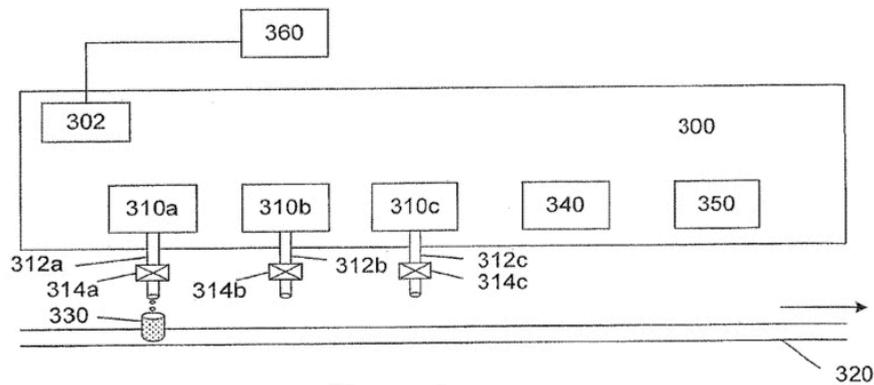


Рисунок 1.8 – Схема системы изготовления персонализированных ЛП

Обозначения: 300 – система изготовления персонализированных лекарственных препаратов; 302 – контроллер; 310 – контейнеры с мини-таблетками; 312 – дозаторы мини-таблеток; 314 – клапаны; 320 – конвейер; 330 – корпус капсулы; 340 – укупорщик капсул; 350 – стадия проверки; 360 – процессор.

Упаковки с разовой дозой мультичастиц называются стиками или саше в зависимости от объема наполнения: стики имеют меньший объем наполнения, саше – больший [34].

Для упаковки в стики и саше требуется специальное оборудование. Современная упаковочная машина Merz System SBL-50 представляет собой вертикально работающую полностью автоматическую машину для формования, наполнения и запечатывания для производства очень маленьких трубчатых пакетов, называемых «стик-паками» [34].

Основное преимущество стиков и саше заключается в том, что они подходят для упаковки относительно большого количества мини-таблеток, что может быть полезно для высокодозированных ЛС [34].

Таким образом, полипилл в виде твердой желатиновой капсулы или многослойной таблетки решает такие важные проблемы комбинированных ЛП, как [20, 33]:

- физико-химическая или фармакологическая несовместимость компонентов комбинации;
- контроль высвобождения ЛС – пролонгирование действия некоторых АФС, регулирование последовательности их всасывания;
- обеспечение приверженности пациента терапии путем объединения в составе одной ЛФ нескольких ЛС.

## 1.2. Технологические подходы к повышению биодоступности труднорастворимых лекарственных средств

Около 40% новых химических соединений, показавших при скрининге фармакологическую активность, имеют низкую растворимость в воде. Такие соединения относятся ко II и IV классам по биофармацевтической классификационной системе (БКС) [47, 48]. И только 5% известных АФС относятся к I классу, то есть отличаются высокой растворимостью и проницаемостью [49]. Увеличение растворимости АФС II класса по БКС вызывает существенное повышение их биодоступности. Данное правило не распространяется на III и IV классы, так как для таких субстанций характерна низкая проницаемость через биологические мембраны. Следовательно, увеличение растворимости не приведет к существенному повышению биодоступности. Повысить биодоступность данных АФС можно, увеличив мембранную проницаемость [48, 50].

В таблице 1.1 приведены различные подходы к повышению растворимости и биодоступности АФС [48-53]. Следует отметить, что некоторые подходы относятся как к физическим или физико-химическим методам, так и к технологическим приемам.

Таблица 1.1 – Современные подходы к повышению растворимости и биодоступности АФС

№ п/п	Подход	Разновидность
1.	Химические модификации	Соле- и комплексообразование
		Получение эфиров
2.	Физические методы	Создание твердых дисперсных систем
		Микронизация
3.	Физико-химические методы	Изменение pH
		Использование соразтворителей
		Солюбилизация (введение поверхностно-активных веществ (ПАВ))
		Введение липидов
		Комплексообразование с циклодекстринами
4.	Технологические подходы	Эмульгирование
		Создание твердых дисперсных систем
		Создание комплексов включения с циклодекстринами
		Получение липосом с использованием фосфолипидов
		Использование супердезинтегрантов и других веществ, улучшающих распадаемость ЛФ

№ п/п	Подход	Разновидность
		Сорбция самоэмульгирующихся систем на твердом носителе (алюмометосиликат магния, силикогель)
		Использование мукоадгезивных веществ
		Создание наносистем на основе полимерных носителей

Химическая модификация АФС предполагает изменение химической структуры молекулы путем получения солей, эфиров или комплексов [48, 49].

Физические методы включают модификацию кристаллической решетки и изменение размера частиц АФС [49, 51].

Кристаллографические свойства веществ могут изменяться при применении механического воздействия: измельчения (микронизации), образования гидратных форм при влажном гранулировании, распылительной сушки. При этом происходит переход АФС из кристаллического состояния в аморфное. В свою очередь, аморфная структура характеризуется лучшей растворимостью в воде, что обусловлено отсутствием упорядоченности кристаллической решетки [49].

На растворимость АФС влияют размер и площадь поверхности ее частиц. Микронизация приводит к образованию частиц с большей площадью поверхности, доступной для контакта со средой ЖКТ, что влияет на степень и скорость всасывания АФС, а следовательно, на ее биодоступность [49].

Физико-химические методы включают [47-49, 52]:

- использование буферных растворов с целью изменения рН среды растворения и ионизации структуры АФС;
- добавление сорастворителей, являющихся органическими жидкостями, смешивающимися с водой, с целью увеличения полярности молекулы АФС, а значит, и растворимости в воде;
- введение ПАВ с целью солубилизации путем образования мицелл;
- введение липидов с целью мицеллообразования, которое происходит путем самоэмульгирования поверхностно-активных липидов или расщепления их солями желчной кислоты и ферментами, что способствует лучшему проникновению АФС в кровотоки;
- комплексообразование с циклодекстринами (ЦД).

Различные технологические подходы, базирующиеся на физических и физико-химических модификациях, также позволяют улучшить растворимость АФС. К таким приемам можно отнести [47, 48]:

- использование ПАВ, липидов и соразтворителей для получения нано- и микроэмульсий, а также самоэмульгирующихся систем;
- использование ВВ (супердезинтегрантов, фосфолипидов, полимеров, мукоадгезивных веществ), тем или иным путем влияющих на растворимость АФС;
- получение твердых дисперсных систем (ТДС) и комплексов включения с ЦД.

Таким образом, важным вопросом фармацевтической технологии является повышение растворимости труднорастворимых АФС, поскольку их биодоступность и эффективность в значительной степени определяется их способностью к растворению. Для решения данной задачи применяются различные химические, физические, физико-химические методы и базирующиеся на них технологические приемы.

Подробнее рассмотрим такие технологические подходы к повышению растворимости и биодоступности, как комплексообразование с ЦД и создание ТДС.

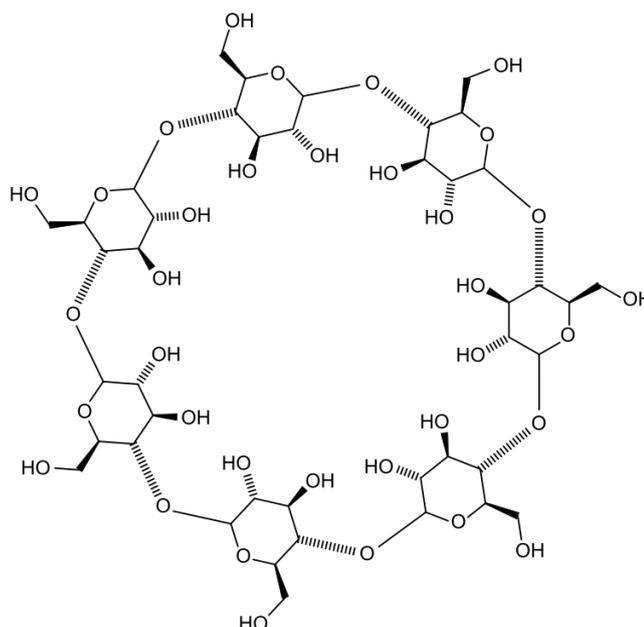
### **1.2.1. Образование комплексов включения с циклодекстринами**

Одним из широко используемых и представляющих научный и практический интерес способов повышения биодоступности труднорастворимого вещества является комплексообразование с ЦД [54-56].

ЦД, как нативные, так и модифицированные, обладают способностью образовывать комплексы включения с различными органическими молекулами путем молекулярной инкапсуляции. Благодаря этому свойству, ЦД и их производные стали удобным инструментом для создания новых ЛП [54, 55].

ЦД представляют собой олигосахариды, образованные путем ферментативной обработки крахмала. Нативные ЦД состоят из 6, 7 или 8 глюкопиранозных звеньев, связанных  $\alpha$ -1,4-гликозидными связями. Такие соединения известны как  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД, соответственно [54-57]. На рисунке 1.9 представлена структурная формула  $\beta$ -ЦД [57].

ЦД имеют тороидальную форму молекулы с жесткой структурой и центральной полостью, размер которой варьируется в зависимости от типа ЦД: так,  $\alpha$ -ЦД характеризуется наименьшей, а  $\gamma$ -ЦД – наибольшей полостью. Благодаря пространственному расположению гидроксильных групп, молекула имеет полярную гидрофильную внешнюю поверхность и неполярную гидрофобную внутреннюю полость. Такое расположение позволяет циклодекстрину инкапсулировать или «захватить» гостевую молекулу внутрь полости, образуя комплекс включения [58, 59].

Рисунок 1.9 – Структурная формула  $\beta$ -циклодекстрина

ЦД представляют собой кристаллические негигроскопичные порошки, характеризующиеся различной растворимостью в воде. ЦД являются термически стабильными веществами, также они проявляют стабильность в щелочных и умеренно кислых средах [54, 57]. Основные свойства и параметры молекул ЦД представлены в таблице 1.2 [57].

Таблица 1.2 – Свойства и параметры молекул циклодекстринов

Тип	Количество звеньев	Молекулярная масса	Растворимость в воде, г в 100 мл		Размеры, А (А = 0,1 нм)		
			25°C	50°C	глубина	диаметр внутренний	диаметр наружный
$\alpha$ -	6	972	14,50	33,33	7,9-8,0	4,7-5,3	14,6
$\beta$ -	7	1135	1,85	5,00	7,9-8,0	6,0-6,5	15,4
$\gamma$ -	8	1297	23,20	50,00	7,9-8,0	7,5-8,3	17,5

Строение и свойства ЦД обуславливают их преимущества и недостатки. Так,  $\alpha$ -ЦД обладают низкой способностью к комплексообразованию с большинством АФС, что, вероятно, связано с небольшой внутренней полостью молекулы;  $\beta$ -ЦД хорошо образуют комплексы с АФС, однако имеют плохую растворимость в воде, что требует дополнительного нагревания;  $\gamma$ -ЦД имеют низкую комплексообразующую способность в целом, но способны образовывать комплексы включения с большими молекулами и имеют предпочтительные токсикологические свойства [49, 57].

Нативные ЦД могут быть модифицированы путем гидроксиалкилирования, алкилирования и сульфоалкилирования, что, в свою очередь, приводит к значительному увеличению растворимости в воде. Так, гидроксипропил- $\beta$ -ЦД имеет растворимость 65% при 25°C [48, 58].

ЦД образуют комплекс включения с широким спектром АФС. Во внутреннюю полость ЦД включается молекула АФС или ее гидрофобная часть, как правило, в присутствии воды. Важно отметить, что при этом не происходит образования ковалентных связей. Молекулы, включенные в комплекс, находятся в термодинамическом равновесии со свободными молекулами [48, 54, 59].

На способность ЦД образовывать комплекс включения с гостевой молекулой влияют два **ключевых фактора** [48, 59]:

1. Стерический фактор: соотношение размеров молекулы ЦД и гостевой молекулы АФС или определенных функциональных групп молекулы-гостя.
2. Термодинамическое взаимодействие между компонентами системы (ЦД, АФС, растворитель).

В литературе описаны различные **методы получения** комплексов включения ЦД с АФС [54, 55, 59]:

- Сухое смешение.
- Метод пасты:

ЦД и АФС смешиваются с небольшим количеством воды в ступке, либо в скоростном смесителе лопастного типа, либо в шаровой мельнице с образованием пастообразной массы. Затем пасту подвергают сушке.

- Лиофильная сушка:

К водному раствору ЦД добавляют раствор или суспензию АФС. Полученный раствор/суспензию подвергают лиофильной сушке.

- Соосаждение:

К насыщенному раствору ЦД добавляется раствор АФС при перемешивании. После чего происходит осаждение (самопроизвольное, при охлаждении, нейтрализацией в результате изменения pH) или выпаривание растворителя.

- Экструзия:

ЦД, АФС и небольшое количество воды пропускают через экструдер.

Комплекс включения может быть приготовлен в **соотношении** 1:1, 1:2, 2:1, 3:1, 1:3 и др., а также могут образовываться агрегаты и мицеллы (рис. 1.10). При этом важно учесть, что различные типы комплекса могут сосуществовать вместе [59]. Соотношение определяется размером молекул ЦД и АФС (стерическим фактором), а также растворимостью АФС [55].

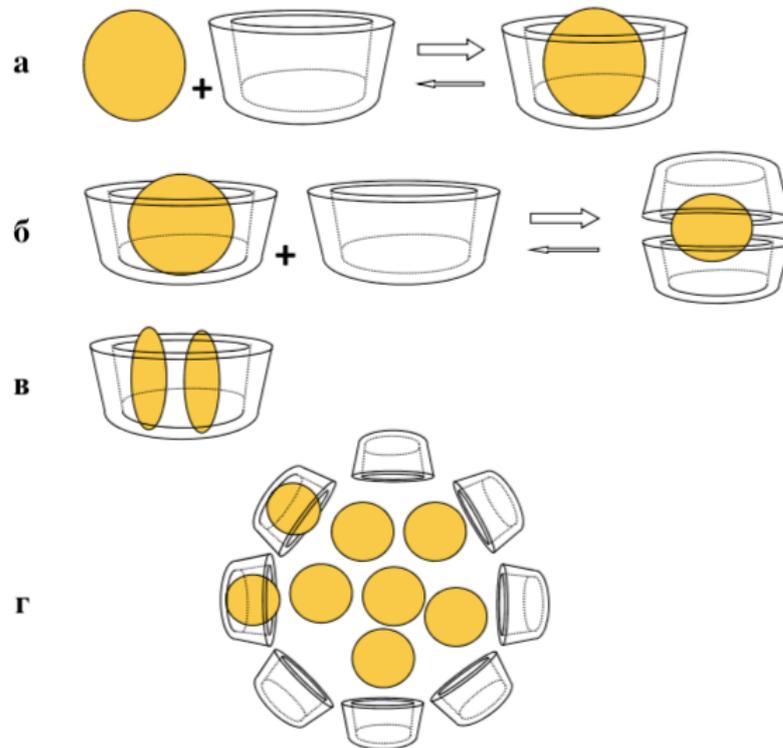


Рисунок 1.10 – Соотношение АФС к ЦД при образовании комплекса включения:

а – 1:1; б – 1:2; в – 2:1; г – агрегаты/мицеллы

После включения молекулы-гостя в полость ЦД, ее физико-химические свойства изменяются. **Анализ комплексов включения** с целью доказательства комплексообразования и определения количественного содержания АФС проводят с использованием различных физико-химических методов, таких как: порошковая рентгеновская дифракция (ХРПД), дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА), ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия, ядерный магнитный резонанс (ЯМР), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [54, 55].

Известны различные способы **применения** ЦД в фармацевтической разработке [56, 58, 60]:

1. Повышение растворимости малорастворимых субстанций и улучшение биодоступности, а также усиление проникновения АФС через биологические мембраны.
2. Увеличение химической и физической стабильности АФС (фотостабильность, термостабильность, стабильность к гидролизу и окислению).
3. Предотвращение взаимодействия с другими АФС, ВВ и материалами упаковки.
4. Трансформация маслянистых, жидких или летучих веществ в стабильную микрокристаллическую форму.

5. Улучшение органолептических свойств (маскировка неприятного вкуса и (или) запаха).
6. Уменьшение раздражения ЖКТ при пероральном применении, а также кожных покровов и слизистых оболочек при наружном применении.
7. Использование ЦД в качестве систем доставки.

Актуальным направлением использования ЦД являются наносистемы, представляющие собой агрегированные частицы ЦД, включающих АФС. Основные функции наносистем на основе ЦД – повышение растворимости, стабильности, обеспечение целевой доставки АФС. Наночастицы на основе ЦД проявляют совершенно иную в сравнении с молекулами АФС скорость высвобождения, способность проникать через биомембраны и прикрепляться к ним, поступать в системный кровоток и транспортироваться. В итоге можно говорить о повышении биодоступности гидрофобных АФС и значительно более редких приемах ЛФ [60].

$\beta$ -ЦД являются наиболее широко используемыми ЦД, благодаря их коммерческой доступности по сравнению с другими типами ЦД.  $\beta$ -ЦД преимущественно применяются в производстве твердых ЛФ. Таблетки, содержащие  $\beta$ -ЦД, получают как технологией влажного гранулирования, так и технологией прямого прессования [54, 55].

ЛП, содержащие ЦД и их производные, широко представлены на мировом фармацевтическом рынке в различных категориях, включая пероральные, парентеральные, местные и офтальмологические препараты [58]. Описаны комплексы включения ЦД с АФС, обладающими противовоспалительным, антиноцицептивным, противоопухолевым, антигипертензивным, противосудорожным и др. эффектами [54-56].

Таким образом, ЦД могут использоваться для образования комплексов включения с различными молекулами АФС, что приводит, прежде всего, к улучшению биодоступности, благодаря повышенной растворимости и улучшенной химической и физической стабильности. Молекулярная инкапсуляция с помощью ЦД и их производных открывает новые возможности для разработки ЛП, а растущий интерес к ЦД вызван успешным опытом их использования в фармацевтической разработке.

### **1.2.2. Образование твердых дисперсных систем**

Получение ТДС направлено на улучшение растворимости труднорастворимых АФС и оптимизацию их высвобождения из ЛФ [48].

ТДС – это би- или поликомпонентные системы, состоящие из АФС и полимерного носителя, представляющие высокодиспергированную твердую фазу АФС или твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [49, 61].

ТДС представляет собой систему, в которой АФС либо растворяется в расплавленном носителе, образуя твердый раствор за счет нагрева до температуры близкой к температуре плавления и энергии механического сдвига, либо равномерно диспергируется со всей массой носителя. При этом АФС может переходить в аморфное состояние или оставаться кристаллической [62].

Высвобождение АФС из твердых ЛФ во многом определяется скоростью растворения ее кристаллической фазы. Ввиду плохой смачиваемости и прочности кристаллической решетки растворение многих АФС замедляется. Получение твердых растворов таких веществ в хорошо растворимом носителе либо разупорядочение их кристаллических фаз способствует ускорению процесса растворения [53]. На рисунке 1.11 схематично представлена структура ТДС [47].

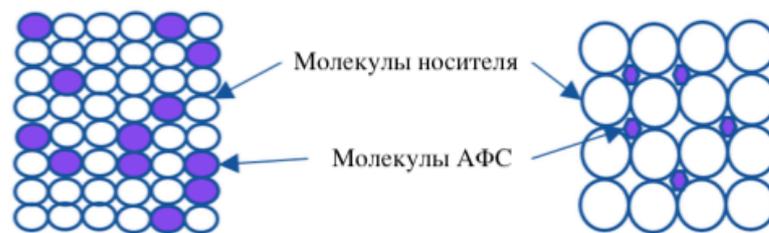


Рисунок 1.11 – Схема структуры ТДС

В качестве **носителя для создания ТДС** используются различные полимеры, их производные и комбинации: ПВП, поливиниловый спирт (ПВС), метилцеллюлоза (МЦ), ГПМЦ, полиэтиленгликоли (ПЭГ) с различной молекулярной массой, а также рассмотренные ранее ЦД [48, 61].

При выборе полимера-носителя необходимо учитывать следующие критерии [61, 63]:

- высокая растворимость в воде и способность значительно улучшать смачиваемость и растворимость АФС;
- относительно низкая температура плавления, не превышающая температуру разложения АФС;
- высокая точка перехода в стеклообразное состояние, которая повышает стабильность;
- минимальное водопоглощение для снижения температуры стеклования.

Следует отметить, что помимо высоко растворимых в воде полимеров-носителей, для создания ТДС с целью модификации (продлонгации) высвобождения АФС используются нерастворимые и набухающие в воде полимеры, такие как: этилцеллюлоза (ЭЦ) и гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) [61].

Выделяют 4 основных **способа получения ТДС**: диспергирование, плавление, удаление растворителя, соосаждение из растворов АФС и полимера (рис. 1.12) [47].



Рисунок 1.12 – Методы получения ТДС

Диспергирование (микронизацию) АФС с носителем проводят на мельницах в среде жидкого азота, под действием которого вещества приобретают хрупкость и способность к истиранию [53].

Для получения ТДС методом удаления растворителя АФС и носитель растворяют в органическом растворителе, а затем, используя распылительную сушку, растворитель выпаривают при повышенных температурах или пониженном давлении. Поскольку растворители проявляют токсическое действие и являются взрывоопасными соединениями, то после образования ТДС их полностью удаляют. Кроме выпаривания и распылительной сушки удалить растворитель можно применением технологии лиофильной сушки, а также с помощью электроспиннинга [47, 53].

Метод плавления основан на нагревании смеси АФС с полимером-носителем выше температуры плавления с последующим отвердеванием при быстром охлаждении. Перемешивание с образованием однородного раствора имеет решающее значение для физической стабильности ТДС, так как неоднородность способствует уменьшению скорости растворения. Кроме того, большое значение имеет скорость охлаждения: если она превышает скорость кристаллизации, то это облегчает выделение АФС в растворимой аморфной форме [53].

Одним из наиболее перспективных технологических методов получения ТДС путем плавления является экструзия горячего расплава (ЭГР). ЭГР – это непрерывный или периодический процесс, включающий следующие стадии: плавление, смешение, гомогенизация,

и продавливание материала через матрицу при нагревании [62]. ЭГР является распространенным методом повышения биодоступности труднорастворимых в воде ЛС, при котором аморфная ТДС образуется без использования органических растворителей, требующих удаления [47]. Кроме того, ЭГР является высокопроизводительным процессом, для которого доступны расчетные методы масштабирования [62].

Характер взаимодействия АФС и полимера-носителя в ТДС, полученных методом плавления, можно разделить на три типа [64]:

- системы с высокодисперсной кристаллической фазой АФС в матрице носителя;
- твердые растворы;
- системы, в которых в результате взаимодействия систем АФС-носитель образуются связанные или комплексные молекулярные растворы.

**Анализ ТДС** проводят с использованием: ДСК, XRPD, синхронного термического анализа, ИК-спектроскопии, ВЭЖХ.

ТДС характеризуются рядом **преимуществ** [47, 48, 63]:

- улучшение смачиваемости и увеличение площади поверхности частиц АФС;
- увеличение биодоступности труднорастворимых АФС;
- быстрое начало терапевтического действия за счет повышения растворимости труднорастворимых АФС;
- возможность снижения дозировок при сохранении необходимого терапевтического ответа;
- модификация (пролонгация) высвобождения АФС, за счет создания ТДС на основе нерастворимых и набухающих в воде полимеров;
- возможность улучшения растворимости АФС, для которых не эффективна химическая модификация (солеобразование).

Однако несмотря на перечисленные достоинства технологии ТДС, метод имеет ряд **ограничений**. Для ТДС описана нестабильность при хранении, а именно: термо- и влагочувствительность, возможность перехода АФС из аморфного в кристаллическое состояние. Но следует отметить, что потеря качества ТДС отмечается, когда концентрация АФС превышает ее растворимость в полимере-носителе, а также при нарушении условий хранения [47, 49].

Ведутся активные исследования ТДС, содержащих различные АФС. Более того, известны свыше 20 коммерчески успешных ЛП, содержащих ТДС, обладающих антигипертензивным, гиполипидемическим, противовоспалительным, антибиотическим, противовирусным, противогрибковым, противодиабетическим, противоопухолевым, противорвотным, и антидепрессивным эффектами [47].

Таким образом, создание ТДС является одним из наиболее перспективных подходов к повышению биодоступности труднорастворимых АФС. Данный эффект достигается за счет аморфизации и улучшения смачиваемости частиц комплекса АФС-полимер-носитель, что, в свою очередь, приводит к улучшению растворимости. Кроме того, ТДС активно применяются в целях создания ЛФ с пролонгированным высвобождением. Важно отметить, что на успех фармацевтической разработки ЛП на основе ТДС влияют два ключевых фактора: выбор полимера-носителя и метод получения ТДС.

### **1.3. Матричные системы в технологии твердых лекарственных форм с пролонгированным высвобождением**

Одной из разновидностей модифицированного высвобождения АФС является пролонгированное высвобождение, которое обеспечивается за счет использования специальных ВВ и технологических приемов [65].

ЛФ с пролонгированным высвобождением можно разделить на 4 группы [66]:

- матричные;
- мультипартикулярные;
- осмотические;
- мембранные (резервуарные) системы.

Благодаря возможности поддерживать терапевтические концентрации в течение длительного периода времени, минимизировать концентрационно-зависимые побочные эффекты, снижать частоту приема ЛП и, как следствие, увеличивать комплаентность проводимого лечения, наиболее популярными твердыми ЛФ с пролонгированным высвобождением выступают матричные таблетки [66-69].

Следует отметить, что получение матричных ЛФ не требует специфического оборудования и сложных технологических процессов, поэтому создание твердых ЛФ на основе матриц – один из самых экономичных путей разработки и производства ЛФ с модифицированным высвобождением [66, 68].

Различают три типа матричных систем [66-68]:

- гидрофильные;
- гидрофобные;
- биodeградируемые.

Профиль высвобождения АФС из матричной ЛФ определяется растворимостью, способностью к гелеобразованию, эрозией или биodeградацией матрицеобразующего полимера [66-69].

В гидрофильной матрице полимер набухает с образованием гидрогеля или подвергается эрозии. При контакте с биологической жидкостью гидрофильной матричной ЛФ сначала происходит смачивание матрицы, гидратация и релаксация полимерных цепей, вследствие чего верхний слой матрицы набухает и образует вязкий слой гидрогеля, который замедляет проникновение жидкости, выступая в качестве барьера для высвобождения АФС. Внутри ЛФ остается неизменная матрица в виде твердого ядра, депонирующего АФС. Высвобождение АФС осуществляется путем диффузии через вязкий гидрогелевый слой. В случае использования эрозийных гидрофильных полимеров высвобождение АФС осуществляется через эродирующий слой гидрогеля [66, 68]. На рисунке 1.13 изображен механизм высвобождения АФС из гидрофильной матричной системы, впервые описанный компанией The Dow Chemical Company в 2000 году [68].

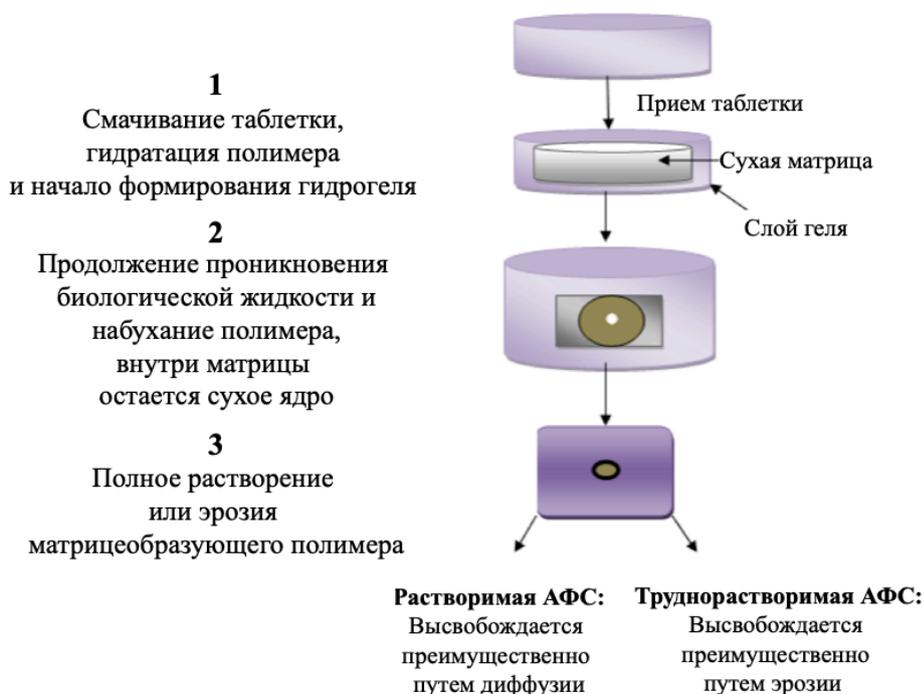


Рисунок 1.13 – Высвобождение АФС из гидрофильной матричной системы

Гидрофобные матрицы, называемые также инертными, при контакте с жидкостью не растворяются и не изменяются. АФС высвобождается из таких матриц путем диффузии. При этом движущей силой высвобождения выступает градиент концентрации АФС внутри ЛФ и в биологической жидкости [67, 70].

Высвобождение АФС из биodeградируемых матриц, образованных полимолочной или полигликолевой кислотами, основано на их ферментативном гидролизе с образованием таких конечных метаболитов, как аминокислоты, углекислый газ и вода [66].

Правильный выбор матрицеобразующего полимера является ключевым аспектом в создании матричной твердой ЛФ. В таблице 1.3 приведены современные полимеры для создания матричных систем и дана их характеристика [66-71].

Таблица 1.3 – Матрицеобразующие полимеры

Матрицеобразующий полимер	Свойства полимера	Торговые марки
<b>Гидрофильные полимеры</b>		
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	Образует стабильный гидрогелевый слой. Доля полимера в матричной ЛФ: 10-30%. Применяется для АФС различной растворимости. Может применяться как для прямого прессования, так и для гранулирования.	METHOCEL™ (Dow Chemical Company), Metolose® SR (Shin-Etsu Chemical Co.), Benecel™ (Ashland), VIVAPHARM® HPMC (JRS Pharma)
Гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ)	Применяется для АФС с умеренной и низкой растворимостью.	Natrosol™ HEC (Ashland)
Гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ)	Применяется для хорошо растворимых АФС.	Klucel™ (Ashland)
Карбоксиметилцеллюлоза натрия (Na-КМЦ)	Быстро образует гидрогелевый слой. Доля полимера в матричной ЛФ: 10-30%. Применяется в технологии прямого прессования или на этапе опудривания гранулята.	RetardCel® (Biogrund)
Смесь ГПМЦ и Na-КМЦ	Позволяет получить быстро набухающую матричную систему со стабильной гелевой структурой. Доля полимера в матричной ЛФ: 10-30%.	CompactCel® SR (Biogrund)
Поперечно сшитые карбоксиакриловые или карбоксивиниловые полимеры	Производные полиакриловой кислоты с разной плотностью сшивки, что влияет на скорость набухания. Не растворимы в воде, но являются поверхностно гидрофильными.	Carbopol®, Noveon® (Librizol)

<b>Матрицеобразующий полимер</b>	<b>Свойства полимера</b>	<b>Торговые марки</b>
Производные альгиновой кислоты	Природные гидроколлоиды. Помимо модификации высвобождения защищают АФС от воздействия кислоты в ЖКТ, благодаря нерастворимому в кислой среде гелевому слою, который в щелочной среде растворяется и высвобождает АФС.	Aquateric™, Protanal™, Kelcoloid™, Manucol™ (DuPont)
Натрия крахмала гликолят	Новая форма полимера различной вязкости позволяет использовать его для формирования матриц.	VIVASTAR® P (JRS Pharma)
<b>Гидрофобные полимеры</b>		
Этилцеллюлоза (ЭЦ)	Применяется в технологии влажного гранулирования и при нанесении покрытий. При введении в ЛФ вместе с ГПМЦ можно добиться варьирования профилем высвобождения АФС.	ETHOCEL™, Aquacoat® CPD, Surelease® (Colorcon)
Аминометакриловые сополимеры	Сополимеры этилакрилата, метилметакрилата и эфира метакриловой кислоты. Обладают рН-независимым набуханием. Характеризуются различной проницаемостью. Применяются при таблетировании и при нанесении покрытий.	EUDRAGIT® (Evonic)
Сополимер этилакрилата и метилметакрилата	Применяется в концентрации 5-12% для нерастворимых АФС и 15-25% – для труднорастворимых АФС.	Kollicoat® EMM (BASF)
Полимеры на основе поливинилацетата (ПВА), поливинилпирролидона (ПВП) и винулацетата	Применяются для АФС различной растворимости. Обладают рН-независимым набуханием. Используются для прямого прессования, влажного гранулирования, компактирования, экструзии и для покрытия оболочкой.	Kollidon® SR, Kollicoat® SR, Kollidon® VA 64 (BASF)

<b>Матрицеобразующий полимер</b>	<b>Свойства полимера</b>	<b>Торговые марки</b>
Липофильные полимеры (природные смолы и воски)	Используются при гранулировании.	–

Гидрофильные матричные системы, как правило, более популярны при производстве таблеток с пролонгированным высвобождением, благодаря точно контролируемому механизму высвобождения АФС и экономичности производства таких ЛФ [67, 68].

При разработке матричной ЛФ следует учитывать растворимость АФС, свойства и концентрацию матрицеобразующего полимера, а также технологические факторы [66-68].

Для создания матричной таблетки, содержащей легкорастворимую АФС, рекомендуется использовать полимеры с высокой молекулярной массой и, следовательно, высокой вязкостью, в концентрации не менее 20%, быстро формирующие гидрогелевый слой. Барьерный слой будет препятствовать активному высвобождению АФС через поры матрицы. Таким образом будет достигнуто пролонгированное высвобождение [66, 68].

Для АФС с ограниченной растворимостью рекомендуется использование эрозийных гидрофильных матрицеобразующих полимеров низкой вязкости. Матрицеобразователи, образующие плотный гидрогелевый барьер, будут препятствовать высвобождению и без того труднорастворимой АФС. В случае использования таких полимеров необходимо введение в состав ВВ, формирующих систему пор в гелевом слое [66, 68].

В ходе разработки состава матричной ЛФ необходимо понимать, что, чем выше концентрация матрицеобразующего полимера и больше его вязкость, тем более пролонгированным будет высвобождение АФС [66-70].

Технологические факторы, такие как: усилие прессования, способ введения матрицеобразующего полимера, свойства и количества других ВВ, размер и форма таблетки, не являются ключевыми факторами при разработке матричной ЛФ, однако могут оказывать дополнительное влияние на характер высвобождения АФС [67, 72]. Технологические факторы влияют на такой показатель, как пористость матричной системы – наличие пор, через которые может проникать среда растворения. При увеличении силы прессования уменьшается пористость ЛФ, что приводит к замедлению высвобождения АФС из гидрофобных матриц. ВВ, отличающиеся хорошей растворимостью и обладающие способностью формировать поры в матрице, способствуют ускорению высвобождения АФС. Говоря о методе получения ЛФ, следует отметить, что технология прямого прессования способствует большей пористости матрицы, и, напротив, гранулирование уменьшает пористость матричной ЛФ [67].

Таким образом, благодаря возможности модифицировать профиль высвобождения АФС в широких диапазонах, разнообразию матрицеобразующих полимеров и экономичности производственного процесса, создание матричных систем является рациональным подходом к фармацевтической разработке ЛФ с пролонгированным высвобождением.

#### **1.4. Современные группы антигипертензивных средств и их рациональные комбинации**

Распространенность АГ среди взрослого населения Российской Федерации составляет 30-45%, достигая более 60% среди лиц старше 60 лет [1]. Повышенное 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 [2, 3]. Это делает изыскание подходов к эффективной и безопасной терапии АГ исключительно важными для современной медицины и фармации.

В настоящее время для терапии АГ рекомендуется использовать пять основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТД),  $\beta$ -адреноблокаторы (ББ) [3].

Антигипертензивную терапию следует начинать с комбинации двух ЛП, предпочтительно в виде фиксированной комбинации. Исключением является небольшое число пациентов с низким исходным уровнем АД, близким к рекомендованным целевым показателям, для которых может быть эффективна монотерапия, а также ослабленные пожилые пациенты, которым требуется постепенное снижение АД [3]. В качестве оптимальных комбинаций рассматриваются сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (иАПФ или БРА) с дигидропиридиновым БКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком (ТД) (рис. 1.14) [14].



Рисунок 1.14 – Комбинации антигипертензивных препаратов

Обозначения: ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы АПФ, ТД – тиазидные/тиазидоподобные диуретики, СД – сахарный диабет.

Комбинируемая терапия, включающая иАПФ или БРА в сочетании с БКК или ТД, основана на взаимодополняющем действии препаратов, поскольку БКК и диуретики ведут к активации РАС, что компенсируется совместным использованием иАПФ или БРА. Эти комбинации также снижают вероятность развития нежелательных явлений, характерных для монотерапии БКК или диуретиками, поскольку способствуют уменьшению риска гипокалиемии, обусловленной диуретиками, и периферических отеков, связанных с приемом БКК. Указанные комбинации также обеспечивают блокаду РАС, что является важной для многих категорий пациентов терапевтической стратегией, например, при диагностированном сахарном диабете, гипертрофии левого желудочка или протеинурии [2].

Несмотря на то, что взгляды на комбинируемую антигипертензивную терапию, изложенные в клинических рекомендациях профессиональных сообществ, являются основополагающими, понимание ограниченности однотипного подхода к лечению, основанного на применении единообразных правил ко всем пациентам, делает актуальным разработку персонализированных медицинских решений в рамках рационально обоснованной терапии [73]. Это позволяет учесть индивидуальные возрастные и гендерные особенности больных, особенности течения патологического процесса, возможные коморбидности и факторы риска, персональный ответ на фармакотерапию и порекомендовать индивидуально подобранную комбинацию конкретных фармакологических агентов в рамках рекомендованных классов ЛП [74, 75]. Одним из таких решений в области терапии АГ является персонализированный подбор антигипертензивных комбинаций и дозировок в виде полипиллов.

## 1.5. Преимущества и ограничения использования полипиллов в терапии артериальной гипертензии

Основной отличительной особенностью полипилл-препаратов является одновременное воздействие на несколько патогенетических паттернов формирования и прогрессирования заболевания [76]. Использование полипиллов взамен свободных комбинаций способствует большей приверженности пациентов лечению и лучшим клиническим результатам [77].

Антигипертензивная терапия в виде фиксированной комбинации или полипилла должна отвечать следующим **критериям** [76, 78]:

- наличие доказательной базы, подтверждающей эффективность и безопасность каждого компонента полипилла, включение препаратов в международные рекомендации по лечению ССЗ с высоким уровнем доказательности;
- взаимодополняющее действие антигипертензивных средств и улучшение терапевтического результата при их совместном применении;
- наличие близких фармакодинамических и фармакокинетических показателей ЛС;
- использование полипилл-препарата для базисной, а не для временной терапии;
- возможность назначения полипилла коморбидным пациентам.

Использование полипиллов для терапии АГ имеет ряд **преимуществ**:

1. Усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД [78, 79].

2. Заведомая рациональность предлагаемого сочетания антигипертензивных средств, что позволяет лечащему врачу избежать ошибок, возможных при назначении произвольных (нефиксированных) комбинаций антигипертензивных препаратов [77].

3. Обеспечение наиболее эффективной органопroteкции, а также уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений [7].

4. Возможность воздействия на дополнительные факторы риска прогрессирования ССЗ (дислипидемию, гиперкоагуляцию) [16].

5. Сниженные дозировки в составе фиксированных комбинаций позволяют уменьшить частоту возникновения побочных эффектов, при достижении целевого уровня АД. Кроме того, частота проявлений побочных эффектов может снижаться благодаря взаимной нейтрализации этих эффектов [12, 78, 79].

Результаты международных исследований ASCOT-BPLA, HOT, ALLHAT, IDNT, MDRD демонстрируют, что в большинстве случаев целевой уровень АД может достигаться и поддерживаться при использовании комбинированной низкодозовой терапии [80].

Анализ результатов 354 клинических исследований показал, что однократное введение половины стандартной дозы обеспечивает около 80% эффективности стандартной дозы с меньшим количеством побочных эффектов для ТД, ББ, БКК и, более того, сопоставимую эффективность при применении стандартной и половинной дозы для иАПФ и БРА. Кроме того, необходимо отметить, что аддитивный эффект при комбинировании антигипертензивных препаратов из разных классов снижает АД лучше, чем удвоение дозы [80]. Это имеет большое значение не только с точки зрения эффективности фармакотерапии АГ, но и для улучшения переносимости лечения, так как частота развития побочных эффектов при приеме антигипертензивных препаратов носит четко выраженный дозозависимый характер [78].

#### 6. Повышение приверженности пациентов лечению [7, 77, 81-84].

Уменьшение числа принимаемых таблеток является одним из значимых факторов, повышающих приверженность пациентов лечению и улучшающих клинические эффекты [77, 84]. Снижается вероятность того, что пациенты прекратят лечение в тех ситуациях, в которых при назначении препаратов в свободных комбинациях они прекращали прием. Например, при отсутствии ощущаемых пациентами симптомов заболевания, сложных схемах назначения и большом количестве назначаемых препаратов, желании снизить расходы, отказавшись от покупки наиболее дорогостоящих препаратов [7].

Высокая приверженность лечению позволяет снизить смертность на 46%, развитие инфаркта миокарда – на 24%, инсульта – на 23%, хронической сердечной недостаточности – на 34% [81]. В реальной практике приверженность лечению препаратами, влияющими на уровень сердечно-сосудистого риска (антигипертензивными, гиполипидемическими, гипогликемическими), остается низкой и имеет обратную корреляцию с количеством принимаемых таблеток [7, 82].

Имеются данные о том, что приверженность пациента терапии находится в обратной зависимости от сложности назначенного режима лечения и числа принимаемых препаратов. Так, при назначении одной таблетки низкая приверженность встречалась менее чем в 10% случаев, при назначении двух таблеток частота повышалась примерно до 20%, при приеме трех таблеток – до 40%, а если больному было назначено пять или более таблеток частота несоблюдения рекомендаций имела очень высокую частоту вплоть до полного отказа от лечения [83].

Из вышесказанного следует, что несомненным преимуществом применения полипилла является сокращение числа принимаемых пациентом таблеток и соответствующее повышение приверженности пациентов лечению [79].

Несмотря на множество достоинств терапии АГ в виде фиксированной комбинации, существует несколько **ограничений** назначения полипиллов:

1. При использовании полипилла существует вероятность назначения ненужного компонента в начале терапии [79].

2. Наличие противопоказаний к назначению одного из антигипертензивных средств, входящих в состав полипилла [12].

3. Фиксированность доз компонентов комбинации ограничивает возможность лечащего врача подобрать оптимальные для пациента дозы каждого антигипертензивного средства. Титрование дозы объективно затруднено и может быть осуществлено либо увеличением дозировок всей комбинации, либо добавлением нового антигипертензивного препарата в виде дополнительной таблетки [7, 12, 85].

4. При необходимости отмены одного компонента лечения (возникновение серьезного побочного эффекта), пациент до назначения терапии в свободных комбинациях остается без протекции сразу всех факторов [7].

5. В идеальной ситуации стоимость полипилла должна быть ниже стоимости каждого из компонентов в отдельности. Однако стоимость фиксированных комбинаций, в отличие от монопрепаратов, не регламентируется Государственным реестром цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП) [86], поэтому стоимость фиксированных комбинаций на российском фармацевтическом рынке зачастую бывает выше по сравнению со стоимостью монопрепаратов [79].

Таким образом, разработка полипилла, представляющего собой не фиксированную комбинацию, а ЛФ для персонализированной терапии с возможностью индивидуального подбора ЛС и титрования дозы, является возможной стратегией преодоления ограничений использования полипиллов при сохранении преимуществ их применения в терапии АГ.

**ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 1**

1. Полипилл – это фиксированная комбинация двух и более ЛС в составе одной таблетки или капсулы. Полипиллы могут быть представлены многослойными таблетками и ЛФ, состоящими из мультичастиц.
2. Разработка полипилла направлена на преодоление несовместимости компонентов комбинации, модификацию высвобождения АФС, а главное – обеспечение приверженности пациента лечению путем объединения нескольких ЛС в составе одной ЛФ.
3. Актуальным вопросом фармацевтической технологии является повышение биодоступности труднорастворимых АФС. Для решения этой задачи используются различные методы и технологические приемы. Среди которых комплексообразование с ЦД и создание ТДС являются перспективными и рациональными подходами к повышению растворимости и, как следствие, улучшению биодоступности АФС.
4. ЛФ с пролонгированным высвобождением позволяют поддерживать терапевтические концентрации в течение длительного периода времени, минимизировать концентрационно-зависимые побочные эффекты и снижать частоту приема ЛП. Благодаря возможности модифицировать профиль высвобождения АФС в широких диапазонах, разнообразию матрицеобразующих полимеров и экономичности производственного процесса, наиболее рациональной ЛФ с модифицированным высвобождением является матричная система. В ходе разработки матричной ЛФ важно учитывать свойства, вязкость и концентрацию матрицеобразующего полимера, технологические факторы и растворимость АФС с целью получения необходимого профиля высвобождения.
5. АГ является широко распространенным заболеванием и частой причиной развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений. Комбинированная антигипертензивная терапия, включающая БРА в сочетании с БКК и ТД, основана на взаимодополняющем действии препаратов, а также снижает вероятность развития нежелательных явлений, характерных для монотерапии БКК или диуретиками. Несмотря на изложенные в клинических рекомендациях основополагающие взгляды на комбинированную антигипертензивную терапию, актуальным вопросом остается поиск персонализированных решений для пациентов, страдающих АГ.
6. Перспективной ЛФ для реализации персонализированной комбинированной терапии АГ выступает полипилл, в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей мини-таблетки, с возможностью индивидуального подбора комбинации ЛС и дозировок. Подобный персонализированный подход в подборе антигипертензивной терапии способен повысить эффективность и безопасность проводимого лечения, улучшить приверженность пациентов терапии, а также снизить уровень сердечно-сосудистого риска.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Объекты исследования

При проведении разработки состава и технологии полипилла, содержащего комбинацию мини-таблеток, объектами исследования выступали активные фармацевтические субстанции (АФС), вспомогательные вещества (ВВ), а также твердые желатиновые капсулы.

Исследуемые АФС амлодипина безилата, кандесартана цилексетила и индапамида соответствовали требованиям нормативной документации (НД) (ГФ РФ XV изд., Американской, Европейской и Японской фармакопей).

Для получения мини-таблеток использовали ВВ, доступные на рынке, разрешенные к медицинскому применению и соответствующие требованиям мировых фармакопей. К числу ВВ относились: наполнители, матрицеобразующие полимеры,  $\beta$ -ЦД, полимер-носитель для ТДС, дезинтегранты, связующие компоненты, скользящие и смазывающие вещества, пленкообразующая композиция, красители.

#### 2.1.1. Активные фармацевтические субстанции (АФС)

##### 2.1.1.1. Амлодипина безилат

Для проведения исследования использовалась АФС амлодипина безилата (Glochem Industries Private Ltd., Индия). Количественное содержание 100,4 %.

Амлодипин является представителем группы дигидропиридиновых БКК III поколения, обладает сверхдлительным антигипертензивным действием (более 24 часов). Он отличается высокой антигипертензивной активностью и выраженными органопротективными свойствами [87].

Субстанция амлодипина безилата описана в ГФ РФ XV изд., Американской, Европейской и Японской фармакопеях [65, 88-90].

АФС представляет собой белый или почти белый порошок, который легко растворим в метаноле, умеренно растворим в спирте 96% и мало растворим в воде [65].

На рисунке 2.1 представлена структурная формула амлодипина безилата (5-Метил-3-этил{(4RS)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-6-метил-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата} бензолсульфоната).

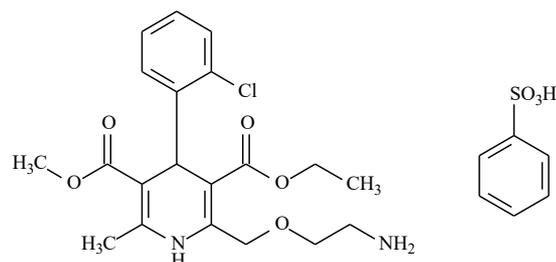


Рисунок 2.1 – Структурная формула амлодипина безилата

### 2.1.1.2. Кандесартана циклксетил

Представитель класса БРА кандесартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II 1 типа (АТ<sub>1</sub>-рецепторов). Кандесартана циклксетил – это пролекарство, которое быстро превращается в активное вещество кандесартан посредством эфирного гидролиза при всасывании из пищеварительного тракта. Препарат обладает не только доказанным антигипертензивным действием, но также способствует уменьшению выраженности поражения органов-мишеней при АГ (гипертрофии миокарда левого желудочка и нефропатии) [91-93].

Для проведения исследования использовалась АФС кандесартана циклксетила (Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd, Китай). Количественное содержание – 99,8%.

Субстанция кандесартана циклксетила описана в ГФ РФ XV изд., Американской, Европейской и Японской фармакопеях [65, 88-90].

Кандесартана циклксетил представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок, легкорастворимый в метилхлориде, малорастворимый в спирте 96%, практически нерастворимый в воде [65].

Структурная формула кандесартана циклксетила ((1RS)-1-{{(Циклогексилокси)карбонил}окси}этил)(1-{[2'-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-2-этокси-1H-1,3-бензодиазол-7-карбоксилата) представлена на рисунке 2.2.

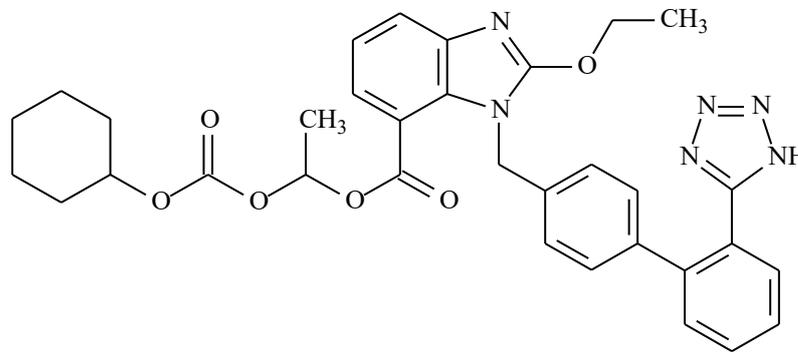


Рисунок 2.2 – Структурная формула кандесартана циклксетила

### 2.1.1.3. Индапамид

В ходе проведения исследования использовалась АФС индапамида (Suzhou Lixin Pharmaceutical Co., Ltd., Китай). Количественное содержание – 99,9%.

