

На правах рукописи



ДАНИЛОВА
Александра Артёмовна

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРУЗИИ РАСПЛАВА ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ
ФЛАВОНОИДОВ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата фармацевтических наук

Санкт-Петербург
2026 год

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

Научный руководитель:

Флисюк Елена Владимировна

доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Белоусов Михаил Валерьевич

доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармацевтического анализа

Блынская Евгения Викторовна

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

Ведущая организация:

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

Защита состоится «22» сентября 2026 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.063.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А).

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

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,
кандидат фармацевтических наук, доцент



Орлов А.С.

Актуальность темы исследования

Одной из первостепенных задач современной российской фармацевтической промышленности является обеспечение импортонезависимости и национального научно-технического потенциала в контексте разработки технологии высококачественных, эффективных и безопасных лекарственных средств (ЛС) и продуктов функционального питания. В связи с этим, особое внимание исследователей привлекают биологически активные вещества (БАВ) растительного происхождения, в частности – флавоноиды. Субстанции флавоноидов в настоящее время рассматриваются в качестве потенциальных молекул-кандидатов для разработки лекарственных препаратов (ЛП) и биологически активных добавок (БАД) широкого спектра действия.

Несмотря на ряд положительных свойств, ассоциированных, главным образом, с полимодальностью действия, сродством к организму человека, низкой токсичностью и возможностью применения при коморбидности, субстанции флавоноидов отличаются крайне неудовлетворительными физико-химическими и технологическими свойствами. В частности, низкая растворимость в воде и биорелевантных средах, ограниченная проницаемость приводят к существенному снижению биодоступности действующих веществ (ДВ) при пероральном приёме. Кроме того, тенденция к повышенной агрегации частиц субстанций наряду с плохой сыпучестью, сжимаемостью и прессуемостью затрудняют организацию процесса производства с позиций соответствия требованиям надлежащей производственной практики.

Существующие в производственном сегменте подходы по нивелированию неудовлетворительных физико-химических свойств рассматриваемых активных фармацевтических субстанций (АФС) – микронизация для увеличения контактной поверхности субстанций и химический синтез для изменения структурной конфигурации молекул, как правило, не оптимальны в связи с низкой эффективностью и возможным изменением биологической активности ДВ. По этой причине обозначается необходимость поиска и разработки других технологических решений для улучшения свойств субстанций флавоноидов с целью полноценного использования их терапевтического потенциала и дальнейшей реализации в качестве ЛС, продуктов функционального питания и БАД.

Альтернативной промышленно-пригодной стратегией, позволяющей улучшить одновременно физико-химические, технологические и биофармацевтические свойства флавоноидов без потери фармакологической эффективности, является технология твёрдых дисперсных систем (ТДС), полученных методом экструзии горячего расплава (ЭГР). Принцип метода заключается в инкорпорировании активного вещества в матрицу (носитель) с последующим диспергированием, гомогенизацией и сплавлением. Благодаря предлагаемому подходу достигается снижение степени кристалличности субстанции, что в дальнейшем способствует образованию аморфной фазы вещества с улучшенными физико-химическими и фармакокинетическими свойствами. Кроме того, процесс экструзии характеризуется высокой воспроизводимостью, что позволяет получать продукт с унифицированными параметрами качества в соответствии с концепциями надлежащей производственной практики.

Полученные таким образом твёрдые дисперсии могут быть использованы в классической технологии готовых ЛС в виде гранулята с улучшенными технологическими и физико-химическими свойствами. Экструдаты в неизмельченном виде могут применяться в том числе для трёхмерной печати разнообразных лекарственных форм (ЛФ), а также в цикле разработки фармацевтических имплантатов в соответствии с парадигмами персонализированной медицины.

Таким образом, появляются перспективы более рационального, экономичного и эффективного использования субстанций растительного происхождения с расширением спектра их возможного применения не только в сегменте рынка БАД, но и в качестве самостоятельных ЛП. Предполагаемое улучшение биодоступности флавоноидов в составе ТДС позволит сократить материальные затраты на синтез (или выделение из растительного сырья) и снизить терапевтические дозировки в готовых ЛФ. Помимо прочего, появляется возможность внедрения технологии экструзии в отечественную фармацевтическую промышленность. Данная тенденция в полной мере отвечает стратегиям развития научно-технологического потенциала Российской

Федерации, обеспечению импортонезависимости и консолидации наукоемких технологий и производственного цикла.

Степень разработанности темы

Анализ зарубежных литературных источников позволил выявить малое количество публикаций по использованию ЭГР для повышения биодоступности флавоноидов. Для одного из наиболее изученных представителей семейства флавоноидов – кверцетина, показана лишь потенциальная возможность применения технологии, но не обоснован выбор полимеров-носителей и не достигнуто адекватное улучшение физико-химических свойств субстанции.

Для диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций (ОМФФ), которые представлены на фармацевтическом рынке в виде ЛП ангиопротекторного действия, исследования по улучшению свойств растворимости и биодоступности путем создания твёрдых дисперсий не проводились.

В научных исследованиях по улучшению биофармацевтических свойств флавоноидов с помощью экструзии горячего расплава отмечается нехватка данных, описывающих природу взаимодействия активных веществ и полимеров-носителей, что не позволяет дать однозначной оценки эффективности процесса. Понимание механизмов образования твёрдых дисперсий позволит рационально выбирать наиболее селективные носители и в перспективе может способствовать внедрению технологических решений для повышения растворимости практически не растворимых в воде БАВ в производственную практику.

В Российской Федерации на данный момент исследования, охватывающие разработку твёрдых дисперсий флавоноидов с помощью экструзии расплава, не проводились. Иными словами, появляются перспективы изучения возможностей применения экструзионных технологий для модификации свойств субстанций БАВ в сегменте отечественной науки и производства.

Цель и задачи исследования.

Целью настоящего исследования является разработка технологии получения твёрдых дисперсных систем на основе флавоноидов методом экструзии горячего расплава для улучшения их биофармацевтических свойств.

Для достижения цели исследования поставлены следующие **задачи**:

- 1) изучить фазовую растворимость выбранных полимеров-носителей и субстанций флавоноидов (кверцетина, диосмина, очищенных микронизированных флавоноидных фракций);
- 2) изучить термические свойства кверцетина, диосмина, очищенных микронизированных флавоноидных фракций и полимеров-носителей;
- 3) разработать состав и технологию экструзии твёрдых дисперсий кверцетина;
- 4) оценить физико-химические и биофармацевтические свойства твёрдых дисперсий кверцетина;
- 5) разработать состав и технологию экструзии твёрдых дисперсий диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций;
- 6) оценить физико-химические и биофармацевтические свойства твёрдых дисперсий диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций;
- 7) сравнить свойства твёрдых дисперсий кверцетина и диосмина с комплексами включения с бета-циклодекстрином.

Научная новизна

Впервые предложен алгоритм подбора оптимального полимера-носителя для флавоноидов (кверцетина, диосмина и ОМФФ) на основе изучения свойств фазовой растворимости и термических характеристик.

Впервые предложена схема разработки процесса ЭГР для субстанций растительного происхождения с использованием многокритериальной оптимизации на основе функции желательности.

Впервые получена ТДС кверцетина на основе сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом в аморфной форме, и доказано существенное улучшение свойств её

растворимости и растворения. Впервые проведена сравнительная характеристика комплексов включения с бета-циклодекстрином (β -ЦД) и ТДС кверцетина.

Впервые исследовано влияние двух родственных полимеров-носителей (сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом и Kollidon K17 PF) на свойства ТДС диосмина. Обоснован выбор сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом и впервые получена ТДС диосмина на его основе. Доказано существенное улучшение свойств растворимости полученного продукта. Впервые проведена сравнительная характеристика комплексов включения с β -ЦД и ТДС диосмина.

Впервые получена ТДС ОМФФ на основе сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом, а также в комбинации с пластифицирующим агентом – полиэтиленгликолем 6000. Обосновано соотношение активного вещества и полимера-носителя и доказано существенное улучшение физико-химических и технологических свойств субстанции в составе твёрдой дисперсии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая новизна исследования заключается в применении потенциально нового подхода к повышению биодоступности известных флавоноидов (кверцетина, диосмина и ОМФФ). Приоритетность данного направления исследований для Российской Федерации определяется фундаментальной и прикладной значимостью. Изучение природы взаимодействия полимеров и/или их композиций и представителей разных классов семейства флавоноидов обозначает новые направления научных исследований в области как фитохимии, так и разработки полимерных композитов для обеспечения улучшенного связывания молекул носителя и флавоноида в зависимости от химической структуры, что в дальнейшем может быть использовано как в фармацевтической, так и в химической, пищевой и косметической промышленности.

Практическая значимость научно-исследовательской работы состоит в разработанных составах, которые в перспективе могут быть использованы в качестве полупродукта (гранулята) для создания твёрдой ЛФ с меньшим содержанием флавоноидов за счет повышения их растворимости и биодоступности. Помимо прочего, в рамках исследования разработан алгоритм выбора полимера-носителя для флавоноидов на основе определения свойств фазовой растворимости и термических характеристик, что может быть использовано не только для субстанций растительного происхождения, но и для синтетических действующих веществ.

Отдельные результаты исследования, а именно – методические указания по теме: «Подходы к повышению растворимости лекарственных веществ растительного происхождения и биофармацевтическая оценка качества модифицированных продуктов» внедрены в образовательный процесс по учебной дисциплине «Биофармацевтические основы технологии лекарственных препаратов, БАД и косметических средств» в рамках программы высшего образования – программы магистратуры ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология», профиль: «Химическая технология индивидуальных органических веществ» (акт внедрения от 12.05.2026 г.). Результаты диссертационного исследования в том числе используются 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 27.04.2026 г.).

Разработанные подходы к выбору полимера-носителя для активных фармацевтических субстанций на этапе ранней разработки технологии твердых дисперсий, получаемых методом экструзии горячего расплава, используются в деятельности службы разработки и отдела контроля качества ООО «ФармаДжет» (акт внедрения от 25.05.2026 г.).

Методология и методы исследования

В диссертационной работе использованы физико-химические, технологические, биофармацевтические и статистические методы исследования в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи РФ, а также зарубежных руководств в области фармацевтической разработки и контроля качества лекарственных средств. Экспериментальная часть научно-исследовательской работы реализована на современном технологическом и аналитическом

оборудовании, имеющем соответствующие сертификаты аттестации и поверки. Обработка полученных результатов осуществлялась с использованием языка программирования R (v. 4.0.1), среды разработки Rstudio (*R Foundation for Statistical Computing*) и Python 3.9 (пакет программ *matplotlib*).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Полученные в ходе исследования результаты являются обоснованными и достоверными, что подтверждается их воспроизводимостью, использованием современных методов анализа и статистической обработкой данных с помощью специализированного программного обеспечения.