Тиазидоподобный диуретик индапамид обладает сосудорасширяющим действием, имеет наилучший метаболический профиль среди диуретиков, отличается антипротеинурической активностью и способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка [94, 95].

Субстанция индапамида описана в ГФ РФ XV изд., Американской, Европейской и Японской фармакопеях [65, 88-90].

АФС представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок, растворимый в спирте 96%, очень мало растворимый в хлороформе, практически нерастворимый в воде [65].

На рисунке 2.3 представлена структурная формула индапамида (N-[(2RS)-2-Метил-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]-3-сульфамоил-4-хлорбензамида).

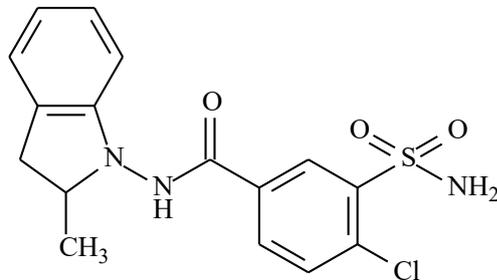


Рисунок 2.3 – Структурная формула индапамида

## 2.1.2. Вспомогательные вещества

### 2.1.2.1. Наполнители

Для проведения исследования в качестве наполнителей использовались: кальция гидрофосфат безводный, различные марки лактозы моногидрата и микрокристаллической целлюлозы (МКЦ).

*Кальция гидрофосфат безводный* марки Fujicalin® (Fuji Chemical Industries Co., Ltd., Япония) представляет собой гранулы, полученные путем распылительной сушки, используемые в качестве наполнителя для прямого прессования. Сферическая форма частиц с гладкой поверхностью (рис. 2.4а) способствует уменьшению трения между частичками, что в свою очередь, обеспечивает свободную сыпучесть порошка Fujicalin®. Хрупкие частицы кальция гидрофосфата безводного распадаются во время прессования, что укрепляет связи в таблетке и обеспечивает более высокую прочность. В то же время благодаря сохранению высокой пористости (рис. 2.4б) обеспечивается быстрый распад таблетки [96].

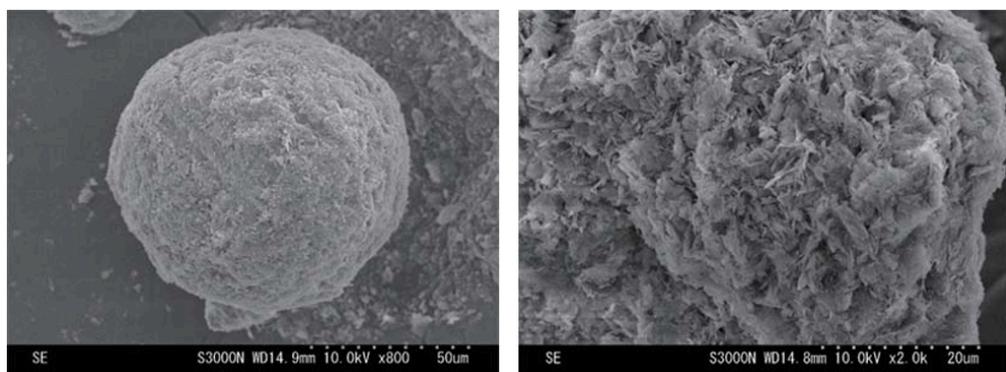


Рисунок 2.4 – Микроскопия порошка Fujicalin®: а – сферическая форма; б – пористая структура

*Лактоза* широко используется в качестве наполнителя в технологии получения таблеток. Коммерчески доступны марки лактозы, получаемые различной технологией, отличающиеся фракционным составом и формой частиц, сыпучестью и прессуемостью. Указанные свойства определяют применение лактозы в технологии твердых ЛФ.

В исследовании были использованы следующие марки лактозы моногидрата:

1. SuperTab® 30 GR (DFE Pharma, Германия) – агломераты лактозы, полученные гранулированием, обладающие оптимальным соотношением текучести и сжимаемости, что обеспечивает возможность применения данной марки в технологии прямого прессования [97].
2. Ludipress® LCE (BASF, Германия) – гранулированная смесь лактозы (96,5%) и ПВП (3,5%), специально разработанная для прямого прессования [98].
3. Tablettose® 80 (Meggler AG, Германия) – агломераты, получаемые влажной грануляцией измельченной лактозы с последующей сушкой. Tablettose® 80 специально разработана для прямого прессования, сочетает в себе хорошую текучесть крупной лактозы и хорошую прессуемость измельченной лактозы [99].
4. GranuLac® (Meggler AG, Германия) – лактоза, состоящая из мелких частиц с острыми краями и обладающая когезионными свойствами, которые могут быть полезны в процессе грануляции. Согласно информации производителя, при уплотнении данной марки лактозы в результате хрупкой деформации частиц увеличивается прессуемость таблеточной смеси. Марки GranuLac® 70 и 140 отличаются фракционным составом: 70 – имеет размер частиц до 400 мкм, 140 – до 100 мкм [100, 101].
5. Pharmatose® 200M (DFE Pharma, Германия) – измельченная и просеянная лактоза. Благодаря мелкодисперсной природе и относительно большой площади поверхности, данная марка лактозы обладает хорошей прессуемостью. Применяется преимущественно для влажной грануляции [102].

*МКЦ* применяется в качестве наполнителя и связующего компонента при всех способах таблетирования. МКЦ состоит из пористых, пластинчатых частиц, отличающихся высокой прессуемостью. Производят МКЦ путем частичного кислотного гидролиза высоко очищенной целлюлозы. Благодаря наличию водородных связей между молекулами, МКЦ не растворяется в воде [57].

В исследовании были использованы следующие марки МКЦ, отличающиеся фракционным составом, сыпучестью и назначением [103]:

1. VIVAPUR® 101 (JRS Pharma, Германия) – подходит для всех способов таблетирования, однако преимущественно используется для влажного гранулирования. Характеризуется

высокой прессуемостью. Имеет средний размер частиц, равный 50 мкм.

2. VIVAPUR® 102 (JRS Pharma, Германия) – представлена частицами со средним размером 100 мкм, обладающими хорошей сыпучестью и прессуемостью. Рекомендуется для прямого прессования.
3. VIVAPUR® 200 (JRS Pharma, Германия) – марка крупнозернистой МКЦ, средний размер частиц составляет 180 мкм. Обладает наилучшей сыпучестью среди исследуемых марок, в связи с чем применяется в технологии прямого прессования.

### 2.1.2.2. Матрицеобразующие полимеры

В качестве пролонгатора для получения матричных мини-таблеток использовался гидрофильный матрицеобразующий полимер марки CompactCel® SR (Biogrand GmbH, Германия), представляющий собой специально подготовленные смеси гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и карбоксиметилцеллюлозы натрия (Na-КМЦ) низкой, средней и высокой вязкости для контролируемого высвобождения АФС из матричных таблеток.

Согласно информации производителя, матрицеобразователь на основе двух производных целлюлозы позволяет использовать преимущества обоих компонентов при получении матричной системы: Na-КМЦ набухает быстрее, чем ГПМЦ, при этом ГПМЦ образует более стабильный гелевый слой. В связи с этим комбинация ГПМЦ/Na-КМЦ образует быстро набухающую матричную систему со стабильной гелевой структурой [104].

### 2.1.2.3. $\beta$ -циклодекстрин

С целью повышения биодоступности труднорастворимой АФС кандесартана цилексетила проводили комплексообразование с  $\beta$ -ЦД.

Для проведения исследования использовали  $\beta$ -ЦД марки KLEPTOSE® DC (ROQUETTE, Франция), который представляет собой белый кристаллический негигроскопичный порошок. Растворимость в воде составляет 1,85% при комнатной температуре, но значительно возрастает при нагревании.  $\beta$ -ЦД способен образовывать комплексы включения с широким спектром АФС, благодаря чему достигается повышение растворимости и стабильности вещества, а также улучшение органолептических свойств.  $\beta$ -ЦД описан в монографиях Европейской, Американской и Японской фармакопей и разрешен к применению в производстве пищевых продуктов, лекарственных и косметических средств [59].

#### 2.1.2.4. Связующие вещества

Для достижения необходимой силы сцепления к АФС добавляют связующие вещества, которые при заполнении межчастичных пространств увеличивают площадь контактируемых поверхностей. При этом удается избежать высоких усилий прессования, приводящих к износу таблеточного пресса [57].

В качестве связующего вещества в настоящей работе использовался ПВП, также известный как повидон, представляющий собой водорастворимый полимер из мономера N-винилпирролидона.

ПВП может вводиться в состав таблеточной смеси как в сухом виде, так и в виде раствора (гранулирующей жидкости). Повидоны широко используются в производстве таблеток, благодаря растворимости в воде и спирте, хорошим связующим свойствам, а также способности улучшать биодоступность некоторых АФС [57].

Для проведения исследования использовали повидон К30 марки Bovidone® К30 (Huangshan Bonsun Pharmaceuticals Co., Ltd., Китай). Данный тип ПВП используется в качестве связующего вещества в концентрации 3-5% от массы таблетки. Согласно информации производителя, повидон К30 является оптимальным связующим для получения таблеток технологией влажной и сухой грануляции, прямого прессования. ПВП К30 улучшает прессуемость смеси, повышает адгезию и прочность таблетки, при этом способствует высвобождению АФС за счет образования водорастворимых комплексов [107].

#### 2.1.2.5. Полимер-носитель для ТДС

Для получения ТДС кандесартана цилексетила использовали сополимер ПВП и винилацетата в соотношении 60:40 марки VIVAPHARM® PVP/VA 64 (JRS Pharma, Германия).

Согласно рекомендациям производителя, данный коповидон может выступать как связующее для сухой и влажной грануляции, прямого прессования, а также ЭГР [105].

Благодаря относительно невысоким рабочим температурным диапазоном экструзии полимера (120-200°C) и способности значительно повышать растворимость различных АФС, PVP/VA 64 выступает перспективным полимером-носителем для создания ТДС [106].

#### 2.1.2.6. Дезинтегранты

Дезинтегранты (разрыхлители) – вещества, которые вводятся в состав таблеток с целью улучшения их распадаемости в ЖКТ, что способствует ускорению высвобождения АФС. Дезинтегранты обеспечивают разрушение таблетки на мелкие частички при их контакте с жидкостью, в результате чего происходит резкое увеличение суммарной поверхности частиц. При прочих равных условиях количество и функциональные характеристики разрыхлителей

могут существенно повлиять на скорость распада таблетки и высвобождения АФС, и, в конечном итоге, – на биодоступность последней [108].

Ряд химически модифицированных поперечно связанных полимеров, используемых в твердых дозированных ЛФ, таких как кросповидон, натрия крахмала гликолят, кроскармеллоза натрия или кальция, называют супердезинтегрантами. Данные ВВ обладают более эффективным дезинтеграционным действием при введении в значительно более низких концентрациях [57].

В данном исследовании использовали следующие супердезинтегранты:

- кроскармеллоза натрия марки Ac-Di-Sol® WL-729 NF (DuPont, США) – поперечно связанная форма натрий карбоксиметилцеллюлозы;
- кармеллоза (кроскармеллоза) кальция марки Swellcal® (Patel Chem Specialities Pvt. Ltd., Индия) – кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы.

Механизм действия данных супердезинтегрантов основан на капиллярном эффекте – активном продвижении жидкости по гидрофильным волокнам внутрь таблетки с последующим набуханием и распадом. Эффективные концентрации составляют 1-3% при прямом прессовании и 2-5% при влажном гранулировании. Следует отметить, что все количество дезинтегранта можно вводить интрагранулярно, но более высокого дезинтеграционного эффекта можно добиться при введении ½ от массы разрыхлителя интрагранулярно, а второй половины – на стадии опудривания гранулята [108].

#### 2.1.2.7. Опудривающие вещества

Опудривающие или антифрикционные вещества вводят в состав таблеточной смеси с целью улучшения сыпучести, предотвращения слипания частиц и налипания к пресс-инструменту.

Опудривающие вещества подразделяются на скользящие (повышающие сыпучесть) и смазывающие (уменьшающие трение и налипание) компоненты.

В качестве смазывающего вещества для выполнения исследования использовали магния стеарат (ООО «ХИМСТАБ», Россия).

В качестве скользящего компонента применяли кремния диоксид коллоидный (аэросил) марки AEROPERL® 300 Pharma (Evonik Degussa GmbH, Германия), который представляет собой гранулированную форму аэросила, с удельной поверхностью 300 м<sup>2</sup>/г. Согласно литературным данным и информации производителя, гранулированная форма кремния диоксида коллоидного обладает рядом преимуществ, таких как: сферические гранулы с узким разбросом дисперсности частиц (рис. 2.5), высокая сыпучесть, простота и легкость в применении, почти полное отсутствие запыления [57, 109, 110].

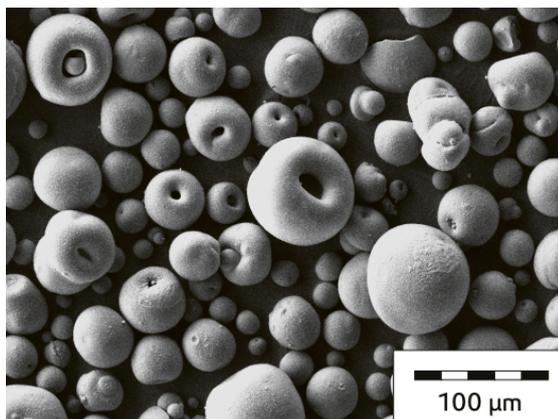


Рисунок 2.5 – Сканирующая электронная микроскопия AEROPERL® 300 Pharma

#### 2.1.2.8. Пленкообразующая композиция

В качестве пленкообразующей композиции использовалось готовое к применению универсальное защитное пленочное покрытие AquaPolish® P white 010.256 (Biogrund GmbH, Германия). Пленкообразователем в данной композиции является ГПМЦ. Гипромеллоза образует покрытия, быстро растворимые как в воде, так и в пищеварительных соках. Также в состав AquaPolish® P white 010.256 входят: титана диоксид, макрогол и тальк. К основным целям нанесения защитных покрытий относятся: улучшение внешнего вида таблеток и защита АФС от воздействия влаги и света.

Пленкообразующая композиция AquaPolish® P white 010.256 представляет собой белый порошок без запаха, формирующий белую пленку после приготовления суспензии [111].

#### 2.1.2.9. Красители

Для придания необходимого цвета пленочной оболочке, наносимой на мини-таблетки, с целью различия АФС и их дозировок в процессе приготовления пленкообразующей суспензии вводили следующие синтетические красители производства Roha Dychem (Индия), представляющие собой водорастворимые цветные порошки:

- R100 Зеленое яблоко – для получения пленочной оболочки светло-зеленого и ярко-зеленого цвета;
- Кислотный красный 2С (кармуазин E122) – для получения пленочной оболочки светло-розового и ярко-розового цвета;
- E104 Хинолиновый желтый – для получения пленочной оболочки желтого цвета.

### 2.1.3. Твердые желатиновые капсулы

Для выполнения исследования использовали прозрачные твердые желатиновые капсулы размера «1» (19,4 мм x 6,0 мм) (ООО «ТПК «Саморазвитие», Россия). Капсулы характеризуются вместимостью до 5 мини-таблеток диаметром 5 мм и высотой 2,70-3,10 мм. Размер «1» капсулы является наиболее рациональным, так как, с одной стороны, позволяет вместить до 5 мини-таблеток, обеспечивая вариабельность комбинаций, с другой стороны, не вызывает значительных проблем с проглатыванием капсулы пациентом.

## 2.2. Оборудование

Для выполнения исследования использовалось технологическое, вспомогательное и испытательное оборудование ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Изучение формы частиц АФС проводили на цифровом микроскопе Levenhuk D80L LCD (Levenhuk LLC, США).

Смешение компонентов таблеточных смесей проводили в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка» многофункциональной лабораторной установки DGN-II (Shanghai Unique Machinery Technology Co., Ltd., Китай) (рис. 2.6а).

Гранулирование проводили в миксере-грануляторе с высоким усилием сдвига SMG3-6-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай) (рис. 2.6б). Влажный гранулят подвергали высушиванию в сушильном шкафу с принудительной конвекцией OF-12G (JeioTech, Корея) (рис. 2.6в). Сушильный шкаф также использовали для проведения испытания «Потеря в массе при высушивании» и для сушки комплекса включения кандесартана с  $\beta$ -циклодекстрином (пасты). Для определения остаточной влажности гранулята и пасты использовали термогравиметрический влагомер Sartorius MA 150 (Sartorius AG, Германия).

Прессование мини-таблеток-ядер осуществляли на автоматических однопуансонных таблеточных прессах C&C600 Series, модель А (Beijing C&C Cambcavi Co., Китай) (рис. 2.6г) и DP30A (Beijing Gylongli Sci. & Tech.Co., Ltd., Китай).

Для приготовления пленкообразующих суспензий использовали мешалку с верхним приводом Heidolph RZR 2000 (Heidolph Instruments GmbH & Co KG, Германия) (рис. 2.6е). Нанесение пленочной оболочки на мини-таблетки-ядра проводили в лабораторной установке для нанесения покрытий BGB-1 (Chongqing Jinggong Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай) (рис. 2.6д).



Рисунок 2.6 – Оборудование для получения мини-таблеток

С целью получения ТДС кандесартана проводили экструзию горячего расплава в двухшнековом лабораторном экструдере с сонаправленным вращением шнеков НААКЕ MiniCTW (Thermo Fisher Scientific, Германия) (рис. 2.7а).

Для получения комплекса включения кандесартана с  $\beta$ -ЦД в виде лиофилизата использовали лиофильную сушилку FreeZone 4.5 L -50°C (Labconco, США) (рис. 2.7б).

Образцы ТДС и комплексов включения с  $\beta$ -ЦД исследовали с помощью ИК-Фурье-спектрометра с НПВО-приставкой Spectrum-3 (Perkin Elmer, США). ТДС также анализировали с применением дифференциального сканирующего калориметра DSC 3+ (Mettler-Toledo GmbH, Швейцария).

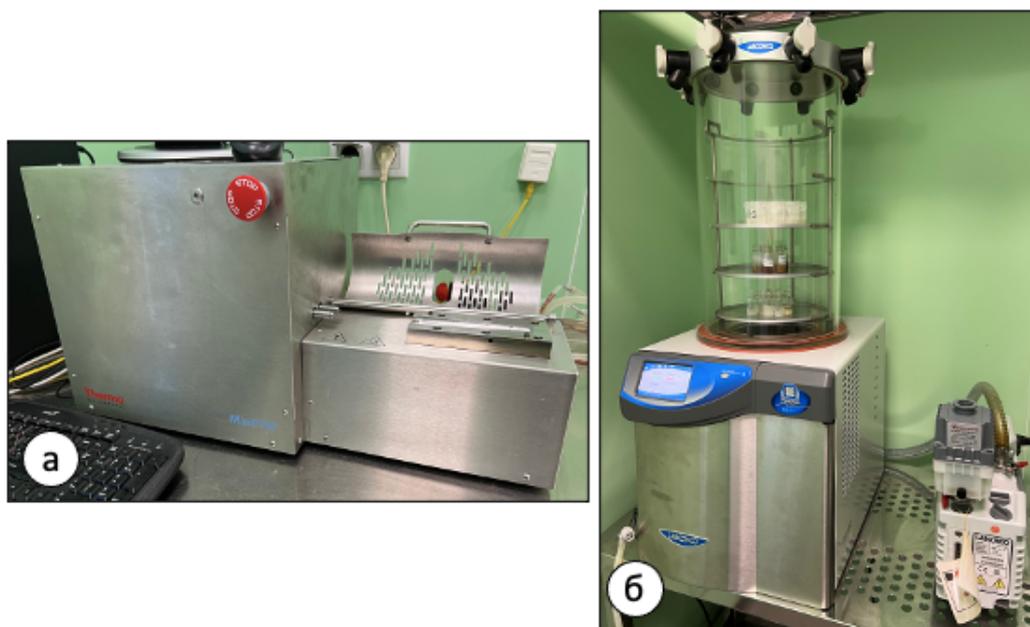


Рисунок 2.7 – Оборудование для получения ТДС и лиофилизата

Контроль качества мини-таблеток проводили с использованием следующего оборудования: весов аналитических с точностью 0,1 мг «Сартосм» CE224-C (ООО «САРТОГОСМ», Россия) (рис. 2.8а); тестера твердости таблеток ERWEKA ТВН 125 TDP (ERWEKA GmbH, Германия) (рис. 2.8б); тестера контроля истираемости таблеток ERWEKA TAR 220 (барaban с 12 лопастями) (ERWEKA GmbH, Германия) (рис. 2.8в); тестера контроля распадаемости таблеток ERWEKA ZT 221 (ERWEKA GmbH, Германия) (рис. 2.8г); тестера растворения таблеток ERWEKA ДТ 626 (ERWEKA GmbH, Германия) (рис. 2.8д); спектрофотометров СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия) и Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Япония); высокоэффективных жидкостных хроматографов (ВЭЖХ) Shimadzu LC-20 (Shimadzu, Япония) и LicArt 62 (ООО «Лабконцепт», Россия).

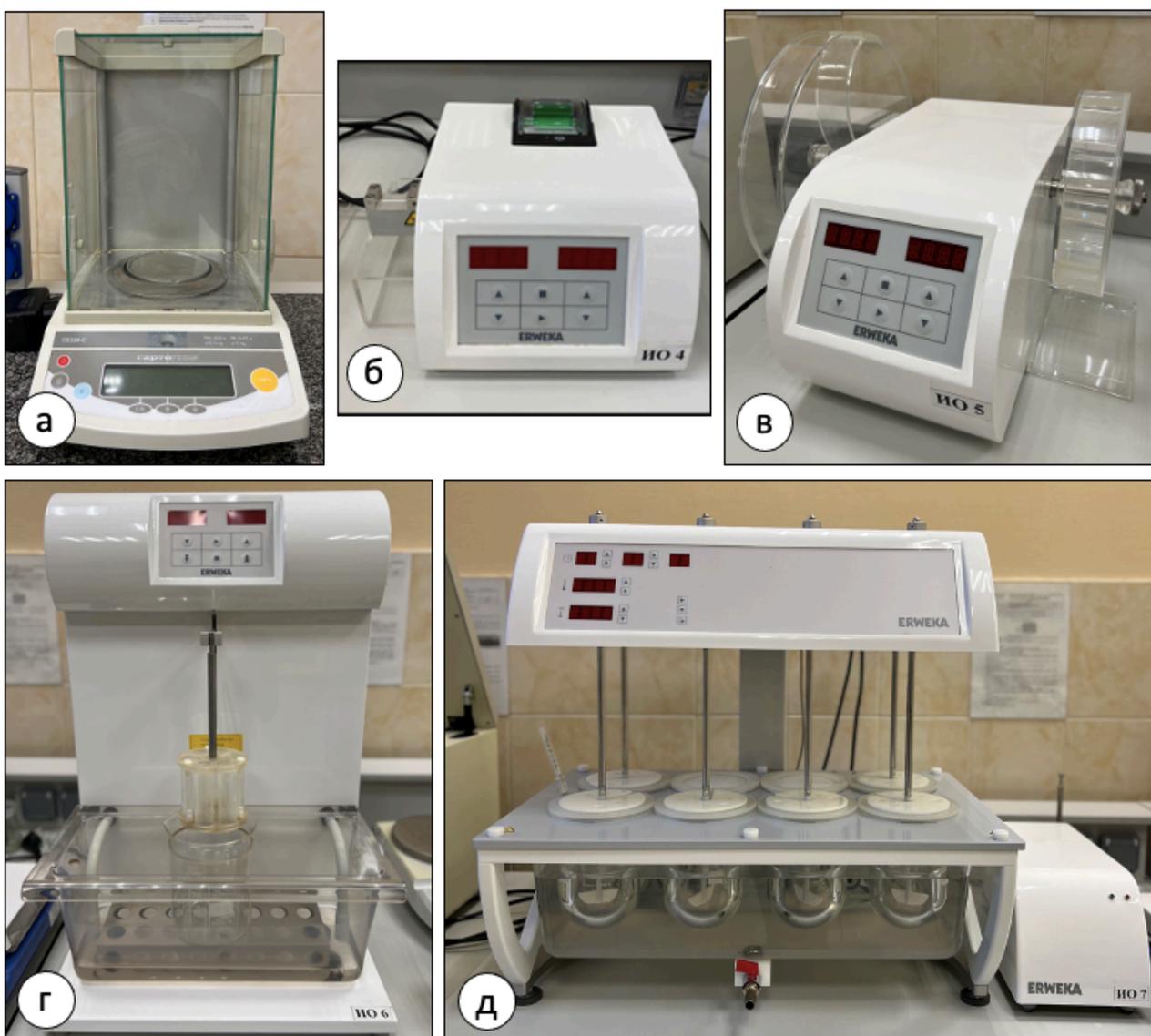


Рисунок 2.8 – Оборудование для проведения контроля качества мини-таблеток

### 2.3. Методы исследования

#### 2.3.1. Определение физико-химических и технологических свойств АФС

**Определение формы частиц.** Изучение формы частиц АФС проводили методом оптической микроскопии при 10-кратном увеличении согласно методике, приведенной в ОФС.1.2.1.0009 «Оптическая микроскопия» ГФ РФ XV изд. [65].

**Определение растворимости.** Растворимость АФС изучали в соответствии с ОФС.1.2.1.0005 «Растворимость» ГФ РФ XV изд. К навеске испытуемой субстанции (0,1 г) добавляли по 0,1 мл растворителя до полного растворения при температуре  $25,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  при постоянном интенсивном перемешивании. Растворимость вещества приводили к 1,0 г и выражали в терминах, указанных в таблице ОФС.1.2.1.0005 «Растворимость» ГФ РФ XV изд. [65].

**Определение сыпучести.** Сыпучесть характеризуется временем, в течение которого определенная масса вещества проходит (протекает) через отверстие определенного диаметра.

Сыпучесть исследуемых АФС измеряли на тестере сыпучести гранулированного материала ERWEKA GT в соответствии с методикой, описанной в ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков» ГФ РФ XV изд. [65].

В сухую воронку прибора с диаметром сопла 15 мм с закрытым выходным отверстием помещали без уплотнения навеску исследуемой АФС. Приемную емкость тарировали на весах. Затем открывали отверстие, и световой датчик на выходе из воронки измерял время, за которое через отверстие проходил весь образец. Оценка сыпучести проводилась в трех повторах. Полученное значение автоматически приводилось к параметру  $c/100$  г.

**Определение насыпной плотности.** Насыпную плотность до и после уплотнения определяли согласно ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения» ГФ РФ XV изд. Сравнение полученных значений позволяет оценить характер взаимодействий между различными частицами в слое испытуемого образца конкретного вещества [65].

*Определение насыпной плотности до уплотнения.* В сухой цилиндр помещалась точная навеска ( $m$ , г) исследуемой АФС. Фиксировался насыпной объем порошка ( $V_0$ , мл) и рассчитывалась насыпная плотность до уплотнения ( $\rho_{\text{bulk}}$ , г/мл) по формуле 2.1. Определение проводилось в трех повторах.

$$\rho_{\text{bulk}} = \frac{m}{V_0} \quad (2.1)$$

*Определение насыпной плотности после уплотнения* проводилось на тестере насыпной плотности ERWEKA SVM 221. Частота колебаний составляла 250 колебаний в минуту. Для всех исследуемых АФС был произведен один цикл соскоков цилиндра, так как разность между объемом при 500 и 1250 соскоках цилиндра не превышала 2 мл. Определение проводилось в трех повторах. Насыпную плотность после уплотнения рассчитывали по формуле 2.2:

$$\rho_{\text{tapped}} = \frac{m}{V_f}, \quad (2.2)$$

где  $\rho_{\text{tapped}}$  – плотность после уплотнения, г/мл;

$m$  – масса испытуемого образца, г;

$V_f$  – конечный насыпной объем испытуемого образца после уплотнения, мл.

**Расчет числа Хауснера и индекса Карра.** Определив значения насыпной плотности до и после уплотнения, можно рассчитать число Хауснера (ИН) и индекс Карра (СИ) (коэффициент прессуемости) по формулам 2.3 и 2.4:

$$\text{ИН} = \frac{\rho_{\text{tapped}}}{\rho_{\text{bulk}}} \quad (2.3)$$

$$\text{СИ} = 100 \cdot \frac{\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}}{\rho_{\text{tapped}}} \quad (2.4)$$

По рассчитанным значениям ИН и СИ можно оценить сыпучесть и степень сжимаемости порошка субстанции согласно критериям, приведенным в ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков» ГФ РФ XV изд. (табл. 2.1) [65]. У сыпучих порошков взаимодействие между частицами меньше, и значения насыпной плотности до и после уплотнения будут ближе по величине. Соответственно, чем меньше индекс Карра и чем ближе число Хауснера к единице, тем лучше сыпучесть и сжимаемость субстанции.

Таблица 2.1 – Оценка сыпучести и степени сжимаемости порошка

Индекс Карра (СИ), %	Сыпучесть и степень сжимаемости	Число Хауснера (ИН)
1-10	Отличная	1,00-1,11
11-15	Хорошая	1,12-1,18
16-20	Приемлемая	1,19-1,25
21-25	Удовлетворительная	1,26-1,34
26-31	Слабая	1,35-1,45
32-37	Плохая	1,46-1,59
Более 38	Очень плохая	Более 1,60

**Определение прессуемости.** Для оценки прессуемости АФС около 0,3 г исследуемого вещества (точная навеска) прессовали в таблетки диаметром 9 мм на гидравлическом прессе при давлении равном 1200 кгс/см<sup>2</sup>. Получали не менее трех таблеток для каждой субстанции. Определение прочности полученных таблеток осуществляли на тестере твердости таблеток ERWEKA ТВН 125 TDP. Прессуемость АФС оценивалась по прочности таблеток на раздавливание.

**Определение потери в массе при высушивании.** Данное испытание проводилось в соответствии с методикой, указанной в ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании» (Способ 1) ГФ РФ XV изд. [65], с использованием весов аналитических, сушильного шкафа с принудительной конвекцией и эксикатора. Потеря в массе при высушивании – это потеря в массе за счет гигроскопической влаги и летучих веществ, которую определяют в веществе при

высушивании до постоянной массы. Каждая АФС анализировалась в двух повторах. Потеря в массе при высушивании (X, %) вычислялась по формуле 2.5:

$$X = \frac{(m_2 - m_3)}{(m_2 - m_1)} \cdot 100\%, \quad (2.5)$$

где  $m_1$  – масса бюкса, доведённого до постоянной массы, г;

$m_2$  – масса бюкса с испытуемым образцом до высушивания, г;

$m_3$  – масса бюкса с испытуемым образцом после высушивания, г.

### **2.3.2. Определение технологических свойств таблеточных смесей**

Для таблеточных смесей, полученных в ходе исследования, определяли насыпную плотность и сыпучесть при отсутствии перемешивания и при перемешивании в режиме одного оборота мешалки по методикам, приведенным в п. 2.3.1.

Для определения остаточной влажности гранулята использовали влагомер Sartorius MA 150, работа которого основана на термогравиметрическом принципе: сначала прибор определяет массу образца, затем образец нагревается галогенным модулем сушки, и влага из образца испаряется. По окончании на дисплее отображается окончательный результат – содержание влаги в образце (%).

### **2.3.3. Приготовление пленкообразующих суспензий**

Пленкообразующие суспензии готовили в концентрациях 12%, 15% и 18%.

Для приготовления использовали стакан и пропеллерную мешалку с верхним приводом Heidolph RZR 2000. К рассчитанному объему воды очищенной при перемешивании (скорость вращения мешалки 400 об/мин) в образующуюся воронку постепенно вносили навеску пленкообразующей композиции. После этого при перемешивании к образующейся суспензии добавляли необходимое количество красителя. Затем снижали скорость вращения мешалки до 150-200 об/мин и перемешивали в течение 40 мин для набухания и образования однородной суспензии. Полученную пленкообразующую суспензию фильтровали через сито с размером отверстий 0,1 мм.

### **2.3.4 Определение физико-химических свойств пленкообразующих суспензий**

#### **2.3.4.1. Определение вязкости пленкообразующих суспензий**

Динамическая вязкость – это приходящаяся на единицу поверхности тангенциальная сила, которую необходимо приложить для того, чтобы переместить слой жидкости площадью  $1 \text{ м}^2$  со скоростью  $1 \text{ м/с}$ , находящийся на расстоянии  $1 \text{ м}$  относительно другого слоя, параллельно плоскости скольжения [65].

Зависимость вязкости пленкообразующих суспензий разных концентраций от скорости вращения шпинделя определяли на программируемом реометре Brookfield DV-III Ultra Base Unit Rev.B (США) (рис. 2.9а) с программным обеспечением (ПО) Brookfield Reocalc® (США). Использовали шпиндель LV-2, который погружали в стакан с испытуемым образцом. Скорость вращения шпинделя подбирали с использованием ПО так, чтобы значения крутящего момента для каждой исследуемой жидкости находились в диапазоне от 10 до 100%. Выбранные скорости составили 25 об/мин, 50 об/мин и 75 об/мин. Вязкость пленкообразующих суспензий выражали в сП.

#### 2.3.4.2. Определение поверхностного натяжения пленкообразующих суспензий

Поверхностное натяжение – это явление, при котором жидкость стремится приобрести форму с минимально возможной площадью поверхности [112].

Поверхностное натяжение пленкообразующих суспензий определяли методом отрыва кольца на тензиометре Дю Нуи (рис. 2.9б). Данный метод основан на измерении внешней силы, необходимой для отрыва кольца, касающегося поверхности исследуемой жидкости, и удерживаемого силой поверхностного натяжения [112].

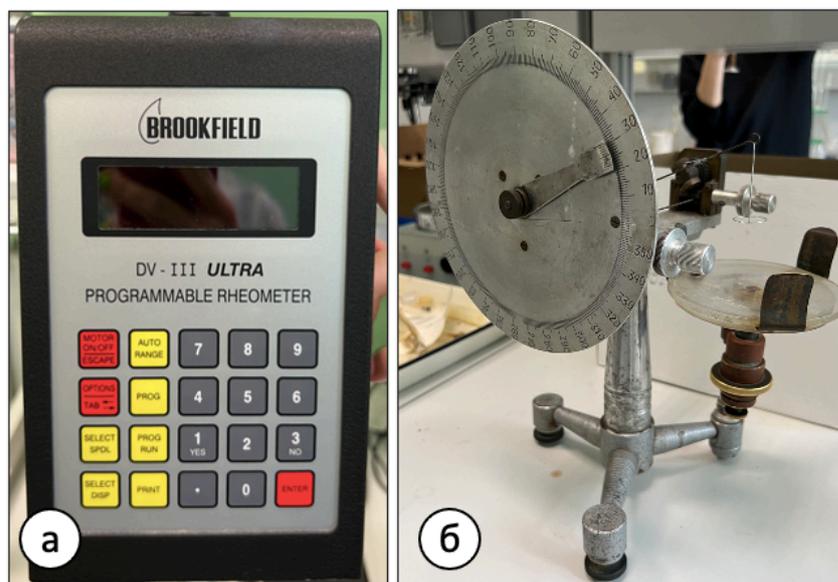


Рисунок 2.9 – Оборудование для изучения свойств пленкообразующих суспензий

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

В качестве эталонной жидкости использовалась вода очищенная с известным значением поверхностного натяжения.

Сначала определяли усилие, приложенное для отрыва кольца от поверхности воды. Затем проводили измерения для исследуемых суспензий. Для получения статистически значимых результатов измерения повторяли трижды для каждой жидкости.

Расчет поверхностного натяжения исследуемых покрывающих суспензий проводили по отношению к поверхностному натяжению воды по формуле 2.6:

$$\sigma = \frac{\sigma_{\text{в}}}{\varphi_{\text{в}}} \cdot \varphi_{\text{х}}, \quad (2.6)$$

где  $\sigma_{\text{в}}$  – поверхностное натяжение воды очищенной ( $72,7 \cdot 10^{-3}$  Дж/м<sup>2</sup>);

$\varphi_{\text{в}}$  – усилие, приложенное для отрыва кольца от поверхности воды очищенной, Дж/м<sup>2</sup>;

$\varphi_{\text{х}}$  – усилие, приложенной для отрыва кольца от поверхности исследуемой жидкости, Дж/м<sup>2</sup>.

### 2.3.4.3. Определение смачиваемости мини-таблеток-ядер

Количественно смачивание характеризуется углом смачивания (краевым углом). Угол смачивания ( $\theta$ ) между жидкостью и твёрдым веществом представляет собой угол, образующийся после помещения капли жидкости на твёрдую поверхность (рис. 2.10) [65].

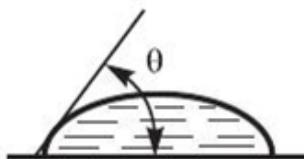


Рисунок 2.10 – Определение угла смачивания

Возможны следующие значения  $\theta$ :

- полное смачивание ( $\theta = 0^\circ$ );
- сильное смачивание ( $0^\circ < \theta < 90^\circ$ );
- слабое смачивание ( $90^\circ < \theta < 180^\circ$ );
- полное несмачивание ( $\theta = 180^\circ$ ).

Угол смачивания определяли путем фотографии и проекции системы на экран, делая замеры после нанесения капли пленкообразующей суспензии на мини-таблетки-ядра.

### 2.3.4.4. Определение работы адгезии

Используя значения поверхностного натяжения пленкообразующих суспензий ( $\sigma$ ) и угла смачивания ( $\theta$ ) мини-таблеток-ядер вычисляли работу адгезии ( $A$ ) по формуле 2.7:

$$A = \sigma \cdot (1 + \cos \theta), \quad (2.7)$$

где  $\theta$  – угол смачивания,  $^\circ$ ;

$\sigma$  – поверхностное натяжение пленкообразующей суспензии, Дж/м<sup>2</sup>.

### 2.3.5. Контроль качества мини-таблеток

Мини-таблетки, полученные в результате исследования, оценивали с использованием оборудования, описанного в п. 2.2, по показателям качества, представленным в таблице 2.2 [65].

Таблица 2.2 – Показатели оценки качества мини-таблеток

Показатель	НД с описанием методики контроля качества
Описание	ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки» ГФ РФ XV изд.
Однородность массы	ОФС.1.4.2.0009 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» ГФ РФ XV изд.
Истираемость	ОФС.1.1.1.0015 «Истираемость таблеток» ГФ РФ XV изд., метод 2
Прочность на раздавливание	ОФС.1.1.1.0017 «Прочность таблеток на раздавливание» ГФ РФ XV изд.
Распадаемость	ОФС.1.4.2.0013 «Распадаемость твёрдых лекарственных форм» ГФ РФ XV изд., метод 1
Растворение	ОФС.1.4.2.0014 «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» ГФ РФ XV изд.
Однородность дозирования	ОФС.1.4.2.0008 «Однородность дозирования» ГФ РФ XV изд., способ 1
Количественное определение	По методикам, представленным в п. 2.3.5.1.2, п. 2.3.5.2.2 и п. 2.3.5.3.2.

#### 2.3.5.1. Методики контроля качества мини-таблеток амлодипина

Проведение испытаний «Растворение», «Однородность дозирования» и «Количественное определение» для мини-таблеток амлодипина осуществляли методом УФ-спектрофотометрии по методике ФС.3.1.0002.18 «Амлодипина безилат, таблетки» ГФ РФ XIV изд., раздел «Растворение» [113].

##### 2.3.5.1.1. Растворение

В таблице 2.3 приведены условия испытания «Растворение».

Таблица 2.3 – Условия испытания «Растворение» для мини-таблеток амлодипина

Аппарат	Лопастная мешалка
Среда растворения	0,01 М раствор хлористоводородной кислоты
Объем среды растворения	500 мл
Температура	37,0 ± 0,5 °С
Скорость вращения мешалки	75 об/мин
Время растворения	30 мин

*Приготовление испытуемого раствора.* В каждый сосуд для растворения помещали одну мини-таблетку с дозировкой 5 мг (в случае дозировки 2,5 мг использовали объединенную пробу из двух мини-таблеток). Через 30 мин отбирали пробу раствора и фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Приготовление раствора стандартного образца (СО).* Около 13,9 мг (точная навеска) субстанции амлодипина безилата с содержанием основного вещества 100,4%, (соответствует 10,0 мг амлодипина) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в среде растворения и доводили объем раствора тем же растворителем до метки. 5 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора средой растворения до метки.

Измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 239 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали среду растворения.

Количество амлодипина, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляли по формуле 2.8:

$$X = \frac{A_x \cdot a_0 \cdot P \cdot N \cdot 408,9 \cdot 100}{A_0 \cdot L \cdot 100 \cdot 567,1} = \frac{A_x \cdot a_0 \cdot P \cdot N \cdot 0,721}{A_0 \cdot L}, \quad (2.8)$$

где  $A_x$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$A_0$  – оптическая плотность стандартного раствора;

$a_0$  – навеска СО амлодипина безилата, мг;

$P$  – содержание амлодипина безилата в СО амлодипина безилата, %;

$N$  – коэффициент, учитывающий разведения;

$L$  – заявленное количество амлодипина в мини-таблетке, мг;

408,9 – молекулярная масса амлодипина;

567,1 – молекулярная масса амлодипина безилата.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75% (Q) амлодипина от заявленного содержания.

### 2.3.5.1.2. Количественное определение

*Приготовление испытуемого раствора.* 20 мини-таблеток взвешивали с точностью до 0,001 г и растирали в порошок. Около 0,070 г (точная навеска) порошка растертых мини-таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты и обрабатывали на ультразвуковой бане в течение 10 минут, доводили раствор до метки тем же растворителем, фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 5 мл фильтрата (для мини-таблеток с дозировкой 2,5 мг) или 2,5 мл фильтрата (для мини-таблеток с дозировкой 5 мг) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до метки и перемешивали.

*Приготовление раствора СО* проводили по методике, описанной в испытании «Растворение» (п. 2.3.5.1.1).

Измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 239 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты.

Содержание амлодипина в мини-таблетке в мг (X) вычисляли по формуле 2.9:

$$X = \frac{A_x \cdot a_0 \cdot P \cdot N \cdot m \cdot 0,721}{A_0 \cdot a_x \cdot 100 \cdot 20}, \quad (2.9)$$

где  $A_x$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$A_0$  – оптическая плотность стандартного раствора;

$a_0$  – навеска СО амлодипина безилата, мг;

$a_x$  – навеска порошка растертых мини-таблеток, мг;

$P$  – содержание амлодипина безилата в СО амлодипина безилата, %;

$N$  – коэффициент, учитывающий разведения;

$m$  – масса 20 мини-таблеток, мг;

0,721 – отношение молекулярной массы амлодипина к молекулярной массе амлодипина безилата.

Содержание амлодипина в мини-таблетках должно быть от 2,25 до 2,75 мг (для мини-таблеток с дозировкой 2,5 мг) и от 4,5 до 5,5 мг (для мини-таблеток с дозировкой 5 мг).

### 2.3.5.1.3. Однородность дозирования

Испытание проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0008 «Однородность дозирования» ГФ РФ XV изд., способ 1 [65].

*Приготовление испытуемого раствора* проводили по методике, описанной в испытании «Количественное определение» (п. 2.3.5.1.2), со следующей модификацией: вместо порошка растертых мини-таблеток в мерную колбу помещали по 1 мини-таблетке. Испытание повторяли для 10 мини-таблеток.

*Приготовление раствора СО* проводили по методике, описанной в испытании «Растворение» (п. 2.3.5.1.1).

Измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 239 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты.

Содержание амлодипина в мини-таблетке в мг (X) вычисляли по формуле 2.10:

$$X = \frac{A_x \cdot a_0 \cdot P \cdot N \cdot 0,721}{A_0 \cdot 100}, \quad (2.10)$$

где  $A_x$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$A_0$  – оптическая плотность стандартного раствора;

$a_0$  – навеска СО амлодипина безилата, мг;

$P$  – содержание амлодипина безилата в СО амлодипина безилата, %;

$N$  – коэффициент, учитывающий разведения;

0,721 – отношение молекулярной массы амлодипина к молекулярной массе амлодипина безилата.

Далее проводили статистическую обработку полученных результатов, согласно ОФС.1.4.2.0008 «Однородность дозирования» ГФ РФ XV изд., способ 1 [65].

Требования к однородности считаются выполненными, если значение первого показателя приемлемости в % (AV) для 10 дозированных единиц (n=10) меньше или равно L1, где L1 = 15%.

### 2.3.5.2. Методики контроля качества мини-таблеток кандесартана

Проведение испытаний «Растворение» и «Количественное определение» для мини-таблеток кандесартана осуществляли методом ВЭЖХ по методикам, приведенным в статье «Candesartan Cilexetil Tablets» Американской фармакопеи [88].

### 2.3.5.2.1. Растворение

В таблице 2.4 приведены условия испытания «Растворение».

Таблица 2.4 – Условия испытания «Растворение» для мини-таблеток кандесартана

Аппарат	Лопастная мешалка
Среда растворения	0,05 М фосфатный буферный раствор pH 6,5, содержащий 0,35% полисорбата 20
Объем среды растворения	900 мл
Температура	37,0 ± 0,5 °С
Скорость вращения мешалки	50 об/мин
Время растворения	45 мин

*Приготовление испытуемого раствора.* В каждый сосуд для растворения помещали по одной мини-таблетке. Через 45 мин отбирали пробу раствора и фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Приготовление раствора СО.* Около 11,25 мг (точная навеска) субстанции кандесартана цилексетила с содержанием основного вещества 99,8% помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в ацетонитриле и доводили объем раствора тем же растворителем до метки. 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл (для мини-таблеток с дозировкой 8 мг) или вместимостью 25 мл (для мини-таблеток с дозировкой 16 мг) и доводили объем раствора средой растворения до метки.

Исследование проводилось на ВЭЖХ с диодно-матричным детектором Shimadzu LC-20. Условия хроматографирования представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Условия хроматографирования

Колонка	Luna C18(2) (250 x 4,6 мм, 5 мкм)
Температура колонки	30°С
Подвижная фаза	ацетонитрил – 0,03% трифторуксусная кислота (75:25)
Режим элюирования	изократический
Скорость потока	1 мл/мин
Объем пробы	20 мкл
Длина волны детектора	254 нм
Время хроматографирования	11 мин

Количество кандесартана цилексетила, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляли по формуле 2.11:

$$X = \frac{S_x \cdot a_0 \cdot P \cdot N \cdot 100}{S_0 \cdot L \cdot 100}, \quad (2.11)$$

где  $S_x$  – площадь пика кандесартана цилексетила на хроматограмме испытуемого раствора;  
 $S_0$  – площадь пика кандесартана цилексетила на хроматограмме стандартного раствора;  
 $a_0$  – навеска СО кандесартана цилексетила, мг;  
 $P$  – содержание кандесартана цилексетила в СО кандесартана цилексетила, %;  
 $N$  – коэффициент, учитывающий разведения;  
 $L$  – заявленное количество кандесартана цилексетила в мини-таблетке, мг.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80% (Q) кандесартана цилексетила от заявленного содержания.

#### 2.3.5.2.2. Количественное определение

*Приготовление испытуемого раствора.* 20 мини-таблеток взвешивали с точностью до 0,001 г и растирали в порошок. Около 0,060 г (точная навеска) порошка растертых мини-таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляли ацетонитрил и обрабатывали на ультразвуковой бане в течение 10 минут, доводили раствор до метки тем же растворителем, фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 1 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора ацетонитрилом до метки.

*Приготовление раствора СО.* Около 12,3 мг (точная навеска) субстанции кандесартана цилексетила с содержанием основного вещества 99,8% помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяли в ацетонитриле и доводили объем раствора тем же растворителем до метки. 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора ацетонитрилом до метки.

Условия хроматографирования соответствовали условиям, приведенным в таблице 2.5, за исключением длины волны детектора, которая составляла 282 нм, согласно методике Американской фармакопеи [88].

Содержание кандесартана цилексетила в мини-таблетке в мг (X) вычисляли по формуле 2.12:

$$X = \frac{S_x \cdot a_0 \cdot P \cdot N \cdot m}{S_0 \cdot a_x \cdot 100 \cdot 20}, \quad (2.12)$$

где  $S_x$  – площадь пика кандесартана цилексетила на хроматограмме испытуемого раствора;  
 $S_0$  – площадь пика кандесартана цилексетила на хроматограмме стандартного раствора;

$a_0$  – навеска СО кандесартана цилексетила, мг;

$a_x$  – навеска порошка растертых мини-таблеток, мг;

$P$  – содержание кандесартана цилексетила в СО кандесартана цилексетила, %;

$N$  – коэффициент, учитывающий разведения;

$m$  – масса 20 мини-таблеток, мг.

Содержание кандесартана цилексетила в мини-таблетках должно быть от 7,2 до 8,8 мг (для мини-таблеток с дозировкой 8 мг) и от 14,4 до 17,6 мг (для мини-таблеток с дозировкой 16 мг).

### 2.3.5.3. Методики контроля качества мини-таблеток индапамида

Проведение испытаний «Растворение», «Однородность дозирования» и «Количественное определение» для мини-таблеток индапамида осуществляли методом УФ-спектрофотометрии по валидированным методикам, описанным в диссертационном исследовании Черкасовой А.В. [114], в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0014 «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм», ОФС.1.4.2.0008 «Однородность дозирования» ГФ РФ XV изд. [65] и ФС.3.1.0038.18 «Индапамид, таблетки» ГФ РФ XIV изд. [113].

#### 2.3.5.3.1. Растворение

В таблице 2.6 приведены условия испытания «Растворение».

Таблица 2.6 – Условия испытания «Растворение» для мини-таблеток индапамида

Аппарат	Лопастная мешалка
Среда растворения	0,01 М раствор хлористоводородной кислоты
Объем среды растворения	500 мл
Температура	$37,0 \pm 0,5$ °С
Скорость вращения мешалки	50 об/мин
Время растворения	4 ч, 8 ч, 20 ч

*Приготовление испытуемого раствора.* В каждый сосуд для растворения помещали по одной мини-таблетке. Через указанные промежутки времени отбирали пробу раствора объемом 10 мл и фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Приготовление раствора СО.* Около 15,0 мг (точная навеска) субстанции индапамида с содержанием основного вещества 99,9% помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в спирте этиловом 96% и доводили объем раствора тем же растворителем до метки. 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора средой растворения до метки.

Измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длинах волн 240 нм и 280 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали среду растворения.