Основные положения диссертационного исследования освещены в рамках следующих мероприятий:

1. XI Международной научно-практической конференции молодых ученых «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения», г. Москва, 30 ноября 2023 г.
2. XIV Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация - потенциал будущего», 28 марта – 2 апреля 2024 года;
3. Саммита разработчиков лекарственных препаратов «Сириус.Биотех», 15-17 мая 2024 года;
4. III Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы», Томск, 18-20 сентября 2024 г.
5. XXV Международного конгресса «Фитофарм2024», Санкт-Петербург, 7-9 октября 2024 г.
6. XI Всероссийского молодежного научного форума с международным участием «Open Science», Гатчина, 13-15 ноября 2024 г.
7. XIV ежегодной межвузовской межрегиональной научной конференции «Актуальные вопросы развития российской фармации – Ильинские чтения». Санкт-Петербург, 20-21 ноября 2024 г.
8. Международного круглого стола «Аддитивные технологии: новые возможности», Витебск, Беларусь, 18 февраля 2025 г.
9. Международной выставке и форуме по фармацевтике и биотехнологиям «IPhEB Russia», Санкт-Петербург, 8-10 апреля 2025 г.
10. XII Российского форума биотехнологий OpenBio, Научоград Кольцово, 23-26 сентября 2025 г.
11. XXVI Международного конгресса «Фитофарм2025», Санкт-Петербург, 8-10 октября 2025 г.
12. XII Всероссийского симпозиума «Фенольные соединения», г. Москва, 13-17 октября 2025 г.
13. Санкт-Петербургского конгресса «Профессиональное образование, наука и инновации в XXI веке», Санкт-Петербург, 29 октября 2025 г.
14. Круглого стола по направлению «Технические науки» в рамках XXVIII Ассамблеи молодых ученых и специалистов, Санкт-Петербург, 21 ноября 2025 г.
15. V Всероссийской научной школе «Медицина молодая»-2025, Москва, 9-16 декабря 2025 г.

Тема диссертационного исследования отмечена Президентской стипендией для аспирантов и адъюнктов (протокол заседания Совета по вопросам назначения выплаты стипендий Президента РФ для аспирантов и адъюнктов № 13-пр/18 от 19.06.2024).

Доклад по теме диссертационного исследования «Подбор соотношения кверцетина и поливинилпирролидон-винилацетата для получения твёрдой дисперсной системы методом экструзии горячего расплава» удостоен диплома I степени на XIV Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация - потенциал будущего», 28 марта – 2 апреля 2024 года.

Научный проект в рамках темы диссертационного исследования «Разработка стратегии улучшения биофармацевтических свойств диосмина в составе флебопротекторных и вентонизирующих средств путем создания твёрдой дисперсной системы методом экструзии горячего расплава» отмечен в качестве победителя конкурса грантов для студентов вузов, расположенных на территории Санкт-Петербурга, аспирантов вузов, отраслевых и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга в 2025 году. Доклад по теме проекта признан лучшим на тематическом круглом столе «Технические науки» в рамках XXVIII Ассамблеи молодых ученых и специалистов и отмечен губернатором Санкт-Петербурга.

Научная работа по теме диссертационного исследования «Разработка технологии экструзии горячего расплава для улучшения биофармацевтических характеристик субстанций растительного происхождения в составе лекарственных средств» признана победителем в конкурсе «Научные открытия на берегах Невы: от Петра I до современного Петербурга» от Комитета по науке и высшей школе.

Научно-исследовательская работа «Разработка технологии экструзии горячего расплава для улучшения биофармацевтических характеристик очищенных микронизированных флавоноидных фракций в составе ангиопротекторных лекарственных средств» признана лучшей в номинации «Женщина-ученый в медицине» на V Всероссийской научной школе «Медицина молодая»-2025.

Положения, выдвигаемые на защиту

1. Результаты экспериментальной оценки полимеров-кандидатов для разработки твёрдых дисперсий кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций на основе изучения свойств фазовой растворимости и термических характеристик;
2. Состав и технология твёрдой дисперсии кверцетина, полученной методом экструзии горячего расплава;
3. Состав и технология твёрдой дисперсии диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций, полученных методом экструзии горячего расплава;
4. Результаты изучения физико-химических и биофармацевтических свойств флавоноидов в составе полученных твёрдых дисперсий;
5. Сравнение эффективности технологии твёрдых дисперсий флавоноидов, полученных методом экструзии горячего расплава, и комплексообразования с β -ЦД.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Тема диссертации соответствует Перечню важнейших наукоемких технологий, утверждённому Указом Президента Российской Федерации от 18.06.2024 № 529 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технологического развития и перечня важнейших наукоемких технологий» (п.2 «Превентивная и персонализированная медицина, обеспечение здорового долголетия», в том числе раздел I, п.4 «Технологии разработки лекарственных средств и платформ нового поколения» и п.5 «Технологии персонализированного, лечебного и функционального питания для здоровьесбережения») и приоритетному направлению поисковых научных исследований, опытно-конструкторских и технологических работ, опытно-конструкторских разработок, поддерживаемому Санкт-Петербургом (Переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения).

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов

Все этапы диссертационного исследования, охватывающие планирование и проведение экспериментальной части, сбор, анализ и интерпретацию полученных данных, а также оформление текста рукописи проведены автором лично. Автором внесён основополагающий вклад в формулирование и интерпретацию результатов научной работы. Степень личного участия автора в выполнении работ составляет не менее 90%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

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

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

Публикации материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международной базе данных Scopus.

Объем и структура работы

Структура работы представлена введением, шестью взаимосвязанными главами, заключением, списком используемой литературы, списком используемых в работе сокращений и приложениями. Диссертация изложена на 178 страницах, содержит 68 рисунков, 58 таблиц. Список литературы представлен 188 источниками, 148 из числа которых являются зарубежными.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Литературный обзор

Обзор литературы состоит из двух разделов, в первом из которых описаны ключевые фармакологические и физико-химические свойства субстанций флавоноидов, а во втором – пути решения проблемы ограниченной биодоступности рассматриваемых соединений с помощью технологии ТДС. Особое внимание уделено методу ЭГР, в том числе – используемому оборудованию, принципу его действия, риск-факторам процесса, а также контролю качества получаемого экструдата в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики. Дополнительно систематизированы литературные данные зарубежных исследований, посвященных разработке твердых дисперсий ряда флавоноидов методом ЭГР с закономерным увеличением растворимости и биодоступности. Подчеркнута перспективность развития данного направления исследований с учетом возможности расширения терапевтического потенциала флавоноидов в качестве ЛС наряду со снижением дозировки активного вещества в готовых ЛФ.

Глава 2. Материалы и методы

Объекты исследования

Для разработки ТДС использованы следующие субстанции флавоноидов:

1. **Кверцетин** – 3,3',4',5,7-пентагидроксифлавоон, *Molekula Limited*, Великобритания.
2. **Диосмин** – 5-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-7-[(6-О-(6-дезоксид- α -L-маннопиранозил)- β -D-глюкопиранозил)окси]-4Н-1-бензопиран-4-он, микронизированный порошок, *Chengdu Runde Pharmaceutical Co.Ltd*, Китай
3. **Очищенные микронизированные флавоноидные фракции** (диосмин в комбинации с флавоноидами в пересчете на гесперидин, 9:1), микронизированный порошок, АО «Активный компонент», Россия.

Вспомогательные вещества

На этапе ранней разработки состава твердых дисперсий для серии предварительных скрининговых испытаний выбраны следующие полимеры-носители: сополимер поливинилпирролидона с винилацетатом 60:40 VIVAPHARM® PVPVA64 (ПВПВА, JRS Pharma, Германия), привитой сополимер поливинилкапролактама поливинилацетат-полиэтиленгликоля Soluplus® (BASF, Германия), поливинилпирролидоны (ПВП) марок Kollidon® 17 PF (BASF, Германия), Kollidon® 25 (BASF, Германия) и VIVAPHARM® PVP K90 (JRS Pharma, Германия), поливиниловый спирт VIVAPHARM® PVA 05 fine (JRS Pharma, Германия), Kolliphor® P188 (BASF, США), полиэтиленгликоль (ПЭГ) 6000 (Clariant, Швейцария).

Основной полимерной матрицей для получения экструдата флавоноидов являлся ПВПВА (JRS Pharma, Германия), а также ПВП марки Kollidon® 17 PF (BASF, Германия) – в композициях с диосмином. В качестве дополнительных вспомогательных веществ (ВВ) использованы пластифицирующий агент ПЭГ 6000 (Clariant, Швейцария), магния стеарат (Peter Greven Nederland C.V., Нидерланды) – как опудривающее и лубрикант, и β -циклодекстрин (β -ЦД, *Sigma-Aldrich*, США) – для разработки комплексов с кверцетином и диосмином.

Использованное оборудование и методы исследования

Оценку термических свойств исходных АФС и выбранных полимеров-носителей проводили посредством синхронного термического анализа на установке термического анализа Thermal Analysis System TGA/DSC 3+ (*Mettler Toledo*, Швейцария).

Количественное содержание кверцетина в образцах оценивали методом УФ-спектрофотометрии с помощью спектрофотометра СФ-2000 (ЗАО «ОКБ Спектр», Россия), диосмина и ОМФФ – методом ВЭЖХ с использованием прибора LicArt 62 (ООО «Лабконцентр», Россия), оснащенного диодно-матричным детектором.

Изучение фазовой растворимости на этапе ранней разработки составов ТДС и комплексов включения осуществляли по следующей методике: точные навески АФС помещали в мини-пробирки на 2 мл и заливали предварительно подготовленными водными растворами носителей в концентрации 1 %, 2,5 %, 5% и 10%, соответственно. Далее пробирки закупоривали и помещали на платформу термошейкера *PST-60HL-4* (*BioSan*, Латвия) в условиях непрерывного перемешивания со скоростью 200 об/мин в течении 48 часов при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$. По завершении эксперимента образцы центрифугировали при скорости 10000 об/мин, отбирали супернатант для последующей фильтрации и количественного определения.

ЭГР модельных образцов осуществляли с помощью двухшнекового лабораторного экструдера HAAKE Mini CTV (*Thermo Fisher Scientific*, Германия) с коническими шнеками сонаправленного вращения. Для получения экструдата использовали матрицу круглого сечения диаметром 2,5 мм. Измельчение полученного экструдата проводили на конической мельнице-калибраторе ZLJ-125 (*Shanghai Unique Machinery Technology Co.*, Китай). В качестве целевой фракции использован гранулят размером менее 710 мкм. Подбор надлежащих параметров ведения процесса осуществляли посредством многокритериальной оптимизации через функцию желательности Харрингтона.

Технологические свойства исходных АФС, измельченных образцов ТДС, а также комплексов с β -ЦД изучали в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи (ГФ) РФ XV издания с использованием следующих единиц оборудования: тестера насыпной плотности ERWEKA SVM 21 (*ERWEKA GmbH*, Германия) и тестера сыпучести порошков ERWEKA GTD-63150 (*ERWEKA GmbH*, Германия). Дополнительно оценивали морфологию поверхности частиц с помощью сканирующей электронной микроскопии на микроскопе СЭМ-8000 (*Opto-Edu*, Китай) и фазово-контрастной микроскопии с использованием прямого флуоресцентного микроскопа Leica DM4000 (*LEICA Microsystems*, Германия).