Количество индапамида, перешедшее в раствор через 4 ч, в процентах ( $X_4$ ) вычисляли по формуле 2.13:

$$X_4 = \frac{\Delta A_4 \cdot a_0 \cdot P \cdot 500 \cdot 100}{\Delta A_0 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L \cdot 100} = \frac{\Delta A_4 \cdot a_0 \cdot P}{\Delta A_0 \cdot L \cdot 10}, \quad (2.13)$$

Количество индапамида, перешедшее в раствор через 8 ч, в процентах ( $X_8$ ) вычисляли по формуле 2.14:

$$\begin{aligned} X_8 &= \frac{\Delta A_8 \cdot a_0 \cdot P \cdot 490 \cdot 100}{\Delta A_0 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L \cdot 100} + \frac{\Delta A_4 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10 \cdot 100}{\Delta A_0 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L \cdot 100} = \\ &= \frac{a_0 \cdot P}{\Delta A_0 \cdot L \cdot 5000} \cdot (\Delta A_8 \cdot 490 + \Delta A_4 \cdot 10), \end{aligned} \quad (2.14)$$

Количество индапамида, перешедшее в раствор через 20 ч, в процентах ( $X_{20}$ ) вычисляли по формуле 2.15:

$$\begin{aligned} X_{20} &= \frac{\Delta A_{20} \cdot a_0 \cdot P \cdot 480 \cdot 100}{\Delta A_0 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L \cdot 100} + \frac{\Delta A_8 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10 \cdot 100}{\Delta A_0 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L \cdot 100} + \frac{\Delta A_4 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10 \cdot 100}{\Delta A_0 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L \cdot 100} = \\ &= \frac{a_0 \cdot P}{\Delta A_0 \cdot L \cdot 5000} \cdot (\Delta A_{20} \cdot 480 + \Delta A_8 \cdot 10 + \Delta A_4 \cdot 10), \end{aligned} \quad (2.15)$$

где  $\Delta A_4, \Delta A_8, \Delta A_{20}$  – разность величин оптических плотностей испытуемых растворов, определенных при длинах волн 240 нм и 280 нм, для временных точек 4 ч, 8 ч и 20 ч, соответственно;

$\Delta A_0$  – разность величин оптических плотностей стандартного раствора, определенных при длинах волн 240 нм и 280 нм;

$a_0$  – навеска СО индапамида, мг;

$P$  – содержание индапамида в СО индапамида, %;

$L$  – заявленное количество индапамида в мини-таблетке, мг.

Через 4 ч в раствор должно перейти от 17% до 25% индапамида, через 8 ч – от 30% до 50% индапамида, через 20 ч – более 75% индапамида от заявленного содержания.

#### *Тест «Растворение» в среде с изменением pH*

Для препаратов индапамида (разработанных мини-таблеток и оригинального препарата «Арифон® ретард») также проводили тест «Растворение» в среде с изменением pH (моделирующей условия ЖКТ).

Тест заключался в том, что таблетки растворяли в течение 1 часа в среде 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты с pH 2,0, затем, не извлекая таблетки, доводили pH среды до 6,8

прибавлением 10% раствора динатрия гидрофосфата и продолжали испытание. 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты с рН 2,0 достаточно адекватно отражает кислотность среды желудка, а рН 6,8 соответствует кислотности среды кишечника. При этом экспериментально установлено, что изменение рН с 2,0 до 6,8 не требует существенного изменения объема среды. Количество индапамида, перешедшее в раствор через 4 ч, 8 ч и 20 ч, в процентах вычисляли по формулам 2.13-2.15 с учетом изменения концентрации и объема среды растворения.

### 2.3.5.3.2. Количественное определение

*Приготовление испытуемого раствора.* 20 мини-таблеток взвешивали с точностью до 0,001 г и растирали в порошок. Около 0,060 г (точная навеска) порошка растертых мини-таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли спирт этиловый 96% и обрабатывали на ультразвуковой бане в течение 10 минут, доводили раствор до метки тем же растворителем, фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 2,5 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объем раствора 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до метки и перемешивали.

*Приготовление раствора СО* проводили по методике, описанной в испытании «Растворение» (п. 2.3.5.3.1).

Измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длинах волн 240 нм и 280 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты.

Содержание индапамида в мини-таблетке в мг (X) вычисляли по формуле 2.16:

$$X = \frac{\Delta A_x \cdot a_0 \cdot P \cdot N \cdot m}{\Delta A_0 \cdot a_x \cdot 100 \cdot 20}, \quad (2.16)$$

где  $\Delta A_x$  – разность величин оптических плотностей испытуемого раствора, определенных при длинах волн 240 нм и 280 нм;

$\Delta A_0$  – разность величин оптических плотностей стандартного раствора, определенных при длинах волн 240 нм и 280 нм;

$a_0$  – навеска СО индапамида, мг;

$a_x$  – навеска порошка растертых мини-таблеток, мг;

$P$  – содержание индапамида в СО индапамида, %;

$N$  – коэффициент, учитывающий разведения;

$m$  – масса 20 мини-таблеток, мг.

Содержание индапамида в мини-таблетках должно быть от 1,35 до 1,65 мг.

### 2.3.5.3.3. Однородность дозирования

Испытание проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0008 «Однородность дозирования» ГФ РФ XV изд., способ 1 [65].

*Приготовление испытуемого раствора* проводили по методике, описанной в испытании «Количественное определение» (п. 2.3.5.3.2), со следующей модификацией: в мерную колбу помещали по 1 мини-таблетке, предварительно растертой в порошок. Испытание повторяли для 10 мини-таблеток.

*Приготовление раствора СО* проводили по методике, описанной в испытании «Растворение» (п. 2.3.5.3.1).

Измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длинах волн 240 нм и 280 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты.

Содержание индапамида в мини-таблетке в мг (X) вычисляли по формуле 2.17:

$$X = \frac{\Delta A_x \cdot a_0 \cdot P \cdot N}{\Delta A_0 \cdot 100}, \quad (2.17)$$

где  $\Delta A_x$  – разность величин оптических плотностей испытуемого раствора, определенных при длинах волн 240 нм и 280 нм;

$\Delta A_0$  – разность величин оптических плотностей стандартного раствора, определенных при длинах волн 240 нм и 280 нм;

$a_0$  – навеска СО индапамида, мг;

$P$  – содержание индапамида в СО индапамида, %;

$N$  – коэффициент, учитывающий разведения.

Далее проводили статистическую обработку полученных результатов, согласно ОФС.1.4.2.0008 «Однородность дозирования» ГФ РФ XV изд., способ 1 [65].

Требования к однородности считаются выполненными, если значение первого показателя приемлемости в % (AV) для 10 дозированных единиц (n=10) меньше или равно L1, где L1 = 15%.

### 2.3.5.4. Изучение кинетики растворения мини-таблеток

Изучение профилей высвобождения АФС из мини-таблеток-ядер и мини-таблеток, покрытых оболочкой (п/о), проводили в сравнении с референтными препаратами, выбор которых проводился в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 85, которое рекомендует в первую очередь использовать в качестве препарата сравнения оригинальный ЛП [115].

Методики изучения профилей высвобождения соответствовали методикам проведения испытания «Растворение», описанным в п. 2.3.5.1.1 (для препаратов амлодипина), п. 2.3.5.2.1 (для препаратов кандесартана) и п. 2.3.5.3.1 (для препаратов индапамида). Однако с целью изучения кинетики растворения изменились точки отбора проб: для препаратов амлодипина и кандесартана отбор проб проводили через 15 мин, 30 мин и 45 мин. Для препаратов индапамида, представляющих собой ЛФ с пролонгированным высвобождением, временные точки отбора проб не изменились и составляли 4 ч, 8 ч и 20 ч. Для определения количества АФС перешедшего в среду растворения использовали формулы 2.8, 2.11, 2.13-2.15, преобразованные с учетом изменения концентрации и объема среды растворения.

Эквивалентность профилей высвобождения АФС из разработанных мини-таблеток и из таблеток оригинальных ЛП устанавливали путем расчета значения фактора подобия ( $f_2$ ) по формуле 2.18 [115-117]:

$$f_2 = 50 \times \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right], \quad (2.18)$$

где  $n$  – число временных точек;

$R(t)$  – среднее количество растворившегося на момент  $t$  (после начала испытания) АФС из препарата сравнения, %;

$T(t)$  – среднее количество растворившегося на момент  $t$  (после начала испытания) АФС из исследуемого препарата, %.

Эквивалентными профили признавались в случае, когда величина фактора подобия принимала значение в диапазоне 50-100 [115-117]. Если по результатам исследования за 15 минут в раствор переходило более 85% АФС, результаты признавались эквивалентными без математической оценки [115-117].

### 2.3.5.5. Изучение стабильности

Целью данного испытания является установление стабильности и сроков годности разработанных мини-таблеток методом естественного хранения (долгосрочные испытания стабильности). Исследования проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» ГФ РФ XV изд. [65]. Мини-таблетки хранились в банках из темного стекла БТС-30 с натягиваемой крышкой при температуре  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$  и относительной влажности  $(60 \pm 5) \%$  в климатической камере Memmert HPP 110. Изучение стабильности проводили каждые 3 месяца путем оценки соответствия мини-таблеток

показателям качества, приведенным в предложенных проектах спецификаций (приложения 1, 2). В ходе проведения исследования показатель «Родственные примеси» не оценивался, однако в результате оценки показателя «Количественное определение» установлено, что для всех объектов уменьшение количественного содержания меньше, чем сумма примесей, заявленная в проектах спецификаций. Данные результаты косвенно свидетельствуют о том, что профиль примесей не увеличивался. В условиях реального производства при получении опытно-промышленных серий мини-таблеток также обязателен контроль параметра «Родственные примеси». Исследование стабильности продолжается для всех объектов, в связи с этим в проектах спецификаций сроки годности мини-таблеток не указаны.

## ГЛАВА 3. КОНЦЕПЦИЯ «ПОЛИПИЛЛ» В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

### 3.1. Обоснование оригинальной антигипертензивной комбинации

Согласно основной стратегии лекарственной терапии больных АГ, лечение следует начинать с комбинации двух ЛС в составе одной ЛФ: иАПФ или БРА в сочетании с БКК или ТД. В случае недостижения целевых значений АД при приеме двойной комбинации, необходимо назначение тройной комбинации: иАПФ или БРА в сочетании с БКК и ТД [2, 3, 14].

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 [2, 15].

До настоящего времени на российском фармацевтическом рынке не зарегистрирован антигипертензивный комбинированный препарат, содержащий в своем составе амлодипин, кандесартан и индапамид [5].

Ближайшими косвенными аналогами предлагаемой комбинации выступают ЛП, зарегистрированные на территории Российской Федерации, представленные в таблице 3.1 [5]. Препараты являются тройными антигипертензивными комбинациями, содержащими: БКК амлодипин; БРА валсартан/телмисартан или иАПФ периндоприл/лизиноприл и диуретик гидрохлоротиазид/индапамид.

Таблица 3.1 – Зарегистрированные тройные комбинации для терапии АГ

Торговое наименование	Производитель	МНН	Дозировка	Лекарственная форма
Ко-Эксфорж®	Новартис Фарма, Швейцария	Амлодипин+	5 мг+160 мг+12,5 мг 10 мг+160 мг+12,5 мг	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Ко-Вамлосет®	КРКА-РУС, Россия	Валсартан+ Гидрохлоротиазид	5 мг+160 мг+12,5 мг 10 мг+160 мг+12,5 мг 10 мг+160 мг+25 мг	
Телмиста®-амло Н,	КРКА, Словения	Амлодипин+ Гидрохлоротиазид+ Телмисартан	5 мг+12,5 мг+40 мг 5 мг+12,5 мг+80 мг 10 мг+12,5 мг+80 мг 10 мг+25 мг+80 мг	
Триплиksam®	Сервье, Франция	Амлодипин+ Индапамид+ Периндоприл	5 мг+1,25 мг+5 мг 5 мг+2,5 мг+10 мг 10 мг+1,25 мг+5 мг 10 мг+2,5 мг+10 мг	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Торговое наименование	Производитель	МНН	Дозировка	Лекарственная форма
Ко-Дальнева®	КРКА-РУС, Россия		5 мг+0,625 мг+2 мг 5 мг+1,25 мг+4 мг 5 мг+2,5 мг+8 мг 10 мг+1,25 мг+4 мг 10 мг+2,5 мг+8 мг	Таблетки
Эквапресс®	Гедеон Рихтер, Венгрия	Амлодипин+ Индапамид+ Лизиноприл	5 мг+1,5 мг+10 мг 5 мг+1,5 мг+20 мг 10 мг+1,5 мг+20 мг	Капсулы с модифицированным высвобождением

Данные плацебоконтролируемых рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что БРА так же эффективны и безопасны, как и ИАПФ, но преимущество БРА заключается в лучшей переносимости, а именно: для БРА не характерен такой побочный эффект как сухой кашель [91-93, 118, 119]. Выбор БРА в пользу кандесартана в предлагаемой комбинации обусловлен меньшими суточными дозами (8-32 мг) в сравнении с валсартаном (80-320 мг) и телмисартаном (40-80 мг), что важно для дальнейшей разработки состава и технологии мини-таблеток, содержащих АФС класса БРА. Индапамид, входящий в состав разрабатываемого полипилла, в отличие от гидрохлоротиазида, имеет более продолжительный период действия, оказывает более выраженный антигипертензивный эффект, обладает лучшим метаболическим профилем и способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка [94, 95, 120, 121].

Еще одним косвенным аналогом разрабатываемого полипилла является препарат «Триномия» (Ferrer, Испания) – фиксированная комбинация антигипертензивного средства, статина и антиагреганта, представленная на рынке Европы и Латинской Америки (рис. 3.1) [122]. Однако данный ЛП предназначен для лечения ССЗ, а не для терапии АГ; является фиксированной комбинацией и не может быть использован в целях персонализированной терапии; и не представлен на российском фармацевтическом рынке.

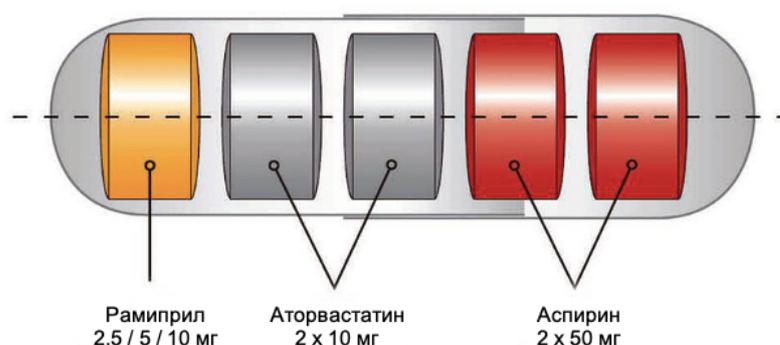


Рисунок 3.1 – Полипилл «Триномия»

### 3.2. Обоснование лекарственной формы и варианты наполнения полипилла

Разработанный в ходе исследования полипилл представляет собой прозрачную твердую желатиновую капсулу, содержащую мини-таблетки трех АФС (рис. 3.2). Данная ЛФ является оригинальной для отечественного фармацевтического рынка.

Важно 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.

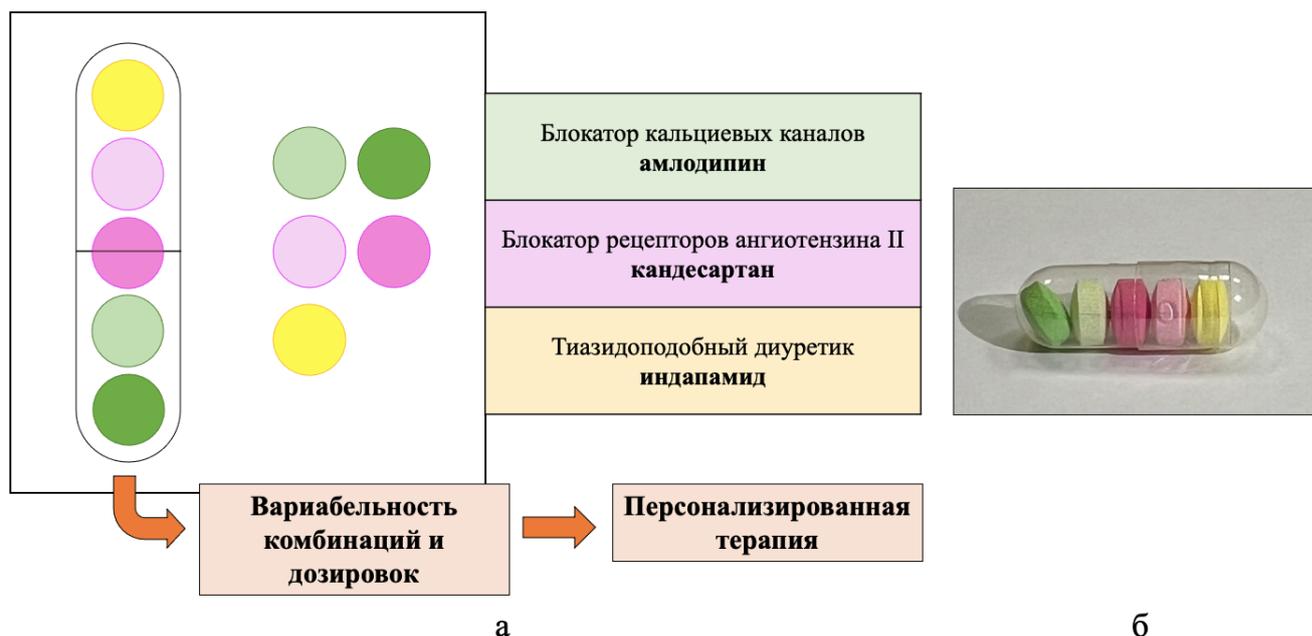


Рисунок 3.2 – Схематичное изображение (а) и фотография (б) разработанного полипилла

Концепция «полипилл» предполагает возможность титрования дозы АФС (табл. 3.2). Титрование дозы представляет собой фармакологический подход к подбору минимальной эффективной дозы для каждого конкретного пациента с определенным шагом дозирования [12].

Таблица 3.2 – Варианты подбора эффективной дозы в полипилле

<b>Амлодипин</b>	<b>½ начальной суточной дозы</b>	<b>Начальная суточная доза</b>	<b>1,5 суточные дозы</b>	<b>Максимальная суточная доза</b>
	2,5 мг 	5 мг 	7,5 мг 	10 мг 
<b>Кандесартан</b>	<b>Начальная суточная доза</b>			<b>Максимальная суточная доза</b>
	8 мг 	16 мг 	24 мг 	32 мг 
<b>Индапамид</b>	<b>Суточная доза в ЛФ с модифицированным (пролонгированным) высвобождением</b>			
	1,5 мг 			

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 (рис. 3.3).

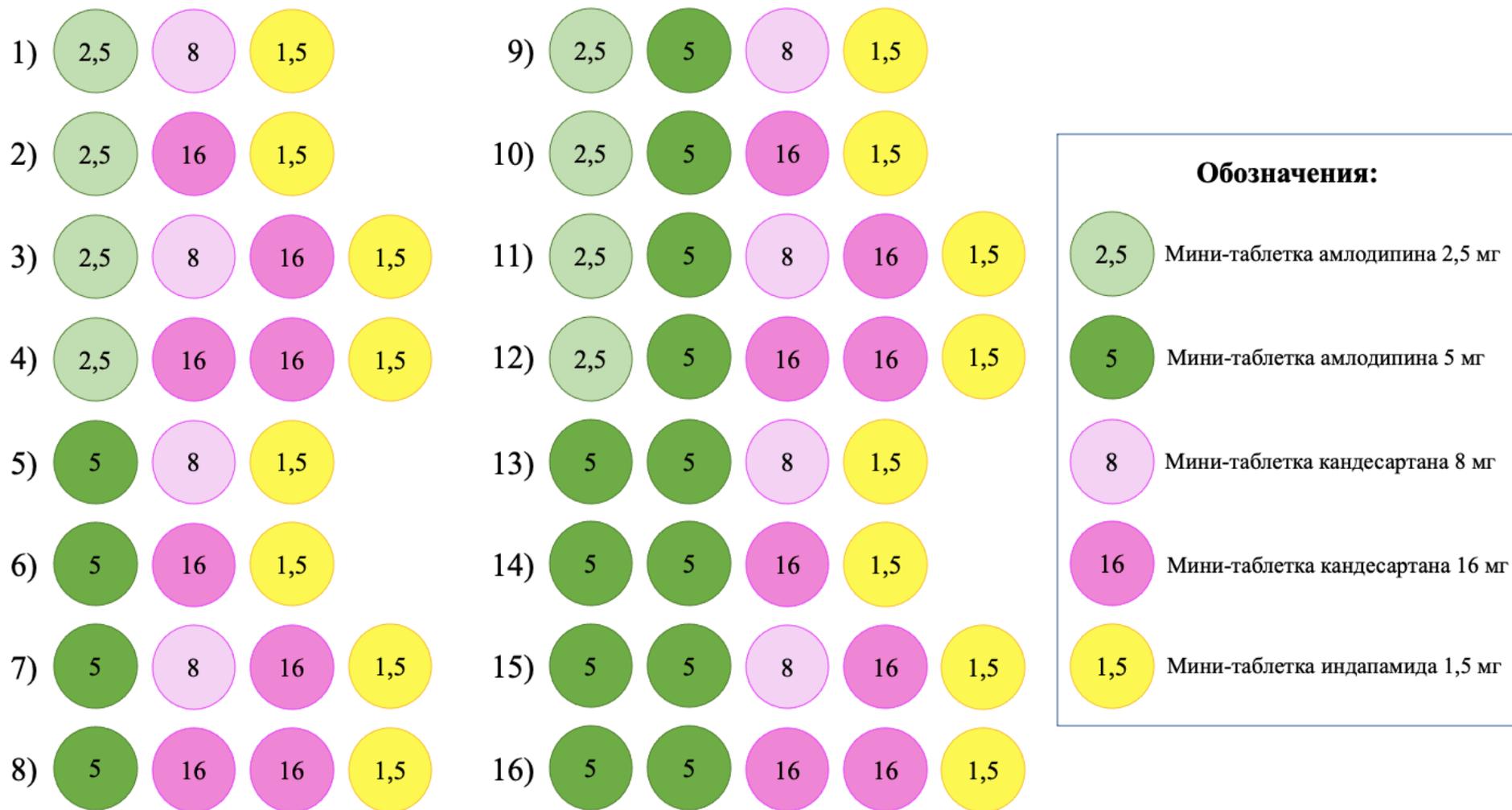


Рисунок 3.3 – Варианты наполнения полипилла

В ходе исследования был разработан алгоритм принятия решений при подборе антигипертензивной терапии (рис. 3.4), в котором концепция «полипилл» играет особую роль, обеспечивая персонализацию, вариабельность и возможность подбора эффективной дозы с минимальным шагом дозирования. Следует отметить, что разработанная концепция «полипилл» может быть использована не только в области АГ, но и для персонализированной терапии коморбидных пациентов.

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.

Отечественная разработка полипилла для персонализированной терапии АГ способствует инновационному импортозамещению на фармацевтическом рынке Российской Федерации.

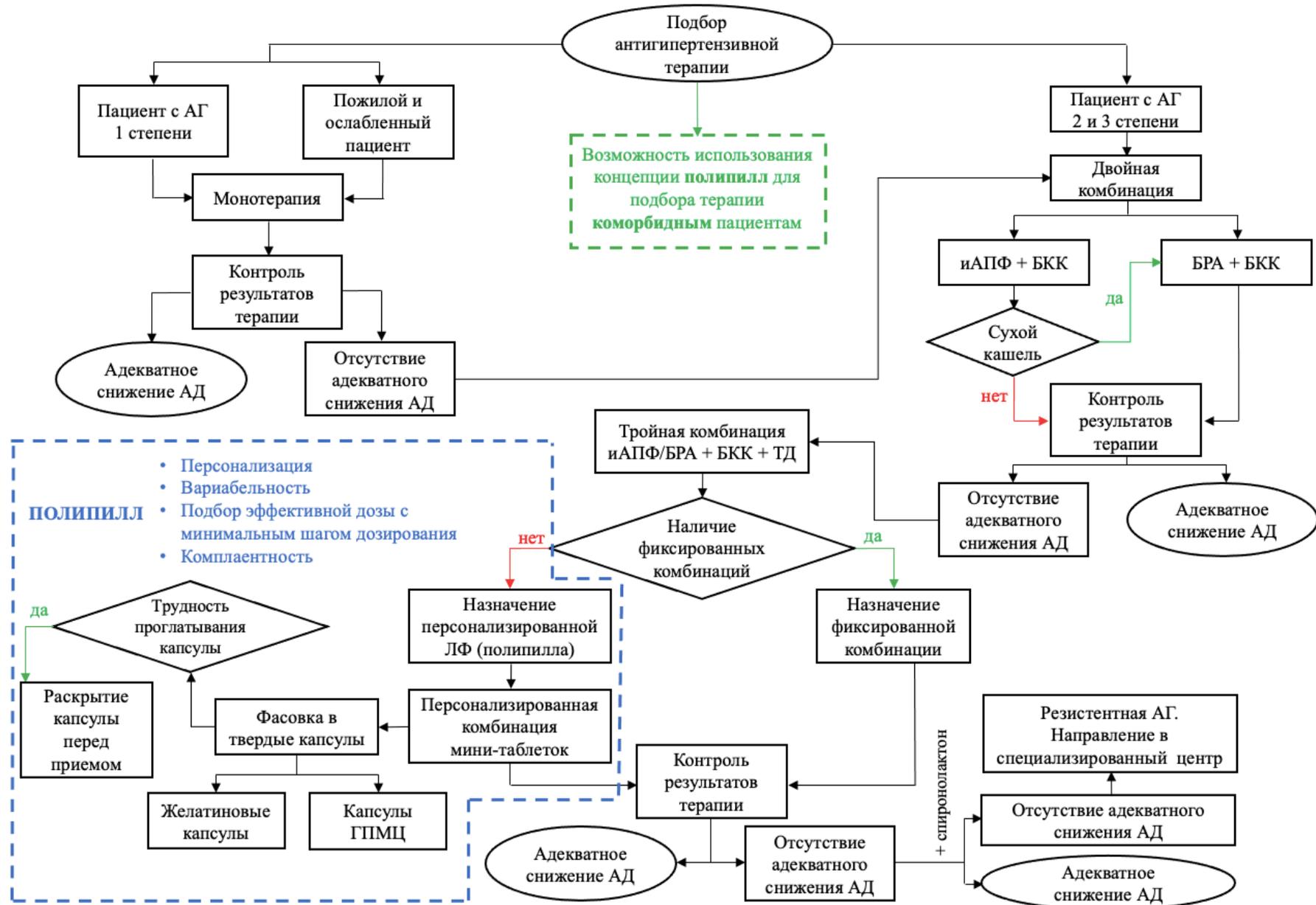


Рисунок 3.4 – Дерево решений «Подбор антигипертензивной терапии»

**ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 3**

1. Разработанный полипилл представляет собой прозрачную твердую желатиновую капсулу, содержащую мини-таблетки оригинальной комбинации АФС, обладающих антигипертензивной активностью: БКК амлодипин, БРА кандесартан и ТД индапамид. До настоящего времени на российском фармацевтическом рынке не зарегистрирован антигипертензивный комбинированный препарат, содержащий в своем составе амлодипин, кандесартан и индапамид.
2. Косвенные аналоги разработанного полипилла являются фиксированными комбинациями, и их вариабельность ограничена 2-5 вариантами дозировок. В то время как разрабатываемый полипилл может содержать от трех до пяти мини-таблеток трех АФС в разных дозировках, что дает возможность реализовать 16 вариантов тройных комбинаций для лечения АГ различной степени тяжести с учетом индивидуальных особенностей пациента, обеспечивая вариабельность и персонализацию проводимой терапии.
3. В ходе исследования был разработан алгоритм принятия решений при подборе антигипертензивной терапии, в котором концепция «полипилл» играет особую роль, обеспечивая персонализацию, вариабельность и возможность подбора эффективной дозы с минимальным шагом дозирования.
4. Внедрение концепции «полипилл» 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.
5. Отечественная разработка полипилла для персонализированной терапии АГ способствует инновационному импортозамещению на фармацевтическом рынке Российской Федерации.

## ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МИНИ-ТАБЛЕТОК АМЛОДИПИНА

### 4.1. Изучение физико-химических и технологических свойств АФС амлодипина безилата

Субстанция амлодипина безилата представляет собой белый или почти белый аморфный порошок.

Определение формы частиц АФС проводили методом оптической микроскопии, согласно п. 2.3.1. Фотография порошка субстанции, сделанная при 10-кратном увеличении, изображена на рисунке 4.1. Обработка результатов показала, что в субстанции преобладают частицы пластинчатой и чешуйчатой формы, склонные к образованию агрегатов.

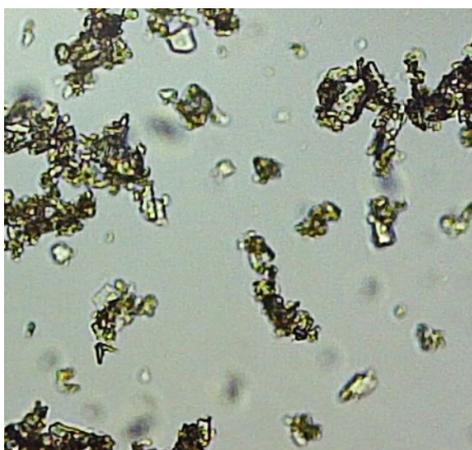


Рисунок 4.1 – Оптическая микроскопия АФС амлодипина безилата (увеличение x10)

В результате определения растворимости амлодипина безилата по методике, приведенной в п. 2.3.1, установлено, что субстанция легко растворима в ацетонитриле, умеренно растворима в этиловом спирте 96%, мало растворима в 0,1 М и 0,01 М растворах хлористоводородной кислоты, очень мало растворима в воде.

Потеря в массе при высушивании АФС, определяемая по методике, описанной в п. 2.3.1, составила 0,01%, что свидетельствует об отсутствии в субстанции гигроскопической влаги и летучих веществ.

В таблице 4.1 приведены результаты изучения технологических свойств АФС амлодипина безилата по методикам, описанным в п. 2.3.1. На основании полученных значений сыпучести, насыпной плотности до и после уплотнения, прессуемости, а также рассчитанных значений числа Хауснера и индекса Карра установлено, что сыпучесть и степень сжимаемости АФС оцениваются как очень плохие. Неудовлетворительные технологические свойства субстанции связаны с формой частиц и аморфностью порошка.

Таблица 4.1 – Технологические свойства АФС амлодипина безилата

Показатель	Результат
Сыпучесть при отсутствии перемешивания, с/100 г	–
Насыпная плотность до уплотнения ( $\rho_{\text{bulk}}$ ), г/мл	0,24 ± 0,02
Насыпная плотность после уплотнения ( $\rho_{\text{tapped}}$ ), г/мл	0,40 ± 0,01
Число Хауснера (ИН)	1,67
Индекс Карра (СИ), %	40,00
Прессуемость, Н	17,0 ± 0,4

#### 4.2. Планируемый профиль продукта

Методом получения мини-таблеток амлодипина был выбран метод прямого прессования, как наиболее экономически выгодный и рациональный метод получения таблеток [123]. Однако важно было учесть особенности, связанные с параметрами ЛФ (табл. 4.2), а также неудовлетворительными физико-химическими и технологическими свойствами АФС. Кроме того, дозировки амлодипина (в форме амлодипина безилата) в разрабатываемом препарате равны: 2,5 мг (3,47 мг), что составляет менее 5% от массы дозированной единицы, и 5,0 мг (6,94 мг), что составляет менее 10% от массы мини-таблетки.

Таблица 4.2 – Планируемый профиль продукта (параметры мини-таблеток)

Параметр	Значение	Комментарий
Метод получения	Прямое прессование	Наиболее рациональный и экономически выгодный метод
Форма	Двояковыпуклая	Необходимость покрытия пленочной оболочкой
Диаметр, мм	5,00	Обеспечение возможности инкапсулирования
Высота, мм	2,70-3,00	
Масса, мг	70,0	
Дозировка амлодипина, мг (в виде амлодипина безилата, мг)	2,5 (3,47) 5,0 (6,94)	Возможность индивидуального подбора дозы в диапазоне 2,5-10,0 мг
Класс по БКС	I (высокая растворимость, высокая проницаемость)	Среда растворения: 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты

Таким образом, в ходе разработки состава и технологии мини-таблеток амлодипина наиболее важной задачей является обеспечение однородности распределения АФС в таблеточной смеси и готовых мини-таблетках. Следовательно, необходимо подобрать ВВ группы наполнителей, которые обеспечат высокую сыпучесть и прессуемость таблеточной смеси.

### **4.3. Разработка состава и технологии мини-таблеток амлодипина 2,5 мг**

#### **4.3.1. Выбор вспомогательных веществ группы наполнителей**

##### **4.3.1.1. Выбор марки лактозы моногидрата**

При разработке составов для таблетирования особое внимание уделялось выбору наполнителей, способных придать таблеточной смеси необходимые свойства сыпучести и прессуемости.

На первом этапе разработки состава мини-таблеток амлодипина 2,5 мг проводился выбор марки лактозы моногидрата для прямого прессования по показателям сыпучести и насыпной плотности таблеточных смесей, а также рассчитанным значениям индекса Карра и числа Хауснера.

Для анализа были использованы 5 марок лактозы моногидрата:

- Ludipress<sup>®</sup> LCE – гранулированная смесь лактозы (96,5%) и ПВП (3,5%), специально разработанная для прямого прессования [98];
- SuperTab<sup>®</sup> 30 GR – агломераты лактозы для прямого прессования, отличающиеся высокой текучестью и прессуемостью [97];
- Tablettose<sup>®</sup> 80 – агломерированная лактоза с размером агломератов до 630 мкм, способная придавать смеси высокую текучесть [99];
- GranuLac<sup>®</sup> 70 – лактоза, представленная мелкими частицами с острыми краями, обладающая когезионными свойствами, способствующими хрупкой деформации частиц при прессовании, что, в свою очередь, ведет к увеличению прессуемости таблеточной смеси [100];
- GranuLac<sup>®</sup> 140 – данная марка лактозы имеет те же свойства, что и GranuLac<sup>®</sup> 70, отличается лишь тем, что имеет более мелкие частицы [101].

Другие ВВ (наполнитель МКЦ, дезинтегрант кроскармеллоза натрия, смазывающее вещество магния стеарат) использовались одной марки и в одинаковых количествах. Составы полученных масс для таблетирования представлены в таблице 4.3. Смешение компонентов таблеточной смеси проводили в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка». Предварительно отвешенное количество АФС подвергали дробному смешению с частью наполнителя (лактозы моногидрата) для получения тритурации.

Таблица 4.3 – Составы таблеточных смесей с разными марками лактозы моногидрата, в % от массы мини-таблетки

№ смеси	Вещество	Лактозы моногидрат					Амлодипина безилат	МКЦ	Кроскармеллоза натрия	Магния стеарат	Итого
		Ludipress® LCE	SuperTab®	Tabletose® 80	GranuLac® 70	GranuLac® 140					
1		46,04	–	–	–	–	4,96	45,00	3,00	1,00	100,00
2		–	46,04	–	–	–	4,96	45,00	3,00	1,00	100,00
3		–	–	46,04	–	–	4,96	45,00	3,00	1,00	100,00
4		–	–	–	46,04	–	4,96	45,00	3,00	1,00	100,00
5		–	–	–	–	46,04	4,96	45,00	3,00	1,00	100,00

Для полученных таблеточных смесей проводили оценку технологических свойств: сыпучести при отсутствии перемешивания (табл. 4.4) и насыпной плотности (табл. 4.5).

Таблица 4.4 – Сыпучесть таблеточных смесей амлодипина с разными марками лактозы моногидрата

Показатель	№ смеси				
	1	2	3	4	5
Сыпучесть, с/100 г	6,2 ± 0,1	5,9 ± 0,5	5,6 ± 0,1	11,6 ± 1,9	–

Анализ результатов исследования показал, что смеси № 1-3 отличались хорошей сыпучестью. Смесь № 5 не обладала сыпучестью при отсутствии перемешивания, вследствие чего дальнейшие эксперименты с данной смесью не проводились.

Таблица 4.5 – Насыпная плотность таблеточных смесей амлодипина с разными марками лактозы моногидрата

№ смеси	Насыпная плотность, г/мл		Коэффициент прессуемости	Число Хауснера (И)	Индекс Карра (С), %
	До уплотнения ( $\rho_{bulk}$ )	После уплотнения ( $\rho_{tapped}$ )			
1	0,54	0,69	22	1,28	21,74
2	0,53	0,74	28	1,40	28,38
3	0,61	0,81	25	1,33	24,69
4	0,61	0,81	25	1,33	24,69

Анализ результатов определения насыпной плотности до и после уплотнения, а также расчет значений числа Хауснера (И) и индекса Карра (С) (табл. 4.5) показали, что сыпучесть и степень сжимаемости таблеточных смесей № 1, 3 и 4 – удовлетворительные, смеси № 2 – плохие.

Таким образом, по показателям сыпучести и насыпной плотности наилучшими технологическими свойствами обладали следующие таблеточные смеси: № 1, содержащая лактозу марки Ludipress® LCE, и № 3, содержащая лактозу марки Tablettose® 80.

#### 4.3.1.2. Выбор марки микрокристаллической целлюлозы

На втором этапе разработки состава мини-таблеток амлодипина 2,5 мг сравнивались технологические свойства таблеточных смесей амлодипина, содержащие различные марки МКЦ: VIVAPUR® 101 и VIVAPUR® 102, часто используемые при прямом прессовании, а также гранулированная МКЦ марки VIVAPUR® 200, применяемая для рецептур с плохой сыпучестью. Следует отметить, что исследуемые марки МКЦ отличаются размером частиц: средний размер частиц МКЦ 101 составляет 50 мкм, МКЦ 102 – 100 мкм, МКЦ 200 – 180 мкм [103].

Составы таблеточных смесей, содержащих разные марки МКЦ, представлены в таблице 4.6. Другие ВВ использовались одной марки и в одинаковых количествах. Смешение компонентов композиций № 6-8 проводилось аналогично смешению компонентов таблеточных смесей № 1-5.

Таблица 4.6 – Составы таблеточных смесей амлодипина с разными марками МКЦ, в % от массы мини-таблетки

№ смеси	Вещество	МКЦ			Амлодипина безилат	Лактозы моногидрат	Кроскармеллоза натрия	Магния стеарат	Итого
		101	102	200					
6		45,00	–	–	4,96	46,04	3,00	1,00	100,00
7		–	45,00	–	4,96	46,04	3,00	1,00	100,00
8		–	–	45,00	4,96	46,04	3,00	1,00	100,00

Для таблеточных смесей № 6-8 проводили анализ технологических свойств: сыпучести при отсутствии перемешивания (табл. 4.7) и насыпной плотности (табл. 4.8).

Таблица 4.7 – Сыпучесть таблеточных смесей с разными марками МКЦ

Показатель	№ смеси		
	6	7	8
Сыпучесть, с/100 г	–	4,5 ± 0,7	0,94 ± 0,1

По результатам, представленным в таблице 4.7, можно сделать вывод, что наилучшая сыпучесть определена у таблеточной смеси № 8. Это подтверждает данные рекомендаций, согласно которым МКЦ 200 улучшает сыпучесть таблеточных смесей [103]. Смесь № 6, содержащая МКЦ 101, не обладала сыпучестью при отсутствии перемешивания. В связи с этим дальнейшие испытания для данного образца не проводились.

Таблица 4.8 – Насыпная плотность таблеточных смесей с разными марками МКЦ

№ смеси	Насыпная плотность, г/мл		Коэффициент прессуемости	Число Хауснера (ИН)	Индекс Карра (СИ), %
	До уплотнения ( $\rho_{bulk}$ )	После уплотнения ( $\rho_{tapped}$ )			
7	0,54	0,69	22	1,28	21,74
8	0,61	0,69	12,5	1,13	11,59

В результате определения насыпной плотности, а также расчета значений ИН и СИ для таблеточных смесей № 7 и 8 (табл. 4.8) установлено, что сыпучесть и степень сжимаемости таблеточной смеси, содержащей МКЦ 200, хорошая; смеси, содержащей МКЦ 102, удовлетворительная.

Таким образом, наилучшими технологическими свойствами обладала таблеточная смесь амлодипина № 8, содержащая МКЦ марки VIVAPUR® 200.

#### 4.3.2. Разработка состава и технологии получения мини-таблеток амлодипина 2,5 мг методом прямого прессования

На основании оценки технологических свойств таблеточных смесей для получения мини-таблеток амлодипина 2,5 мг методом прямого прессования были выбраны следующие наполнители: лактозы моногидрат марки Tablettose® 80 и МКЦ марки VIVAPUR® 200. А также было принято решение использовать в качестве одного из наполнителей кальция гидрофосфат безводный марки Fujicalin®, представляющий собой частицы сферической формы и, согласно рекомендациям, способный значительно повышать сыпучесть и прессуемость таблеточных смесей для прямого прессования [96].

Составы таблеточных смесей амлодипина 2,5 мг (табл. 4.9) отличаются лишь комбинациями наполнителей, взятых в равных соотношениях (1:1 или 1:1:1). Дезинтегрант и смазывающее (опудривающее) вещество использовались одной марки и в одинаковых количествах, обусловленных рекомендациями производителей ВВ и ограничением по содержанию магния стеарата [57, 65].

Таблица 4.9 – Составы таблеточных смесей амлодипина 2,5 мг, в % от массы мини-таблетки

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

Смешение компонентов таблеточных смесей проводили в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка». АФС и ВВ были просеяны через сито с диаметром отверстий 0,5 мм. Предварительно отвешенное количество АФС подвергали дробному смешению с частью наполнителя (лактозы моногидрата (составы № 1, 3, 4) или кальция гидрофосфата безводного (состав № 2)) для получения тритурации в течение 10 мин при скорости вращения 45 об/мин. Затем полученную тритурацию смешивали с другими ВВ (20 мин, 45 об/мин). После

этого в смеситель загружали магния стеарат для опудривания в течение 2 мин при той же скорости вращения.

Для полученных таблеточных смесей была проведена оценка сыпучести при отсутствии перемешивания. Анализ результатов (табл. 4.10) показал, что все составы обладают хорошей сыпучестью и могут быть использованы для дальнейшего таблетирования.

Таблица 4.10 – Оценка сыпучести смесей для таблетирования амлодипина 2,5 мг

Показатель \ № состава	1	2	3	4
Сыпучесть, с/100 г	0,94 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,1

Таблетирование проводили на лабораторном автоматическом однопуансонном таблеточном прессе DP30A. Скорость прессования сохранялась постоянной для всех смесей и составляла 25 мини-таблеток/мин. Усилие прессование подбиралось индивидуально для каждой смеси в диапазоне 2,5-3,5 кН с целью получения желаемой геометрии мини-таблеток (высота – от 2,70 до 3,00 мм).

#### 4.3.3. Контроль качества мини-таблеток амлодипина 2,5 мг

Важной задачей исследования являлась оценка однородности дозирования амлодипина 2,5 мг в мини-таблетках. Испытание проводилось методом УФ-спектрофотометрии по методике, описанной в п. 2.3.5.1.3. Однородность дозирования оценивали по первому показателю приемлемости AV, который не должен превышать 15%. Установлено, что однородность распределения АФС наблюдалась только в мини-таблетках состава № 4 (табл. 4.11, рис. 4.2).

Таблица 4.11 – Результаты контроля качества мини-таблеток амлодипина 2,5 мг по показателю «Однородность дозирования»

Показатель	Состав №1	Состав №2	Состав №3	Состав №4
Среднее содержание АФС в мини-таблетке, %	85,49	95,93	82,25	99,97
Стандартное отклонение (s)	16,60	5,27	4,71	1,62
Первый показатель приемлемости (AV), %	52,86	15,22	27,56	3,89
<b>Должно выполняться условие: <math>AV \leq L1</math>; <math>L1 = 15\%</math></b>				

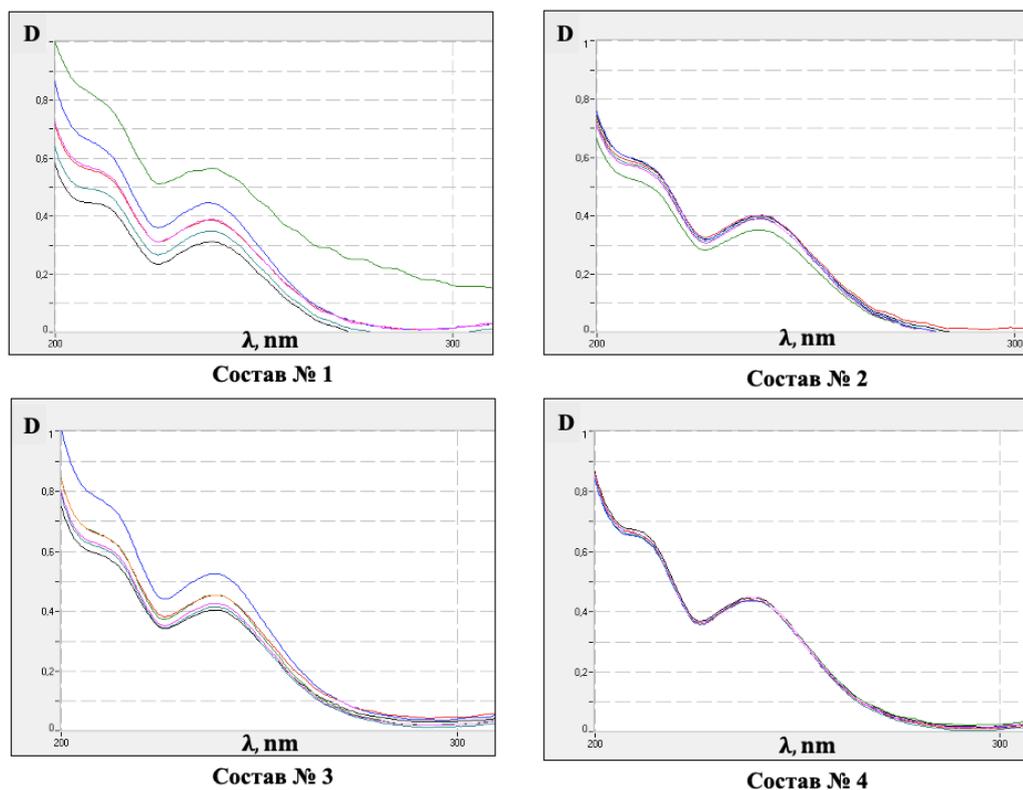


Рисунок 4.2 – УФ-спектры растворов мини-таблеток амлодипина 2,5 мг при проведении испытания «Однородность дозирования»

Анализ результатов контроля качества (табл. 4.12) показал, что мини-таблетки составов № 1-4 соответствовали фармакопейным требованиям по показателям: внешний вид, однородность массы, истираемость, прочность на раздавливание, распадаемость. Однако следует отметить, что по результатам количественного определения составы № 1 и 3 не удовлетворяли критериям приемлемости. В связи с этим дальнейшее испытание «Растворение» проводилось только для мини-таблеток составов № 2 и 4.

Таблица 4.12 – Результаты контроля качества мини-таблеток амлодипина 2,5 мг

Показатель	Результат				Критерий
	Состав №1	Состав №2	Состав №3	Состав №4	
Внешний вид	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета				Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета
Однородность массы, мг	69,2 ± 0,6	69,7 ± 0,5	70,2 ± 0,4	72,2 ± 0,3	70,0 ± 7,0 (± 10%)
Истираемость, %	0,29	0,14	0,14	0,29	Менее 3%

Показатель	Результат				Критерий
	Состав №1	Состав №2	Состав №3	Состав №4	
Прочность на раздавливание, Н	92,2 ± 2,9	144,0 ± 7,5	81,3 ± 8,1	107,7 ± 4,3	Не менее 30 Н
Распадаемость, мин	3,0 ± 0,1	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,1	2,0 ± 0,3	Не более 15 мин
Количественное определение, мг	2,17 ± 0,01	2,31 ± 0,01	2,21 ± 0,01	2,54 ± 0,02	2,5 ± 0,25
Растворение, %	–	95,86 ± 2,90	–	100,76 ± 1,46	Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75%

Исследования показали, что результаты испытаний «Однородность дозирования», «Количественное определение» и «Растворение» соответствовали критериям приемлемости при применении в качестве наполнителей лактозы моногидрата, МКЦ и кальция гидрофосфата безводного в соотношении 1:1:1 (состав № 4). Данный состав наполнителей обеспечивал наилучшую однородность дозирования АФС в мини-таблетках, и как следствие, наилучшие значения по показателям: количественное определение и растворение.

Высвобождение амлодипина из мини-таблеток состава № 4 изучали по методике, описанной в п. 2.3.5.1.1 и п. 2.3.5.4, в сравнении с оригинальным препаратом «Норваск®», таблетки 5 мг (рис. 4.3).

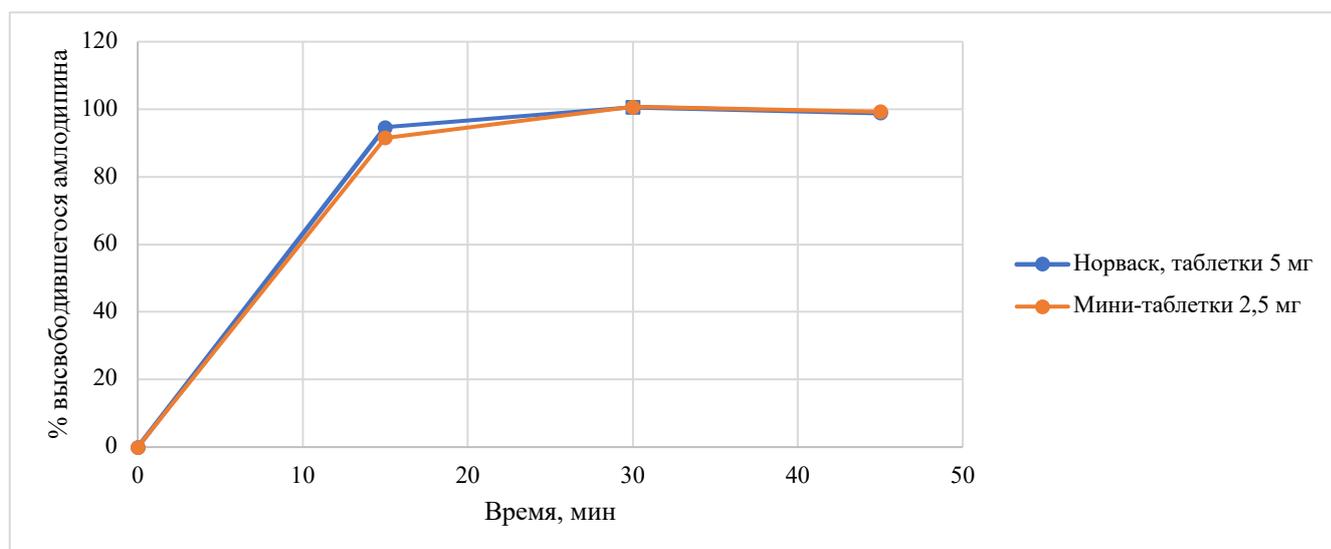


Рисунок 4.3 – Профили высвобождения амлодипина (мини-таблетки амлодипина 2,5 мг и «Норваск®», таблетки 5 мг)

В связи с тем, что, как было установлено, за 15 минут из исследуемых препаратов в раствор переходит более 85% амлодипина ( $94,71 \pm 0,99\%$  – из референтного препарата и  $91,53 \pm 0,93\%$  – из мини-таблеток 2,5 мг), профили растворения считали эквивалентными без математической оценки.