Термические свойства полученных ТДС исследовали посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на установке термического анализа Thermal Analysis System DSC 3+ (*Mettler Toledo*, Швейцария) в диапазоне от 0 до 200°C .

Для изучения взаимодействий компонентов в составе ТДС и комплексов включения использовали ИК-Фурье спектроскопию. Снятие спектров проводили на спектрометре Spectrum 3 (*Perkin Elmer*, США) с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в диапазоне длин волн от 400 см^{-1} до 4000 см^{-1} . Визуализацию данных и расчет корреляции спектров осуществляли в среде программного обеспечения *Spectrum 3*, версия 10.7.2.

Растворимость в воде образцов ТДС и комплексов включения оценивали на качающейся платформе *PST-60HL-4* (*BioSan*, Латвия) при постоянном перемешивании со скоростью 200 об/мин в течении 48 часов.

Высвобождение АФС из ТДС оценивали в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи (ГФ) РФ XV издания с использованием тестера растворения ERWEKA DT-626/1000 (*ERWEKA GmbH*, Германия).

Изучение порошков субстанции, механических смесей АФС и полимеров-носителей, а также измельченного экструдата проводили методом рентгеновской порошковой дифрактометрии в соответствии с ОФС.1.2.1.0032 на порошковом дифрактометре D2 Phaser (*BrukerAXS*, Германия). Данные визуализировали с помощью пакета программ *matplotlib* в среде Python 3.9.

Стабильность образцов ТДС при хранении оценивали методом ВЭЖХ.

Статистическую обработку результатов экспериментов осуществляли в среде программного обеспечения *R-Studio* версии 4.6.0 в соответствии с требованиями ГФ РФ.

Глава 3. Разработка алгоритма подбора оптимального полимера-носителя для создания ТДС флавоноидов

В соответствии с рекомендациями Гармонизированного трехстороннего руководства по фармацевтической разработке ICH Q8 (R2) и принципами *Quality by Design* на этапе ранней разработки оценены технологические и физико-химические параметры исходных АФС. Методом синхронного термического анализа уточнены температуры плавления АФС: для кверцетина – 327°C, диосмина – 285,86 °C, ОМФФ – 289,06 °C, соответственно. Также составлен перечень критических атрибутов для каждого объекта исследования с целью обоснования состава разрабатываемых твёрдых дисперсий методом ЭГР и подбора условий проведения процесса. Среди общих критических атрибутов выделены следующие: принадлежность к IV классу по биофармацевтической классификационной системе (низкая растворимость и проницаемость), склонность к полиморфизму, неудовлетворительные технологические свойства (крайне низкая сыпучесть, склонность к агломерации и электростатическим взаимодействиям частиц). Для диосмина и ОМФФ отдельно отмечена повышенная гигроскопичность.

Дополнительно систематизирована информация о полимерах-носителях, которые используются для разработки ТДС флавоноидов. В качестве наиболее распространенных выделены полимеры с поливиниллактамными фрагментами: ПВП различных молекулярных масс, ПВПВА, Soluplus®. Учитывая свойства АФС и полимеров-носителей, предложена методика предварительного скрининга фазовой растворимости кверцетина и диосмина в водных растворах носителей (рисунок 1, а,б). В результате серии испытаний выбраны наиболее пригодные для разработки ТДС матрицы: для кверцетина – ПВПВА (увеличение растворимости АФС в 243 раза), для диосмина – ПВПВА (увеличение растворимости – в 138 раз) и Kollidon® K17 PF (увеличение растворимости – в 129 раз). Выбор полимера для создания ТДС ОМФФ определялся в дальнейшем результатами сравнительной характеристики полученного экструдата диосмина на основе предложенных для разработки носителей.

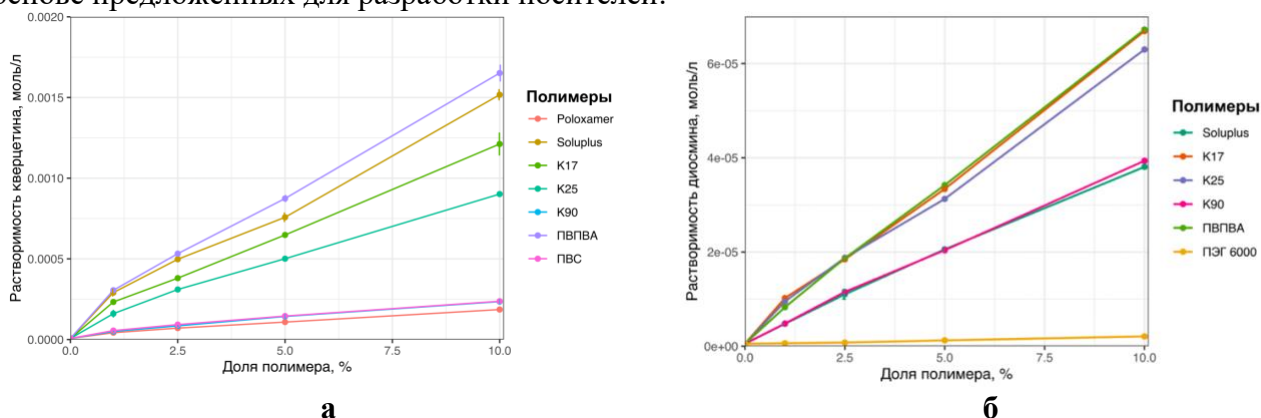


Рисунок 1 – Диаграммы фазовой растворимости кверцетина (а) и диосмина (б) в водных растворах полимеров-носителей (n = 3)

С целью подбора параметров процесса ЭГР на этапе ранней разработки в том числе уточнены температуры стеклования ПВПВА и ПВП K17 PF. Для ПВПВА данный показатель составил 108,07 °C, что позволяет подобрать рабочую температуру экструзии в пределах 180°C и удовлетворяет допустимым термическим нагрузкам для исследуемых АФС. Для ПВП K17 при втором нагреве наблюдались два эффекта стеклования при температурах 91,7 °C и 136,35 °C, соответственно. При этом определяющий вклад в процесс стеклования полимера-носителя вносил второй термический эффект. Следовательно, минимальная рабочая температура

экструзии выбранного полимера составит порядка 165-170 °С, что также удовлетворяет требованиям допустимого температурного нагрева АФС диосмина.

На основании полученных результатов предложен алгоритм подбора оптимального полимера-носителя для разработки ТДС субстанций флавоноидов (рисунок 2). Внедрение данного алгоритма позволит выбирать полимеры на основе не только термических характеристик, но и свойств взаимной растворимости для конкретной АФС.

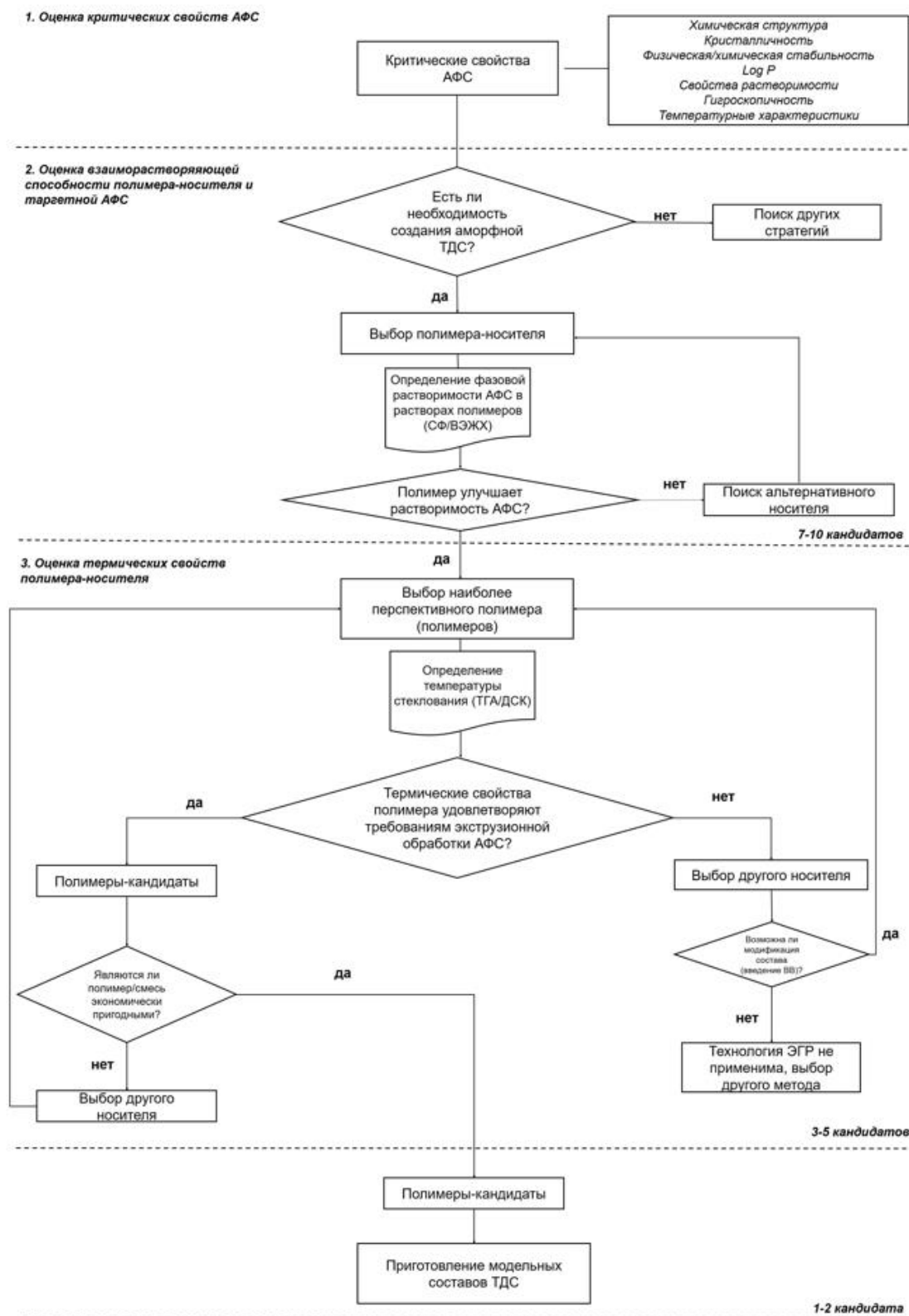


Рисунок 2 – Алгоритм подбора полимера-носителя для разработки ТДС флавоноидов

Глава 4. Разработка состава и технологии твёрдых дисперсий кварцетина

Для экспериментального скрининга параметров процесса экструзии выбраны составы с 1%, 5 %, 10% и 20%-м содержанием кварцетина по массе, потенциально обладающие значимыми различиями в степени возможной аморфизации активного вещества в композиции ТДС. В качестве дополнительных переменных факторов рассматривались температура процесса (в пределах от 150°C до 180°C) и скорость вращения шнеков (в интервале от 20 до 35 об/мин, из соображений обеспечения однородного нагрева и плавления механических смесей в материальном цилиндре экструдера). Функциями отклика являлись следующие параметры: внешний вид экструдата (филаментов), крутящий момент, сыпучесть измельченных образцов. Для упрощения статистической обработки данных внешний вид получаемых экструдатов оценивался по разработанной балльной системе (таблица 1).