В результате проведения оценки качества было установлено, что разработанный состав № 4 является оптимальным для получения мини-таблеток амлодипина 2,5 мг методом прямого прессования.

#### 4.4. Разработка состава и технологии, контроль качества мини-таблеток амлодипина 5 мг

На основании результатов разработки состава мини-таблеток амлодипина 2,5 мг, а также с учетом целевой массы и геометрии мини-таблетки, для ЛФ с дозировкой АФС вдвое больше (6,94 мг амлодипина безилата, что соответствует 5 мг амлодипина) был предложен состав, приведенный в таблице 4.13.

Таблица 4.13 – Состав мини-таблеток амлодипина 5 мг

Вещество	Количество на одну мини-таблетку	
	мг	%
Амлодипина безилат	6,94	9,91
Лактозы моногидрат	19,95	28,50
МКЦ 200	19,95	28,50
Кальция гидрофосфат безводный	20,36	29,09
Кроскармеллоза натрия	2,10	3,00
Магния стеарат	0,70	1,00
<b>Итого</b>	<b>70,00</b>	<b>100,00</b>

Смешение компонентов таблеточной смеси проводилось аналогично смешению компонентов составов № 1-4 для получения таблеточных смесей амлодипина 2,5 мг (п. 4.3.2).

Для полученной таблеточной смеси была определена сыпучесть при отсутствии перемешивания, которая составила  $7,5 \pm 0,6$  с/100 г и является удовлетворительной.

Таблетирование проводили на лабораторном автоматическом однопуансонном таблеточном прессе DP30A при усилии прессования 2,5-3,5 кН. При получении мини-таблеток амлодипина 5 мг при скорости прессования 25 мини-таблеток/мин, используемой ранее для мини-таблеток амлодипина 2,5 мг, наблюдалось неравномерное заполнение матрицы таблеточной смесью. По-видимому, данное явление обусловлено различием в сыпучести таблеточных смесей: сыпучесть таблеточной смеси для получения мини-таблеток амлодипина 2,5 мг более чем в три раза превышала таковую для получения мини-таблеток амлодипина 5 мг.

При высокой скорости прессования матрица заполняется равномерно смесью с более высокой сыпучестью из-за лучшей текучести смеси из загрузочного бункера. В связи с этим скорость прессования мини-таблеток амлодипина 5 мг была снижена до 15 мини-таблеток/мин, что позволило обеспечить равномерность заполнения матрицы.

Полученные мини-таблетки амлодипина 5 мг по всем показателям качества соответствовали фармакопейным требованиям (табл. 4.14).

Таблица 4.14 – Результаты контроля качества мини-таблеток амлодипина 5 мг

Показатель	Результат	Критерий
Внешний вид	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета
Однородность массы, мг	$70,7 \pm 0,3$	$70,0 \pm 7,0 (\pm 10\%)$
Истираемость, %	0,14	Менее 3%
Прочность на раздавливание, Н	$103,0 \pm 2,7$	Не менее 30 Н
Распадаемость, мин	$3,2 \pm 0,1$	Не более 15 мин
Количественное определение, мг	$4,77 \pm 0,03$	$5,0 \pm 0,5$
Растворение, %	$98,93 \pm 0,93$	Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75%
<b>Однородность дозирования</b>		
Среднее содержание АФС в мини-таблетке, %	98,90	
Стандартное отклонение (s)	1,20	
Первый показатель приемлемости (AV), %	2,88	$AV \leq L1; L1 = 15\%$

В результате изучения кинетики растворения амлодипина из мини-таблеток с дозировкой 5 мг и из оригинального препарата «Норваск®», таблетки 5 мг (рис. 4.4), также установлена эквивалентность профилей высвобождения: через 15 минут из исследуемых препаратов в раствор переходило более 85% амлодипина ( $94,71 \pm 0,99\%$  – из референтного препарата и  $90,71 \pm 0,86\%$  – из мини-таблеток 5 мг) [124].

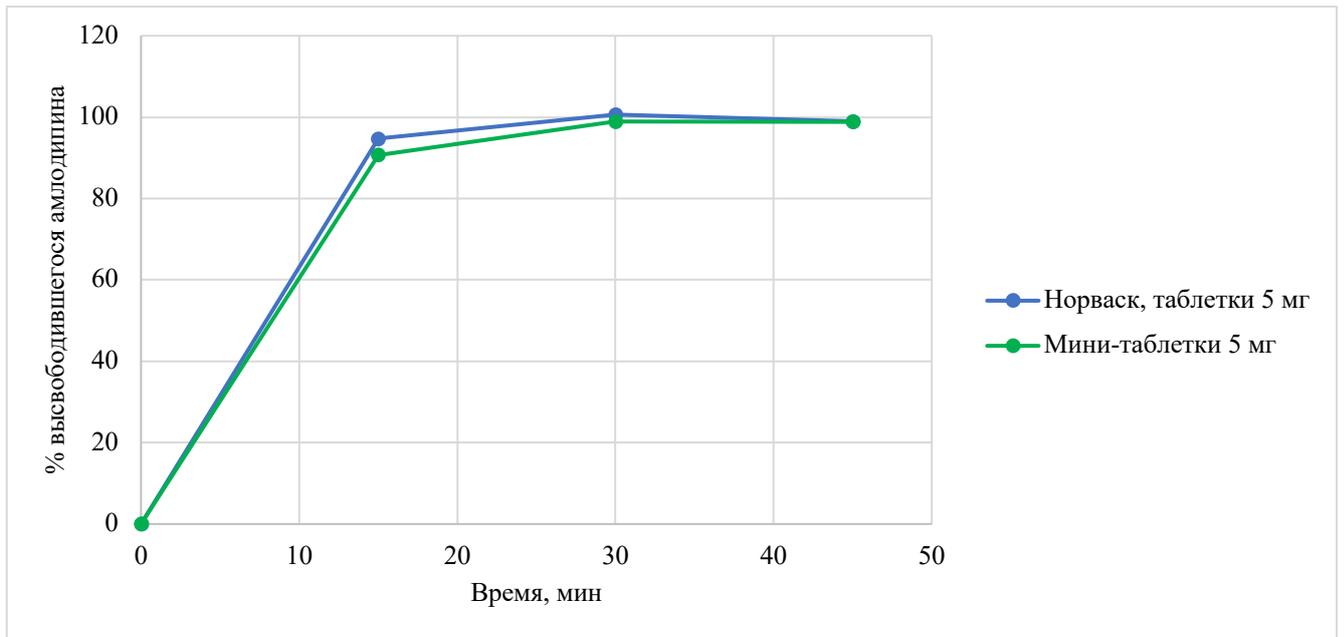


Рисунок 4.4 – Профили высвобождения амлодипина (мини-таблетки амлодипина 5 мг и «Норваск®», таблетки 5 мг)

**ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 4**

1. В результате изучения физико-химических и технологических свойств АФС амлодипина безилата установлено, что субстанция является мелкодисперсным аморфным порошком с частицами пластинчатой и чешуйчатой формы, склонными к образованию агрегатов. Амлодипин обладает неудовлетворительными технологическими свойствами (сыпучестью и степенью сжимаемости).
2. Учитывая изученные физико-химические и технологические свойства АФС, параметры ЛФ и дозировку амлодипина в разрабатываемых мини-таблетках, был составлен планируемый профиль продукта.
3. Для обеспечения однородности распределения АФС в таблеточной смеси и готовых мини-таблетках проводился подбор ВВ группы наполнителей. На основании анализа сыпучести и насыпной плотности таблеточных смесей, а также по рассчитанным значениям индекса Карра и числа Хауснера, подобраны марки лактозы моногидрата и МКЦ для получения мини-таблеток амлодипина методом прямого прессования.
4. Разработаны состав и технология мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг. 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. Мини-таблетки соответствовали фармакопейным требованиям по показателям: внешний вид, однородность массы, истираемость, прочность на раздавливание, распадаемость, количественное определение, растворение, однородность дозирования.
5. Установлена эквивалентность профилей высвобождения амлодипина из разработанных мини-таблеток профилю высвобождения амлодипина из референтного препарата.

## ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МИНИ-ТАБЛЕТОК КАНДЕСАРТАНА

### 5.1. Изучение физико-химических и технологических свойств АФС кандесартана цилексетила

АФС кандесартана цилексетила представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок.

Определение формы частиц субстанции проводили методом оптической микроскопии, согласно п. 2.3.1. На рисунке 5.1 изображена фотография порошка АФС, сделанная при 10-кратном увеличении. Анализ полученных данных показал, что частицы субстанции имеют преимущественно колоннообразную форму с наличием чешуйчатых и пластинчатых частиц.

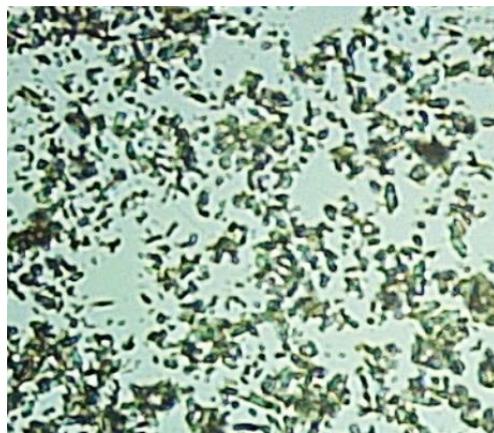


Рисунок 5.1 – Оптическая микроскопия субстанции кандесартана цилексетила (увеличение x10)

В ходе определения растворимости АФС (табл. 5.1) по методике, приведенной в п. 2.3.1, установлено, что субстанция практически нерастворима в воде, а также в средах с рН 1,2 и 4,5. Растворимость АФС значительно выше в 0,05 М фосфатном буферном растворе рН 6,5, содержащем 0,35% полисорбата 20, что подтверждает необходимость использования данного растворителя в качестве среды растворения для препаратов кандесартана [88]. Субстанция мало растворима в этиловом спирте 96% и ацетонитриле.

Таблица 5.1 – Растворимость АФС кандесартана цилексетила

Растворитель	Растворимость
Вода очищенная	Практически не растворима
Спирт этиловый 96%	Мало растворима
Ацетонитрил	Мало растворима
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты рН 1,2	Практически не растворима
Ацетатный буферный раствор рН 4,5	Практически не растворима
0,05 М фосфатный буферный раствор рН 6,5	Очень мало растворима

Растворитель	Растворимость
0,05 М фосфатный буферный раствор рН 6,5, содержащий 0,35% полисорбата 20	Мало растворима

Потеря в массе при высушивании АФС, которая определялась по методике, указанной в п. 2.3.1, составила  $(0,1 \pm 0,02)$  %, что свидетельствует о низком содержании гигроскопической влаги и летучих веществ в субстанции.

Для АФС кандесартана цилексетила было проведено изучение технологических свойств (насыпной плотности, сыпучести, индекса Карра, числа Хауснера и прессуемости) по методикам, приведенным в п. 2.3.1. Результаты представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Технологические свойства АФС кандесартана цилексетила

Показатель	Результат
Сыпучесть при отсутствии перемешивания, с/100 г	–
Насыпная плотность до уплотнения ( $\rho_{\text{bulk}}$ ), г/мл	$0,20 \pm 0,01$
Насыпная плотность после уплотнения ( $\rho_{\text{tapped}}$ ), г/мл	$0,33 \pm 0,01$
Число Хауснера (ИН)	1,65
Индекс Карра (СІ), %	39,39
Прессуемость, Н	$16,0 \pm 0,5$

На основании полученных экспериментальных данных, ключевые для дальнейшего таблетирования технологические свойства (сыпучесть и прессуемость) АФС кандесартана цилексетила оцениваются как неудовлетворительные.

Следовательно, в ходе дальнейшей разработки состава и технологии мини-таблеток кандесартана необходим подбор вспомогательных веществ, значительно улучшающих технологические свойства таблеточной смеси, и разработка соответствующей технологии.

## 5.2. Планируемый профиль продукта и технологические подходы к повышению биодоступности кандесартана

На основании изученных физико-химических и технологических свойств АФС кандесартана цилексетила, а также с учетом необходимости инкапсулирования мини-таблеток, были определены целевые параметры мини-таблеток кандесартана (табл. 5.3).

Таблица 5.3 – Планируемый профиль продукта (параметры мини-таблеток)

Параметр	Значение	Комментарий
Метод получения	Прямое прессование Влажная грануляция	Изучение возможности получения мини-таблеток с использованием двух технологий
Форма	Двойковыпуклая	Необходимость покрытия мини-таблеток пленочной оболочкой
Диаметр, мм	5,00	Обеспечение возможности инкапсулирования
Высота, мм	2,70-3,10	
Масса, мг	60,0-70,0	
Дозировка кандесартана цилексетила, мг	8,0 16,0	Возможность индивидуального подбора доз в диапазоне 8,0-32,0 мг
Класс по БКС	II (низкая растворимость, высокая проницаемость)	Среда растворения по USP – 0,05 М фосфатный буферный раствор pH 6,5, содержащий 0,35% полисорбата 20. Необходимость улучшения высвобождения АФС

Кандесартана цилексетил относится ко II классу по БКС [125, 126], отличается низкой растворимостью и высокой проницаемостью. В связи с этим в ходе разработки состава и технологии мини-таблеток кандесартана, было проведено сравнение двух технологических подходов к повышению биодоступности АФС: образование комплекса включения с  $\beta$ -ЦД и получение ТДС методом ЭГР.

Анализ современной литературы и патентный поиск показали, что  $\beta$ -ЦД способны повышать биодоступность кандесартана цилексетила [127-129]. Однако до настоящего времени не проводилось сравнения различных методов получения комплекса включения кандесартана с  $\beta$ -ЦД. Описаны ТДС кандесартана со следующими полимерами-носителями: ПЭГ 4000, ПЭГ 6000, ПЭГ 8000 [127, 129] и ПВП К30 [127], ПВП К90 [127]. Благодаря способности значительно повышать растворимость различных АФС и относительно невысокой температуре плавления, перспективным полимером-носителем для создания ТДС является сополимер ПВП и винилацетата, однако до настоящего времени ТДС кандесартана с данным сополимером не были

описаны. Учитывая вышесказанное, получение ТДС кандесартана на основе сополимера ПВП и винилацетата и изучение ее свойств представляет научный интерес. Следует также отметить, что для кандесартана описаны технологии получения таблеток традиционных размеров, однако в литературе отсутствуют данные о технологических подходах к повышению биодоступности данной АФС в ЛФ мини-таблетки.

### **5.3. Разработка состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг, содержащих комплекс включения с $\beta$ -циклодекстрином ( $\beta$ -ЦД)**

#### **5.3.1. Методы получения комплекса включения с $\beta$ -ЦД**

Улучшить фармакотерапевтические характеристики лекарственных средств, повысив параметры их растворимости, можно в результате комплексообразования с ВВ. Интерес вызывают ВВ, способные образовывать соединения-включения за счет особой структуры собственной молекулы. К числу таких веществ относят ЦД. В присутствии воды  $\beta$ -ЦД могут образовывать комплексы включения с АФС, путем включения молекулы-«гостя» или ее гидрофобной части во внутреннюю полость молекулы-«хозяина»  $\beta$ -ЦД. Включение молекулы АФС в молекулу  $\beta$ -ЦД служит, по сути, молекулярной инкапсуляцией. В результате удается достичь улучшения растворимости и повышения биодоступности труднорастворимого ЛС [54-56].

Для проведения эксперимента использовались  $\beta$ -ЦД марки KLEPTOSE® DC.

Предварительное изучение растворимости  $\beta$ -ЦД в воде показало, что при комнатной температуре  $\beta$ -ЦД растворяется в воде в соотношении 1:50, при температуре 50-60°C – в соотношении 1:20.

Для изучения влияния  $\beta$ -ЦД на высвобождение кандесартана получали комплекс включения кандесартана цилексетила с  $\beta$ -ЦД в соотношении 1:1 тремя методами:

- 1) сухое смешение  $\beta$ -ЦД и АФС;
- 2) растирание (метод замешивания пастообразной смеси, метод пасты);
- 3) лиофильная сушка.

Сухое смешение  $\beta$ -ЦД и кандесартана цилексетила проводили в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка» в течение 10 мин при скорости вращения 45 об/мин.

Для получения комплекса включения методом пасты в ступку отвешивали 1 часть  $\beta$ -ЦД, по каплям добавляли 0,5 части воды, с целью частичного растворения  $\beta$ -ЦД и образования пасты, далее вводили отвешенный кандесартана цилексетил (1 часть), «втирая» пестиком молекулы кандесартана в молекулы  $\beta$ -ЦД в течение 20-30 мин. Для получения пасты в промышленных условиях целесообразно использовать шаровую мельницу или скоростной смеситель лопастного

типа. Данное оборудование позволяет равномерно смешивать и измельчать материал за счет истирания и частично раздавливающего действия.

Полученную пасту (рис. 5.2а) высушивали в сушильном шкафу при температуре 60°C в течение до остаточной влажности 2-3% и помещали в герметично укупоренную тару.

Для получения комплекса включения методом лиофильной сушки проводили следующие технологические операции.  $\beta$ -ЦД растворяли в воде очищенной, нагретой до температуры 50-60°C, в соотношении 1:20. Одновременно с получением истинного водного раствора  $\beta$ -ЦД получали водную суспензию кандесартана цилексетила в соотношении 1:30. Далее к полученной суспензии кандесартана по частям вводили водный раствор  $\beta$ -ЦД, гомогенизировали. Полученную суспензию лиофильно высушивали. Процесс лиофилизации включал 3 этапа:

- замораживание суспензии при температуре -50°C в течение суток;
- первичная сушка (сублимация в вакууме) с целью удаления свободной воды;
- вторичная сушка (вакуумная десорбция) с целью удаления связанной воды.

Полученный лиофилизат (рис. 5.2б) просеивали через сито с диаметром отверстий 0,5 мм и помещали в герметично укупоренную тару.



а

б

Рисунок 5.2 – Комплекс включения кандесартана с  $\beta$ -ЦД: а – метод пасты; б – лиофилизат

Количественное определение кандесартана цилексетила в полупродуктах (пасте и лиофилизате) проводили методом ВЭЖХ. Результаты представлены в таблице 5.4. Было установлено, что для получения мини-таблеток, соответствующих требованиям НД по показателю «Количественное определение» (не менее 90,0% и не более 110,0% от заявленного количества), содержание кандесартана в пасте и лиофилизате, полученных в соотношении 1:1, должно быть в пределах 45,0-55,0%. Содержание АФС в полупродуктах соответствует установленным критериям.

Таблица 5.4 – Количественное определение кандесартана цилексетила в пасте и лиофилизате

Объект	Содержание кандесартана, %
Паста	50,81 ± 0,42
Лиофилизат	49,23 ± 0,31

### 5.3.2. Разработка состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг, содержащих комплекс включения с β-ЦД, методом прямого прессования

На первом этапе разработки состава и технологии мини-таблеток важными задачами являлись: изучение возможности применения метода прямого прессования и выбор оптимального метода получения комплекса включения с β-ЦД.

В таблице 5.5 представлены составы таблеточных смесей для получения мини-таблеток методом прямого прессования. Смесей № 1-3 отличаются методом получения комплекса включения с β-ЦД:

- смесь № 1 – сухое смешение;
- смесь № 2 – метод пасты;
- смесь № 3 – лиофильная сушка.

Для сравнения использовался состав, не содержащий β-ЦД (смесь № 4).

Таблица 5.5 – Составы таблеточных смесей для получения мини-таблеток кандесартана 8 мг методом прямого прессования

Вещество	Смеси № 1-3		Смесь № 4	
	Количество на одну мини-таблетку			
	мг	%	мг	%
Кандесартана цилексетил	8,00	11,43	8,00	11,43
β-ЦД	8,00	11,43	–	0
МКЦ 200	16,70	23,86	19,40	27,71
Лактозы моногидрат	16,70	23,86	19,40	27,71
Кальция гидрофосфат безводный	16,90	24,14	19,50	27,86
Кармеллоза кальция	3,00	4,28	3,00	4,29
Магния стеарат	0,70	1,00	0,70	1,00
<b>Итого</b>	<b>70,00</b>	<b>100,00</b>	<b>70,00</b>	<b>100,00</b>

В качестве ВВ группы наполнителей были выбраны: лактозы моногидрат марки Tablettose® 80, МКЦ марки VIVAPUR® 200 и кальция гидрофосфат безводный марки Fujicalin® в

соотношении 1:1:1. Такой выбор был основан на результатах разработки состава мини-таблеток амлодипина, получаемых методом прямого прессования: данная комбинация наполнителей придавала наилучшие технологические свойства таблеточной смеси и обеспечивала однородность дозирования АФС с неудовлетворительными показателями сыпучести и прессуемости. В качестве дезинтегранта выбрана кармеллоза кальция марки Swellcal<sup>®</sup>, так как данный дезинтегрант используется в составе оригинального препарата кандесартана «Атаканд<sup>®</sup>». Магния стеарат использовался в качестве смазывающего (опудривающего) вещества в количестве, обусловленном рекомендациями ГФ РФ XV изд. [65].

Смешение компонентов таблеточных смесей проводили в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка». Предварительно отвешенные количества комплекса включения (смеси № 1-3) или АФС (смесь № 4) и ВВ, кроме смазывающего вещества, смешивали в течение 20 мин при скорости вращения 45 об/мин. Далее проводили опудривание магния стеаратом в течение 5 мин при той же скорости вращения смесителя.

Для полученных таблеточных смесей была проведена оценка сыпучести. Результаты приведены в таблице 5.6. Установлено, что все таблеточные смеси не обладали сыпучестью при отсутствии перемешивания. При перемешивании в режиме одного оборота мешалки сыпучесть смесей № 1-4 была сопоставима.

Таблица 5.6 – Оценка сыпучести таблеточных смесей № 1-4 для получения мини-таблеток кандесартана 8 мг методом прямого прессования

Показатель \ № смеси	1	2	3	4
Сыпучесть при отсутствии перемешивания, с/100 г	–	–	–	–
Сыпучесть при перемешивании, с/100 г	26,9 ± 3,4	29,0 ± 3,0	25,8 ± 2,6	25,4 ± 1,5

Мини-таблетки кандесартана 8 мг получали на однопуансонном таблеточном прессе C&C 600 Series. Усилие прессования подбиралось индивидуально для каждой смеси в диапазоне 1,5-2,5 кН для получения целевой геометрии мини-таблеток (высота – от 2,70 до 3,10 мм). Параметры полученных мини-таблеток представлены в таблице 5.7. По полученным показателям мини-таблетки соответствовали фармакопейным требованиям и планируемому профилю продукта (п. 5.2).

Таблица 5.7 – Параметры мини-таблеток кандесартана 8 мг, полученных методом прямого прессования

Показатель \ № состава	№ состава			
	1	2	3	4
Средняя масса, мг	71,2 ± 0,8	70,9 ± 0,4	70,5 ± 0,7	71,1 ± 0,6
Диаметр, мм	4,99 ± 0,02	4,98 ± 0,02	5,00 ± 0,02	4,99 ± 0,02
Высота, мм	2,93 ± 0,04	2,89 ± 0,03	2,96 ± 0,05	2,97 ± 0,04
Прочность, Н	91,2 ± 5,1	107,0 ± 3,3	121,0 ± 4,3	82,5 ± 5,2

Для оценки влияния β-ЦД на высвобождение АФС и выбора оптимального способа получения комплекса включения с β-ЦД проводилось сравнение профилей высвобождения кандесартана из полученных мини-таблеток по методике, описанной в п. 2.3.5.2.1 и п. 2.3.5.4. Результаты представлены в таблице 5.8 и на рисунке 5.3.

Таблица 5.8 – Результаты кинетики растворения мини-таблеток кандесартана, полученных методом прямого прессования

№ состава	Время, мин					
	15		30		45	
	Хср, %	RSD, %	Хср, %	RSD, %	Хср, %	RSD, %
1	24,40	2,42	30,14	2,15	37,74	2,09
2	26,69	1,68	37,13	1,43	45,56	1,59
3	27,42	1,79	38,04	1,27	43,32	1,36
4	25,02	2,33	30,03	2,08	37,35	2,13

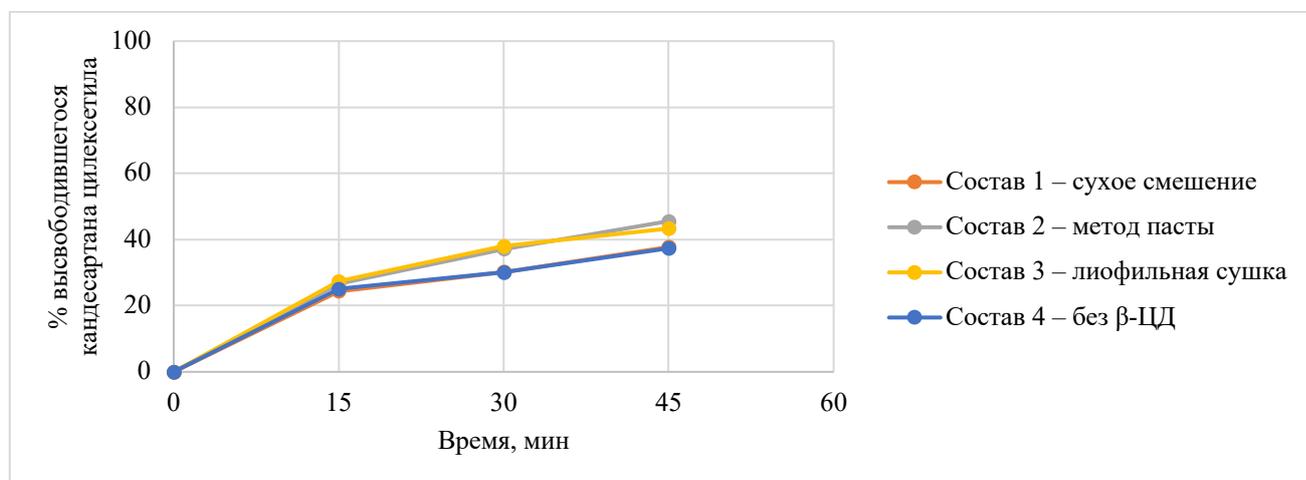


Рисунок 5.3 – Профили высвобождения кандесартана из мини-таблеток, полученных методом прямого прессования

В результате анализа профилей высвобождения, представленных на рисунке 5.3, установлено, что для образования комплекса включения с  $\beta$ -ЦД необходимо присутствие воды: так, высвобождение кандесартана из мини-таблеток состава № 1 аналогично высвобождению из мини-таблеток состава № 4. Следовательно, для получения комплекса включения не подходит метод сухого смешения. Метод лиофильной сушки улучшает высвобождение кандесартана по сравнению с составами № 1 и 4, однако данная технология является наиболее высокочеловеческой и ее внедрение в промышленное производство может быть затруднено. Установлено, что наилучшее высвобождение АФС показали мини-таблетки, содержащие комплекс включения с  $\beta$ -ЦД, полученный методом пасты. Применение данного технологического приема позволяет повысить высвобождение кандесартана в среду растворения через 45 мин почти на 10% по сравнению с составом, не содержащим  $\beta$ -ЦД и составом, полученным сухим смешением АФС и  $\beta$ -ЦД. Таким образом, метод пасты выбран как оптимальный метод получения комплекса включения с  $\beta$ -ЦД.

С целью доказательства образования комплекса включения был охарактеризован спектр ИК-Фурье комплекса, полученного методом пасты, в сравнении с АФС,  $\beta$ -ЦД и их механической смесью (рис. 5.4). В ходе проведения корреляционного анализа Фурье-ИК спектров АФС и механической смеси АФС и  $\beta$ -ЦД с помощью ПО было установлено, что спектры данных образцов совпадают более чем на 98%. Полученный результат свидетельствует об отсутствии взаимодействия АФС с  $\beta$ -ЦД при сухом смешении.

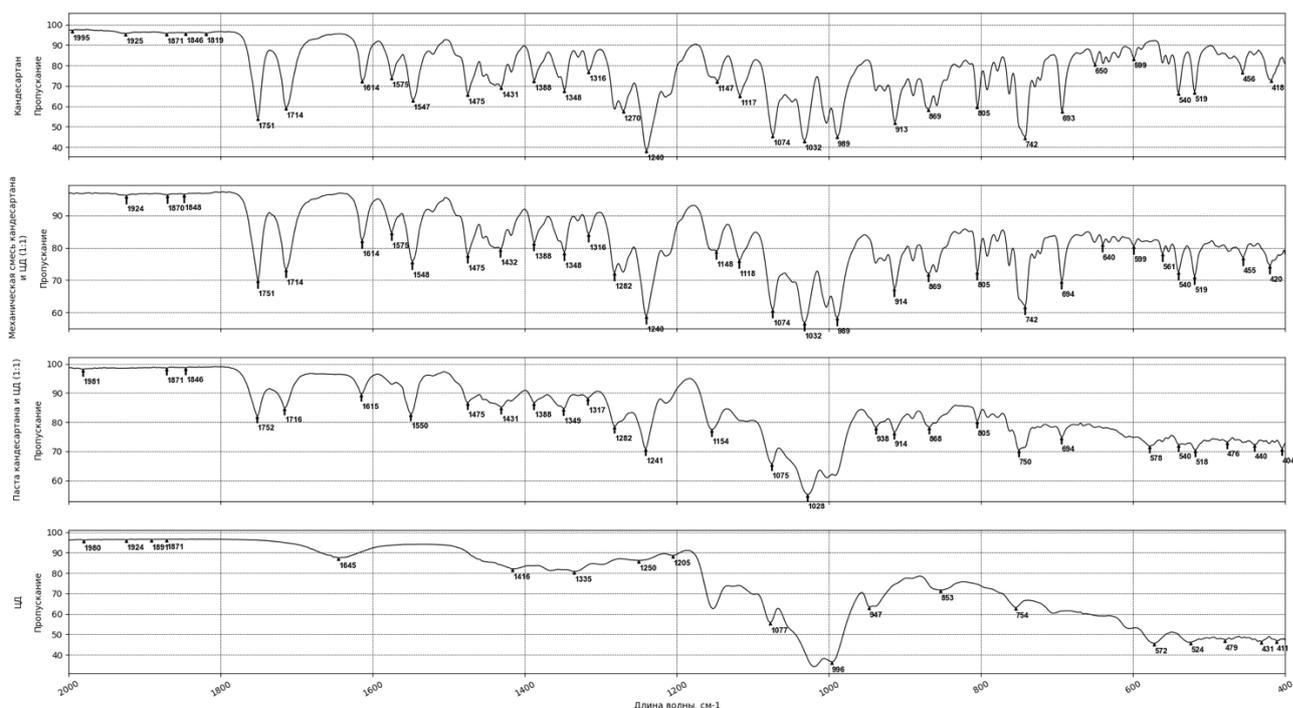


Рисунок 5.4 – Спектры ИК-Фурье кандесартана; механической смеси АФС и ЦД; комплекса, полученного методом пасты; ЦД

На ИК-спектре комплекса кандесартана с  $\beta$ -ЦД, полученного методом пасты, исчезли характерные для кандесартана полосы при  $1575\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания  $\text{C}=\text{N}$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$  и деформационные колебания  $\text{NH}$ ),  $1270\text{ см}^{-1}$  (колебания  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  сложноэфирной группы) и  $1118\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  простой эфирной связи). Кроме того, наблюдается смещение сигнала при  $1032\text{ см}^{-1}$  и значительное уменьшение интенсивности сигнала при  $989\text{ см}^{-1}$  (ароматический  $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ - фрагмент), а также снижение интенсивности в области менее  $700\text{ см}^{-1}$  (деформационные колебания  $\text{C}-\text{H}$ ). Полученные результаты дают возможность предположить, что во взаимодействии с  $\beta$ -ЦД участвуют такие фрагменты молекулы кандесартана циклосетила, как: тетразол, бензодиазол и эфирные связи (рис. 2.2). Таким образом, метод пасты позволяет получить комплекс включения кандесартана с  $\beta$ -ЦД, путем частичного включения молекулы АФС во внутреннюю полость  $\beta$ -ЦД.

Оценивая возможность применения метода прямого прессования для получения мини-таблеток кандесартана 8 мг, важно учесть, что таблеточные смеси не обладают сыпучестью, что требует принудительной подачи таблетлируемого материала из загрузочной воронки в матрицу и может приводить к неравномерному заполнению матрицы при прессовании на высоких скоростях, что в свою очередь может стать причиной несоответствия мини-таблеток требованиям НД по показателям «Однородность массы» и «Однородность дозирования». Кроме того, следует отметить, что все составы мини-таблеток, полученных методом прямого прессования, продемонстрировали недостаточный процент высвобождения АФС (согласно требованиям Американской фармакопеи, в раствор через 45 мин должно перейти не менее 80% кандесартана циклосетила) [88].

Таким образом, учитывая неудовлетворительные технологические свойства таблеточных смесей и недостаточное высвобождение АФС из мини-таблеток, установлено, что использование метода прямого прессования для получения мини-таблеток кандесартана нецелесообразно.

### **5.3.3. Разработка состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг, содержащих комплекс включения с $\beta$ -ЦД, методом влажного гранулирования**

В связи с тем, что получение мини-таблеток кандесартана 8 мг методом прямого прессования затруднено из-за неудовлетворительной сыпучести таблеточной смеси, рисками недостижения однородности дозирования и низким процентом высвобождения АФС, было принято решение об использовании технологии влажного гранулирования.

Влажному гранулированию подвергали комплекс включения с  $\beta$ -ЦД, полученный методом пасты, так как применение данного технологического приема привело к наилучшему значению высвобождения АФС (45,56%) в среду растворения через 45 мин.

В качестве ВВ использовали: лактозы моногидрат марки Pharmatose® 200М в качестве наполнителя; МКЦ 102, как наполнитель и гидрофильный связующий компонент; повидон К30 марки Bovidone® К30, в количестве эквивалентом оригинальному составу, как связующее; дезинтегрант кармеллозу кальция марки Swellcal® и магния стеарат, как опудривающий компонент.

Для сравнения гранулированию подвергался состав, не содержащий β-ЦД (состав № 6).

Составы гранулятов приведены в таблице 5.9.

Таблица 5.9– Составы гранулятов для получения мини-таблеток кандесартана 8 мг

Вещество	Состав № 5		Состав № 6	
	Количество на одну мини-таблетку			
	мг	%	мг	%
<b>Кандесартана цилексетил</b>	8,00	11,43	8,00	11,43
<b>β-ЦД</b>	8,00	11,43	–	–
<b>Лактозы моногидрат 200М</b>	36,00	51,43	40,00	57,15
<b>МКЦ 102</b>	10,80	15,43	14,80	21,14
<b>Повидон К30</b>	3,50	5,00	3,50	5,00
<b>Кармеллоза кальция</b>	3,00	4,28	3,00	4,28
<b>Магния стеарат</b>	0,70	1,00	0,70	1,00
<b>Итого</b>	70,00	100,00	70,00	100,00

### Описание технологии получения гранулята

Гранулят получали в высокоскоростном миксере-грануляторе с высоким усилием сдвига SMG3-6-1.

Отвешенное количество комплекса включения с β-ЦД, полученного методом пасты (состав № 5) или отвешенное и просеянное количество кандесартана цилексетила (состав № 6), смешивали с отвешенными и предварительно просеянными через сито с диаметром отверстий 0,5 мм лактозой моногидратом, МКЦ 102, повидоном К30 и кармеллозой кальция (в количестве ½ от массы дезинтегранта) в миксере-грануляторе в течение 10 мин при скорости основной мешалки 120 об/мин.

Гранулирование полученной смеси проводили при скорости основной мешалки 120 об/мин и скорости чоппера 700 об/мин путем увлажнения водой очищенной в количестве 15-16%

от массы сухой смеси. Такое количество воды позволило получить увлажненную смесь, обладающую свойством сыпучести.

Влажный гранулят протирали через сито с диаметром отверстий 1,0 мм и подвергали высушиванию в сушильном шкафу с принудительной конвекцией OF-12G при температуре 70°C до остаточной влажности ( $1,5 \pm 0,5$ ) %.

Сухой гранулят просеивали через сито с диаметром отверстий 1,0 мм и подвергали опудриванию дезинтегрантом в количестве  $\frac{1}{2}$  от его массы и магния стеаратом в смесителе типа «пьяная бочка» в течение 5 мин при скорости вращения 45 об/мин. Решение применить комбинированный способ введения дезинтегранта (одну часть ввести в состав гранулята, а вторую вынести на стадию опудривания), было принято в связи с важностью улучшения высвобождения АФС в среду растворения в первой временной точке (15 мин) [108].

Полученные грануляты анализировали по показателям насыпная плотность и сыпучесть в соответствии с методиками п. 2.3.2. Результаты представлены в таблице 5.10. Грануляты обладали удовлетворительными технологическими свойствами и могли быть использованы на следующей стадии технологического процесса – таблетировании.

Таблица 5.10 – Результаты контроля качества гранулятов для получения мини-таблеток кандесартана 8 мг

Показатель \ № состава	5	6
Сыпучесть при отсутствии перемешивания, с/100 г	$2,8 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,1$
Насыпная плотность, г/мл	$0,568 \pm 0,042$	$0,420 \pm 0,034$

#### Получение мини-таблеток массой 70,0 мг, содержащих 8 мг кандесартана

Таблетирование проводили на лабораторном однопуансонном таблеточном прессе C&C 600 Series. Усилие прессования для составов № 5 и 6 составляло 0,8-1,5 кН. Полученные мини-таблетки контролировали по показателям: внешний вид, однородность массы, высота, диаметр, прочность на раздавливание, истираемость, распадаемость (табл. 5.11).

Таблица 5.11 – Результаты контроля качества мини-таблеток кандесартана 8 мг, полученных методом влажного гранулирования

№ состава / Показатель	5	6	Критерий
Внешний вид	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета		Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета
Однородность массы, мг	71,5 ± 0,3	70,9 ± 0,6	70,0 ± 7,0 (± 10%)
Диаметр, мм	4,98 ± 0,01	4,98 ± 0,01	5,00 ± 0,05
Высота, мм	3,15 ± 0,02	3,06 ± 0,03	2,70-3,10
Прочность на раздавливание, Н	135,2 ± 4,6	98,1 ± 3,9	Не менее 30 Н
Истираемость, %	0,03	0,04	Менее 3%
Распадаемость, мин	10,05 ± 0,62	9,67 ± 0,81	Не более 15 мин

Полученные мини-таблетки кандесартана 8 мг, не содержащие β-ЦД (состав № 6) по всем показателям соответствовали критериям приемлемости. Мини-таблетки, содержащие комплекс включения с β-ЦД, не соответствовали критерию по показателю «Высота мини-таблетки», которая не укладывалась в диапазон, соответствующий планируемому профилю продукта. Несмотря на то, что время распадаемости мини-таблеток, равное 10 мин, соответствует фармакопейным требованиям, оно превышает распадаемость таблеток кандесартана оригинального препарата «Атаканд®» почти в 2 раза. Замедление распадаемости мини-таблеток может быть связано с очень высокой прочностью полученных мини-таблеток состава № 5 (135 Н), что в свою очередь может привести к недостаточному проценту высвобождения кандесартана в первой временной точке.

#### Получение мини-таблеток массой 60,0 мг, содержащих 8 мг кандесартана

В связи с вышесказанным, было принято решение изменить массу мини-таблеток, содержащих комплекс включения с β-ЦД, с 70,0 мг до 60,0 мг путем уменьшения количества наполнителя лактозы моногидрата 200М. Предполагалось, что уменьшение массы позволит снизить высоту и прочность мини-таблеток и улучшить распадаемость твердой ЛФ. Состав № 7 мини-таблеток приведен в таблице 5.12.

Таблица 5.12 – Состав № 7 гранулята для получения мини-таблеток кандесартана 8 мг (массой 60,0 мг)

Вещество	Количество на одну мини-таблетку	
	мг	%
Кандесартана цилексетил	8,00	13,33
β-ЦД	8,00	13,33
Лактозы моногидрат 200М	28,00	46,67
МКЦ 102	9,40	15,67
Повидон К30	3,00	5,00
Кармеллоза кальция	3,00	5,00
Магния стеарат	0,60	1,00
<b>Итого</b>	<b>60,00</b>	<b>100,00</b>

Получение влажного гранулята, его сушка и опудривание проводились согласно технологии получения гранулята для мини-таблеток массой 70,0 мг. На рисунке 5.5 представлены фотографии гранулята на разных стадиях технологического процесса.



Рисунок 5.5 – Гранулят состава № 7:

а – влажный гранулят; б – сухой и просеянный гранулят; в – опудренный гранулят

В ходе определения технологических свойств гранулята состава № 7 установлено, что гранулят обладал хорошей сыпучестью при отсутствии перемешивания ( $3,1 \pm 0,2$ ) с/100 г и насыпной плотностью ( $0,553 \pm 0,038$ ) г/мл, следовательно, был пригоден для дальнейшего таблетирования.

Таблетирование проводили на лабораторном однопуансонном таблеточном прессе C&C 600 Series. Следует отметить, что усилие прессования для получения мини-таблеток массой 60,0 мг составляло 0,4-0,5 кН, что вдвое меньше усилия прессования, необходимого для

получения мини-таблеток массой 70,0 мг. Возможность таблетирования при низких значениях усилия прессования позволяет снизить вероятность износа пресс-инструмента.

Полученные мини-таблетки контролировали по показателям: внешний вид, однородность массы, высота, диаметр, прочность на раздавливание, истираемость, распадаемость (табл. 5.13).

Таблица 5.13 – Результаты контроля качества мини-таблеток массой 60,0 мг, содержащих 8 мг кандесартана

Показатель \ № состава	7	Критерий
Внешний вид	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета
Однородность массы, мг	$61,2 \pm 0,2$	$60,0 \pm 6,0$ ( $\pm 10\%$ )
Диаметр, мм	$4,98 \pm 0,01$	$5,00 \pm 0,05$
Высота, мм	$2,93 \pm 0,01$	2,70-3,10
Прочность на раздавливание, Н	$76,6 \pm 5,8$	Не менее 30 Н
Истираемость, %	0,03	Менее 3%
Распадаемость, мин	$5,3 \pm 0,3$	Не более 15 мин

Полученные мини-таблетки массой 60,0 мг, содержащие 8 мг кандесартана в виде комплекса включения с  $\beta$ -ЦД (состав № 7), по всем показателям соответствовали критериям приемлемости. Установлено, что уменьшение массы мини-таблеток позволило достичь целевой высоты, снизить прочность на раздавливание при сохранении низкого процента истираемости и уменьшить время распадаемости мини-таблеток.

#### 5.3.4. Оценка влияния образования комплекса включения с $\beta$ -ЦД на профиль высвобождения кандесартана 8 мг из мини-таблеток

Для оценки влияния  $\beta$ -ЦД на профиль высвобождения АФС проводилось изучение кинетики растворения кандесартана из мини-таблеток, полученных методом влажной грануляции (составы № 6 и 7, не содержащий и содержащий  $\beta$ -ЦД, соответственно) по методике, описанной в п. 2.3.5.2.1 и п. 2.3.5.4. Результаты приведены в таблице 5.14 и на рисунке 5.6. Полученные профили высвобождения сравнивались с профилем высвобождения АФС из оригинального препарата кандесартана «Атаканд<sup>®</sup>», таблетки 8 мг.

Таблица 5.14 – Результаты кинетики растворения мини-таблеток кандесартана, полученных методом влажной грануляции, и оригинального препарата «Атаканд®», таблетки 8 мг

№ состава	Время, мин					
	15		30		45	
	Хср, %	RSD, %	Хср, %	RSD, %	Хср, %	RSD, %
6	49,94	1,93	57,97	2,18	66,46	1,85
7	88,42	0,84	93,03	0,16	99,60	1,03
Атаканд	69,03	0,78	85,14	0,27	98,51	0,58

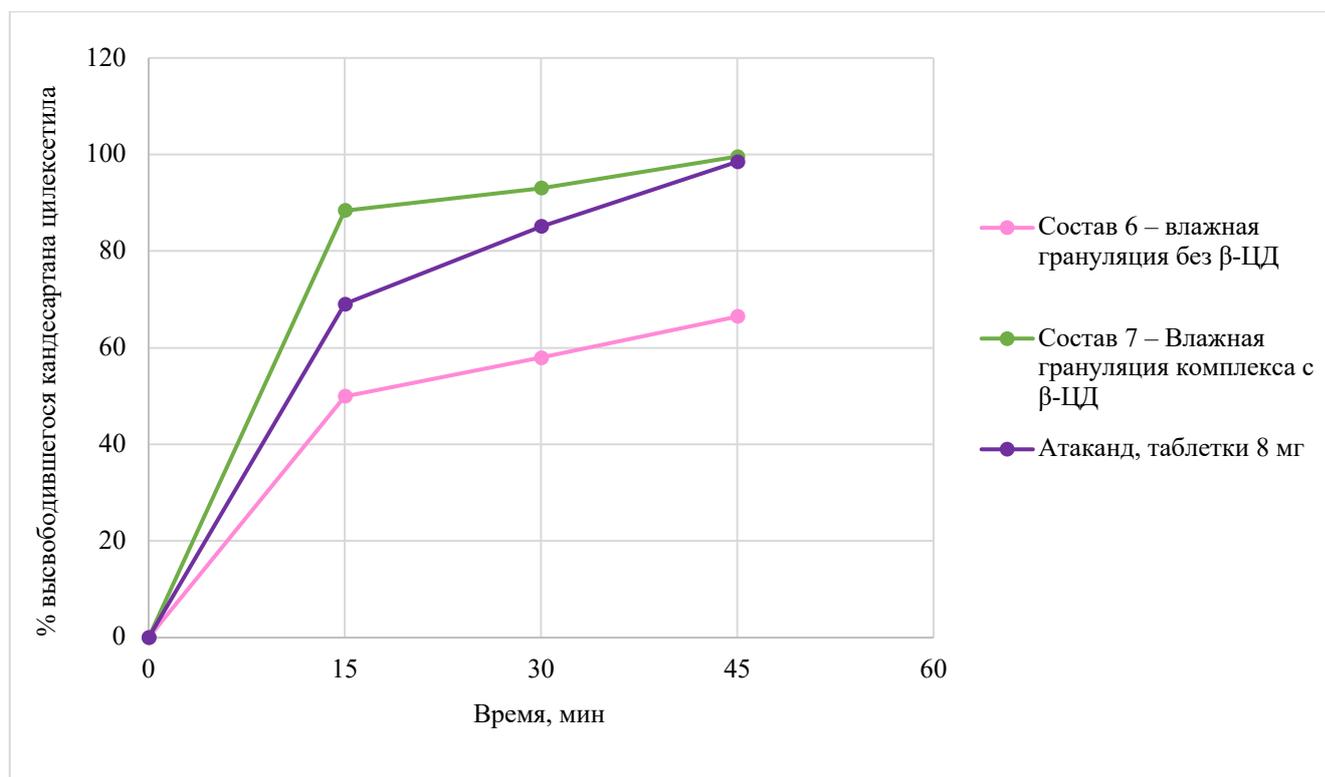


Рисунок 5.6 – Профили высвобождения кандесартана (мини-таблетки, полученные методом влажной грануляции, и «Атаканд®», таблетки 8 мг)

Анализ профилей высвобождения кандесартана (рис. 5.6, табл. 5.14) показал, что создание комплекса включения с β-ЦД и использование технологии влажной грануляции позволяют повысить высвобождение АФС из мини-таблеток почти на 20% в первой временной точке по сравнению с оригинальным препаратом.

Установлено, что влажная грануляция состава № 7, содержащего комплекс включения с β-ЦД, приводит к значительному улучшению высвобождения кандесартана по сравнению с составом № 6, не содержащим β-ЦД, но также полученным технологией влажной грануляции.

Кроме того, в результате сравнения данных, приведенных на рисунках 5.3 и 5.6, доказано, что присутствие воды способствует комплексообразованию с  $\beta$ -ЦД. Так, процент высвобождения кандесартана через 45 мин из мини-таблеток состава № 2, полученных методом прямого прессования, вдвое меньше, чем из мини-таблеток состава № 7, полученных методом влажной грануляции, несмотря на то, что оба состава содержали комплекс включения с  $\beta$ -ЦД, образованный методом пасты. Данное явление можно объяснить тем, что во время влажной грануляции продолжался процесс включения молекул АФС во внутреннюю полость молекулы  $\beta$ -ЦД, благодаря подаче воды очищенной.

Таким образом, создание комплекса включения с  $\beta$ -ЦД с последующим применением технологии влажного гранулирования является рациональным подходом к повышению биодоступности труднорастворимого ЛС кандесартана цилексетила.

#### **5.4. Разработка состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг, содержащих твердую дисперсную систему (ТДС)**

##### **5.4.1. Технология получения ТДС методом экструзии горячего расплава**

Создание ТДС методом ЭГР является одним из перспективных методов повышения биодоступности труднорастворимых АФС [62].

Для оценки возможности использования технологии ЭГР для создания ТДС с целью улучшения биодоступности кандесартана цилексетила, обладающего низкой биофармацевтической растворимостью, были изучены термические свойства кандесартана методом ДСК. Согласно полученным результатам, кандесартан плавится при температуре 172,45°C с последующим разложением. Начало эффекта плавления происходит при температуре 165°C. То есть рекомендуемая температура процесса экструзии не должна превышать 160°C.

На основании термических свойств кандесартана в качестве полимера-носителя был выбран сополимер ПВП и винилацетата в соотношении 60:40 марки VIVAPHARM® PVP/VA 64. Данный полимер при ЭГР позволяет значительно повышать растворимость различных АФС и обладает относительно невысоким рабочим температурным диапазоном экструзии от 120°C до 200°C [106].

Кандесартана цилексетил и PVP/VA 64 (в соотношении 3:7) смешивали в лабораторном барабанном смесителе типа «пьяная бочка» при скорости вращения 45 об/мин в течение 20 мин. Далее проводили ЭГР в двухшнековом лабораторном экструдере с сонаправленным вращением шнеков НААКЕ MiniCTW при температуре 135°C, согласно методике описанной в статье К.А. Гусева и соавторов [106].

ТДС кандесартана (30%) охарактеризовали методами ДСК и ИК-Фурье-спектроскопии.