Таблица 1 – Шкала баллов для оценки внешнего вида экструдата в виде ТДС кварцетина с ПВПА

Количество баллов	Характеристика продукта
0-2	на выходе из фильеры масса аморфная, не стеклется
3-5	на выходе из фильеры масса вязко-пластична, не стеклется
6-8	на выходе из фильеры масса вязко-пластична, частично затвердевает, очень хрупкая
9-10	на выходе из фильеры масса вязко-пластична, затвердевает, имеет высокую плотность

Полученные в ходе экспериментального скрининга значения функций отклика переведены в показатели частных желательностей с использованием пакета *desirability2*, на основании чего рассчитаны средневзвешенные значения общей желательности D. По величине общей желательности выбраны наиболее пригодные параметры ведения процесса ЭГР для каждого варианта концентрации кварцетина в составе ТДС (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты многокритериальной оптимизации процесса ЭГР для получения ТДС кварцетина на основе ПВПА

Факторы из матрицы планирования			Функция отклика			D
C, %	T, °C	RS, об/мин	M, Н·м	F, г/с	Внешний вид	
1	160	20	0,25	44,1	10	0,915
5	160	20	0,40	38,0	10	0,681
10	165	30	0,85	37,5	9	0,395
20	170	35	0,80	32,3	10	0,295

C – содержание АФС, %; T – температура экструзионной обработки, °C; RS – скорость вращения шнеков, об/мин; M – крутящий момент, Н·м; F – сыпучесть, г/с.

После наработки образцов ТДС кварцетина проведено исследование ключевых показателей качества – технологических свойств, морфологии частиц, термических и структурных характеристик, свойств растворимости и растворения, а также степени кристалличности.

По мере увеличения содержания кварцетина в ТДС обнаружено преобладание кристаллической фазы и визуально детектируемых нерастворенных в полимере механических примесей (рисунок 3). При изучении технологических свойств все составы продемонстрировали значительное увеличение сжимаемости и прессуемости по сравнению с чистым веществом, что может объясняться, с одной стороны, влиянием морфологии частиц ПВПА, с другой – вкладом процесса ЭГР, который в данном случае предполагает грануляцию субстанции кварцетина.

При исследовании термических характеристик установлено, что образцы с низкими концентрациями вещества обнаруживали эффекты стеклования при температурах, близких к соответствующему значению у полимера-носителя. Напротив, увеличение содержания кварцетина в составах ТДС приводило к повышению температуры стеклования системы и удельной теплоемкости, т.е. наблюдался эффект антипластификации (рисунок 4).

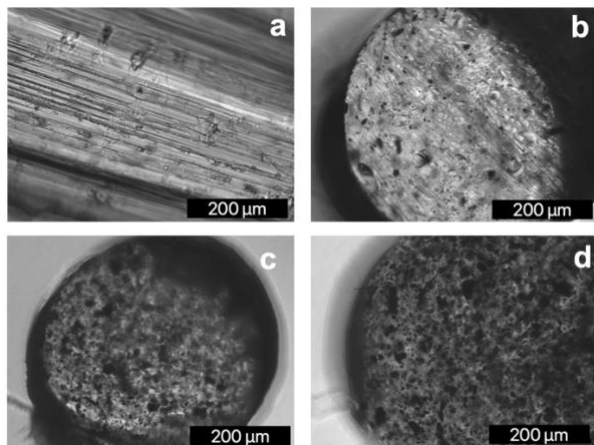


Рисунок 3 – Микроскопия твёрдых дисперсий кверцетина: а – в концентрации 1 %; б – 5 %; с – 10 %; д – 20 %.

Согласно результатам ИК-Фурье спектроскопии, на спектрах поглощения ТДС не наблюдалось новых пиков, свидетельствующих об изменении молекулярной структуры кверцетина. Также обнаружено исчезновение полосы поглощения гидроксильных групп при взаимодействии с ПВПВА из-за возможного образования водородных связей между полярными группами активного вещества и носителя. Для составов ТДС с содержанием активного вещества до 5 % включительно наблюдалась выраженная корреляционная зависимость спектра относительно спектра поглощения полимера-носителя (корреляция для 1%-го состава – 0,9955, для 5 %-го – 0,9886).

Независимо от концентрации ПВПВА в ТДС для всех составов отмечено улучшение свойств растворимости и скорости растворения кверцетина по сравнению с чистой субстанцией. Обнаружено, что по мере увеличения вклада полимера-носителя в ТДС улучшались свойства растворимости в воде и повышалась стабильность растворов (таблица 3). Водная растворимость кверцетина в составе 1 %-ой ТДС относительно исходной АФС была увеличена в 353 раза (рисунок 5).