Согласно результатам ИК-Фурье спектроскопии (рис. 5.7) на спектре твёрдой дисперсии кандесартана в PVP/VA 64 отсутствует подавляющее большинство характерных для кандесартана сигналов, которые наблюдаются на спектре механической смеси аналогичного состава. При этом не появляется новых сигналов, которые бы не соответствовали исходному PVP/VA 64.

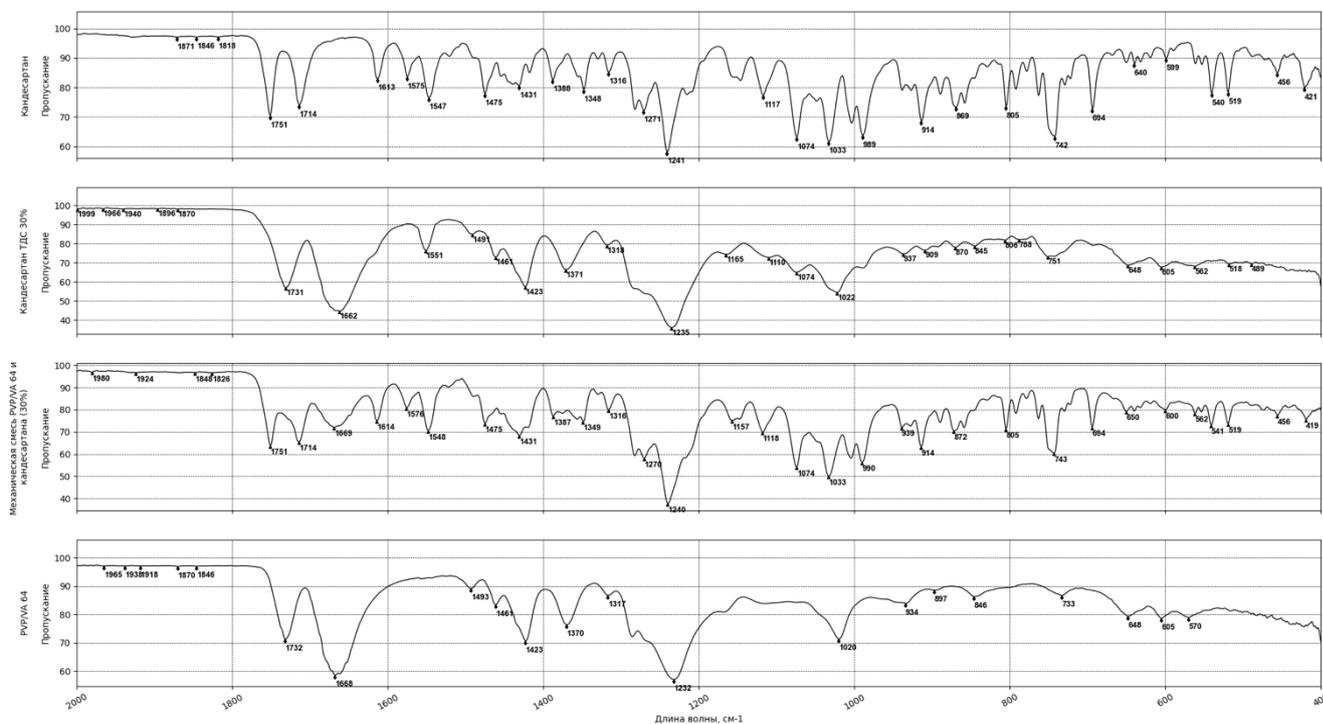


Рисунок 5.7 – Спектры ИК-Фурье кандесартана; механической смеси АФС и PVP/VA 64; ТДС 30%; PVP/VA 64

Согласно результатам ДСК (рис. 5.8) в твёрдой дисперсии кандесартана наблюдается два термических эффекта: при температуре 71,44 °С происходит стеклование твёрдой дисперсии, при последующем нагреве при температуре 141,42 °С происходит плавление ТДС.

На основании анализа полученных результатов можно говорить об образовании устойчивого комплекса между PVP/VA 64 и кандесартана циклосетиллом, что приводит к значительному изменению свойств полимера-носителя и АФС.

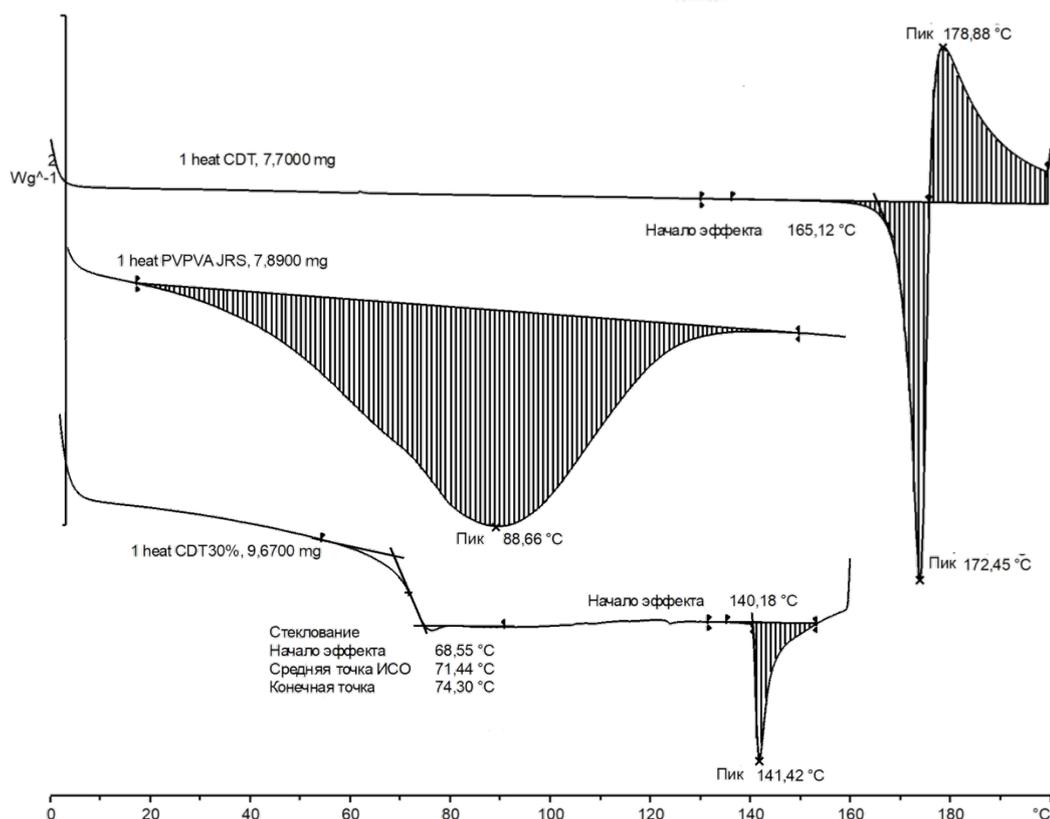


Рисунок 5.8 – Результат ДСК кандесартана, PVP/VA 64 и ТДС

Количественное определение кандесартана циклосетила в ТДС проводили методом ВЭЖХ. Было установлено, что для получения мини-таблеток, соответствующих требованиям НД по показателю «Количественное определение» (не менее 90,0% и не более 110,0% от заявленного количества), содержание кандесартана в 30%-й ТДС, должно быть в пределах 27,0-33,0%. Содержание АФС в полупродукте составило  $(28,87 \pm 0,58)$  %, что соответствует установленным критериям приемлемости. Таким образом, можно сделать вывод о том, что кандесартан образует устойчивый комплекс с PVP/VA 64, который при растворении высвобождает АФС.

Для оценки возможности использования ТДС кандесартана на основе PVP/VA 64 при разработке мини-таблеток, был проведён тест скорости растворения экструдата (до измельчения). Для этого в коническую колбу на 250 мл помещали фрагмент экструдата массой 6 мг и добавляли 200 мл 0,05 М фосфатного буферного раствора pH 6,5, содержащего 0,35% полисорбата 20 (среда растворения препаратов кандесартана). Получали концентрацию кандесартана 0,009 мг/мл, равную концентрации при проведении теста «Растворение». Колбу помещали на орбитальный шейкер PSU-10i (Biosan, Латвия) и визуально контролировали время растворения экструдата при частоте встряхиваний 200 об/мин. Экструдат растворился полностью через 19 мин, что может быть связано с образованием комплекса между полимером и АФС.

Таким образом, можно сделать вывод о возможности использования ТДС кандесартана цилексетила для разработки мини-таблеток с целью улучшения растворимости АФС и, как следствие, повышения ее биодоступности.

#### 5.4.2. Разработка состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг, содержащих ТДС

Для получения мини-таблеток, содержащих ТДС кандесартана, в первую очередь рассматривалась возможность применения метода прямого прессования.

В таблице 5.15 приведен состав таблеточной смеси, разработанный для получения мини-таблеток кандесартана 8 мг, содержащих 30%-ю ТДС (состав № 8). Обоснование выбора ВВ для получения мини-таблеток методом прямого прессования приведено в п. 5.3.2.

Таблица 5.15 – Состав № 8, содержащий ТДС, для получения мини-таблеток кандесартана 8 мг

Вещество		Количество на одну мини-таблетку	
		мг	%
ТДС	Кандесартана цилексетил	8,00	11,43
	PVP/VA 64	18,70	26,71
Лактозы моногидрат		13,20	18,86
МКЦ 200		13,20	18,86
Кальция гидрофосфат безводный		13,20	18,86
Кармеллоза кальция		3,00	4,28
Магния стеарат		0,70	1,00
Итого		70,00	100,00

Полученный экструдат, содержащий 30% кандесартана, измельчали и просеивали через сита с диаметром отверстий 0,5 мм и 0,09 мм. Фракция размером менее 0,09 мм представляла собой пыль (отсев) и в дальнейшей работе не использовалась. Целевой размер фракции (90-500 мкм) был обусловлен необходимостью получить однородную таблеточную смесь при дальнейшем смешении с мелкодисперсными ВВ.

Смешение компонентов таблеточной смеси проводили в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка». ТДС и ВВ, кроме смазывающего компонента, смешивали в течение 20 мин при скорости вращения 45 об/мин. Далее проводили опудривание магния стеаратом в течение 5 мин при той же скорости вращения смесителя.

Для полученной таблеточной смеси была проведена оценка технологических свойств. Установлено, что таблеточная смесь, содержащая ТДС, обладала высокой сыпучестью при

отсутствии перемешивания ( $0,5 \pm 0,1$ ) с/100 г и насыпной плотностью ( $0,541 \pm 0,029$ ) г/мл, в связи с чем могла быть использована для получения мини-таблеток методом прямого прессования.

Мини-таблетки кандесартана 8 мг получали на однопуансонном таблеточном прессе C&C 600 Series. Усилие прессования составляло 7,2-7,5 кН, что свидетельствует о неудовлетворительной прессуемости таблеточной смеси и большой вероятности износа пресс-инструмента. Кроме того, несмотря на высокое усилие прессования, не удалось добиться целевой высоты ЛФ. Параметры полученных мини-таблеток представлены в таблице 5.16. Отметим, что кроме неудовлетворительной высоты мини-таблеток, образцы также не прошли испытание на распадаемость. Данное явление изначально также было связано с избыточным усилием прессования.

Таблица 5.16 – Результаты контроля качества мини-таблеток состава № 8

Показатель \ № состава	8	Критерий
Внешний вид	Круглые двояковыпуклые «мраморные» мини-таблетки белого цвета	Круглые двояковыпуклые «мраморные» мини-таблетки белого цвета
Однородность массы, мг	$71,6 \pm 0,4$	$70,0 \pm 7,0 (\pm 10\%)$
Диаметр, мм	$4,98 \pm 0,01$	$5,00 \pm 0,05$
Высота, мм	$3,13 \pm 0,04$	2,70-3,10
Прочность на раздавливание, Н	$92,5 \pm 11,7$	Не менее 30 Н
Истираемость, %	0,01	Менее 3%
Распадаемость, мин	$20,0 \pm 0,5$	Не более 15 мин

Для возможности снижения усилия прессования и получения мини-таблеток с целевыми параметрами, было принято решение изменить массу мини-таблеток с 70,0 мг до 60,0 мг путем уменьшения количества наполнителя лактозы моногидрата, так как лактоза, в отличие от МКЦ и кальция гидрофосфата безводного, обладает наименьшей прессуемостью. Кроме того, с целью изучения влияния количества дезинтегранта на распадаемость мини-таблеток, содержащих ТДС кандесартана, в составы № 9, 10 и 11 вводили кармеллозу кальция в количестве 5%, 10% и 15% от массы таблеточной смеси, соответственно (табл. 5.17).

Таблица 5.17 – Составы, содержащие ТДС кандесартана, для получения мини-таблеток массой 60,0 мг

Вещество		Состав № 9		Состав № 10		Состав № 11	
		Количество на одну мини-таблетку					
		мг	%	мг	%	мг	%
ТДС	Кандесартана цилексетил	8,00	13,33	8,00	13,33	8,00	13,33
	PVP/VA 64	18,70	31,17	18,70	31,17	18,70	31,17
Лактозы моногидрат		3,30	5,50	–	–	–	–
МКЦ 200		13,20	22,00	13,35	22,25	11,85	19,75
Кальция гидрофосфат безводный		13,20	22,00	13,35	22,25	11,85	19,75
Кармеллоза кальция		3,00	<b>5,00</b>	6,00	<b>10,00</b>	9,00	<b>15,00</b>
Магния стеарат		0,60	1,00	0,60	1,00	0,60	1,00
<b>Итого</b>		<b>60,00</b>	<b>100,00</b>	<b>60,00</b>	<b>100,00</b>	<b>60,00</b>	<b>100,00</b>

В результате оценки технологических свойств таблеточных смесей № 9-11 установлено, что составы обладали высокой сыпучестью ( $(0,4 \pm 0,1)$  с/100 г,  $(0,6 \pm 0,1)$  с/100 г и  $(0,7 \pm 0,1)$  с/100 г, соответственно) и насыпной плотностью ( $(0,614 \pm 0,045)$  г/мл,  $(0,518 \pm 0,036)$  г/мл и  $(0,522 \pm 0,039)$  г/мл, соответственно), в связи с этим были использованы для получения мини-таблеток методом прямого прессования.

При получении мини-таблеток из смесей составов № 9-11, как и предполагалось, удалось снизить усилие прессования до 1,8-2,5 кН (состав № 9) и 2,2-3,0 кН (составы № 10, 11) и добиться при этом целевой высоты мини-таблеток. На рисунке 5.9 представлены полученные мини-таблетки.



Рисунок 5.9 – Мини-таблетки, содержащие ТДС кандесартана (состав № 9)

В ходе анализа влияния количества дезинтегранта на распадаемость мини-таблеток, содержащих ТДС, было выявлено, что при увеличении количества кармеллозы кальция в составах таблеточных смесей, не наблюдалось значимого улучшения распадаемости мини-таблеток (рис 5.10), при этом росли погрешности значений времени распадаемости. Для мини-таблеток составов № 9-11 распадаемость не соответствовала фармакопейному требованию (не более 15 мин).

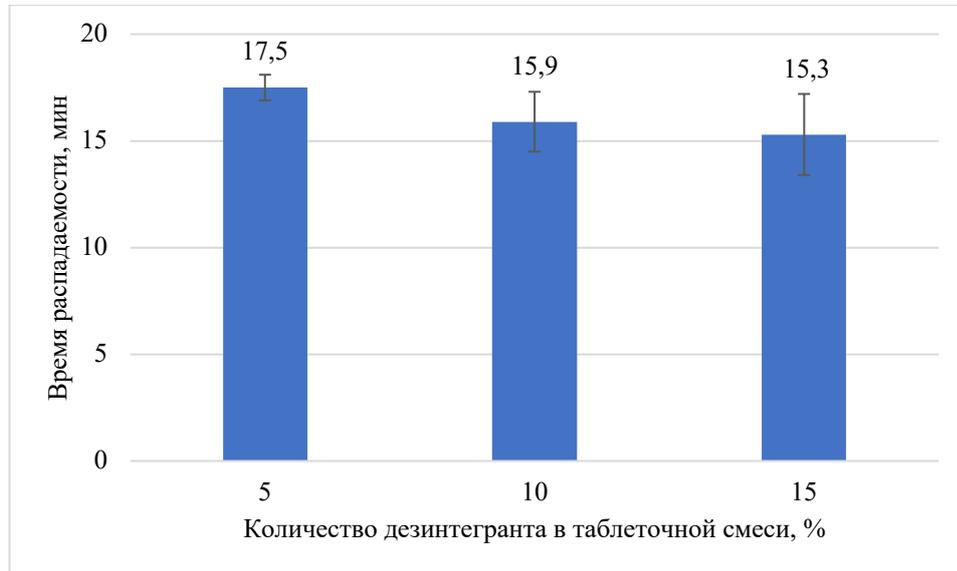


Рисунок 5.10 – Влияние количества дезинтегранта на распадаемость мини-таблеток, содержащих ТДС кандесартана

По-видимому, данное явление может быть связано с тем, что в процессе прессования таблеточной смеси, содержащей ТДС, происходит частичное подплавление полимера PVP/VA 64, приводящее к «склеивающему» эффекту. Что, в свою очередь, препятствует распадаемости мини-таблеток. При этом увеличение количества дезинтегранта в составах не оказывает значимого влияния на уменьшение времени распадаемости. Это подтверждают результаты контроля качества, представленные в таблице 5.18.

Таблица 5.18 – Результаты контроля качества мини-таблеток, содержащих ТДС кандесартана  
(составы № 9-11)

Показатель \ № состава	№ состава			Критерий
	9	10	11	
Внешний вид	Круглые двояковыпуклые «мраморные» мини-таблетки белого цвета			Круглые двояковыпуклые «мраморные» мини-таблетки белого цвета
Однородность массы, мг	61,3 ± 0,2	61,3 ± 0,3	61,2 ± 0,3	60,0 ± 6,0 (± 10%)
Диаметр, мм	4,98 ± 0,01	4,97 ± 0,01	4,98 ± 0,01	5,00 ± 0,05
Высота, мм	2,84 ± 0,04	2,92 ± 0,06	2,93 ± 0,03	2,70-3,10
Прочность на раздавливание, Н	61,2 ± 6,4	56,2 ± 3,6	53,8 ± 1,9	Не менее 30 Н
Истираемость, %	0,01	0,02	0,01	Менее 3%
Распадаемость, мин	17,5 ± 0,5	15,9 ± 0,9	15,3 ± 0,8	Не более 15 мин

#### 5.4.3. Оценка влияния образования ТДС на профиль высвобождения кандесартана 8 мг из мини-таблеток

Для оценки влияния образования ТДС на профиль высвобождения АФС проводилось изучение кинетики растворения кандесартана из мини-таблеток состава № 9 в сравнении с оригинальным препаратом кандесартана «Атаканд<sup>®</sup>», таблетки 8 мг, по методике, описанной в п. 2.3.5.2.1 и п. 2.3.5.4. Результаты представлены в таблице 5.19 и на рисунке 5.11. Для проведения испытания был выбран состав № 9, так как содержание в нем дезинтегранта сопоставимо с составом оригинального препарата (5% и 4,3%, соответственно).

Таблица 5.19 – Результаты кинетики растворения мини-таблеток, содержащих ТДС кандесартана, и оригинального препарата «Атаканд<sup>®</sup>», таблетки 8 мг

Таблетки	Время, мин					
	15		30		45	
	Хср, %	RSD, %	Хср, %	RSD, %	Хср, %	RSD, %
Состав № 9	26,78	1,79	59,83	1,62	81,81	2,54
Атаканд	69,03	0,78	85,14	0,27	98,51	0,58

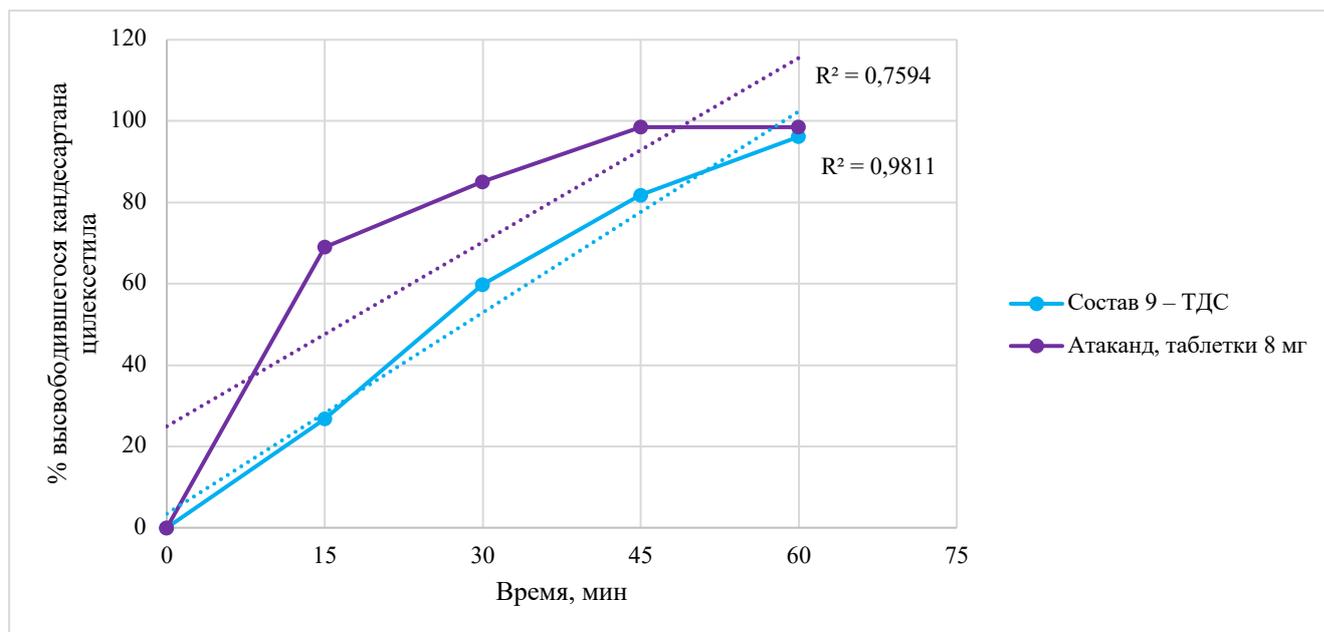


Рисунок 5.11 – Профили высвобождения кандесартана (мини-таблетки, содержащие ТДС, и «Атаканд<sup>®</sup>», таблетки 8 мг)

Мини-таблетки, содержащие ТДС кандесартана, прошли испытание «Растворение». Согласно требованиям Американской фармакопеи, в раствор через 45 мин должно перейти не менее 80% кандесартана цилексетила.

Однако в профилях высвобождения кандесартана из мини-таблеток, содержащих ТДС, и из оригинального препарата наблюдаются существенные различия (рис. 5.11). Для мини-таблеток, содержащих ТДС кандесартана, можно наблюдать линейную зависимость степени растворения АФС от времени (в диапазоне от 0 до 60 мин). Величина достоверности аппроксимации линии тренда составила 0,9811, что свидетельствует о соответствии профиля высвобождения кандесартана кинетике нулевого порядка. Напротив, кинетика растворения АФС из оригинального препарата, не может быть описана линейной зависимостью.

Следует отметить, что для мини-таблеток, содержащих ТДС, наблюдается «отставание» высвобождения кандесартана в среду растворения примерно на 15 мин в сравнении с оригинальным препаратом. Данное явление может быть связано с разницей во времени распадаемости мини-таблеток, содержащих ТДС ( $17,5 \pm 0,5$ ) мин, в сравнении с таблетками оригинального препарата ( $6,2 \pm 0,7$ ) мин, которая составляет свыше 11 мин. Установлено, что полного высвобождения АФС в среду растворения из мини-таблеток, содержащих ТДС, удается достичь через 60 мин, в то время как из оригинального препарата кандесартан полностью высвобождается уже через 45 мин.

По-видимому, «склеивающий» эффект, приводящий к замедлению распадаемости мини-таблеток, содержащих ТДС, также способствует низкому проценту растворения АФС в первой временной точке и дальнейшему замедлению высвобождения кандесартана.

Установлено, что использование ТДС кандесартана на основе PVP/VA 64 в технологии мини-таблеток для улучшения биодоступности труднорастворимой АФС затруднено из-за высокой массовой доли ТДС в составе таблеточной смеси, приводящей к «склеивающему» эффекту в процессе прессования.

### 5.5. Выбор оптимального состава и технологии, контроль качества мини-таблеток кандесартана 8 мг

В ходе разработки состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг было важно повысить биодоступность труднорастворимой АФС. Для выбора оптимального технологического подхода к повышению биодоступности кандесартана было проведено сравнение профилей высвобождения АФС из мини-таблеток, содержащих  $\beta$ -ЦД (состав № 7) и ТДС (состав № 9), с оригинальным препаратом кандесартана «Атаканд<sup>®</sup>», таблетки 8 мг (рис. 5.12).

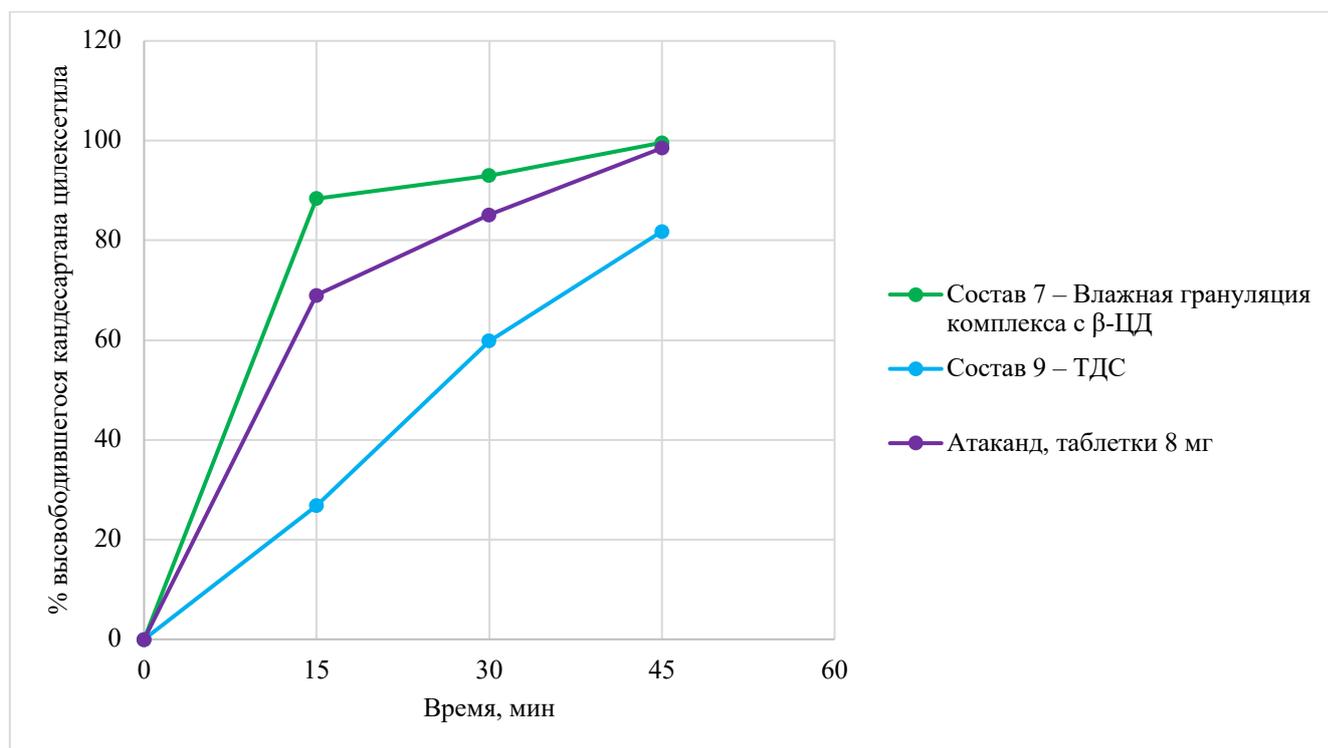


Рисунок 5.12 – Профили высвобождения кандесартана (мини-таблетки, содержащие  $\beta$ -ЦД и ТДС, и «Атаканд<sup>®</sup>», таблетки 8 мг)

В ходе анализа профилей высвобождения, представленных на рисунке 5.12, подтверждены выводы, сделанные в п. 5.3.4 и 5.4.3:

– создание комплекса включения с  $\beta$ -ЦД методом пасты с последующим применением технологии влажного гранулирования для получения мини-таблеток позволяет улучшить высвобождение кандесартана по сравнению с оригинальным препаратом;

– 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.

На рисунке 5.13 приведена схема изучения технологических подходов к повышению биодоступности кандесартана при разработке мини-таблеток на его основе.

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

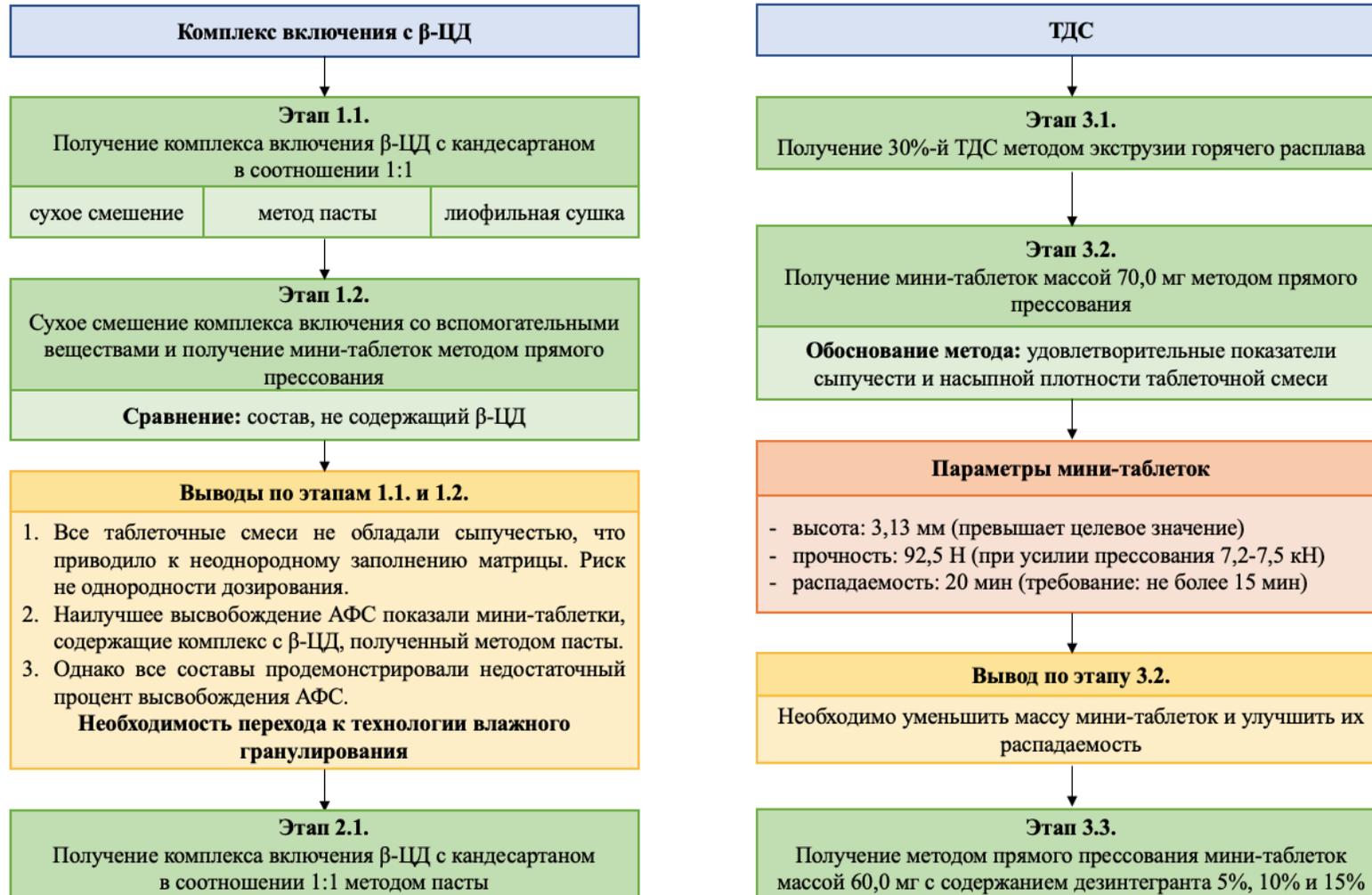


Рисунок 5.13 – Схема разработки состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг с целью улучшения биодоступности

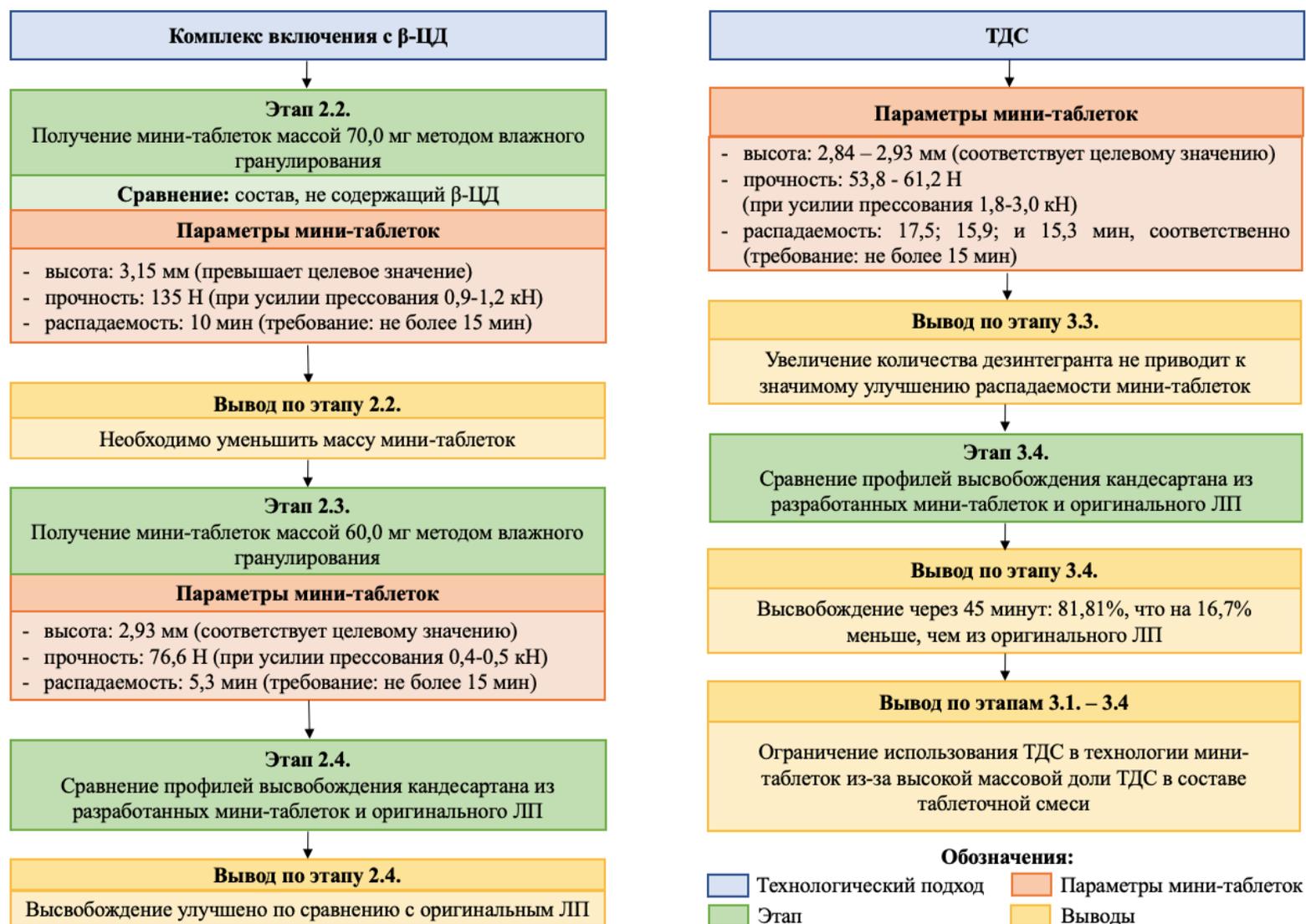


Рисунок 5.13 – Схема разработки состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг с целью улучшения биодоступности (продолжение)

Мини-таблетки кандесартана 8 мг (состав № 7) оценивали по показателям: внешний вид, однородность массы, истираемость, прочность на раздавливание, распадаемость, количественное определение, растворение (табл. 5.20). По всем показателям качества мини-таблетки соответствовали фармакопейным требованиям.

Таблица 5.20 – Результаты контроля качества мини-таблеток кандесартана 8 мг (состав № 7)

Показатель	Результат	Критерий
Внешний вид	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета
Однородность массы, мг	$61,2 \pm 0,2$	$60,0 \pm 6,0 (\pm 10\%)$
Прочность на раздавливание, Н	$76,6 \pm 5,8$	Не менее 30 Н
Истираемость, %	0,03	Менее 3%
Распадаемость, мин	$5,3 \pm 0,3$	Не более 15 мин
Количественное определение, мг	$7,90 \pm 0,06$	$8,0 \pm 0,8$
Растворение, %	$99,60 \pm 0,65$	Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80%

Таким образом, в качестве оптимального состава мини-таблеток кандесартана 8 мг выбран состав № 7. В качестве оптимальной технологии получения мини-таблеток – образование комплекса включения с  $\beta$ -ЦД методом пасты с последующим применением технологии влажного гранулирования.

### 5.6. Разработка состава и технологии, контроль качества мини-таблеток кандесартана 16 мг

На основании результатов разработки состава и технологии мини-таблеток кандесартана 8 мг для получения мини-таблеток с дозировкой вдвое больше был предложен состав гранулята, представленный в таблице 5.21. Получение влажного гранулята, его сушка и опудривание проводились согласно технологии получения гранулята для мини-таблеток с дозировкой 8 мг (п. 5.3.3).

Таблица 5.21 – Состав гранулята для получения мини-таблеток кандесартана 16 мг

Вещество	Количество на одну мини-таблетку	
	мг	%
Кандесартана цилексетил	16,00	26,67
$\beta$ -ЦД	16,00	26,67
Лактозы моногидрат 200М	16,00	26,67
МКЦ 102	5,40	9,00
Повидон К30	3,00	5,00
Кармеллоза кальция	3,00	5,00
Магния стеарат	0,60	1,00
<b>Итого</b>	<b>60,00</b>	<b>100,01</b>

Для получения мини-таблеток целевой высоты (от 2,70 до 3,10 мм) было принято решение сохранить массу мини-таблетки 60,0 мг. Однако важно было учесть, что массовая доля комплекса включения кандесартана с  $\beta$ -ЦД в соотношении 1:1, полученного методом пасты, в мини-таблетке составляла более 50%, а доля наполнителей, способных улучшить технологические свойства, напротив, уменьшилась. В связи с этим важной задачей исследования стала оценка технологических свойств гранулята, содержащего меньшее количество наполнителей. Результаты изучения сыпучести и насыпной плотности (табл. 5.22) показали, что гранулят обладал удовлетворительными технологическими свойствами и мог быть использован для дальнейшего таблетирования.

Таблица 5.22 – Технологические свойства гранулята для получения мини-таблеток кандесартана 16 мг

Показатель	Результат
Сыпучесть при отсутствии перемешивания, с/100 г	4,2 $\pm$ 0,2
Насыпная плотность, г/мл	0,483 $\pm$ 0,025

Мини-таблетки кандесартана 16 мг получали на однопуансонном таблеточном прессе C&C 600 Series при усилии прессования 0,3-0,5 кН. Следует отметить, что несмотря на двукратное увеличение массовой доли комплекса включения кандесартана с  $\beta$ -ЦД в таблеточной смеси, по сравнению с гранулятом состава № 7, удалось сохранить низкие значения усилия прессования (0,3-0,5 кН), что благоприятно сказывается на работе пресс-инструмента.

Мини-таблетки кандесартана 16 мг контролировали по показателям: внешний вид, однородность массы, высота, диаметр, истираемость, прочность на раздавливание, распадаемость, количественное определение, растворение (табл. 5.23). По всем критериям

мини-таблетки соответствовали фармакопейным требованиям и планируемому профилю продукта (п. 5.2).

Таблица 5.23 – Результаты контроля качества мини-таблеток кандесартана 16 мг

Показатель	Результат	Критерий
Внешний вид	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета
Однородность массы, мг	60,7 ± 0,3	60,0 ± 6,0 (± 10%)
Диаметр, мм	4,97 ± 0,01	5,00 ± 0,05
Высота, мм	3,01 ± 0,03	2,70-3,10
Прочность на раздавливание, Н	76,7 ± 4,5	Не менее 30 Н
Истираемость, %	0,03	Менее 3%
Распадаемость, мин	6,0 ± 0,4	Не более 15 мин
Количественное определение, мг	15,68 ± 0,07	16,0 ± 1,6
Растворение, %	94,20 ± 0,71	Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80%

Далее проводилось изучение кинетики растворения кандесартана из мини-таблеток с дозировкой 16 мг по методике, описанной в п. 2.3.5.2.1 и п. 2.3.5.4. Полученный профиль высвобождения сравнивался с профилем высвобождения АФС из оригинального препарата кандесартана «Атаканд®», таблетки 16 мг. Результаты представлены в таблице 5.24 и на рисунке 5.14.

Таблица 5.24 – Результаты кинетики растворения мини-таблеток кандесартана 16 мг и оригинального препарата «Атаканд®», таблетки 16 мг

Таблетки	Время, мин					
	15		30		45	
	Хср, %	RSD, %	Хср, %	RSD, %	Хср, %	RSD, %
Мини-таблетки	86,57	0,81	90,61	0,43	94,20	1,18
Атаканд	66,97	5,23	81,22	2,96	93,20	4,06

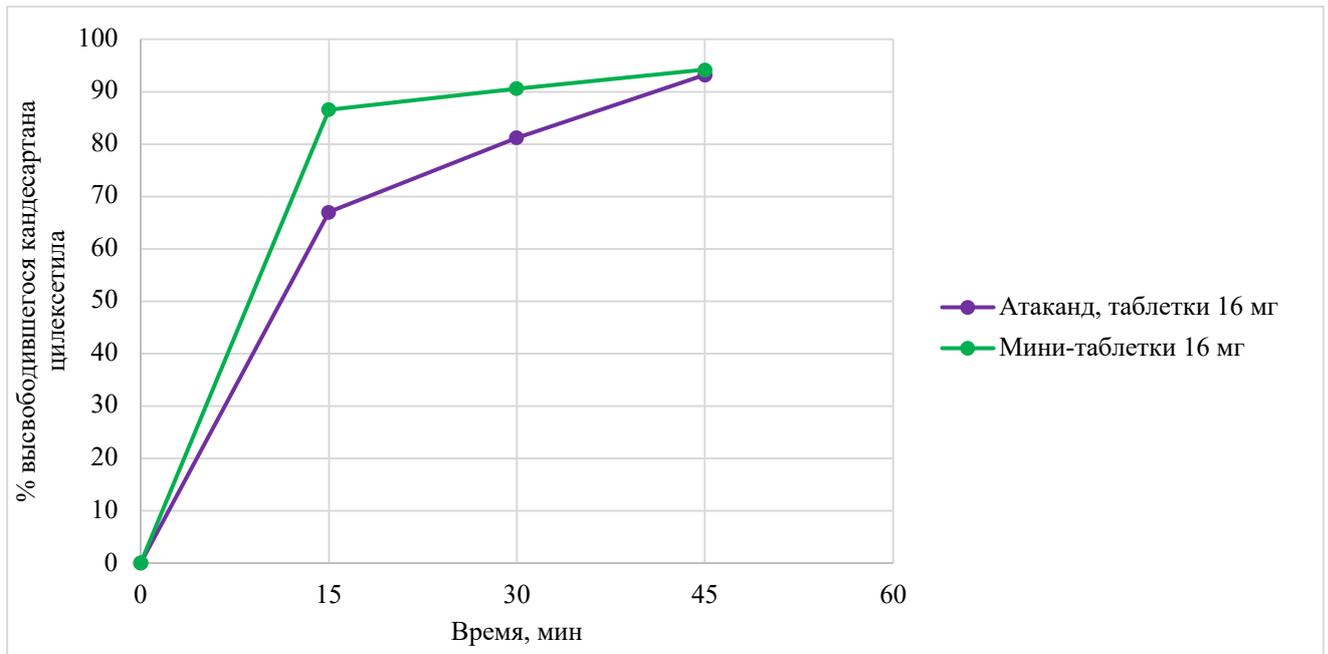


Рисунок 5.14 – Профили высвобождения кандесартана (мини-таблетки 16 мг и «Атаканд<sup>®</sup>», таблетки 16 мг)

В результате анализа профилей растворения препаратов кандесартана (рис. 5.14, табл. 5.24) установлено, что количество АФС, высвободившейся из разработанных мини-таблеток больше, чем из оригинального препарата, почти на 20% в первой временной точке (15 мин) и почти на 10% – во второй (30 мин).

Таким образом, создание комплекса включения с  $\beta$ -ЦД с последующим применением технологии влажного гранулирования повышает биодоступность труднорастворимой АФС кандесартана циклосетила и является рациональной технологией получения мини-таблеток кандесартана с дозировкой не только 8 мг, но и 16 мг.

**ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 5**

1. Изучены физико-химические и технологические свойства АФС кандесартана цилексетила. Установлено, что АФС является мелкодисперсным порошком с частицами колоннообразной формы. Ключевые для дальнейшего таблетирования технологические свойства (сыпучесть и прессуемость) кандесартана оцениваются как неудовлетворительные.
2. Получены комплексы включения кандесартана с  $\beta$ -ЦД в соотношении 1:1 тремя методами: сухое смешение, метод пасты, лиофильная сушка. Установлено, что наилучшее высвобождение АФС показали мини-таблетки, содержащие комплекс включения с  $\beta$ -ЦД, полученный методом пасты. Учитывая неудовлетворительные технологические свойства таблеточных смесей и недостаточный процент высвобождения кандесартана из мини-таблеток, установлено, что метод прямого прессования не является рациональным.
3. Разработан состав и технология мини-таблеток кандесартана 8 мг. Установлено, что создание комплекса включения с  $\beta$ -ЦД в соотношении 1:1 методом пасты с последующим применением технологии влажного гранулирования для получения мини-таблеток позволяет улучшить высвобождение кандесартана по сравнению с оригинальным препаратом. По всем показателям качества мини-таблетки, содержащие комплекс включения с  $\beta$ -ЦД в соотношении 1:1, соответствовали фармакопейным требованиям.
4. Методом ЭГР получена ТДС кандесартана на основе PVP/VA 64, содержащая 30% АФС. Учитывая высокую сыпучесть и насыпную плотность таблеточной смеси, содержащей ТДС, технологией получения мини-таблеток было выбрано прямое прессование.
5. 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 оригинальным препаратом. Установлено, что увеличение количества дезинтегранта не оказывает значимого влияния на распадаемость мини-таблеток, содержащих ТДС.
6. Сравнительный анализ технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимой АФС показал, что образование комплекса включения с  $\beta$ -ЦД является рациональным подходом, в то время как ТДС не позволяет улучшить высвобождение кандесартана цилексетила из мини-таблеток.
7. Разработан состав и технология, проведена оценка качества мини-таблеток кандесартана 16 мг. Установлено, что создание комплекса включения с  $\beta$ -ЦД с последующим применением технологии влажного гранулирования повышает биодоступность АФС и является рациональной технологией получения мини-таблеток кандесартана с дозировкой не только 8 мг, но и 16 мг.

## ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МИНИ-ТАБЛЕТОК ИНДАПАМИДА

### 6.1. Изучение физико-химических и технологических свойств АФС индапамида

Субстанция индапамида представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок.

Методом оптической микроскопии (п. 2.3.1) при 10-кратном увеличении определяли форму частиц АФС. Фотография порошка субстанции изображена на рисунке 6.1. Анализ результатов показал, что субстанция представлена равносторонними частицами кубической формы, склонными к образованию агрегатов.

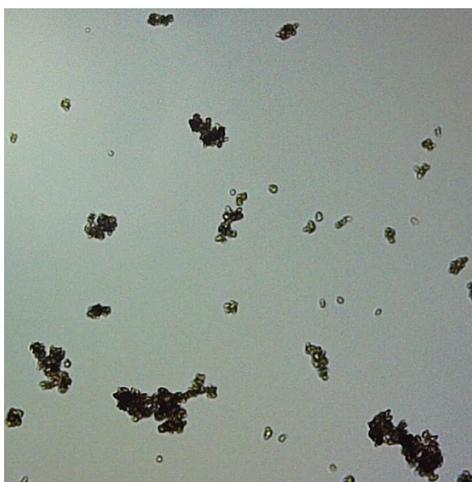


Рисунок 6.1 – Оптическая микроскопия АФС индапамида (увеличение x10)

В результате определения растворимости индапамида по методике, приведенной в п. 2.3.1, установлено, что субстанция растворима в этиловом спирте 96 % и ацетонитриле, мало растворима в 0,1 М и 0,01 М растворах хлористоводородной кислоты и практически нерастворима в воде.

Потеря в массе при высушивании субстанции индапамида, определяемая по методике, описанной в п. 2.3.1, составила  $(1,79 \pm 0,1)$  %, что соответствует требованию ФС.2.1.0017 «Индапамид» ГФ РФ XV изд. – не более 3,0%, однако свидетельствует о наличии гигроскопической влаги в АФС.

Изучение технологических свойств субстанции, которое проводилось согласно методикам п. 2.3.1, показало неудовлетворительные значения сыпучести, насыпной плотности и прессуемости. Кроме того, сыпучесть и степень сжимаемости АФС, оцениваемые по числу Хауснера и индексу Карра (табл. 2.1) также характеризуются как неудовлетворительные (табл. 6.1). Однако следует отметить, что разница значений насыпной плотности до и после уплотнения у субстанции индапамида меньше, чем у субстанций амлодипина безилата (п. 4.1) и кандесартана цилексетила (п. 5.1), что свидетельствует о меньшем взаимодействии между

частицами порошка индапамида, а значит, технологические свойства субстанции индапамида немного лучше свойств амлодипина и кандесартана. Данное явление, по-видимому, можно объяснить равносторонней кубической формой частиц АФС индапамида.

Таблица 6.1 – Технологические свойства АФС индапамида

Показатель	Результат
Сыпучесть при отсутствии перемешивания, с/100 г	–
Насыпная плотность до уплотнения ( $\rho_{\text{bulk}}$ ), г/мл	0,24 ± 0,01
Насыпная плотность после уплотнения ( $\rho_{\text{tapped}}$ ), г/мл	0,39 ± 0,01
Число Хауснера (ИН)	1,63
Индекс Карра (СИ), %	38,46
Прессуемость, Н	18,0 ± 0,3

## 6.2. Планируемый профиль продукта

В качестве препарата сравнения для разрабатываемых мини-таблеток индапамида был выбран оригинальный препарат индапамида «Арифон<sup>®</sup> ретард», таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг.

В результате анализа составов зарегистрированных препаратов индапамида, а также публикаций по разработке таблеток на его основе было установлено, что таблетки данной АФС получают преимущественно методом влажного гранулирования [130-133]. Выбор данной технологии обосновывается разработчиками сложностями в обеспечении однородности дозирования 1,5 мг индапамида, доля которого составляет менее 1% от массы таблетки. Например, для оригинального препарата «Арифон<sup>®</sup> ретард» масса ядра таблетки равна 200,0 мг, а значит доля индапамида в таблеточной смеси составляет всего 0,75%.

Целевая масса разрабатываемых мини-таблеток равна 60,0 мг, а значит на индапамид приходится 2,5% от массы таблеточной смеси, что в 4 раза больше, чем доля индапамида в составе оригинального препарата.

Учитывая все вышеизложенное, для получения мини-таблеток индапамида с пролонгированным высвобождением была выбрана технология прямого прессования, как наиболее экономически выгодный и рациональный способ получения таблеток. Однако учитывая низкую дозировку действующего вещества (1,5 мг), важной задачей исследования стало обеспечение однородности распределения АФС в таблеточной смеси и готовых мини-таблетках.

Для установления требований к высвобождению АФС из разрабатываемых мини-таблеток по методике, описанной в п. 2.3.5.3.1, был изучен профиль высвобождения индапамида из

оригинального препарата «Арифон<sup>®</sup> ретард», таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг (рис. 6.2).

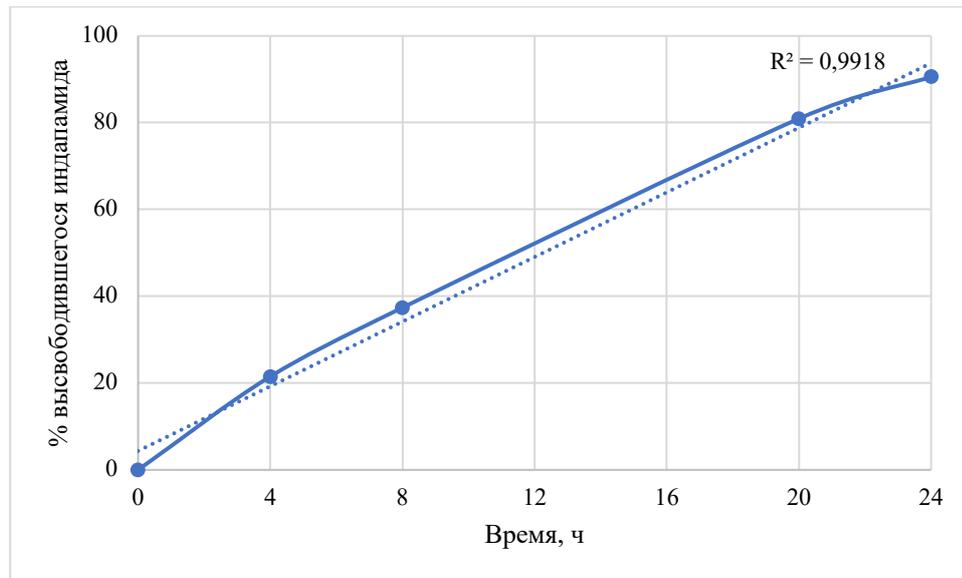


Рисунок 6.2 – Профиль высвобождения индапамида из таблеток оригинального препарата «Арифон<sup>®</sup> ретард»

В результате изучения кинетики растворения индапамида из оригинального препарата доказано, что высвобождение АФС в среду растворения происходит в течение 24 часов. Установлена линейная зависимость степени растворения индапамида от времени. Величина достоверности аппроксимации линии тренда составила 0,9918, что свидетельствует о соответствии профиля высвобождения индапамида кинетике нулевого порядка. Отметим, что модель нулевого порядка является оптимальной для описания высвобождения АФС из ЛФ пролонгированного действия.

На основании результатов изучения кинетики растворения индапамида из оригинального препарата были установлены требования к высвобождению АФС из разрабатываемых мини-таблеток: в раствор должно перейти индапамида от 17% до 25% через 4 ч, от 30% до 50% через 8 ч, более 75% через 20 ч.

Учитывая необходимость создания ЛФ с пролонгированным высвобождением, изученные физико-химические и технологические свойства АФС, а также необходимость инкапсулирования мини-таблеток был составлен планируемый профиль продукта (табл. 6.2).

Таблица 6.2 – Планируемый профиль продукта (параметры мини-таблеток)

Параметр	Значение	Комментарий
Метод получения	Прямое прессование	Наиболее рациональный и экономически выгодный метод. Контроль однородности дозирования
Форма	Двояковыпуклая	Необходимость покрытия мини-таблеток пленочной оболочкой
Диаметр, мм	5,00	Обеспечение возможности инкапсулирования
Высота, мм	2,70-3,10	
Масса, мг	60,0	
Дозировка индапамида, мг	1,5	Дозировка индапамида в ЛФ с пролонгированным высвобождением
Скорость высвобождения индапамида	Пролонгированное высвобождение: в раствор должно перейти индапамида от 17% до 25% через 4 ч, от 30% до 50% через 8 ч, более 75% через 20 ч	Использование матрицеобразующего полимера
Фармакопейная растворимость индапамида	Практически нерастворим в воде	Различие между фармакопейной и биофармацевтической растворимостью
Класс по БКС (биофармацевтическая растворимость индапамида)	I (высокая растворимость, высокая проницаемость)	

### 6.3. Разработка состава и технологии мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением

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 (Bioground GmbH, Германия). Данный матрицеобразователь представляет собой смесь ГПМЦ и Na-КМЦ.

Анализ современной литературы и патентный поиск показали, что в качестве матрицеобразующего полимера для получения таблеток индапамида преимущественно используют ГПМЦ [130, 132, 134]. Известны матричные таблетки индапамида, высвобождение из которых контролируется благодаря применению производного повидона, также запатентован состав, содержащий повидон, коповидон и ГПМЦ [131].

Однако до настоящего момента не исследована возможность использования в качестве матрицеобразователя двух производных целлюлозы, контролирующих высвобождение индапамида. Кроме того, представляет интерес создание матричной мини-таблетки, так как предполагается, что небольшой диаметр ЛФ будет создавать меньшую площадь поверхности слоя гидрогеля, что в свою очередь значительно повлияет на выбор вязкости и концентрации матрицеобразователя с целью получения необходимого профиля высвобождения индапамида.

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 [104].

Производные целлюлозы образуют гидрофильную матрицу. При взаимодействии с биологической жидкостью они гидратируются, что приводит к формированию гидрогеля, замедляющего проникновение воды и выступающего в качестве барьера для высвобождения АФС из ЛФ [66, 69].

Известно, что высвобождение АФС из матричных таблеток на основе производных целлюлозы протекает по типу диффузии или эрозии, что определяется растворимостью субстанции и вязкостью матрицеобразующего полимера. Легкорастворимые АФС высвобождаются путем диффузии, а умеренно- и малорастворимые – путем эрозии (вымывания частиц порошка субстанции). Кроме того, для полимеров высокой вязкости характерно образование устойчивого слоя гидрогеля, поэтому АФС переходит в среду растворения только за счет диффузии; напротив, полимеры низкой вязкости образуют эродируемую матрицу, и субстанция переходит в раствор не только благодаря диффузии, но и за счет эрозии гидрогеля [66-70]. Учитывая различие между фармакопейной и биофармацевтической растворимостью индапамида (табл. 6.2), можно предположить, что механизм высвобождения данной АФС из матричных мини-таблеток на основе ГПМЦ и Na-КМЦ различных вязкостей будет комбинированным (по типу диффузии и эрозии).

При разработке составов для таблетирования особое внимание уделялось вязкости и концентрации матрицеобразователя. Использовались смеси CompactCel<sup>®</sup> SR под марками 02 (высокой вязкости), 03 (средней вязкости), 04 (низкой вязкости). Матрицеобразующий полимер добавляли в количестве 10%, 20% и 30%, в соответствии с рекомендациями компании-

производителя Biogrand GmbH [104]. В качестве наполнителя использовали лактозы моногидрат для прямого прессования марки Tablettose® 80. Роль скользящего компонента выполнял кремния диоксид коллоидный (аэросил) марки AEROPERL® 300 Pharma, смазывающего (опудривающего) вещества – магния стеарат, в количествах, обусловленных рекомендациями производителей ВВ и ограничениями ГФ РФ XV изд. по содержанию магния стеарата и кремния диоксида коллоидного [65].

В таблице 6.3 представлены составы смесей для получения мини-таблеток индапамида с пролонгированным высвобождением.

Таблица 6.3 – Составы таблеточных смесей индапамида, в % от массы мини-таблетки

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

Смешение компонентов таблеточной смеси проводили в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка». АФС и ВВ были просеяны через сито с диаметром отверстий 0,5 мм. Предварительно индапамид подвергали тритурации с частью наполнителя лактозы моногидрата в течение 10 мин при скорости вращения 45 об/мин, полученную смесь просеивали через сито с диаметром отверстий 0,5 мм. Затем в смеситель загружали тритурационную смесь индапамида, остаток лактозы, CompactCel® SR и аэросил (20 мин, 45 об/мин). После этого проводили опудривание магния стеаратом в течение 2 мин при той же скорости вращения.

Для полученных таблеточных смесей проводили оценку технологических свойств (табл. 6.4). Анализ результатов показал, что все смеси обладают удовлетворительной сыпучестью и насыпной плотностью и могут быть использованы в технологии прямого прессования. Кроме того, установлена зависимость технологических свойств смесей от концентрации

матрицеобразующего полимера: чем выше концентрация CompactCel® SR, тем больше время, приходящееся на высыпание образца из воронки, и тем меньше значение насыпной плотности. Следовательно, при повышении концентрации матрицеобразующего полимера в таблеточной смеси наблюдается небольшое ухудшение ее технологических свойств. Данное явление может быть связано как со свойствами самого матрицеобразователя, так и с тем, что при увеличении его доли в таблеточной смеси уменьшается доля наполнителя лактозы, способной придавать хорошие технологические свойства смеси для прямого прессования.

Таблица 6.4 – Технологические свойства таблеточных смесей индапамида

№ состава	Показатель	Сыпучесть при отсутствии перемешивания, с/100 г	Насыпная плотность, г/мл
1	(CompactCel® SR 02 – 10%)	8,7 ± 0,2	0,554 ± 0,025
2	(CompactCel® SR 02 – 20%)	10,5 ± 0,3	0,524 ± 0,019
3	(CompactCel® SR 02 – 30%)	11,1 ± 0,5	0,510 ± 0,017
4	(CompactCel® SR 03 – 10%)	8,5 ± 0,1	0,570 ± 0,035
5	(CompactCel® SR 03 – 20%)	9,8 ± 0,3	0,536 ± 0,020
6	(CompactCel® SR 03 – 30%)	10,8 ± 0,4	0,520 ± 0,016
7	(CompactCel® SR 04 – 10%)	8,7 ± 0,1	0,574 ± 0,031
8	(CompactCel® SR 04 – 20%)	10,2 ± 0,2	0,552 ± 0,018
9	(CompactCel® SR 04 – 30%)	11,3 ± 0,4	0,530 ± 0,020

Мини-таблетки получали на лабораторном однопуансонном таблеточном прессе C&C 600 Series. Усилие прессования подбиралось индивидуально для каждой смеси в диапазоне 0,8-2,4 кН с целью получения мини-таблеток с прочностью (63,0 ± 10,0) Н. Полученные ЛФ контролировали по показателям: однородность массы, прочность на раздавливание, диаметр, высота (табл. 6.5). По данным параметрам мини-таблетки индапамида всех составов соответствовали целевым характеристикам.

Таблица 6.5 – Параметры мини-таблеток индапамида

№ состава	Показатель	Однородность массы, мг	Диаметр, мм	Высота, мм	Прочность на раздавливание, Н
1	(CompactCel® SR 02 – 10%)	61,1 ± 0,5	4,99 ± 0,01	2,77 ± 0,03	69,3 ± 3,9
2	(CompactCel® SR 02 – 20%)	61,3 ± 0,4	4,99 ± 0,00	2,84 ± 0,02	58,2 ± 2,3
3	(CompactCel® SR 02 – 30%)	61,1 ± 0,5	4,99 ± 0,00	2,90 ± 0,02	63,0 ± 4,2
4	(CompactCel® SR 03 – 10%)	61,0 ± 0,3	4,99 ± 0,00	2,75 ± 0,02	68,8 ± 3,0
5	(CompactCel® SR 03 – 20%)	61,3 ± 0,4	4,99 ± 0,01	2,83 ± 0,01	60,2 ± 1,5
6	(CompactCel® SR 03 – 30%)	61,4 ± 0,6	4,98 ± 0,01	2,86 ± 0,04	64,3 ± 3,9
7	(CompactCel® SR 04 – 10%)	60,9 ± 0,4	4,98 ± 0,01	2,75 ± 0,02	60,5 ± 4,5
8	(CompactCel® SR 04 – 20%)	61,1 ± 0,3	4,98 ± 0,00	2,83 ± 0,02	59,2 ± 1,6
9	(CompactCel® SR 04 – 30%)	61,1 ± 0,5	4,98 ± 0,00	2,85 ± 0,02	63,8 ± 3,6

С целью выбора оптимального состава для мини-таблеток изучали кинетику растворения в среде 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты по методике, описанной в п. 2.3.5.3.1. Полученные профили высвобождения сравнивали с кинетикой растворения индапамида из оригинального препарата «Арифон® ретард», таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг (рис. 6.3).

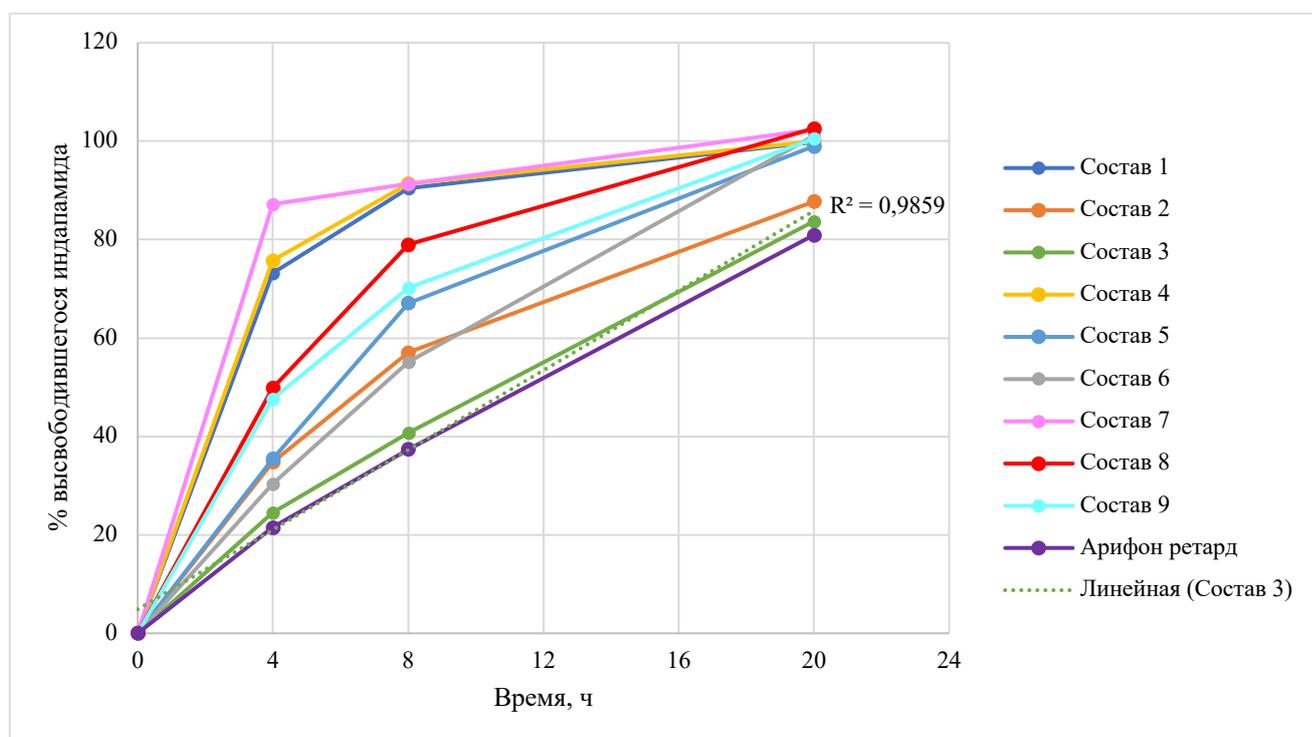


Рисунок 6.3 – Профили высвобождения индапамида из мини-таблеток составов № 1-9 и из таблеток оригинального препарата «Арифон® ретард»

В результате сравнения профилей высвобождения (рис. 6.3) 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). Кроме того, следует отметить, что профиль высвобождения АФС из мини-таблеток состава № 3 соответствует кинетике нулевого порядка (величина достоверности аппроксимации линии тренда равна 0,9859), что является наиболее предпочтительной моделью для ЛФ с пролонгированным высвобождением.

В качестве среды растворения был выбран 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты с рН 2,0, так как, согласно материалам статьи разработчика оригинального препарата, растворимость АФС индапамида постоянна для различных уровней рН, встречающихся в ЖКТ. Разработчики «Арифон® ретард» доказали, что результаты растворения, полученные в условиях переменного рН, сопоставимы с результатами, полученными при постоянном рН (рН 2,0) [130].

Однако в связи с тем, что на профиль высвобождения индапамида из разработанных мини-таблеток могли оказать влияние различные фармацевтические факторы, такие как: природа АФС, природа ВВ, особенно матрицеобразующего полимера, а также технологический процесс, было проведено изучение профилей высвобождения индапамида в среде с изменением рН, моделирующей условия ЖКТ, по методике, описанной в п. 2.3.5.3.1. Объектами выступали мини-таблетки состава № 3, продемонстрировавшие целевую кинетику в среде с рН 2,0, и таблетки оригинального ЛП. Полученные профили высвобождения представлены на рисунке 6.4.

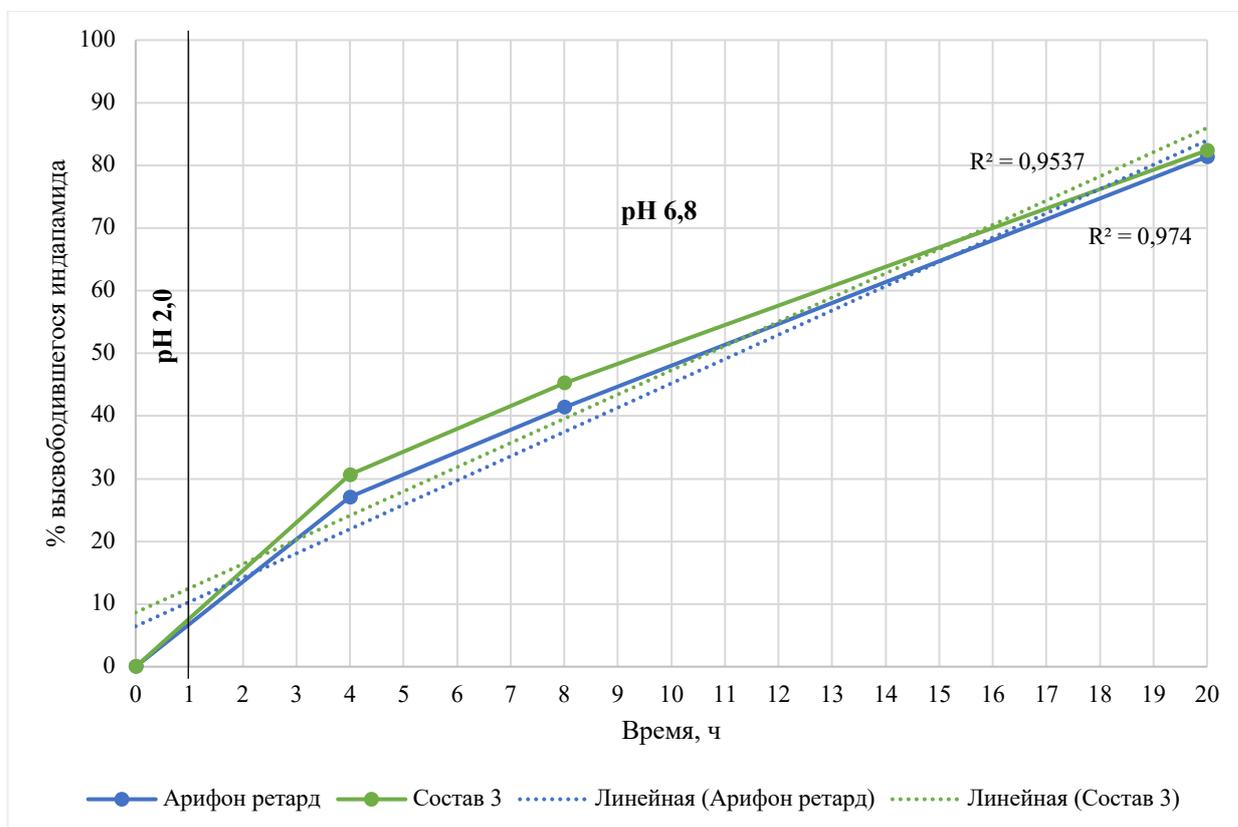


Рисунок 6.4 – Профили высвобождения индапамида в среде, моделирующей условия ЖКТ

В результате изучения кинетики растворения в среде с изменением рН, моделирующей условия ЖКТ (рис. 6.4), установлено, что профили высвобождения индапамида из мини-таблеток состава № 3 и из таблеток оригинального ЛП соответствуют кинетике нулевого порядка (величины достоверности аппроксимации линий тренда равны 0,9537 и 0,9740, соответственно), так же как и в среде с постоянным значением рН 2,0. В среде, моделирующей условия ЖКТ, наблюдается увеличение процента высвобождения в первой (4 ч) и второй (8 ч) временных точках примерно на 5% для каждого препарата по сравнению со средой с рН 2,0, однако данное изменение не оказывает значительного влияния на линейность кинетики. В результате проведения математической оценки профилей высвобождения установлена эквивалентность кинетики растворения индапамида из мини-таблеток состава № 3 кинетике растворения АФС из оригинального препарата ( $f_2 = 74,40$ ) в среде, моделирующей условия ЖКТ.

Таким образом, в ходе проведения экспериментальных работ была доказана гипотеза о рН независимом высвобождении индапамида из матричных ЛФ. В качестве среды растворения для проведения дальнейших исследований был выбран 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты с рН 2,0, так как при получении сопоставимых результатов для изучения кинетики растворения технически проще использовать условия постоянного рН.

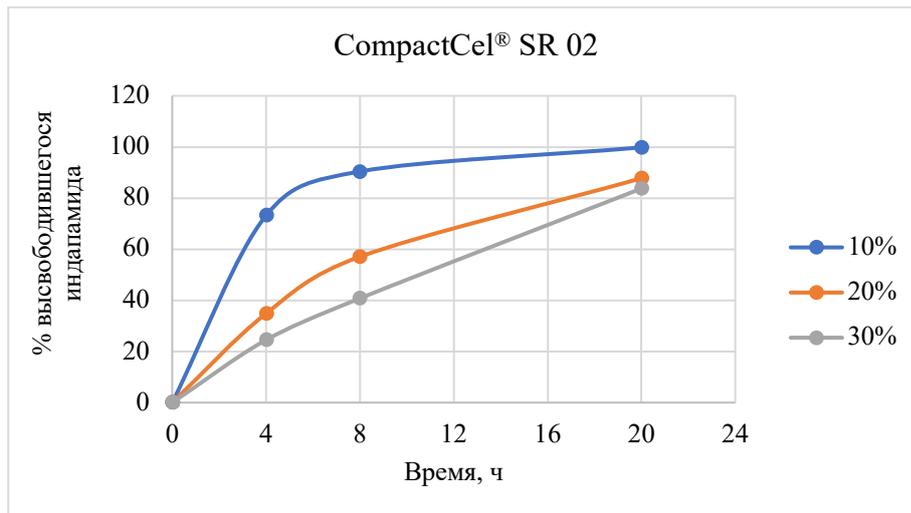
На основании оценки профилей высвобождения в качестве оптимального состава мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением выбран состав № 3, содержащий матрицеобразователь ГПМЦ/Na-КМЦ высокой вязкости в концентрации 30%.

#### **6.4. Оценка влияния концентрации и вязкости матрицеобразующего полимера на профиль высвобождения индапамида из мини-таблеток**

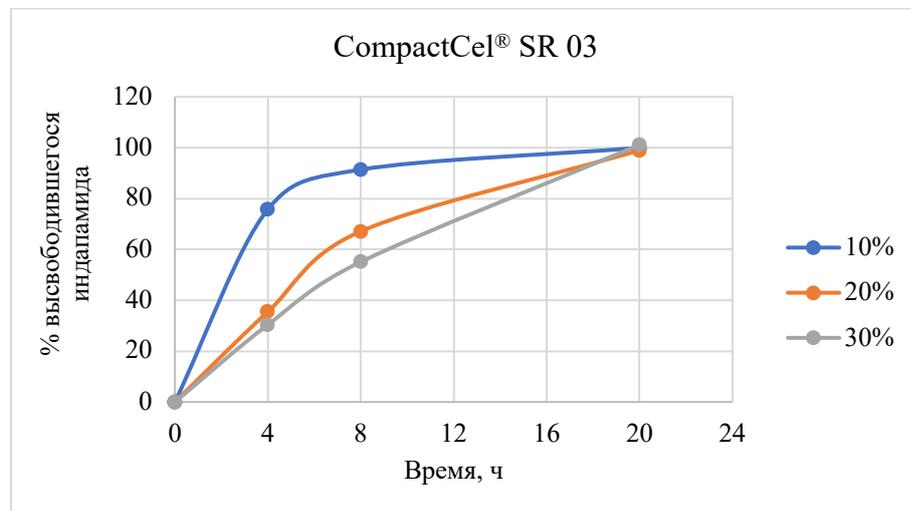
Важной задачей исследования при разработке матричной ЛФ являлась оценка влияния гидрофильных матрицеобразующих полимеров на скорость высвобождения индапамида.

На первом этапе изучали влияние концентрации матрицеобразователя (доли ГПМЦ/Na-КМЦ в мини-таблетке) на скорость высвобождения индапамида из ЛФ (рис. 6.5). Оценку проводили для полимеров высокой (CompactCel<sup>®</sup> SR 02), средней (CompactCel<sup>®</sup> SR 03) и низкой вязкости (CompactCel<sup>®</sup> SR 04).

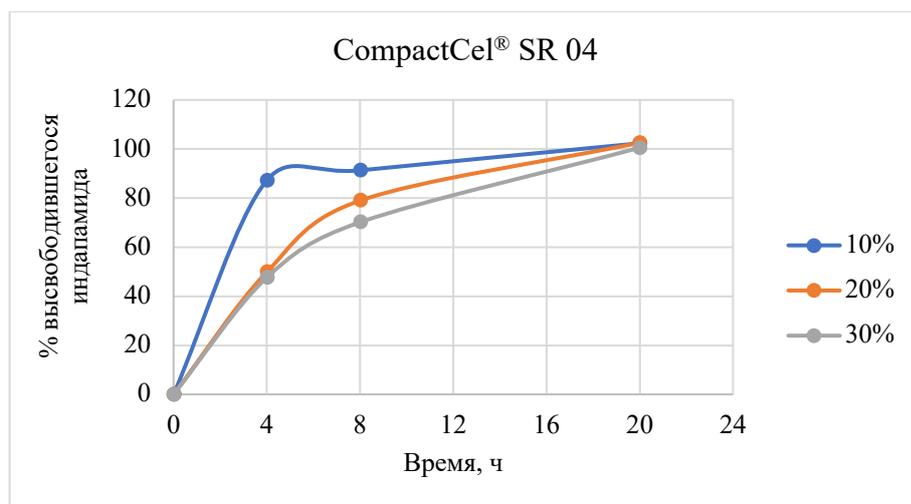
В результате анализа данных рисунка 6.5 установлено, что при увеличении доли полимера скорость высвобождения индапамида уменьшается. Это объясняется тем, что при утолщении слоя гидрогеля, связанном с увеличением концентрации матрицеобразователя, замедляется диффузия АФС через матрицу. И напротив, скорость диффузии растворенной субстанции через тонкий гелевый слой выше. Так, из мини-таблеток, в которых доля матрицеобразователя составляет всего 10%, высвобождается более 70% АФС уже через 4 ч. Причем данная зависимость характерна для полимеров вне зависимости от их вязкости.



а



б



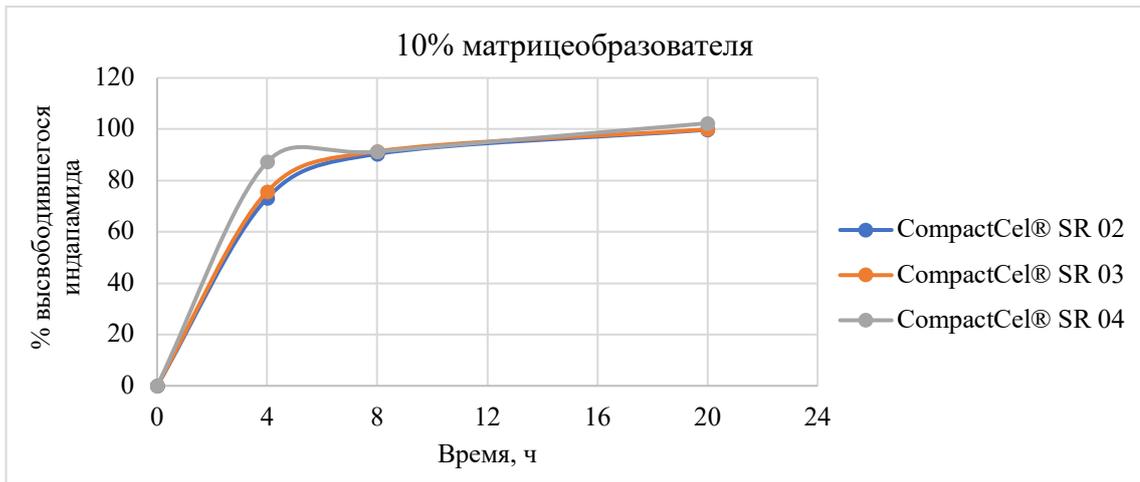
в

Рисунок 6.5 – Влияние концентрации матрицеобразующего полимера высокой (а), средней (б) и низкой (в) вязкости на скорость высвобождения индапамида из мини-таблеток

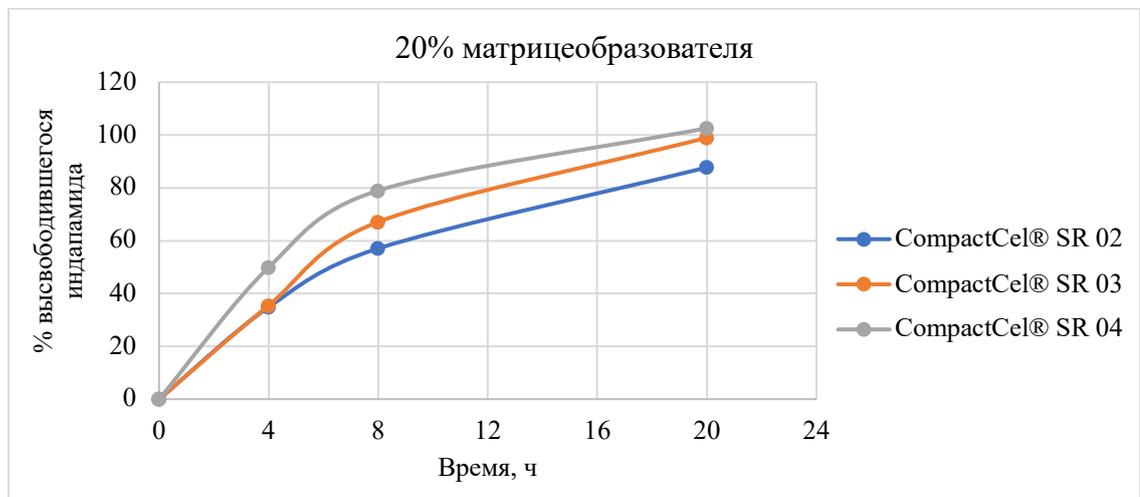
На втором этапе изучали влияние вязкости матрицеобразующего полимера на скорость высвобождения индапамида из мини-таблеток (рис. 6.6). Для каждого матрицеобразователя оценку проводили на трех уровнях концентрации: 10%, 20% и 30%.

Анализ результатов (рис. 6.6) показал, что при увеличении вязкости матрицеобразующего полимера уменьшается скорость высвобождения индапамида. Так, в случае использования матрицеобразователя низкой вязкости (CompactCel<sup>®</sup> SR 04) на всех исследуемых уровнях концентрации наблюдается высокий процент высвобождения индапамида: более 45% – через 4 ч и более 70% – через 8 ч. Это связано с тем, что полимеры низкой вязкости медленно формируют слой гидрогеля, следовательно, процесс растворения АФС опережает набухание матрицеобразователя. В связи с этим растворенный индапамид переходит в среду раньше, чем происходит образование гелевого слоя, выполняющего барьерную функцию. Кроме того, как было отмечено выше, полимеры низкой вязкости образуют эродируемую матрицу, и скорость высвобождения АФС увеличивается благодаря комбинированному механизму перехода субстанции в среду – за счет диффузии и за счет эрозии гидрогелевого слоя.

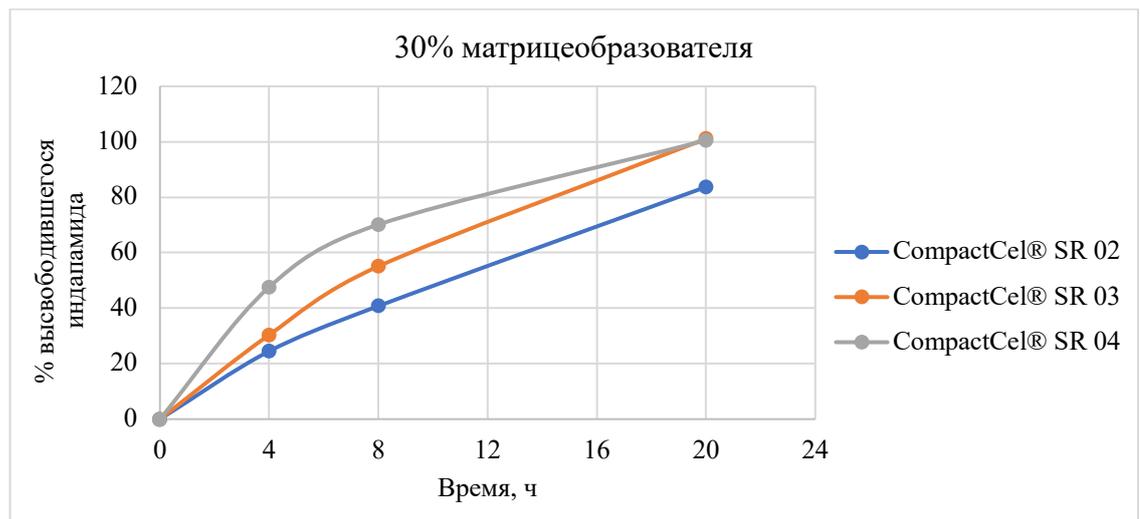
Важно отметить влияние размера ЛФ на скорость высвобождения индапамида. Мини-таблетка имеет диаметр 5 мм, следовательно, слой гидрогеля, выполняющий барьерную функцию, характеризуется меньшей площадью поверхности по сравнению с таблетками традиционных размеров. Установлено, что только использование матрицеобразователя высокой вязкости и концентрации позволяет получить необходимую толщину и плотность гелевого слоя, обеспечивающего целевой профиль высвобождения индапамида из мини-таблеток, соответствующий кинетике нулевого порядка.



а



б



в

Рисунок 6.6 – Влияние вязкости матрицеобразующего полимера, введенного в концентрации 10% (а), 20% (б) и 30% (в), на скорость высвобождения индапамида из мини-таблеток

### **6.5. Контроль качества мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением**

В связи с тем, что оптимальным составом мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением был выбран состав № 3, контроль качества проводился в отношении мини-таблеток данного состава. Оценивались следующие показатели: внешний вид, однородность массы, высота, диаметр, истираемость, прочность на раздавливание, количественное определение, растворение, однородность дозирования.

Как было отмечено в п. 6.2, обеспечение однородности дозирования 1,5 мг индапамида в мини-таблетках массой 60,0 мг является важной задачей исследования. В связи с этим только в случае соответствия фармакопейным требованиям по данному показателю можно утверждать, что технология прямого прессования применима для получения мини-таблеток индапамида разработанного состава.

Анализ результатов, представленных в таблице 6.6, показал, что мини-таблетки индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением состава № 3 по всем показателям соответствовали фармакопейным требованиям и целевым параметрам ЛФ (табл. 6.2). В связи с соответствием критерию приемлемости по показателю «Однородность дозирования» установлено, что технология прямого прессования является рациональной для получения мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением.

Таблица 6.6 – Результаты контроля качества мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением (состав № 3)

Показатель	Результат	Критерий
Внешний вид	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки белого цвета
Однородность массы, мг	$61,1 \pm 0,5$	$60,0 \pm 6,0 (\pm 10\%)$
Высота, мм	$2,90 \pm 0,02$	2,70-3,10
Диаметр, мм	$4,99 \pm 0,00$	$5,00 \pm 0,05$
Истираемость, %	0,03	Менее 3%
Прочность на раздавливание, Н	$63,0 \pm 4,2$	Не менее 30 Н
Количественное определение, мг	$1,47 \pm 0,03$	$1,50 \pm 0,15$
Растворение, %	$24,50 \pm 0,20$ – через 4 ч, $40,78 \pm 0,71$ – через 8 ч, $83,72 \pm 0,85$ – через 20 ч	В раствор должно перейти индапамида: от 17% до 25% через 4 ч, от 30% до 50% через 8 ч, более 75% через 20 ч
<b>Однородность дозирования</b>		
Среднее содержание АФС в мини-таблетке, %	98,09	
Стандартное отклонение (s)	1,48	
Первый показатель приемлемости (AV), %	3,96	$AV \leq L1; L1 = 15\%$

**ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 6**

1. Изучены физико-химические и технологические свойства АФС индапамида. Установлено, что индапамид является мелкодисперсным порошком с равносторонними частицами кубической формы, склонными к образованию агрегатов. АФС обладает неудовлетворительной сыпучестью и степенью сжимаемости.
2. На основании результатов изучения кинетики растворения индапамида из оригинального препарата были установлены требования к высвобождению АФС из разрабатываемых мини-таблеток с пролонгированным высвобождением: через 4 ч в раствор должно перейти от 17% до 25%, через 8 ч – от 30% до 50%, через 20 ч – более 75% индапамида.
3. Учитывая необходимость создания мини-таблеток с пролонгированным высвобождением, изученные физико-химические и технологические свойства АФС, а также необходимость инкапсулирования мини-таблеток, был составлен планируемый профиль продукта.
4. Установлено, что матрицеобразователь на основе ГПМЦ и Na-КМЦ имеет преимущество перед матрицеобразователем на основе ГПМЦ: смесь производных целлюлозы быстрее набухает, при этом образует стабильный гелевый слой.
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% (состав № 3) позволяет получить необходимую толщину и плотность гелевого слоя, обеспечивающего целевой профиль высвобождения индапамида из мини-таблеток, соответствующий кинетике нулевого порядка. Установлена эквивалентность кинетики растворения АФС из мини-таблеток состава № 3 кинетике растворения индапамида из оригинального препарата ( $f_2 = 74,57$ ).
6. В результате сравнительной оценки кинетики растворения препаратов индапамида в двух средах: с постоянным значением рН и с изменением рН, доказано рН независимое высвобождение индапамида из матричных ЛФ. Для проведения дальнейших исследований в качестве среды растворения была выбрана среда с постоянным значением рН (рН 2,0).
7. Изучено влияние вязкости и концентрации матрицеобразователя на высвобождение индапамида из матричных мини-таблеток. Установлено, что при увеличении доли и вязкости полимера скорость высвобождения индапамида уменьшается.
8. Проведена оценка качества мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением. По всем показателям мини-таблетки состава № 3 соответствовали фармакопейным требованиям и целевым параметрам ЛФ. Доказано обеспечение однородности дозирования индапамида в мини-таблетках, полученных технологией прямого прессования.

## ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ НА МИНИ-ТАБЛЕТКИ

В современной фармацевтической индустрии возрастает значение покрытия таблеток оболочкой. Нанесение пленочного покрытия считается ключевым этапом в производстве таблеток, поскольку оболочка придает необходимый внешний вид, повышает физическую и химическую стабильность, а также способна модифицировать высвобождение АФС [135].

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, с целью различия АФС и их дозировок в мини-таблетках. В качестве пленкообразующей композиции использовалось готовое к применению универсальное пленочное покрытие AquaPolish® P white 010.256 (Biogrund GmbH, Германия), пленкообразователем в котором выступает ГПМЦ.

Качество пленочного покрытия определяется как свойствами ядер, так и свойствами пленкообразующих суспензий. Физико-химические свойства покрывающей суспензии могут оказывать влияние на все стадии процесса покрытия, в особенности на распыление и размер капель, а также смачивание и адгезию покрытия к поверхности ядра таблетки [135].

В связи с этим было проведено изучение физико-химических свойств (вязкость и поверхностное натяжение) пленкообразующих композиций в различных концентрациях, определена смачиваемость мини-таблеток-ядер, а также рассчитана работа адгезии.

Пленкообразующие суспензии готовили в концентрациях 12%, 15% и 18% по методике, описанной в п. 2.3.3, но без добавления красителя. На основании изучения свойств суспензий и мини-таблеток-ядер выбиралась оптимальная концентрация пленкообразующей суспензии.

### 7.1. Изучение свойств пленкообразующих суспензий и мини-таблеток-ядер

#### 7.1.1. Изучение вязкости пленкообразующих суспензий

Вязкость пленкообразующих суспензий влияет на размер капель, образующихся при распылении форсункой, и адгезию капель на поверхности ядра таблетки во время нанесения пленочного покрытия. С повышением вязкости увеличивается размер образующихся капель. Данное явление можно объяснить большей энергией, необходимой для преодоления повышенных сил вязкого сопротивления для образования новой поверхности во время распыления [22, 135].

В случае использования полимерных дисперсий вязкость в большей степени зависит от концентрации и размера частиц твердой фазы и в меньшей степени определяется молекулярной массой полимера.

Вязкость измеряли на программируемом реометре Brookfield DV-III Ultra Base Unit Rev.B по методике, описанной в п. 2.3.4.1. Зависимость вязкости пленкообразующей суспензии от скорости вращения шпинделя оценивали с использованием шпинделя LV-2, который погружали в стакан с испытуемым образцом. Скорость вращения шпинделя составляла 25 об/мин, 50 об/мин и 75 об/мин.

Полученные результаты представлены в таблице 7.1. Графики зависимости вязкости пленкообразующей суспензии от скорости вращения шпинделя представлены на рисунке 7.1.

Таблица 7.1 – Результаты измерения вязкости пленкообразующих суспензий

Концентрация пленкообразующей суспензии, %	Вязкость, сП		
	25 об/мин	50 об/мин	75 об/мин
12	211,2	205,8	200,4
15	379,1	365,3	357,1
18	917,8	659,9	439,9

Анализ результатов исследования показал, что для пленкообразующих суспензий с концентрацией 12% и 15% характерно плавное уменьшение вязкости с возрастанием скорости вращения шпинделя, что присуще дилатным жидкостям. Установлено, что вязкость суспензии с концентрацией 18% уменьшалась значительно более резко с увеличением скорости вращения шпинделя. Так, при изменении скорости вращения с 25 об/мин до 75 об/мин вязкость суспензии уменьшилась более чем в 2 раза.

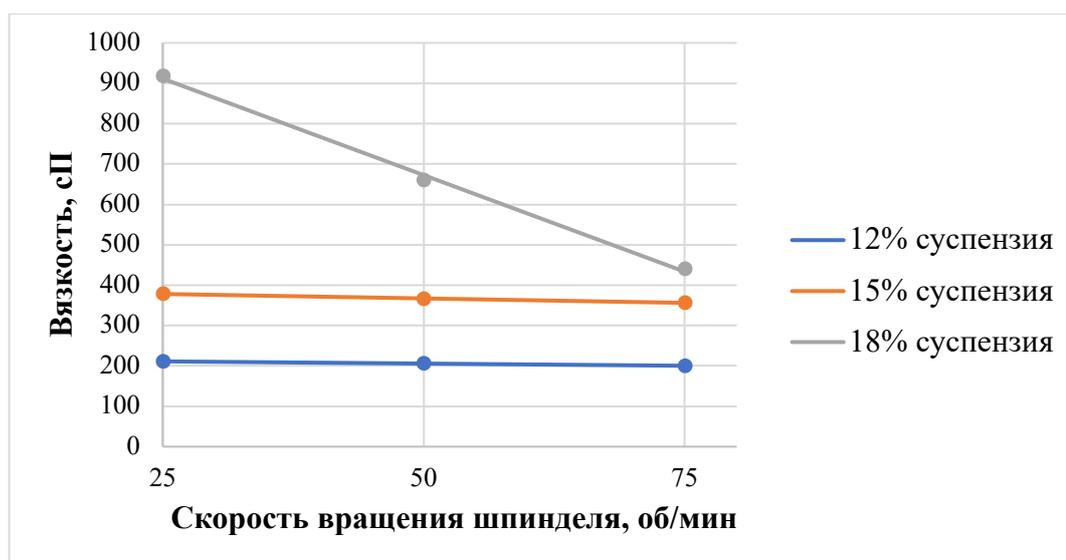


Рисунок 7.1 – Зависимость вязкости пленкообразующей суспензии от скорости вращения шпинделя

Следует отметить, что вязкость суспензий значительно увеличивается с возрастанием концентрации. При скорости вращения шпинделя 25 об/мин при увеличении концентрации с 12% до 15% вязкость возрастает более чем в 1,5 раза; при увеличении концентрации с 15% до 18% вязкость возрастает почти в 2,5 раза. Данное явление можно объяснить тем, что при увеличении концентрации происходит набухание частиц твердой фазы, что, в свою очередь, приводит к началу образования геля.

В результате изучения влияния концентрации пленкообразующей суспензии на ее вязкость было установлено, что увеличение концентрации твердого вещества приводит к значительному повышению вязкости. В связи с этим распыление 18 %-й суспензии, обладающей высокой вязкостью, будет приводить к образованию крупных капель, при этом на преодоление повышенных сил вязкого сопротивления будет затрачиваться большая энергия. Таким образом, концентрация 18% не является оптимальной для исследуемой пленкообразующей композиции в связи с высокой вязкостью.

### 7.1.2. Изучение поверхностного натяжения пленкообразующих суспензий

Поверхностное натяжение пленкообразующей суспензии играет важную роль в процессе образования пленочного покрытия, так как влияет не только на процесс образования капель, но и на соударение, смачивание и слияние капель покрывающей суспензии на поверхности ядра. Кроме того, изменение поверхностного натяжения пленкообразующей суспензии значительно влияет на адгезию покрытия к ядру [22].

Поверхностное натяжение пленкообразующих суспензий с концентрациями 12%, 15% и 18% определяли методом отрыва кольца на тензиометре Дю Нуи в трех повторях по методике, описанной в п. 2.3.4.2. В качестве эталонной жидкости использовалась вода очищенная. Усилие, приложенное для отрыва кольца от поверхности воды, составило  $41,33 \pm 1,43$  Дж/м<sup>2</sup>.

Полученные результаты представлены в таблице 7.2 и на рисунке 7.2.

Таблица 7.2 – Результаты определения поверхностного натяжения пленкообразующих суспензий

Концентрация пленкообразующей суспензии, %	Усилие, приложенное для отрыва кольца от поверхности суспензии ( $F_x$ ), Дж/м <sup>2</sup>	Поверхностное натяжение ( $\sigma \cdot 10^{-3}$ ), Дж/м <sup>2</sup>
12	$28,00 \pm 2,48$	49,25
15	$24,00 \pm 2,48$	42,21
18	$21,33 \pm 1,43$	37,52

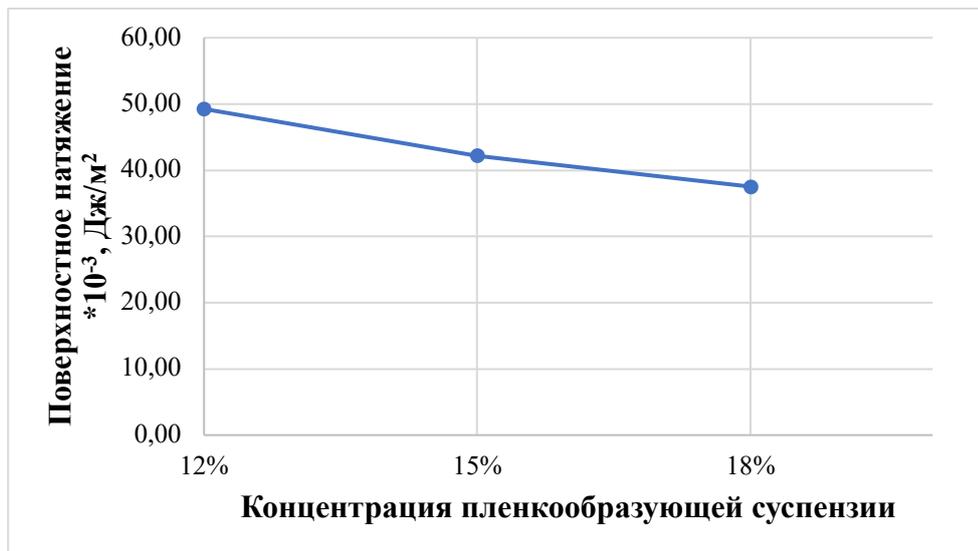


Рисунок 7.2 – Зависимость поверхностного натяжения суспензии от концентрации

Анализ результатов эксперимента показал, что при увеличении концентрации пленкообразующей суспензии с 12% до 18% наблюдается снижение поверхностного натяжения. Данное явление можно объяснить тем, что ГПМЦ, выступающая пленкообразователем в исследуемых суспензиях, является ПАВ, и согласно эмпирическому уравнению Шишковского, с ростом концентрации ПАВ поверхностное натяжение убывает по логарифмическому закону [112, 136].

### 7.1.3. Изучение смачиваемости мини-таблеток-ядер

Смачивание – это явление, возникающее вследствие взаимодействия молекул жидкости с молекулами твердых тел и приводящее к искривлению поверхности жидкости у поверхности твердого тела [65, 112]. Изучение смачиваемости мини-таблеток-ядер представляет интерес, так как данное свойство оказывает значительное влияние на адгезию пленочной оболочки к поверхности ядра.

Количественно смачивание характеризуется углом смачивания ( $\theta$ ), который определяли по методике, описанной в п. 2.3.4.3, после нанесения капли пленкообразующей суспензии на исследуемые мини-таблетки-ядра.

Взаимодействие покрывающей суспензии с поверхностью ядра показано на примере мини-таблеток-ядер амлодипина 2,5 мг и 5 мг (рис. 7.3, 7.4). В связи с тем, что смачиваемость оказывает влияние на адгезию пленочной оболочки к поверхности ядер, результаты определения угла смачивания для всех объектов исследования приведены в таблице 7.3.

Анализ результатов исследования показал, что для всех мини-таблеток-ядер значение  $\theta$  не превышало  $90^\circ$ , следовательно, все ядра проявили сильную смачиваемость суспензиями в концентрациях 12%, 15% и 18%. Однако следует отметить, что с увеличением концентрации

пленкообразующей суспензии смачиваемость ядер ухудшалась. Данное явление можно объяснить тем, что с повышением концентрации суспензии значительно возрастает ее вязкость (п. 7.1.1), что, в свою очередь, приводит к снижению смачиваемости.

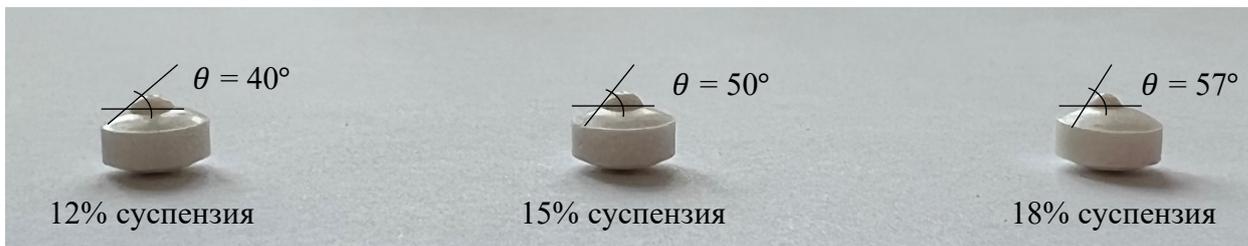


Рисунок 7.3 – Фотография взаимодействия покрывающей суспензии с мини-таблетками-ядрами амлодипина 2,5 мг



Рисунок 7.4 – Фотография взаимодействия покрывающей суспензии с мини-таблетками-ядрами амлодипина 5 мг

#### 7.1.4. Определение работы адгезии и выбор оптимальной концентрации пленкообразующей суспензии

В технологии пленочного покрытия нужно учитывать не только свойства пленкообразующих суспензий, но и адгезию пленки к ядру таблетки. Адгезия зависит как от межфазного взаимодействия пленочного покрытия и поверхности ядра (смачиваемости), так и от поверхностного натяжения пленкообразующей суспензии. Плохая адгезия пленочной оболочки может привести к отслаиванию и накоплению влаги между покрытием и ядром. Кроме того, может отрицательно сказываться на защитных свойствах оболочки [22].

Как было отмечено выше, поверхностное натяжение суспензии влияет на адгезию образующихся капель к поверхности ядра таблетки. Чем выше поверхностное натяжение, тем большую работу необходимо совершить для адгезии пленочного покрытия.

Кроме того, для хорошего адгезивного контакта должна быть хорошая смачиваемость ядра. Чем больше смачиваемость, а значит, меньше угол смачивания  $\theta$ , тем сильнее адгезия и тем больше возможности у покрывающей жидкости заполнить поверхность ядра [112].

Используя полученные значения поверхностного натяжения пленкообразующих суспензий ( $\sigma$ ) и угла смачивания ( $\theta$ ) мини-таблеток-ядер вычисляли работу адгезии ( $A$ ) по формуле 2.7, приведенной в п. 2.3.4.4. Результаты представлены в таблице 7.3.

Таблица 7.3 – Результаты определения работы адгезии

<b>Показатель</b> <b>Мини- таблетка-ядро</b>	<b>Концентрация суспензии, %</b>	<b>Угол смачивания (<math>\theta</math>), °</b>	<b><math>\cos \theta</math></b>	<b>Поверхностное натяжение (<math>\sigma \cdot 10^{-3}</math>), Дж/м<sup>2</sup></b>	<b>Работа адгезии (<math>A \cdot 10^{-3}</math>), Дж/м<sup>2</sup></b>
Амлодипин 2,5 мг	12	40	0,766	49,25	86,98
	15	50	0,643	42,21	69,35
	18	57	0,544	37,52	57,93
Амлодипин 5 мг	12	42,5	0,737	49,25	85,55
	15	53	0,602	42,21	67,62
	18	62	0,469	37,52	55,12
Кандесартан 8 мг	12	41	0,755	49,25	86,43
	15	52	0,616	42,21	68,21
	18	60	0,500	37,52	56,28
Кандесартан 16 мг	12	43	0,731	49,25	85,25
	15	51	0,629	42,21	68,76
	18	59	0,515	37,52	56,84
Индапамид 1,5 мг	12	42	0,743	49,25	85,84
	15	50	0,643	42,21	69,35
	18	61	0,485	37,52	55,72

Анализ результатов исследования показал, что работа адгезии уменьшается при увеличении концентрации пленкообразующей суспензии, а значит адгезия пленочного покрытия к поверхности ядра мини-таблетки улучшается. Однако следует учесть, что суспензия с концентрацией 18% характеризуется высокой вязкостью и при распылении будет образовывать крупные капли, что, в свою очередь, может оказать негативное влияние на качество покрытия. Кроме того, увеличение содержания твердой фазы в пленкообразующей суспензии может привести к таким дефектам покрытия, как шероховатость и «апельсиновая корка». Для 12%-й пленкообразующей суспензии определена наилучшая смачиваемость ядер, но при этом, наибольшее значение поверхностного натяжения. В связи с этим для адгезии пленочного покрытия на основе 12%-й суспензии необходимо затратить наибольшую энергию. 15%-я пленкообразующая 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.

Таким образом, в результате изучения физико-химических свойств (вязкость, поверхностное натяжение, смачиваемость мини-таблеток-ядер) пленкообразующих суспензий, приготовленных на основе универсального пленочного покрытия AquaPolish® P white 010.256 в концентрациях 12%, 15% и 18%, а также расчета значения работы адгезии, установлено, что оптимальное соотношение между физико-химическими свойствами и адгезией характерно для суспензии с концентрацией 15%. В связи с этим, было принято решение, для нанесения пленочного покрытия на разработанные мини-таблетки-ядра использовать пленкообразующую суспензию с концентрацией 15%.

## **7.2. Разработка состава и технологии нанесения пленочного покрытия**

### **7.2.1. Состав пленочного покрытия**

Для защиты мини-таблеток от воздействия влаги и света, а также придания им необходимого цвета с целью различия АФС и их дозировок в мини-таблетках, как компонентах разрабатываемого полипилла, были разработаны составы и технология нанесения пленочного покрытия.

На мини-таблетки-ядра амлодипина 2,5 мг (состав № 4, табл. 4.9, п. 4.3) наносилась оболочка светло-зеленого цвета; амлодипина 5 мг (состав, приведенный в табл. 4.13, п. 4.4) – ярко-зеленого цвета; кандесартана 8 мг (состав № 7, табл. 5.12, п. 5.3.3) – светло-розового цвета; кандесартана 16 мг (состав, приведенный в табл. 5.21, п. 5.6) – ярко-розового цвета; индапамида 1,5 мг (состав № 3, табл. 6.3, п. 6.3) – желтого цвета. Получение необходимого цвета суспензии и, как следствие, оболочки достигалось за счет введения рассчитанного количества красителя на этапе приготовления пленкообразующей суспензии на основе AquaPolish® P white 010.256 с концентрацией 15% по методике, описанной в п. 2.3.3.

В таблице 7.4 приведены составы пленкообразующих суспензий, в соответствии с загрузкой барабана коатера, равной 500 г мини-таблеток-ядер, и учетом возможных потерь при уносе пленкообразующей суспензии.

Таблица 7.4 – Составы пленкообразующих суспензий

Компонент Мини- таблетка- ядро	Сухая смесь для пленочного покрытия AquaPolish® P white 010.256, г	Краситель, г			Вода очищенная, г	Итого, г
		R100 Зеленое яблоко	Кислотный красный 2С	E104 Хинолиновый желтый		
Амлодипин 2,5 мг	30,0	0,03	–	–	170,0	200,03
Амлодипин 5 мг	30,0	0,20	–	–	170,0	200,20
Кандесартан 8 мг	30,0	–	0,02	–	170,0	200,02
Кандесартан 16 мг	30,0	–	0,16	–	170,0	200,16
Индапамид 1,5 мг	30,0	–	–	0,20	170,0	200,20

### 7.2.2. Разработка технологии нанесения пленочного покрытия

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

Мини-таблетки-ядра (500 г) загружали в барабан коатера, включали подачу и нагрев воздуха. После достижения заданных значений температур входящего и выходящего воздуха начинали подачу пленкообразующей суспензии, контролируя давление сжатого воздуха в форсунке. Для сохранения целевой геометрии мини-таблеток пленочная оболочка наносилась до достижения массовой доли 2% от массы ядра. После окончания процесса нанесения пленочного покрытия отключали подачу пленкообразующей суспензии и продолжали сушку мини-таблеток в течение 5-10 минут, затем мини-таблетки, покрытые оболочкой, выгружали из барабана коатера в маркированную емкость.

В процессе нанесения пленочных покрытий могут возникать различные проблемы, приводящие к дефектам таблеток, покрытых оболочкой, таких как: «апельсиновая корка», сдваивание, слипание таблеток, сдирание оболочки, образование натиров, неравномерное окрашивание, отслаивание оболочки, сколы, трещины [22, 135, 137, 138]. В связи с этим в ходе исследования были установлены оптимальные технологические параметры нанесения

пленочного покрытия (таблица 7.5), соблюдение которых приводило к получению мини-таблеток п/о без дефектов.

Таблица 7.5 – 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

Полученные мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой, обладали удовлетворительным внешним видом: на поверхности не наблюдалось неравномерного окрашивания, сколов, трещин и других дефектов. Фотографии полученных мини-таблеток п/о представлены на рисунке 7.5. В таблице 7.6 представлены составы пленочного покрытия для разработанных мини-таблеток.



Амлодипин 2,5 мг



Амлодипин 5 мг



Индапамид 1,5 мг



Кандесартан 8 мг



Кандесартан 16 мг

Рисунок 7.5 – Фотографии мини-таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Таблица 7.6 – Составы пленочного покрытия на одну мини-таблетку

Мини- таблетка-ядро	Масса ядра, мг	Сухая смесь для пленочного покрытия AquaPolish® P white 010.256, мг	Краситель, мг		
			R100 Зеленое яблоко	Кислотный красный 2С	E104 Хинолино- вый 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

### 7.3. Изучение кинетики растворения мини-таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Изучение профилей высвобождения АФС из мини-таблеток п/о проводили в сравнении с референтными препаратами по методикам, описанным в п. 2.3.5.4. Выбор референтного препарата проводился в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 85, которое рекомендует в первую очередь использовать в качестве препарата сравнения оригинальный ЛП [115]. В связи с этим в качестве референтного препарата для разработанных мини-таблеток п/о амлодипина были выбраны «Норваск<sup>®</sup>», таблетки 5 мг; кандесартана – «Атаканд<sup>®</sup>», таблетки 8 мг и 16 мг; индапамида – «Арифон<sup>®</sup> ретард», таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг.

Профили высвобождения амлодипина представлены на рисунке 7.6, кандесартана – на рисунке 7.7, индапамида – на рисунке 7.8.

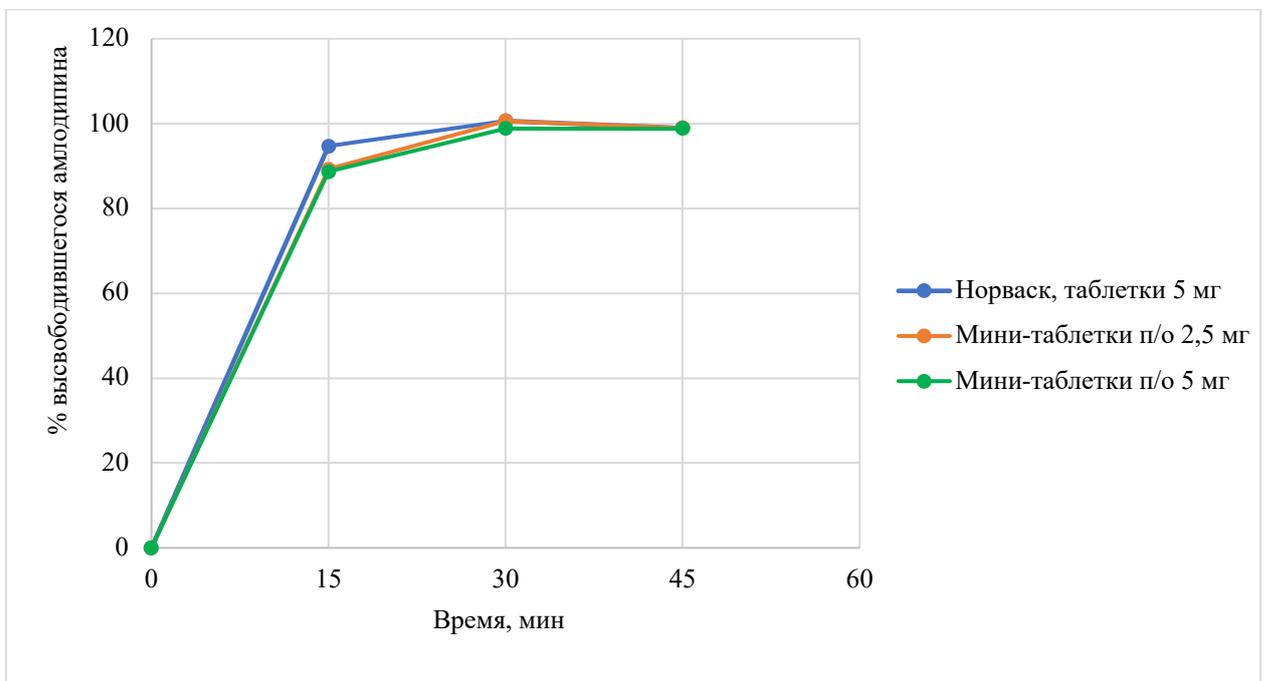
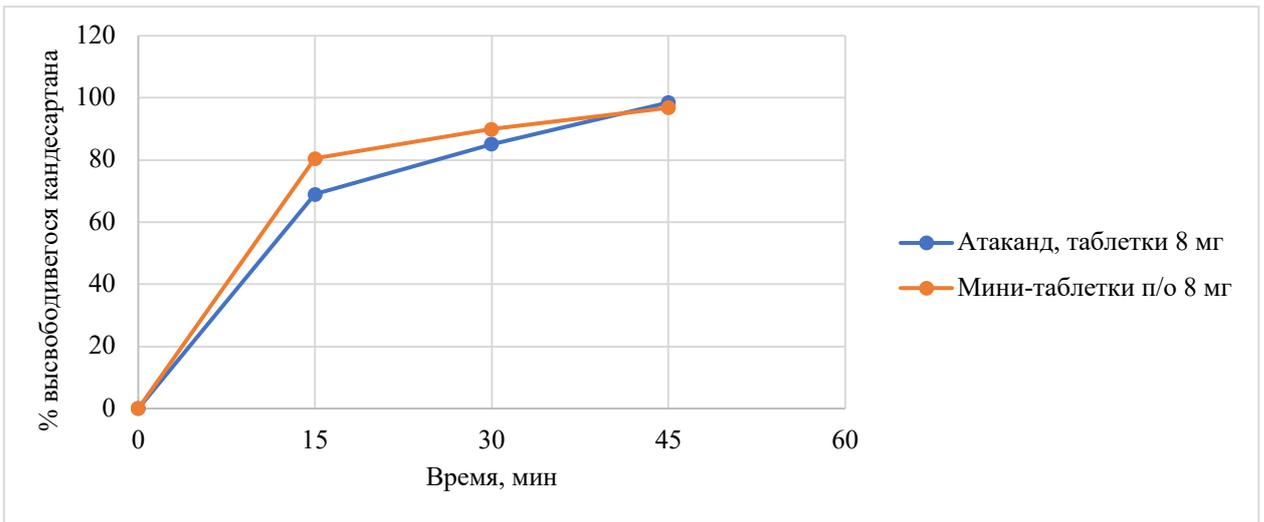
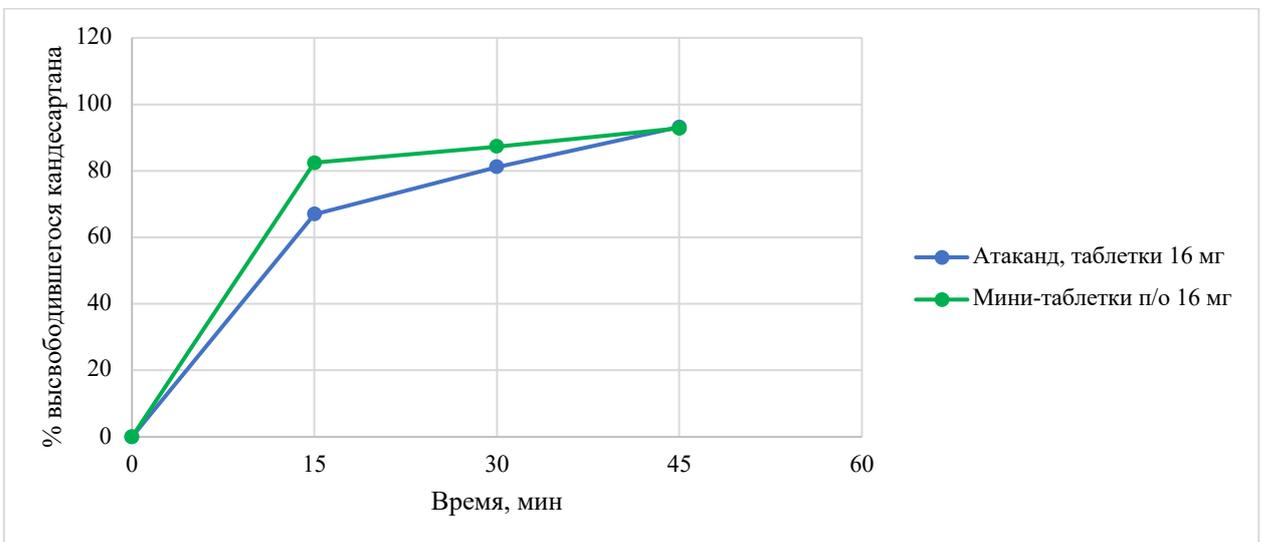


Рисунок 7.6 – Профили высвобождения амлодипина



а



б

Рисунок 7.7 – Профили высвобождения кандесартана: а – 8 мг; б – 16 мг

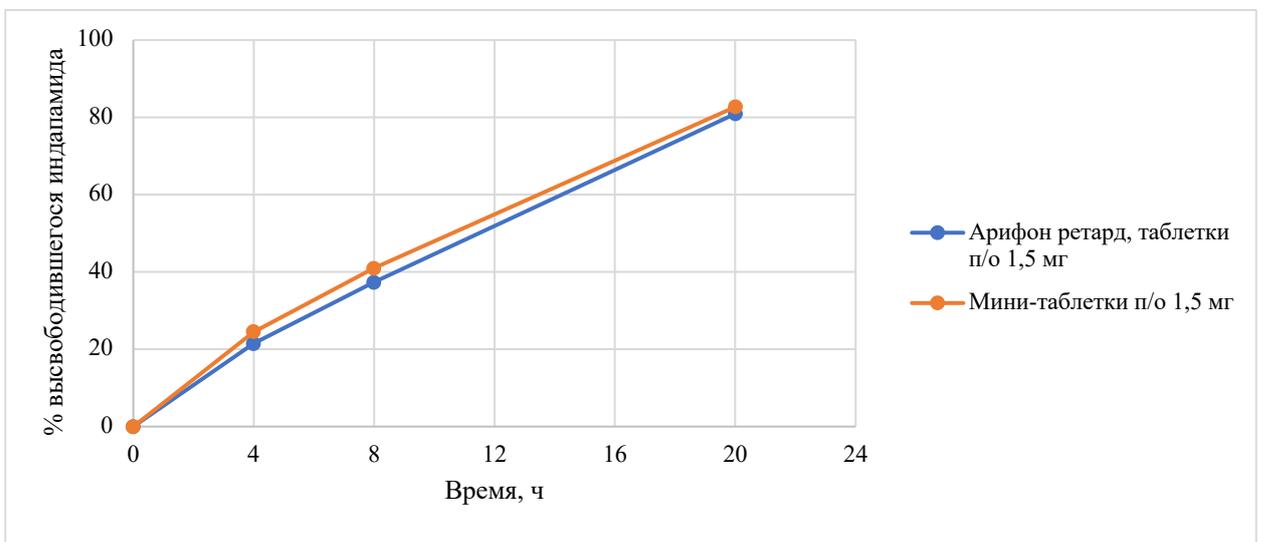


Рисунок 7.8 – Профили высвобождения индапамида

В результате проведения математической оценки профилей высвобождения по рассчитанным значениям фактора подобия ( $f_2$ ) установлена эквивалентность кинетики растворения АФС из разработанных мини-таблеток п/о и из оригинальных препаратов (табл. 7.7). Следует отметить, что для препаратов кандесартана значение  $f_2$  близко к 50 из-за значительного улучшения высвобождения АФС из разработанных мини-таблеток п/о в первой временной точке. Таблица 7.7 – Результаты кинетики растворения мини-таблеток п/о и оригинальных препаратов

<b>АМЛОДИПИН</b>						
<b>Исследуемые препараты</b>	<b>Время, мин</b>					
	<b>15</b>		<b>30</b>		<b>45</b>	
	<b>Хср, %</b>	<b>RSD, %</b>	<b>Хср, %</b>	<b>RSD, %</b>	<b>Хср, %</b>	<b>RSD, %</b>
<b>Мини-таблетки п/о 2,5 мг</b>	89,29	1,55	100,59	2,17	98,97	2,29
<b>Мини-таблетки п/о 5 мг</b>	88,66	2,11	98,82	1,37	98,81	1,45
<b>Норваск<sup>®</sup>, таблетки 5 мг</b>	94,71	1,66	100,62	1,39	98,96	1,07
<b><math>f_2</math></b>	за 15 минут из исследуемых препаратов в раствор переходит более 85% амлодипина, профили растворения считали эквивалентными без математической оценки					
<b>КАНДЕСАРТАН</b>						
<b>Исследуемые препараты</b>	<b>Время, мин</b>					
	<b>15</b>		<b>30</b>		<b>45</b>	
	<b>Хср, %</b>	<b>RSD, %</b>	<b>Хср, %</b>	<b>RSD, %</b>	<b>Хср, %</b>	<b>RSD, %</b>
<b>Мини-таблетки п/о 8 мг</b>	80,51	2,14	89,97	0,30	96,80	0,19
<b>Атаканд<sup>®</sup>, таблетки 8 мг</b>	69,03	0,78	85,14	0,27	98,51	0,58
<b><math>f_2</math></b>	<b>56,75</b>					
<b>Мини-таблетки п/о 16 мг</b>	82,38	0,88	87,29	1,39	92,83	1,15
<b>Атаканд<sup>®</sup>, таблетки 16 мг</b>	66,97	5,23	81,22	2,96	93,20	4,06
<b><math>f_2</math></b>	<b>50,85</b>					
<b>ИНДАПАМИД</b>						
<b>Исследуемые препараты</b>	<b>Время, ч</b>					
	<b>4</b>		<b>8</b>		<b>20</b>	
	<b>Хср, %</b>	<b>RSD, %</b>	<b>Хср, %</b>	<b>RSD, %</b>	<b>Хср, %</b>	<b>RSD, %</b>
<b>Мини-таблетки п/о 1,5 мг</b>	24,50	3,98	40,99	3,89	82,70	0,38
<b>Арифон<sup>®</sup> ретард, таблетки п/о 1,5 мг</b>	21,51	4,54	37,38	4,48	80,93	1,32
<b><math>f_2</math></b>	<b>75,73</b>					

**ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 7**

1. Изучены физико-химические свойства и рассчитаны значения работы адгезии пленкообразующих суспензий, приготовленных на основе универсального пленочного покрытия AquaPolish® P white 010.256 в концентрациях 12%, 15% и 18%. Установлено, что 15%-я пленкообразующая 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.
2. Разработаны составы пленочного покрытия мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг, кандесартана 8 мг и 16 мг, индапамида 1,5 мг. Добавление красителей в состав пленкообразующих суспензий осуществлялось с целью различия АФС и их дозировок в мини-таблетках, как компонентах разрабатываемого полипилла.
3. Установлены технологические параметры нанесения пленочного покрытия в лабораторной установке коатер, соблюдение которых приводило к получению мини-таблеток п/о без дефектов: температура входящего воздуха – 70,0°C, температура выходящего воздуха – 40,0°C, скорость вращения барабана – 8,0-9,0 об/мин, расход пленкообразующей суспензии – 6,0-7,0 мл/мин, давление сжатого воздуха на распыл – 1,0 бар.
4. 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.

## ГЛАВА 8. ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АФС ИЗ ПОЛИПИЛЛА

### 8.1. Разработка методики теста «Растворение»

#### 8.1.1. Обоснование выбора условий проведения теста «Растворение»

С целью оценки качества комбинированной ЛФ (полипилла) была разработана методика и проведено испытание по тесту «Растворение». Исследование проводили методом ВЭЖХ в соответствии с ОФС.1.4.2.0014 «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» и ОФС.1.2.1.2.0005 «Высокоэффективная жидкостная хроматография» ГФ РФ XV изд. [65].

В качестве испытуемых образцов использовались полипиллы с вариантом наполнения № 11 (рис. 3.3): 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 (рис. 8.1).



Рисунок 8.1 – Испытуемые образцы полипилла

В таблице 8.1 приведены условия испытания теста «Растворение», основанные на условиях растворения мини-таблеток амлодипина, кандесартана и индапамида (п. 2.3.5.1.1, п. 2.3.5.2.1 и п. 2.3.5.3.1, соответственно), для возможности их оценки по критериям, изложенным в проектах спецификаций качества на мини-таблетки (приложение 1), а также сравнения полученных результатов с высвобождением из монопрепаратов (мини-таблеток). Учитывая различия в средах растворения и режимах работы мешалки, испытание для полипилла проводилось трижды в условиях, описанных для каждой из трех АФС. Дополнительные точки отбора проб (обозначенные \* и \*\* в табл. 8.1) были введены с целью оценки влияния времени полного распада капсулы на количество высвободившегося амлодипина и кандесартана. Для оценки количества индапамида, перешедшего в среду растворения, дополнительная временная точка не вводилась, так как время растворения капсулы (10-15 минут) статистически значимо не влияло на профиль высвобождения АФС из матричных ЛФ, характеризующихся пролонгированным высвобождением в течение суток.

Таблица 8.1 – Условия проведения теста «Растворение»

Препарат Условие	Амлодипин	Индапамид	Кандесартан
Аппарат	Лопастная мешалка		
Среда растворения	0,01 М раствор хлористоводородной кислоты		0,05 М фосфатный буферный раствор рН 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.*

### 8.1.2. Методика оценки высвобождения кандесартана из полипилла

*Приготовление раствора СО для проведения теста «Растворение» в среде 0,05 М фосфатного буферного раствора рН 6,5, содержащего 0,35% полисорбата 20 объемом 900 мл.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещали 2 мл исходного раствора СО кандесартана цилексетила, 1 мл исходного раствора СО амлодипина безилата и 1 мл исходного раствора СО индапамида и доводили объем раствора до метки средой растворения. Концентрация кандесартана цилексетила составила 0,027 мг/мл; амлодипина – 0,008 мг/мл; индапамида – 0,004 мг/мл.

*а) Приготовление исходного раствора СО кандесартана цилексетила.* Около 16,9 мг (точная навеска) субстанции кандесартана цилексетила (Р = 99,8%) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в ацетонитриле и доводили объем раствора тем же растворителем до метки (С = 0,676 мг/мл).

*б) Приготовление исходного раствора СО амлодипина безилата.* Около 14,4 мг (точная навеска) субстанции амлодипина безилата (Р = 100,4%), что соответствует 10,4 мг амлодипина, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в ацетонитриле и доводили объем раствора тем же растворителем до метки (С = 0,416 мг/мл).

в) *Приготовление исходного раствора СО индапамида.* Около 10,0 мг (точная навеска) субстанции индапамида (P = 99,9%) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в ацетонитриле и доводили объем раствора тем же растворителем до метки (C = 0,200 мг/мл).

Методика приготовления раствора СО была разработана таким образом, чтобы концентрации кандесартана цилексетила, амлодипина и индапамида в растворе СО были сопоставимы с концентрациями АФС в испытуемом растворе.

*Приготовление испытуемого раствора.* В каждый сосуд для растворения помещали по одному полипиллу. Через промежутки времени, указанные в таблице 8.1, отбирали около 10 мл раствора, фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Отобранный объем не восполняли, что учитывалось в расчетной формуле 8.2.

Исследование проводилось на ВЭЖХ с диодно-матричным детектором LicArt 62. Для определения количества кандесартана цилексетила, высвободившегося из полипилла, использовали методику, описанную в п 2.3.5.2.1. В условиях хроматографирования, представленных в таблице 2.5, определению кандесартана цилексетила не мешали другие АФС. Время удерживания амлодипина безилата и индапамида в данных условиях составляло менее 3 мин. Время удерживания кандесартана цилексетила составляло около 8 мин (рис. 8.2, 8.3).

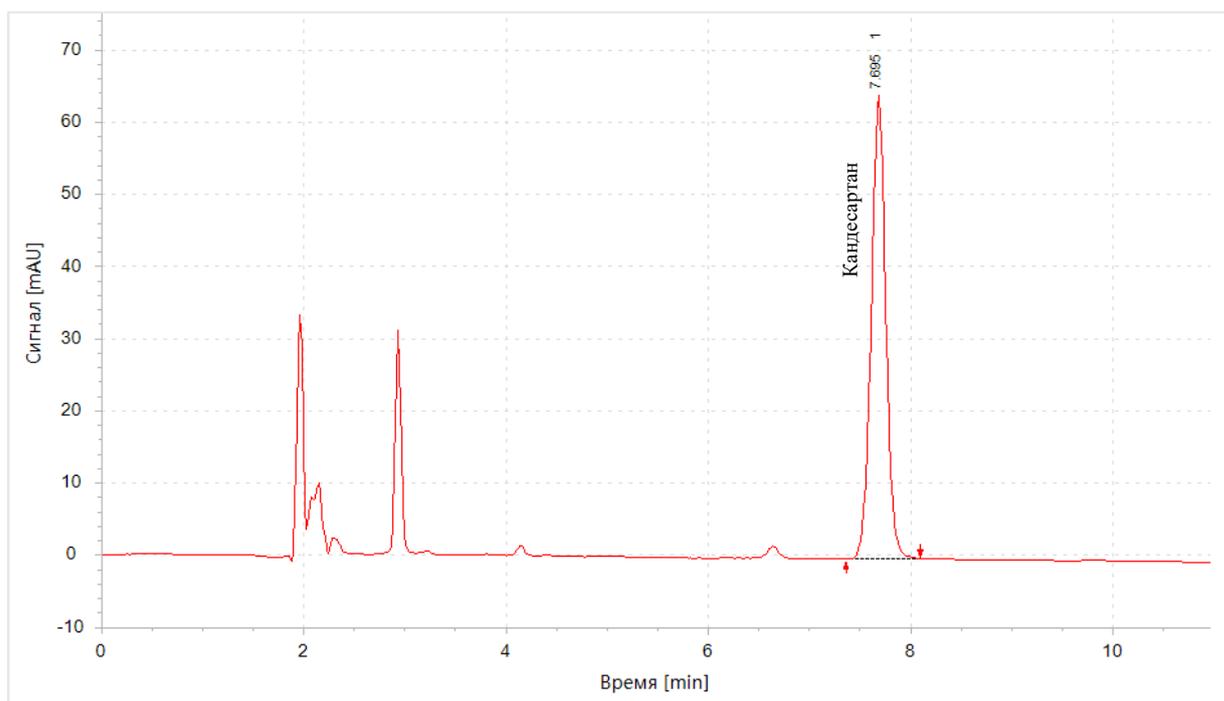


Рисунок 8.2 – Хроматограмма стандартного раствора в условиях оценки высвобождения кандесартана

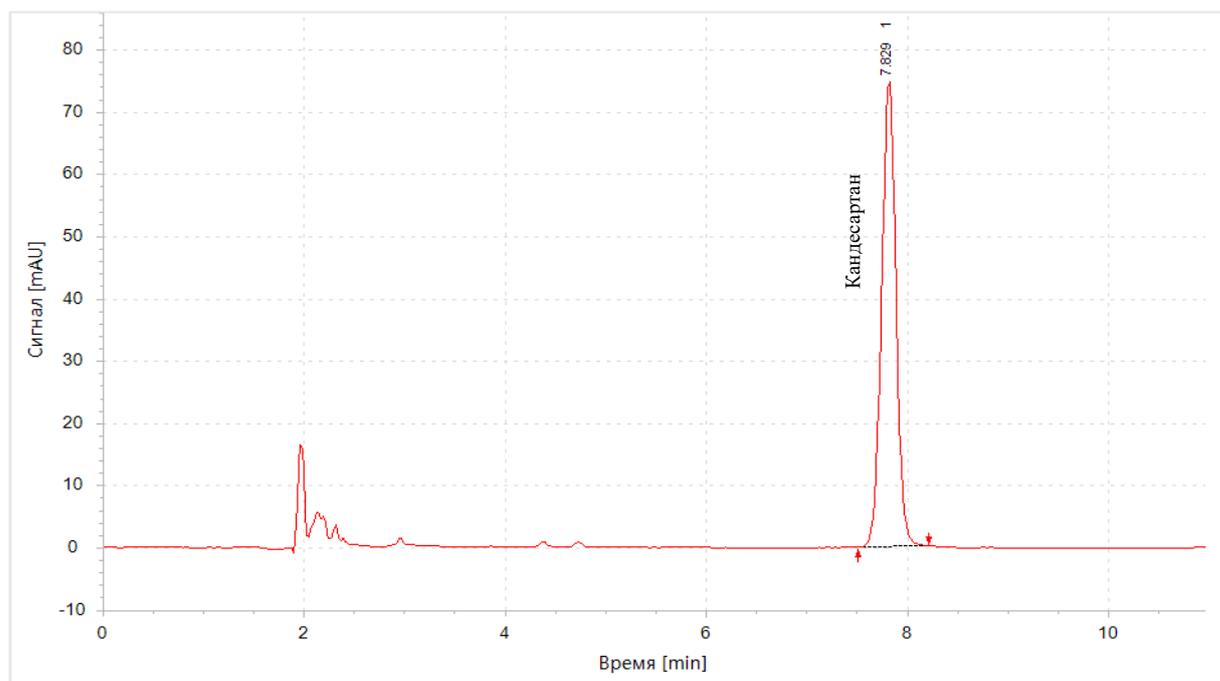


Рисунок 8.3 – Хроматограмма испытуемого раствора в условиях оценки высвобождения кандесартана (время растворения – 60 мин)

*Расчетные формулы для кандесартана цилексетила*

Количество кандесартана цилексетила, перешедшее в раствор через 45 минут, в процентах ( $X_{45}$ ) вычисляли по формуле 8.1:

$$X_{45} = \frac{S_{45} \cdot a_0 \cdot P \cdot 2 \cdot 900 \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot L \cdot 100} = \frac{S_{45} \cdot a_0 \cdot P \cdot 36}{S_0 \cdot L \cdot 25}, \quad (8.1)$$

Количество кандесартана цилексетила, перешедшее в раствор через 60 минут, в процентах ( $X_{60}$ ) вычисляли по формуле 8.2:

$$\begin{aligned} X_{60} &= \frac{S_{60} \cdot a_0 \cdot P \cdot 2 \cdot 890 \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L} + \frac{S_{45} \cdot a_0 \cdot P \cdot 2 \cdot 10 \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L} = \\ &= \frac{a_0 \cdot P}{S_0 \cdot 625 \cdot L} \cdot (S_{60} \cdot 890 + S_{45} \cdot 10), \end{aligned} \quad (8.2)$$

где  $S_{45}$ ,  $S_{60}$  – площадь пика кандесартана цилексетила на хроматограмме испытуемого раствора для временных точек 45 мин и 60 мин;

$S_0$  – площадь пика кандесартана цилексетила на хроматограмме стандартного раствора;

$a_0$  – навеска СО кандесартана цилексетила, мг;

$P$  – содержание кандесартана цилексетила в СО кандесартана цилексетила, %;

$L$  – заявленное количество кандесартана цилексетила в полипилле, мг.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80% ( $Q$ ) кандесартана цилексетила от заявленного содержания.

### 8.1.3. Методика оценки высвобождения амлодипина и индапамида из полипилла

Приготовление испытуемого раствора проводили по методике, описанной в п. 8.1.2, со следующей модификацией: отбирали около 5 мл раствора, чтобы значительно не уменьшать объем среды растворения.

Приготовление раствора СО для проведения теста «Растворение» в среде 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты объемом 500 мл. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещали 1 мл исходного раствора СО амлодипина безилата и 1 мл исходного раствора СО индапамида и доводили объем раствора до метки средней растворения. Концентрация амлодипина составила 0,015 мг/мл; индапамида – 0,004 мг/мл.

а) Приготовление исходного раствора СО амлодипина безилата. Около 26,0 мг (точная навеска) субстанции амлодипина безилата ( $P = 100,4\%$ ), что соответствует 18,7 мг амлодипина, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в ацетонитриле и доводили объем раствора тем же растворителем до метки ( $C = 0,748$  мг/мл).

б) Приготовление исходного раствора СО индапамида. Около 10,0 мг (точная навеска) субстанции индапамида ( $P = 99,9\%$ ) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в ацетонитриле и доводили объем раствора тем же растворителем до метки ( $C = 0,200$  мг/мл).

Для определения количества амлодипина и индапамида, перешедшего в среду растворения из полипилла, была разработана ВЭЖХ методика. Анализ проводили на ВЭЖХ с диодно-матричным детектором LicArt 62. Разработанные условия хроматографирования представлены в таблице 8.2. Время удерживания амлодипина составляло около 3 мин, индапамида – около 6 мин (рис. 8.4-8.6). Кандесартана цилексетил не мешал определению амлодипина и индапамида, так как время его элюирования в данных условиях значительно превышало время записи хроматограммы.

Таблица 8.2 – Условия хроматографирования

Колонка	Luna C18(2) (250 x 4,6 мм, 5 мкм)
Температура колонки	30°C
Подвижная фаза	ацетонитрил – 0,03% трифторуксусная кислота (45:55)
Режим элюирования	изократический
Скорость потока	1 мл/мин
Объем пробы	20 мкл
Длина волны детектора	240 нм
Время хроматографирования	7 мин

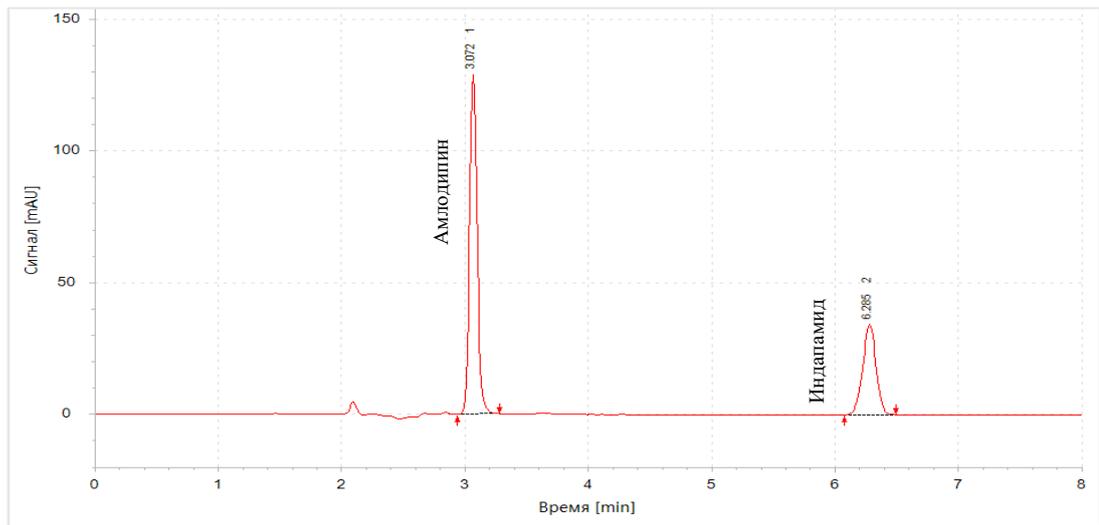


Рисунок 8.4 – Хроматограмма стандартного раствора в условиях оценки высвобождения амлодипина и индапамида

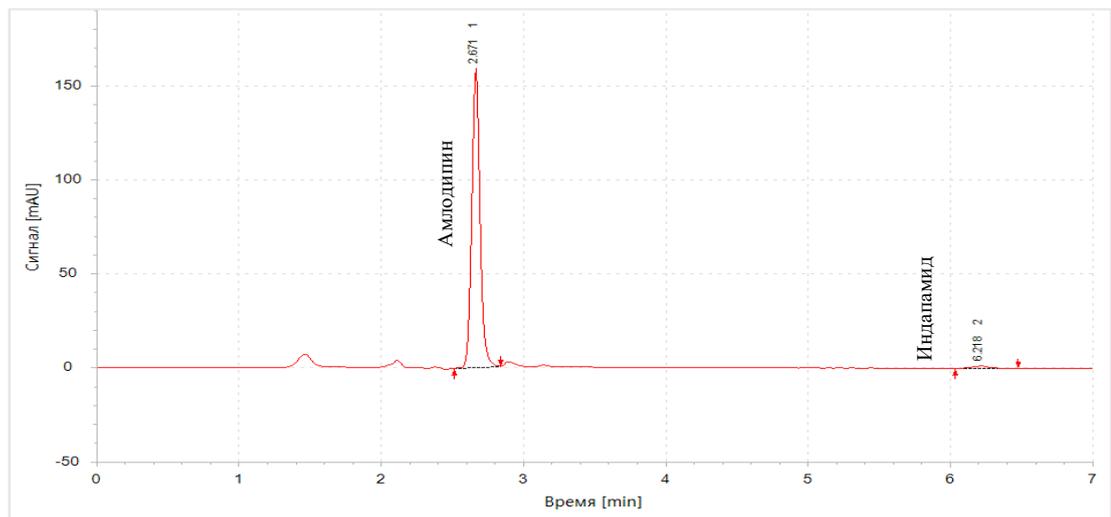


Рисунок 8.5 – Хроматограмма испытуемого раствора в условиях оценки высвобождения амлодипина и индапамида (время растворения – 40 мин)

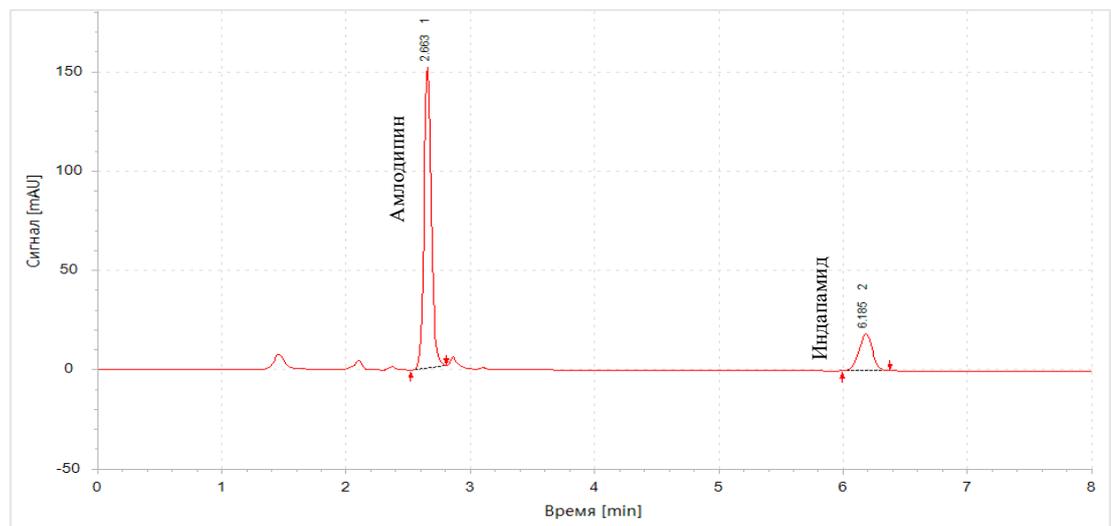


Рисунок 8.6 – Хроматограмма испытуемого раствора в условиях оценки высвобождения амлодипина и индапамида (время растворения – 20 ч)

*Расчетные формулы для амлодипина*

Количество амлодипина, перешедшее в раствор через 30 минут, в процентах ( $X_{30}$ ) вычисляли по формуле 8.3:

$$X_{30} = \frac{S_{30} \cdot a_0 \cdot P \cdot 500 \cdot 0,721 \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot L \cdot 100} = \frac{S_{30} \cdot a_0 \cdot P \cdot 2 \cdot 0,721}{S_0 \cdot L \cdot 5}, \quad (8.3)$$

Количество амлодипина, перешедшее в раствор через 40 минут, в процентах ( $X_{40}$ ) вычисляли по формуле 8.4:

$$\begin{aligned} X_{40} &= \frac{S_{40} \cdot a_0 \cdot P \cdot 495 \cdot 0,721 \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L} + \frac{S_{30} \cdot a_0 \cdot P \cdot 5 \cdot 0,721 \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L} = \\ &= \frac{a_0 \cdot P \cdot 0,721}{S_0 \cdot 1250 \cdot L} \cdot (S_{40} \cdot 495 + S_{30} \cdot 5), \end{aligned} \quad (8.4)$$

где  $S_{30}, S_{40}$  – площадь пика амлодипина безилата на хроматограмме испытуемого раствора для временных точек 30 мин и 40 мин;

$S_0$  – площадь пика амлодипина безилата на хроматограмме стандартного раствора;

$a_0$  – навеска СО амлодипина безилата, мг;

$P$  – содержание амлодипина безилата в СО амлодипина безилата, %;

$L$  – заявленное количество амлодипина в полипилле, мг;

0,721 – отношение молекулярной массы амлодипина к молекулярной массе амлодипина безилата.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75% (Q) амлодипина от заявленного содержания.

*Расчетные формулы для индапамида*

Количество индапамида, перешедшее в раствор через 4 ч, в процентах ( $X_4$ ) вычисляли по формуле 8.5:

$$X_4 = \frac{S_4 \cdot a_0 \cdot P \cdot 500 \cdot 100}{S_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot L \cdot 100} = \frac{S_4 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 5}, \quad (8.5)$$

Количество индапамида, перешедшее в раствор через 8 ч, в процентах ( $X_8$ ) вычисляли по формуле 8.6:

$$\begin{aligned} X_8 &= \frac{S_8 \cdot a_0 \cdot P \cdot 495 \cdot 100}{S_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot L \cdot 100 \cdot L} + \frac{S_4 \cdot a_0 \cdot P \cdot 5 \cdot 100}{S_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot L \cdot 100 \cdot L} = \\ &= \frac{a_0 \cdot P}{S_0 \cdot 2500 \cdot L} \cdot (S_8 \cdot 495 + S_4 \cdot 5), \end{aligned} \quad (8.6)$$

Количество индапамида, перешедшее в раствор через 20 ч, в процентах ( $X_{20}$ ) вычисляли по формуле 8.7:

$$X_{20} = \frac{S_{20} \cdot a_0 \cdot P \cdot 490 \cdot 100}{S_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot L \cdot 100 \cdot L} + \frac{S_8 \cdot a_0 \cdot P \cdot 5 \cdot 100}{S_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot L \cdot 100 \cdot L} + \frac{S_4 \cdot a_0 \cdot P \cdot 5 \cdot 100}{S_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot L \cdot 100 \cdot L} =$$

$$= \frac{a_0 \cdot P}{S_0 \cdot 2500 \cdot L} \cdot (S_{20} \cdot 490 + S_8 \cdot 5 + S_4 \cdot 5), \quad (8.7)$$

где  $S_4, S_8, S_{20}$  – площадь пика индапамида на хроматограмме испытуемого раствора для временных точек 4 ч, 8 ч и 20 ч;

$S_0$  – площадь пика индапамида на хроматограмме стандартного раствора;

$a_0$  – навеска СО индапамида, мг;

$P$  – содержание индапамида в СО индапамида, %;

$L$  – заявленное количество индапамида в полипилле, мг.

Через 4 ч в раствор должно перейти от 17% до 25% индапамида от заявленного содержания, через 8 ч – от 30% до 50%, через 20 ч – более 75%.

## 8.2. Этапы растворения полипилла

В ходе проведения теста «Растворение» использовали 3 разных варианта условий, характерных для кандесартана, амлодипина и индапамида (табл. 8.1).

Растворение полипилла включало несколько последовательных этапов (рис. 8.7):

- 1 – начало испытания без видимых изменений (первые 4-5 минут);
- 2 – начало растворения твердой желатиновой капсулы и распада мини-таблетки п/о амлодипина 2,5 мг (5-я минута);
- 3 – начало распада мини-таблетки п/о амлодипина 5 мг (6-я минута);
- 4 – полный распад мини-таблеток п/о амлодипина (8-я минута);
- 5 – полное растворение капсулы и распад мини-таблеток п/о кандесартана 8 мг и 16 мг (13-15 минут);
- 6 – полный распад всех компонентов полипилла кроме матричной мини-таблетки индапамида (от 15-й минуты до конца испытания).

Следует отметить, что время полного растворения твердой желатиновой капсулы при скорости вращения лопастной мешалки, равной 75 об/мин, составляло около 10 мин; при 50 об/мин – около 15 мин. На рисунке 8.7 представлена иллюстрация этапов растворения полипилла в среде 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты в режиме работы мешалки 50 об/мин, нумерация на рисунке соответствует описанным выше этапам.

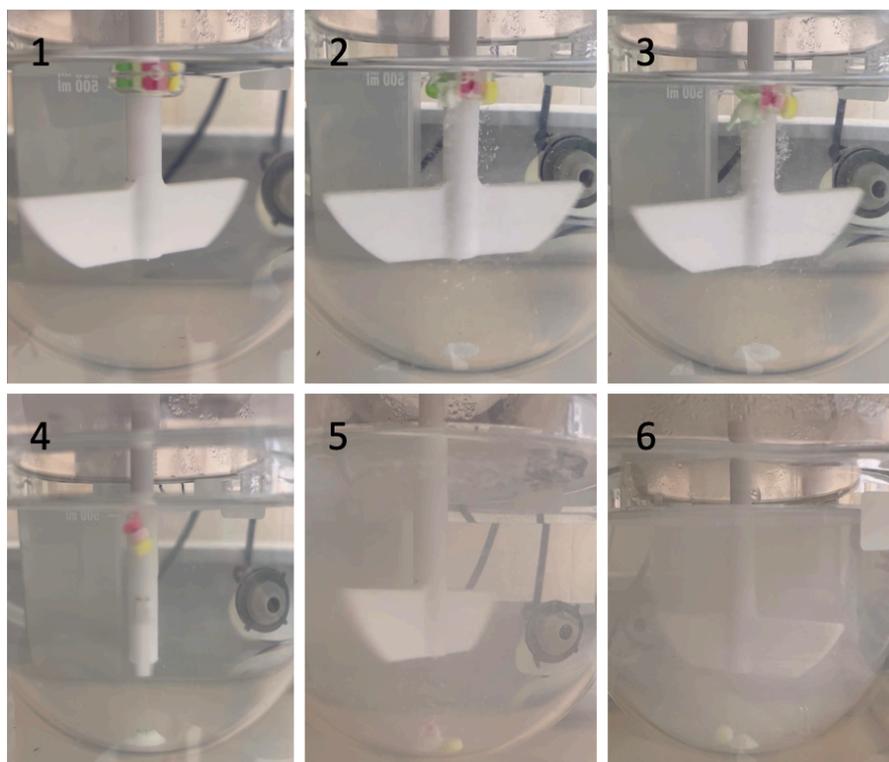


Рисунок 8.7 – Этапы растворения полипилла

### 8.3. Оценка высвобождения амлодипина, кандесартана и индапамида из полипилла

В ходе проведения теста «Растворение» для полипилла по методикам, описанным в п. 8.1, математической оценки по формулам 8.1-8.7 и статистической обработки данных, были получены результаты, представленные в таблицах 8.3-8.5.

Таблица 8.3 – Результаты растворения полипилла (высвобождение кандесартана (Q), %)

№ образца	Время	
	45 мин	60 мин
1	95,80	97,53
2	92,70	96,36
3	98,45	101,77
4	97,18	99,92
5	96,24	97,97
6	95,52	98,49
<b>Среднее значение, %</b>	<b>95,98</b>	<b>98,67</b>
Стандартное отклонение	1,93	1,92
RSD, %	2,01	1,94

Согласно требованию, изложенному в статье «Candesartan Cilexetil Tablets» Американской фармакопеи [88] и в предложенных проектах спецификаций качества на мини-таблетки п/о

кандесартана 8 мг и 16 мг (приложения 1.3, 1.4), через 45 минут в среду растворения должно перейти не менее 80% (Q) кандесартана циклксетила. Полученные результаты (табл. 8.3) соответствуют данному критерию приемлемости. Следует отметить, что время растворения капсулы (15 мин) не оказало значимого влияния на скорость высвобождения кандесартана из полипилла: разница между временными точками 45 мин и 60 мин составила менее 3%.

В соответствии с ФС.3.1.0002.18 «Амлодипина безилат, таблетки» ГФ РФ XIV изд. [113] и проектами спецификаций качества на мини-таблетки амлодипина п/о 2,5 мг и 5 мг (приложения 1.1, 1.2), через 30 минут в среду растворения должно перейти не менее 75% (Q) амлодипина. Полученные результаты (табл. 8.4) соответствуют данному критерию приемлемости. Следует отметить, что время растворения капсулы (10 мин) не оказало влияния на скорость высвобождения амлодипина из полипилла.

Таблица 8.4 – Результаты растворения полипилла (высвобождение амлодипина (Q), %)

№ образца	Время	
	30 мин	40 мин
1	89,91	89,17
2	89,70	89,86
3	88,49	89,16
4	90,41	90,69
5	90,95	91,08
6	90,78	90,96
<b>Среднее значение, %</b>	<b>90,04</b>	<b>90,15</b>
Стандартное отклонение	0,90	0,88
RSD, %	1,00	0,97

На основании требований, изложенных в проекте спецификации качества на мини-таблетки индапамида п/о 1,5 мг с пролонгированным высвобождением (приложение 1.5), через 4 ч в раствор должно перейти от 17% до 25%, через 8 ч – от 30% до 50%, через 20 ч – более 75% АФС. Анализ результатов, представленных в таблице 8.5, показал соответствие количества индапамида, перешедшего из полипилла в среду растворения в заданные временные точки, установленным критериям приемлемости.

Важно отметить линейный характер высвобождения индапамида в течение суток (рис. 8.8), соответствующий кинетике нулевого порядка (величина достоверности аппроксимации составила 0,9934), что является предпочтительной моделью для таблеток с пролонгированным высвобождением.

Таблица 8.5 – Результаты растворения полипилла (высвобождение индапамида (Q), %)

№ образца \ Время	4 ч	8 ч	20 ч
1	20,63	34,83	80,56
2	20,98	37,86	81,27
3	19,70	35,78	74,56
4	21,53	37,86	81,21
5	20,77	37,42	79,51
6	21,25	37,67	81,63
<b>Среднее значение, %</b>	<b>20,81</b>	<b>36,90</b>	<b>79,79</b>
Стандартное отклонение	0,63	1,28	2,67
RSD, %	3,04	3,48	3,34

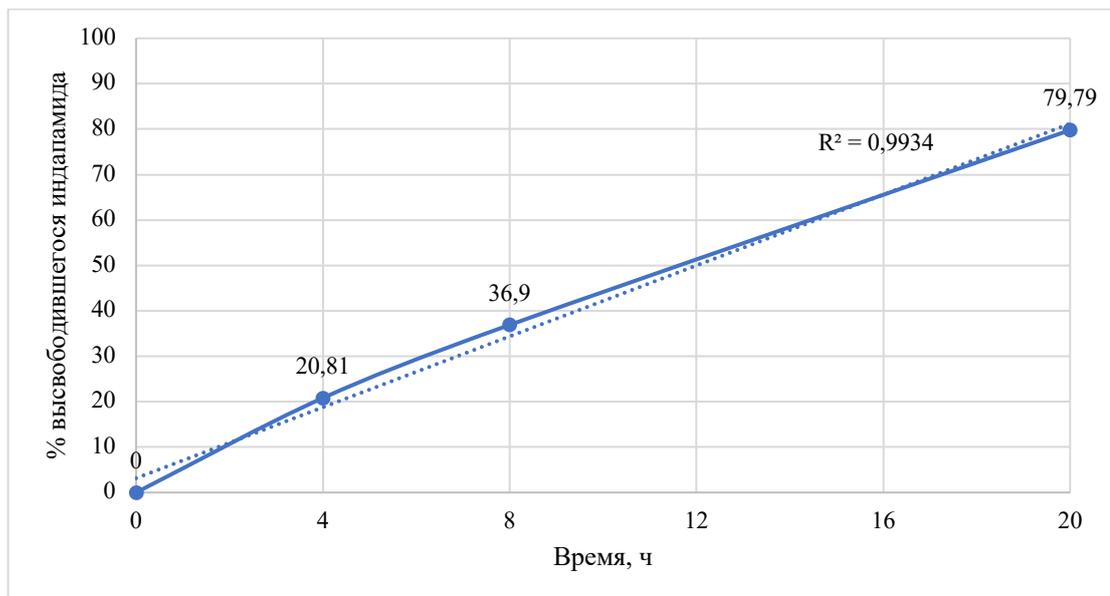


Рисунок 8.8 – Профиль высвобождения индапамида из полипилла

Таким образом, оценка результатов растворения полипилла показала соответствие требованиям проектов спецификаций качества на мини-таблетки, основанным на фармакопейных статьях ГФ РФ и Американской фармакопеи, для всех компонентов полипилла, что, в свою очередь, свидетельствует о возможности и рациональности индивидуальной фасовки мини-таблеток п/о в твердую желатиновую капсулу с целью создания персонализированной ЛФ для терапии АГ.

**ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 8**

1. С целью оценки высвобождения АФС из трехкомпонентного полипилла была разработана методика и проведен тест «Растворение».
2. В качестве испытуемых образцов использовались полипиллы, содержащие 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 наполнения обусловлен тем, что позволяет провести оценку степени высвобождения АФС из полипилла, содержащего все 5 разработанных мини-таблеток.
3. Учитывая различия в средах растворения и режимах работы перемешивающего элемента, испытание для полипилла проводилось трижды в условиях, описанных для каждой из трех АФС.
4. 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.
5. Установлено количество кандесартана, амлодипина и индапамида, перешедших в среду растворения из полипилла, методом ВЭЖХ по разработанным методикам для каждого компонента. Время растворения капсулы (10-15 минут) статистически значимо не повлияло на профили высвобождения АФС из полипилла. Оценка результатов теста «Растворение» для всех компонентов полипилла показала соответствие требованиям проектов спецификаций качества на мини-таблетки.
6. 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АФС	Активная фармацевтическая субстанция
ББ	$\beta$ -адреноблокатор
БКК	Блокатор кальциевых каналов
БКС	Биофармацевтическая классификационная система
БРА	Блокатор рецепторов ангиотензина II
ВВ	Вспомогательное вещество
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГПМЦ	Гидроксипропилметилцеллюлоза
ГПЦ	Гидроксипропилцеллюлоза
ГФ РФ XV изд.	Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания
ГЭЦ	Гидроксиэтилцеллюлоза
ДСК	Дифференциальная сканирующая калориметрия
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЖНВЛП	Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
иАПФ	Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ЛП	Лекарственный препарат
ЛС	Лекарственное средство
ЛФ	Лекарственная форма
МКЦ	Микрокристаллическая целлюлоза
МЦ	Метилцеллюлоза
НД	Нормативная документация
ОФС	Общая фармакопейная статья
ПАВ	Поверхностно-активное вещество
ПВА	Поливинилацетат
ПВП	Поливинилпирролидон
ПВС	Поливиниловый спирт
ПО	Программное обеспечение
п/о	Покрытые оболочкой
ПЭГ	Полиэтиленгликоль
РАС	Ренин-ангиотензиновая система
СО	Стандартный образец

ССЗ	Сердечно-сосудистое заболевание
ТГА	Термогравиметрический анализ
ТД	Тиазидный / тиазидоподобный диуретик
ТДС	Твердая дисперсная система
ФС	Фармакопейная статья
ЦД	Циклодекстрин
ЭГР	Экструзия горячего расплава
ЭЦ	Этилцеллюлоза
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
$\beta$ -ЦД	$\beta$ -циклодекстрин
ИН	Число Хауснера
СИ	Индекс Карра
Na-КМЦ	Карбоксиметилцеллюлоза натрия
GPT	Gluing Pills Technology
XRPD	Порошковая рентгеновская дифракция

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баланова, Ю. А. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 450-466.
2. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 12. – С. 143-228.
3. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. – 161 с.
4. Фармацевтический рынок России 2022 [Электронный ресурс] // DSM Group. – Режим доступа: <https://dsm.ru/news-reports/?category=13> (дата обращения: 28.11.2023).
5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения: 10.12.2023).
6. Церковная, К. М. Концепция «полипилл» в лечении артериальной гипертензии (обзор) / К. М. Церковная, Ю. М. Коцур, С. В. Оковитый [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56, № 5. – С. 3-9.
7. Чазова, И. Е. Концепция «полипилл» в современной кардиологии / И. Е. Чазова, А. В. Аксенова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 6-7.
8. Тео, К. Polypill variants (Quarter pill trials) / К. Тео, S. Yusuf // American Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 31, № 7. – P. 758-761.
9. 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.
10. Janczura, M. The Development of Innovative Dosage Forms of the Fixed-Dose Combination of Active Pharmaceutical Ingredients / M. Janczura, S. Sip, J. Cielecka-Piontek // Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 14. – P. 834.
11. Menditto, E. Patient Centric Pharmaceutical Drug Product Design – The Impact on Medication Adherence // E. Menditto, V. Orlando, G. De Rosa [et al.] // Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 44.
12. Atkins, E. R. Low-dose combination therapy for initial treatment of hypertension / E. R. Atkins, C. K. Chow // Current Hypertension Reports. – 2020. – Vol. 22, № 9. – P. 65.
13. Campbell, N. R. C. A step in the global effort to control hypertension: Fixed dose combination antihypertensive drugs / N. R. C. Campbell // Journal of Clinical Hypertension (Greenwich). – 2019. – Vol. 21, № 9. – P. 1426-1428.

14. Оковитый, С. В. Клиническая фармакология и фармакотерапия : учебник / под ред. С. В. Оковитого, А. Н. Куликова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – С. 339-378.
15. Ковальская, Г. Н. Взаимодействие лекарственных средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Г. Н. Ковальская, Д. Я. Жукова, Е. Н. Михалевич // *Acta biomedica scientifica*. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 36-42.
16. Wald, N. J. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80% / N. J. Wald, M. R. Law // *BMJ*. – 2003. – Vol. 326, № 7404. – P. 1419.
17. Kim, D-W. Pharmaceutical application and development of fixed-dose combination: dosage form review / D-W. Kim, K. Y. Weon // *Journal of Pharmaceutical Investigation*. – 2021. – Vol. 51. – P. 555-570.
18. Govender, R. Enabling modular dosage form concepts for individualized multidrug therapy: Expanding the design window for poorly water-soluble drugs / R. Govender, S. Abrahmsen-Alami, S. Folestad [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 602. – P. 120625.
19. Innovative delivery systems for paediatric medicines: technology landscape. – Geneva: World Health Organization, 2020. – 73 p.
20. Moodley, K. Oral drug delivery systems comprising altered geometric configurations for controlled drug delivery / K. Moodley, V. Pillay, Y. E. Choonara [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 18-43.
21. Triple Layer and Core Tablet // ptk GB. – URL: <https://www.ptk-gb.com/research-and-development-tablet-press/PR-LT-Laboratory-tablet-press/> (Accessed: 15.08.2023).
22. Seo, K. S. Pharmaceutical Application of Tablet Film Coating / K. S. Seo, R. Bajracharya, S. H. Lee [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 853.
23. Wilson, M. W. Novel Manufacturing Technologies for the Production of Patient-Centric Drug Products / M. W. Wilson, L. Martini, A. Clarke // *Developing Drug Products in an Aging Society*. – Springer, Cham, 2016. – Vol. 26. – 31 p.
24. Bhatia, E. Bilayered tablet technology / E. Bhatia, P. Vaishy, A. Mishra, A. Pathak // *International journal of pharmaceutical and biological archive*. – 2014. – Vol. 5. – P. 9-18.
25. Won, D. H. Optimization of bilayer tablet manufacturing process for fixed dose combination of sustained release high-dose drug and immediate release low-dose drug based on quality by design (QbD) / D. H. Won, H. Park, E. S. Ha [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 605. – P. 120838.
26. Chun, M.-H. Development of a Robust Control Strategy for Fixed-Dose Combination Bilayer Tablets with Integrated Quality by Design, Statistical, and Process Analytical Technology Approach / M.-H. Chun, J. Y. Kim, E.-S. Park, D. H. Choi // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 1443.

27. Demiri, V. Gluing Pills Technology: A Novel Route to Multilayer Tablet Manufacturing / V. Demiri, S. Stranzinger, P. Rinner [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 548, № 1. – P. 672-681.
28. Комбинированный препарат, содержащий валсартан и розувастатин кальция и способ его изготовления: патент РФ на изобретение № RU2663460C2 / Д. Ю. Сонг, Г. Т. Ким, С. И. Ким, К. К. Ли. – Заявл. 11.03.2014. Оpubл. 06.08.2018. Бюл. № 22. – Режим доступа: [https://rusneb.ru/catalog/000224\\_000128\\_0002663460\\_20180806\\_C2\\_RU/](https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002663460_20180806_C2_RU/) (дата обращения: 30.09.2023).
29. Seo, K.-S. Multilayer-Coated Tablet of Clopidogrel and Rosuvastatin: Preparation and In Vitro/In vivo Characterization / K.-S. Seo, H.-K. Han // *Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 313.
30. Shahid, N. Development of compressed coated polypill with mucoadhesive core comprising of atorvastatin/clopidogrel/aspirin using compression coating technique / N. Shahid, S. Adnan, M. Farooq [et al.] // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 2017. – Vol. 74, № 2. – P. 477-487.
31. Могилюк, В. Мультипартикулярные таблетки / В. Могилюк // *Фармацевтическая отрасль*. – 2014. – Т. 43, № 2. – С. 25-29.
32. Могилюк, В. Твердые лекарственные формы: капсулы / В. Могилюк // *Фармацевтическая отрасль*. – 2015. – Т. 50, № 3. – С. 32-37.
33. Trends in solid oral dosage delivery // *Contract Pharma*. – URL: [https://www.contractpharma.com/issues/2021-03-01/view\\_features/trends-in-solid-oral-dosage-delivery/](https://www.contractpharma.com/issues/2021-03-01/view_features/trends-in-solid-oral-dosage-delivery/) (Accessed: 15.08.2023).
34. Tumuluri, V. Pharmaceutical mini-tablets: a revived trend / V. Tumuluri // *Drug Delivery Trends*. – Elsevier, 2020. – Vol. 3. – P. 123-139.
35. Saxena, A. K. Microspheres as Therapeutically effective Multiparticulate Drug Delivery System: A Systemic Review / A. K. Saxena, A. Sharma, N. Verma // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. – 2021. – Vol. 14, № 6. – P. 3461-3470.
36. Lengyel, M. Microparticles, Microspheres, and Microcapsules for Advanced Drug Delivery / M. Lengyel, N. Kallai-Szabo, V. Antal [et al.] // *Scientia Pharmaceutica*. – 2019. – Vol. 87, № 3. – P. 20.
37. Gidde, N. Microsphere as Drug Delivery System: An Overview / N. D. Gidde, I. D. Raut // *Asian Journal of Pharmacy and Technology*. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 105-110.
38. Mitra, B. Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool / B. Mitra, J. Chang, S.J. Wu [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 525, № 1. – P. 149-159.
39. Goh, H. P. Understanding die fill variation during mini-tablet production / H. P. Goh, P. W. S. Heng, C. V. Liew // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 534, № 1-2. – P. 279-286.

40. Светозаров, А. С. Технологические аспекты разработки и производства микропланшетов (обзор литературы) / А. С. Светозаров, Р. А. Абрамович, А. Н. Воробьев, О. Г. Потанина // Фармация. – 2023. – Т. 72, № 7. – С. 5-13.
41. Wening, K. Oral drug delivery in personalized medicine: Unmet needs and novel approaches / K. Wening, J. Breitzkreutz // International Journal of Pharmaceutics. – 2011. – Vol. 404, № 1-2. – P. 1-9.
42. Smart Mini Tablet Dispenser (sMTS) // Stevanato Group. – URL: <https://www.stevanatogroup.com/en/offering/plastic-solutions/pharmaceutical-products/smts/> (Accessed: 25.11.2023).
43. Innovative Mini-tablet Dispenser by Phillips-Medisize // Packaging GURUji. – URL: <https://packagingguruji.com/innovative-mini-tablet-dispenser/> (Accessed: 25.11.2023).
44. BOSCH GKF 2500 Capsule Filling Machine // PDF SLIDE USA. – URL: <https://pdfslide.us/documents/gkf-2500-capsule-filling-machine.html?page=4/> (Accessed: 25.11.2023).
45. Оборудование для наполнения капсул в коммерческих масштабах [Электронный ресурс] // Capsugel. – Режим доступа: <https://www.capsugel.ru/ihc/commercial-scale-capsule-filling-machine-ultra-iii> (дата обращения: 25.11.2023).
46. System and methods for the production of personalized drug products: patent № US11319125B2 USA / D. L. Kraft. – 2022. – URL: <https://patents.google.com/patent/US11319125B2/en> (Accessed: 25.11.2023).
47. Tran, P. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs / P. Tran, Y. C. Pyo, D. H. Kim [et al.] // Pharmaceutics. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 132.
48. Алексеев, К. В. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ / К. В. Алексеев, Н. В. Тихонова, Е. В. Блынская [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 4. – С. 43-47.
49. Блынская, Е. В. Способы улучшения растворимости труднорастворимых фармацевтических субстанций / Е. В. Блынская, Д. В. Юдина, К. В. Алексеев, А. И. Марахова // Фармация. – 2017. – Т. 66, № 6. – С. 15-19.
50. Bhalani, D. V. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics / D. V. Bhalani, B. Nutan, A. Kumar, A. K. Singh Chandel // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, № 9. – P. 2055.
51. Mahmood, T. Pharmaceutical Methods for Enhancing the Dissolution of Poorly Water-Soluble Drugs / T. Mahmood, R. M. Sarfraz, A. Ismail [et al.] // Assay and Drug Development Technologies. – 2023. – Vol. 21, № 2. – P. 65-79.

52. Deshmukh, A. S. Solubility Enhancement Techniques for Poorly Water-Soluble Drugs / A. S. Deshmukh, K. J. Tiwari, V. R. Mahajan // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 3701-3708.
53. Гулякин, И. Д. Основные методы повышения растворимости гидрофобных и труднорастворимых веществ / И. Д. Гулякин, Л. Л. Николаева, Н. А. Оборотова [и др.] // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2016. – № 2(15). – С. 52-59.
54. Kim, D.-H. Solubility enhancement and application of cyclodextrins in local drug delivery / D.-H. Kim, S.-E. Lee, Y.-C. Pyo // *Journal of Pharmaceutical Investigation*. – 2020. – Vol. 50. – P. 17-27.
55. Carneiro, S. B. Cyclodextrin-Drug Inclusion Complexes: In Vivo and In Vitro Approaches / S. B. Carneiro, F. I. Costa Duarte, L. Heimfarth L [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 642.
56. Кедик, С. А. Циклодекстрины и их применение в фармацевтической промышленности (обзор) / С. А. Кедик, А. В. Панов, В. С. Тюкова, М. С. Золотарева // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2016. – № 3(16). – С. 68-75.
57. Rowe, R. C. Handbook of pharmaceutical excipients. Sixth edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – London: Pharmaceutical Press, 2009. – 888 p.
58. Blouet, E. Нативные и модифицированные циклодекстрины KLEPTOSE®: многофункциональные вспомогательные вещества для молекулярной инкапсуляции / E. Blouet // *Фармацевтическая отрасль. – Специальный выпуск «Ингредиенты для фармации»*. – 2014. – № 5(46). – С. 42-44.
59. Техническая информация компании ROQUETTE, 2021.
60. Савельева, Е. И. Современные технологии модифицированного высвобождения биологически активных веществ в фармацевтической разработке / Е. И. Савельева // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 56-66.
61. Nair, A. R. Overview of Extensively Employed Polymeric Carriers in Solid Dispersion Technology / A. R. Nair, Y. D. Lakshman, V. S. K. Anand // *AAPS PharmSciTech*. – 2020. – Vol. 21. – P. 309.
62. Гусев, К. А. Разработка состава и технологии получения твердой дисперсной системы методом экструзии горячего расплава для повышения биодоступности действующего вещества / К. А. Гусев, Д. Н. Маймистов, В. И. Павловский [и др.] // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 108-115.
63. Schittny, A. Mechanisms of increased bioavailability through amorphous solid dispersions: a review / A. Schittny, J. Huwyler, M. Puchkov // *Drug Delivery*. – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 110-127.

64. Теслев, А. А. К вопросу применения твердых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств / А. А. Теслев // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014. – № 2. С. 18-21.
65. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения РФ. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/gosudarstvennaya-farmakopeya-rossiyskoy-federatsii-xv-izdaniya> (дата обращения: 12.01.2024).
66. Демина, Н. Б. Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор) / Н. Б. Демина // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 7. – С. 44-50.
67. Vasvari, G. Matrix systems for oral drug delivery: Formulations and drug release / G. Vasvari, J. Kalmar, P. Veres [et al.] // Drug Discovery Today: Technologies. – 2018. – Vol. 27. – P. 71-80.
68. Nokhodchi, A. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems / A. Nokhodchi, S. Raja, P. Patel, K. Asare-Addo // BioImpacts. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 175-187.
69. Kumar, A. R. Sustained release matrix type drug delivery system: an overview / A. R. Kumar, A. S. S. Aeila // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 470-480.
70. Pareek, S. P. Review on sustained release technology / S. P. Pareek, S. Kumawat, V. Sharma [et al.] // International Journal of Pharmaceutical and Biological Science Archive. – 2019. – Vol. 7, № 5. – P. 29-38.
71. Коцур, Ю. М. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением / Ю. М. Коцур, Е. В. Флисюк // Формулы фармации. – 2020. – Т. 2, № 1. – С. 36-43.
72. Gavan, A. Formulation and pharmaceutical development of quetiapine fumarate sustained release matrix tablets using a QbD approach / A. Gavan, A. Porfire, C. Marina, I. Tomuta // Acta Pharmaceutica. – 2017. – Vol. 67. – P. 53-70.
73. Белялов, Ф. И. Подходы к персонализированной терапии / Ф. И. Беляков // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 418-424.
74. Оганов, Р. Г. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, В. И. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5-56.
75. Washam, J. B. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association / J. B. Washam, C. A. Herzog, A. L. Beitelshes [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 131, № 12. – P. 1123-1149.

76. Chow, C. K. Polypills for primary prevention of cardiovascular disease / C. K. Chow, Q. Meng // *Nature Reviews Cardiology*. – 2019. – Vol. 16, № 10. – P. 602-611.
77. Марцевич, С. Ю. Комбинированная антигипертензивная терапия в реальной клинической практике. Фокус на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (по данным амбулаторных регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ) / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, А. В. Загребельный [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 323-329.
78. Карпов, Ю. А. Индивидуальный подход к лечению пациентов с АГ и коморбидной патологией: роль блокаторов кальциевых каналов / Ю. А. Карпов // *Русский медицинский журнал*. – 2021. – № 1. – С. 17-24.
79. Трухан, Д. И. Актуальные аспекты рациональной фармакотерапии в кардиологии. Плюсы и минусы фиксированных и произвольных комбинаций антигипертензивных препаратов / Д. И. Трухан, Ю. М. Поздняков // *Consilium Medicum*. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 25-31.
80. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, № 10304. – P. 957-980.
81. Gorrao, G. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice / G. Corrao, F. Rea, A. Ghirardi [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66. – P. 742-749.
82. Roshandel, G. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial / G. Roshandel, M. Khoshnia, H. Poustchi [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 39, № 10199. – P. 672-683.
83. Gupta, P. Biochemical screening for non-adherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence / P. Gupta, P. Patel, B. Strauch // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70. – P. 1042-1048.
84. Pinto, F. J. Single-pill combination in the management of chronic coronary syndromes: A strategy to improve treatment adherence and patient outcomes? / F. J. Pinto, M. F. Piepoli, R. Ferrari [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 384. – P. 10-17.
85. Verma, A. A. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study / A. A. Verma, W. Khuu, M. Tadrous [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. e1002584.
86. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения РФ. – Режим доступа:



101. GranuLac<sup>®</sup> 140 Product Information // MEGGLE. – URL: <https://www.meggle-pharma.com/ru/lactose/2-granulac140.html> (Accessed: 15.11.2023).
102. Pharmatose<sup>®</sup> 200M Highly Consistent Monohydrate Lactose // DFE pharma. – URL: <https://dfepharma.com/excipients/pharmatose-200m/> (Accessed: 15.11.2023).
103. VIVAPUR<sup>®</sup> Microcrystalline Cellulose // JRS PHARMA. – URL: [https://www.jrspharma.com/pharma\\_en/products/excipients/vivapur.php](https://www.jrspharma.com/pharma_en/products/excipients/vivapur.php) (Accessed: 15.11.2023).
104. CompactCel<sup>®</sup> SR Product Information // BIOGRUND. – URL: <https://www.biogrund.com/wp-content/uploads/2022/05/27-BIOGRUND-.CompactCel-SR.pdf> (Accessed: 15.11.2023).
105. Техническая информация компании JRS Pharma, 2023.
106. Гусев, К. А. Разработка состава и технологии получения аморфной твердой дисперсной системы эбастина методом экструзии горячего расплава для увеличения скорости растворения / К. А. Гусев, А. Р. Алиев, Ю. Э. Генералова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 126-135.
107. Bovidone K. Product show // Bonsun Pharmaceuticals. – URL: [http://www.bonsunpvp.com/pro\\_detail\\_en/id/1.html](http://www.bonsunpvp.com/pro_detail_en/id/1.html) (Accessed: 15.11.2023).
108. Смехова, И. Е. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе / И. Е. Смехова, В. А. Вайнштейн, Ю. М. Ладутько [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 4(25). – С. 62-72.
109. Сливкин, А. И. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине : учебное пособие / А. И. Сливкин [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 560 с.
110. AEROPERL<sup>®</sup> 300 Pharma. Technical Brochure // Pharma Excipients. – URL: [https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2023/03/AEROPERL%C2%AE-300-Pharma\\_Technical-Brochure.pdf](https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2023/03/AEROPERL%C2%AE-300-Pharma_Technical-Brochure.pdf) (Accessed: 15.11.2023).
111. AquaPolish<sup>®</sup>. Пленочное покрытие из натуральных ингредиентов [Электронный ресурс] // BIOGRUND. – Режим доступа: <https://biogrund.ru/products/chistaya-etiketka/plenochnyepokrytiya/aquapolish-2/> (дата обращения: 15.11.2023).
112. Крылов, А. Б. Поверхностное натяжение и связанные с ним явления : учебно-методическое пособие / А. Б. Крылов. – Минск: БГМУ, 2008. – 32 с.
113. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания, том III [Электронный ресурс] // Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения РФ. – Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (дата обращения: 12.01.2024).
114. Черкасова, А. В. Разработка комбинированного лекарственного препарата, содержащего в качестве действующих веществ антагонист кальция (амлодипина бесилат) и диуретик

- (индапамид) : дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Черкасова Анна Владимировна. – СПб., 2015. – 285 с.
115. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» [Электронный ресурс] // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026107> (дата обращения: 04.12.2023).
116. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. – М.: Гриф и К, 2013. – 328 с.
117. Шохин, И. Е. Методы оценки эквивалентности профилей растворения: современный взгляд / И. Е. Шохин, Н. С. Багаева, Е. А. Малашенко, В. Н. Кузина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 145-150.
118. The Lancet. Polypills: an essential medicine for cardiovascular disease. – Lancet. – 2017. – Vol. 389. – P. 984.
119. Евдокимова, А. Г. Особенности применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов в клинической практике (фокус на кандесартан) / А. Г. Евдокимова, Е. В. Коваленко, В. В. Евдокимов // Терапия. – 2017. – Т. 6, № 16. – С. 29-38.
120. Olde Engberink, R. H. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis / R. H. Olde Engberink, W. J. Frenkel, B. van den Bogaard [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 65, № 5. – P. 1033-1040.
121. Барышникова, Г. А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии. Что нового? / Г. А. Барышникова, С. А. Чорбинская // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 13-17.
122. Tamargo, J. The Fuster-CNIC-Ferrer Cardiovascular Polypill: a polypill for secondary cardiovascular prevention / J. Tamargo, J. M. Castellano, V. Fuster // International Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 201, № 1. – P. 15-22.
123. Коцур, Ю. М. Прогнозирование состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия с применением метода SeDeM / Ю. М. Коцур, Ю. М. Ладутько, И. А. Наркевич, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10, № 4-1. – С. 54-62.
124. 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 др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 155-164.
125. База данных по классам БКС [Электронный ресурс] // [fptl.ru](http://www.fptl.ru) – Режим доступа: <http://www.fptl.ru/index.html> (дата обращения: 15.12.2023).

126. Sayyad, F. J. Design and development of liquisolid compact of candesartan cilexetil to enhance dissolution / F. J. Sayyad, S. L. Tulsankar, U. B. Kolap // *Journal of Pharmacy Research*. – 2013. – Vol. 7. – P. 381-388.
127. Aly, U. F. Applying Different Techniques to Improve the Bioavailability of Candesartan Cilexetil Antihypertensive Drug / U. F. Aly, H. A. Sarhan, T. FS Ali, H. A. E. Sharkawy // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2020. – Vol. 14. – P. 1851-1865.
128. Salih, O. S. Development and Characterization of Controlled Release Tablets of Candesartan Cilexetil/  $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Complex / O. S. Salih, Z. M. Hamoddi, S. S. Taher // *International Journal of Drug Delivery Technology*. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 273-283.
129. Raghad, A. N. ENHANCEMENT OF CANDESARTAN CILEXETIL DISSOLUTION RATE BY USING DIFFERENT METHODS / A. N. Raghad, E. Hind // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 320-326.
130. Damien, G. Galenic Development and Pharmacokinetic Profile of Indapamide Sustained Release 1.5mg / G. Damien, B. Huet de Barochez, P. Schiavi // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1999. – Vol. 37(1). – P. 13-19.
131. Матричная таблетка с пролонгированным высвобождением индапамида, способ ее получения и способ лечения: Евразийский патент № EA013472B1 / М. Р. Кокеладзе. – 2007. – Режим доступа: [https://rusneb.ru/catalog/000224\\_000128\\_0002663460\\_20180806\\_C2\\_RU/](https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002663460_20180806_C2_RU/) (дата обращения: 17.11.2023).
132. Черкасова, А. В. Получение таблеток-ядер индапамида с пролонгированным высвобождением / А. В. Черкасова, Е. В. Флисюк, С. В. Оковитый // *Фармация*. – 2014. – № 6. – С. 44-48.
133. Maheshwar, M. Formulation and evaluation of Indapamide sustained release matrix tablets / M. Maheshwar // *International Journal of Pharmaceutical and Medicinal Research*. – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 502-506.
134. Раменская, Г. В. Сравнительная оценка высвобождения *in vitro* таблеток индапамида пролонгированного действия / Г. В. Раменская, В. С. Шлыков, О. А. Деханова // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2008. – Т. 42, № 12. – С. 52-55.
135. Zaid, A. N. A Comprehensive Review on Pharmaceutical Film Coating: Past, Present, and Future / A. N. Zaid // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2020. – Vol. 17. – P. 4613-4623.
136. Кривошапкин, П. В. Основы коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы : учебное пособие / П. В. Кривошапкин, Е. Ф. Кривошапкина, Е. А. Назарова, В. В. Сталюгин. – СПб: Университет ИТМО, 2019. – 138 с.

137. Покрытие. Виды отклонений и их устранение [Электронный ресурс] // Biogrund. – Режим доступа: <https://www.biogrund.com/top10-troubleshooting/?lang=en> (дата обращения: 04.12.2023).
138. Стрелкова, А. В. Проблемы нанесения пленочных покрытий при трансфере технологий / А. В. Стрелкова, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 150-159.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Проекты спецификаций на мини-таблетки**

**Приложение 1.1. Проект спецификации на мини-таблетки амлодипина 2,5 мг,  
покрытые пленочной оболочкой**

<b>Показатели</b>	<b>Методы</b>	<b>Нормы</b>
Описание	Визуальный	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета
Подлинность	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО амлодипина безилата
Растворение	УФ-спектрофотометрия	Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75% (Q) амлодипина
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия	От 2,25 мг до 2,75 мг амлодипина в мини-таблетке
Однородность дозирования	УФ-спектрофотометрия ГФ РФ, способ 1	В соответствии с требованиями ОФС
Родственные примеси	ВЭЖХ	Примесь D амлодипина – не более 1,0%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,5%; сумма примесей – не более 2,0%
Микробиологическая чистота	ГФ РФ	Категория 3А
Упаковка	Банки из темного стекла БТС-30 с натягиваемой крышкой	
Хранение	В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C	
Срок годности	–	

**Приложение 1.2. Проект спецификации на мини-таблетки амлодипина 5 мг,  
покрытые пленочной оболочкой**

<b>Показатели</b>	<b>Методы</b>	<b>Нормы</b>
Описание	Визуальный	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой ярко-зеленого цвета
Подлинность	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО амлодипина безилата
Растворение	УФ-спектрофотометрия	Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75% (Q) амлодипина
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия	От 4,5 мг до 5,5 мг амлодипина в мини-таблетке
Однородность дозирования	УФ-спектрофотометрия ГФ РФ, способ 1	В соответствии с требованиями ОФС
Родственные примеси	ВЭЖХ	Примесь D амлодипина – не более 1,0%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,5%; сумма примесей – не более 2,0%
Микробиологическая чистота	ГФ РФ	Категория 3А
Упаковка	Банки из темного стекла БТС-30 с натягиваемой крышкой	
Хранение	В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C	
Срок годности	–	

**Приложение 1.3. Проект спецификации на мини-таблетки кандесартана 8 мг,  
покрытые пленочной оболочкой**

<b>Показатели</b>	<b>Методы</b>	<b>Нормы</b>
Описание	Визуальный	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета
Подлинность	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО кандесартана цилексетила
Растворение	ВЭЖХ	Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80% (Q) кандесартана цилексетила
Количественное определение	ВЭЖХ	От 7,2 мг до 8,8 мг кандесартана цилексетила в мини-таблетке
Однородность дозирования	ВЭЖХ ГФ РФ, способ 1	В соответствии с требованиями ОФС
Родственные примеси	ВЭЖХ	Примесь кандесартана цилексетила: В – не более 1,5%; D – не более 0,5%; F – не более 1,5%; G – не более 1,0%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,2%; сумма примесей – не более 4,0%
Микробиологическая чистота	ГФ РФ	Категория 3А
Упаковка	Банки из темного стекла БТС-30 с натягиваемой крышкой	
Хранение	В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C	
Срок годности	–	

**Приложение 1.4. Проект спецификации на мини-таблетки кандесартана 16 мг,  
покрытые пленочной оболочкой**

<b>Показатели</b>	<b>Методы</b>	<b>Нормы</b>
Описание	Визуальный	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой ярко-розового цвета
Подлинность	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО кандесартана цилексетила
Растворение	ВЭЖХ	Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80% (Q) кандесартана цилексетила
Количественное определение	ВЭЖХ	От 14,4 мг до 17,6 мг кандесартана цилексетила в мини-таблетке
Однородность дозирования	ВЭЖХ ГФ РФ, способ 1	В соответствии с требованиями ОФС
Родственные примеси	ВЭЖХ	Примесь кандесартана цилексетила: В – не более 1,5%; D – не более 0,5%; F – не более 1,5%; G – не более 1,0%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,2%; сумма примесей – не более 4,0%
Микробиологическая чистота	ГФ РФ	Категория 3А
Упаковка	Банки из темного стекла БТС-30 с натягиваемой крышкой	
Хранение	В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C	
Срок годности	–	

**Приложение 1.5. Проект спецификации на мини-таблетки индапамида 1,5 мг  
с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой**

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Круглые двояковыпуклые мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета
Подлинность	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО индапамида
Растворение	УФ-спектрофотометрия	Через 4 ч в раствор должно перейти от 17% до 25%, через 8 ч – от 30% до 50%, через 20 ч – более 75% индапамида
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия	От 1,35 мг до 1,65 мг индапамида в мини-таблетке
Однородность дозирования	УФ-спектрофотометрия ГФ РФ, способ 1	В соответствии с требованиями ОФС
Родственные примеси	ВЭЖХ	Примесь В индапамида – не более 0,5%; 3-сульфамоил-4-хлорбензойная кислота – не более 0,2%; единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1%; сумма примесей (кроме примеси В) – не более 3,0%
Микробиологическая чистота	ГФ РФ	Категория 3А
Упаковка	Банки из темного стекла БТС-30 с натягиваемой крышкой	
Хранение	В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C	
Срок годности	–	

**ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Результаты изучения стабильности мини-таблеток**

**Таблица 1 – Результаты изучения стабильности мини-таблеток амлодипина 2,5 мг, покрытых пленочной оболочкой**

№ серии	Срок хране- ния, мес.	Описание	Подлинность	Растворение	Количественное определение	Однородность дозирования	Микробиол. чистота
		Круглые двойковыпуклые мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло- зеленого цвета	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО амлодипина безилата	Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75% (Q) амлодипина	От 2,25 мг до 2,75 мг амлодипина в мини-таблетке	В соответствии с требованиями ОФС (AV не более 15%, при n=10)	Категория 3А
170123	0	Соответствует	Соответствует	100,76	2,54	3,89	Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	100,19	2,53	3,79	Соответствует
	6	Соответствует	Соответствует	99,96	2,54	3,78	Соответствует
	9	Соответствует	Соответствует	100,08	2,53	3,92	Соответствует
	12	Соответствует	Соответствует	100,23	2,52	3,75	Соответствует
180123	0	Соответствует	Соответствует	99,93	2,51	3,50	Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	100,05	2,50	3,54	Соответствует
	6	Соответствует	Соответствует	99,88	2,51	3,59	Соответствует
	9	Соответствует	Соответствует	99,04	2,50	3,48	Соответствует
	12	Соответствует	Соответствует	99,75	2,50	3,51	Соответствует
190123	0	Соответствует	Соответствует	100,14	2,49	3,43	Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	99,08	2,50	3,49	Соответствует
	6	Соответствует	Соответствует	100,52	2,49	3,52	Соответствует
	9	Соответствует	Соответствует	99,93	2,48	3,47	Соответствует
	12	Соответствует	Соответствует	99,56	2,48	3,52	Соответствует

Таблица 2 – Результаты изучения стабильности мини-таблеток амлодипина 5 мг, покрытых пленочной оболочкой

№ серии	Срок хране- ния, мес.	Описание	Подлинность	Растворение	Количественное определение	Однородность дозирования	Микробиол. чистота
		Круглые двойковыпуклые мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой ярко- зеленого цвета	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО амлодипина безилата	Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75% (Q) амлодипина	От 4,5 мг до 5,5 мг амлодипина в мини-таблетке	В соответствии с требованиями ОФС (AV не более 15%, при n=10)	Категория 3А
240123	0	Соответствует	Соответствует	98,93	4,77	2,88	Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	98,90	4,77	2,87	Соответствует
	6	Соответствует	Соответствует	98,73	4,76	2,87	Соответствует
	9	Соответствует	Соответствует	98,75	4,76	2,85	Соответствует
	12	Соответствует	Соответствует	98,74	4,75	2,84	Соответствует
250123	0	Соответствует	Соответствует	99,67	4,89	2,75	Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	99,59	4,88	2,73	Соответствует
	6	Соответствует	Соответствует	99,58	4,88	2,74	Соответствует
	9	Соответствует	Соответствует	99,57	4,86	2,74	Соответствует
	12	Соответствует	Соответствует	99,51	4,86	2,73	Соответствует
260123	0	Соответствует	Соответствует	99,43	4,85	2,92	Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	99,40	4,85	2,90	Соответствует
	6	Соответствует	Соответствует	99,39	4,84	2,92	Соответствует
	9	Соответствует	Соответствует	99,38	4,83	2,91	Соответствует
	12	Соответствует	Соответствует	99,38	4,83	2,91	Соответствует

Таблица 3 – Результаты изучения стабильности мини-таблеток кандесартана 8 мг, покрытых пленочной оболочкой

№ серии	Срок хране- ния, мес.	Описание	Подлинность	Растворение	Количественное определение	Однородность дозирования	Микробиол. чистота	
		Круглые двояковыпуклые мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло- розового цвета	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО кандесартана цилексетила	Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80% (Q) кандесартана цилексетила	От 7,2 мг до 8,8 мг кандесартана цилексетила в мини-таблетке	В соответствии с требованиями ОФС (AV не более 15%, при n=10)	Категория 3А	
070823	0	Соответствует	Соответствует	99,60	7,90	2,51		Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	99,55	7,89	2,50		Соответствует
	6	Соответствует	Соответствует	99,53	7,87	2,50		Соответствует
080823	0	Соответствует	Соответствует	99,32	7,89	2,48		Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	99,29	7,87	2,45		Соответствует
	6	Соответствует	Соответствует	99,28	7,87	2,45		Соответствует
090823	0	Соответствует	Соответствует	99,73	7,93	2,62		Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	99,70	7,92	2,61		Соответствует
	6	Соответствует	Соответствует	99,69	7,90	2,59	Соответствует	

Таблица 4 – Результаты изучения стабильности мини-таблеток кандесартана 16 мг, покрытых пленочной оболочкой

№ серии	Срок хране- ния, мес.	Описание	Подлинность	Растворение	Количественное определение	Однородность дозирования	Микробиол. чистота
		Круглые двояковыпуклые мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой ярко- розового цвета	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО кандесартана цилексетила	Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80% (Q) кандесартана цилексетила	От 14,4 мг до 17,6 мг кандесартана цилексетила в мини-таблетке	В соответствии с требованиями ОФС (AV не более 15%, при n=10)	Категория 3А
100823	0	Соответствует	Соответствует	94,20	15,68	3,04	Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	94,18	15,65	3,02	Соответствует
	6	Соответствует	Соответствует	94,15	15,65	3,03	Соответствует
110823	0	Соответствует	Соответствует	95,81	15,74	3,12	Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	95,77	15,72	3,09	Соответствует
	6	Соответствует	Соответствует	95,76	15,70	3,08	Соответствует
120823	0	Соответствует	Соответствует	94,89	15,85	3,21	Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	94,85	15,83	3,20	Соответствует
	6	Соответствует	Соответствует	94,84	15,82	3,18	Соответствует

**Таблица 5 – Результаты изучения стабильности мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой**

№ серии	Срок хранения, мес.	Описание	Подлинность	Растворение	Количественное определение	Однородность дозирования	Микробиол. чистота
		Круглые двояковыпуклые мини-таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО индапамида	В раствор должно перейти индапамида: от 17% до 25% через 4 ч, от 30% до 50% через 8 ч, более 75% через 20 ч	От 1,35 мг до 1,65 мг индапамида в мини-таблетке	В соответствии с требованиями ОФС (AV не более 15%, при n=10)	Категория 3А
231023	0	Соответствует	Соответствует	24,50 – 4 ч; 40,78 – 8 ч; 83,72 – 20 ч	1,47	3,96	Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	24,46 – 4 ч; 40,59 – 8 ч; 83,69 – 20 ч	1,46	3,92	Соответствует
241023	0	Соответствует	Соответствует	23,89 – 4 ч; 41,02 – 8 ч; 84,12 – 20 ч	1,49	3,84	Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	23,85 – 4 ч; 40,95 – 8 ч; 83,97 – 20 ч	1,47	3,88	Соответствует
251023	0	Соответствует	Соответствует	24,32 – 4 ч; 40,55 – 8 ч; 83,51 – 20 ч	1,48	3,80	Соответствует
	3	Соответствует	Соответствует	24,25 – 4 ч; 40,52 – 8 ч; 83,48 – 20 ч	1,46	3,78	Соответствует

**ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы**

УТВЕРЖДАЮ  
Ректор ФГБОУ ВО СПХФУ  
Минздрава России,  
д.фарм.н., профессор

И.А. Наркевич

« 17 февраля » 2024 г.

**Акт внедрения  
результатов научно-практической работы  
в учебный процесс**

Комиссия в составе:

Председателя	проректора по учебной работе, канд. фарм. наук, доцента	Ю.Г. Ильиновой
и членов комиссии	начальника учебно-методического отдела директора департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров, канд. биол. наук	Д.С. Сиссе И.А. Титович

назначенная приказом ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России от «12» марта 2021 г. № 100, составила акт о нижеследующем.

Результаты диссертационного исследования Церковной Ксении Михайловны на тему «Разработка состава и технологии полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а именно: «Оптимизация состава вспомогательных веществ для получения мини-таблеток методом прямого прессования» 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. фарм. наук, доцент	Ю.Г. Ильинова
члены комиссии	начальник учебно-методического отдела директор департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров, канд. биол. наук	Д.С. Сиссе И.А. Титович



**УТВЕРЖДАЮ**

Управляющий

АО «Фармпроект»



**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

**Наименование предложения для внедрения:**

- технология получения мини-таблеток амлодипина 2,5 мг, покрытых пленочной оболочкой;
- технология получения мини-таблеток амлодипина 5 мг, покрытых пленочной оболочкой;
- технология получения мини-таблеток кандесартана 8 мг, покрытых пленочной оболочкой;
- технология получения мини-таблеток кандесартана 16 мг, покрытых пленочной оболочкой;

разработанные в рамках диссертационного исследования «Разработка состава и технологии полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии».

**Автор разработки:** Церковная Ксения 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 и контроль качества мини-таблеток амлодипина 2,5 мг, покрытых пленочной оболочкой, мини-таблеток амлодипина 5 мг, покрытых пленочной оболочкой, мини-таблеток кандесартана 8 мг, покрытых пленочной оболочкой, и мини-таблеток кандесартана 16 мг, покрытых пленочной оболочкой, проводились с использованием оборудования АО «Фармпроект» на трех сериях с загрузкой на 1 кг.

Выход по массе для трех серий каждой АФС и дозировки составлял от 90% до 95%. Мини-таблетки подвергали контролю качества в соответствии с проектами спецификаций, разработанными Церковной К.М.

**Заключение:** в процессе апробации было установлено, что предложенные технологии получения мини-таблеток воспроизводимы и могут быть рекомендованы для масштабирования в опытно-промышленном производстве. Полученные серии мини-таблеток амлодипина 2,5 мг, покрытых пленочной оболочкой, мини-таблеток амлодипина 5 мг, покрытых пленочной оболочкой, мини-таблеток кандесартана 8 мг, покрытых пленочной оболочкой, и мини-таблеток кандесартана 16 мг, покрытых пленочной оболочкой, по показателям качества соответствовали требованиям нормативной документации (проектам спецификаций).

Начальник отдела по разработке и развитию  
АО «Фармпроект»



М.Ю. Янсон

**УТВЕРЖДАЮ**

Генеральный директор  
АО «ВЕРТЕКС»



Г.Э. Побелянский

«16» февраля 2024 г.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

**Наименование предложения для внедрения:** методические подходы к выбору вязкости и концентрации матрицеобразующего полимера для получения мини-таблеток с пролонгированным высвобождением.

**Авторы разработки:** Церковная Ксения Михайловна, аспирант кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России; Флисюк Елена Владимировна, проректор по научной работе ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, профессор.

**Где и куда внедрено:** использовано в деятельности службы науки и клинических исследований и в лаборатории твердых лекарственных форм АО «ВЕРТЕКС».

**Результаты внедрения:** положительные, разработанные авторами методические подходы к выбору вязкости и концентрации матрицеобразующего полимера на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и карбоксиметилцеллюлозы натрия (Na-КМЦ) позволили получить мини-таблетки индапамида с пролонгированным профилем высвобождения АФС.

Директор по науке  
и клиническим исследованиям  
АО «ВЕРТЕКС»

Н.В. Марченко