Таблица 3 – Результаты определения стабильности водных растворов ТДС кверцетина

Состав	Время растворения, ч.	Время выпадения осадка, ч.	Количественное содержание, мг/мл
1 % ТДС	0,50	72	$0,9984 \pm 0,0012$
5 % ТДС	1,17	12	$0,6427 \pm 0,0009$
10 % ТДС	2,00	8	$0,2539 \pm 0,0011$
20 % ТДС	-	2	$0,1152 \pm 0,0013$

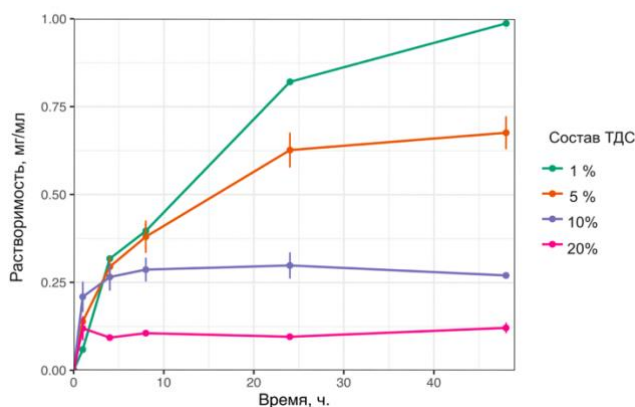


Рисунок 5 – Кривые растворимости ТДС кверцетина в воде

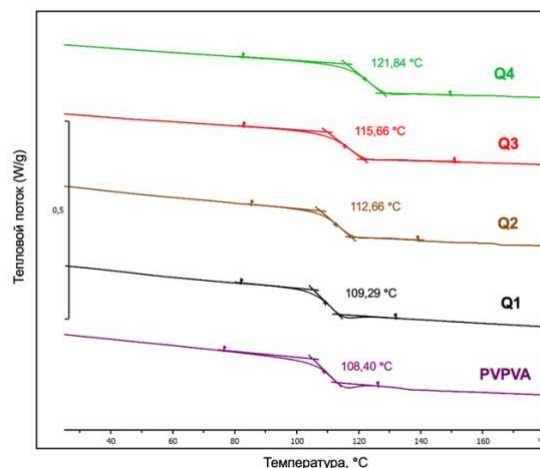


Рисунок 4 – Результаты ДСК для составов ТДС кверцетина (Q1 – 1%, Q2 – 5%, Q3 – 10%, Q4 – 20%) и полимера-носителя

В ходе исследования кинетики высвобождения АФС в средах, моделирующих условия желудочно-кишечного тракта, обнаружено, что наибольшая скорость растворения характерна для 1%-ой ТДС. В среде хлористоводородной кислоты (pH 2,0) и цитратном буфере (pH 4,5) 100 % растворение кверцетина наблюдалось в контрольной точке 40 минут, в среде фосфатного буфера (pH 6,8) – за 60 минут достигалось 90 %-ое высвобождение.

5% ТДС продемонстрировала удовлетворительные результаты кинетики

высвобождения (за 60 минут в кислотной среде растворилось 65 % кверцетина, в цитратном буфере – 60 %, в фосфатном буфере – 55 %, соответственно).

Для 10%-го состава отмечена низкая скорость растворения, высвобождение ДВ из ТДС в средах с pH 2,0 и 4,5 не превышала 50 %. В то же время, 20% ТДС практически не растворялась во всех вариантах сред.

По результатам рентгеноструктурного анализа доказана 100% аморфизация кверцетина в композиции 1%-ой ТДС (рисунок 6). В случае 5%-го состава ТДС наблюдались слабо выраженные пики интенсивности при 14° и 26° , что указывало на незначительное содержание в образце кристаллической фракции кверцетина и подтверждало факт частичной аморфизации. Для достижения полной аморфизации ДВ необходима доработка состава путём введения дополнительных ВВ, например, пластификаторов.

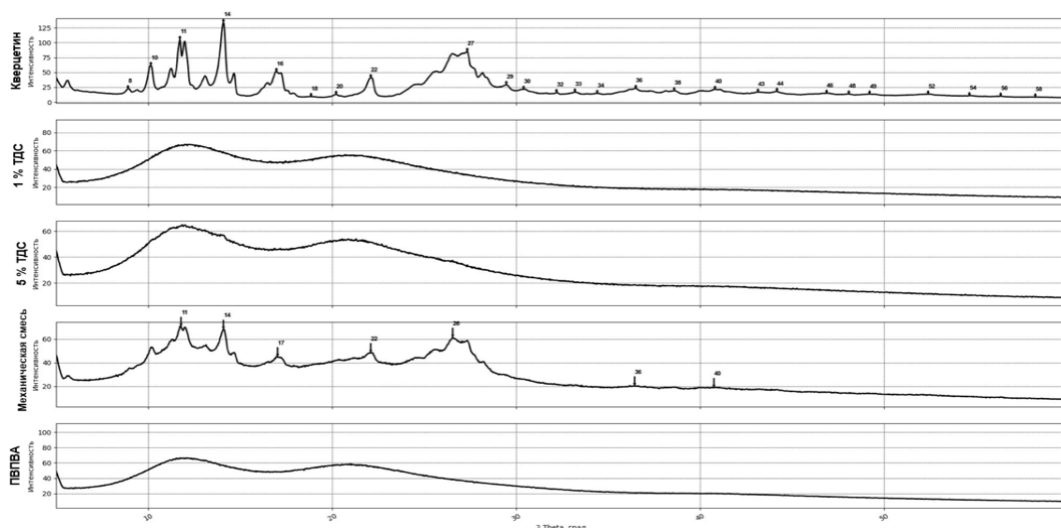


Рисунок 6 – Результаты оценки степени кристалличности образцов ТДС кверцетина, чистой субстанции и полимера-носителя

Помимо прочего, в образцах 1%-ой ТДС при хранении в течении 6 месяцев в условиях повышенной температуры $25,0 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности 80% не обнаружено изменения количественного содержания АФС, а также сторонних примесей.

Таким образом, получена аморфная твёрдая дисперсия кверцетина с содержанием активного вещества 1%, с улучшенными свойствами растворимости и стабильности, что подтверждает возможность использования в качестве полупродукта в технологии ЛС.

Глава 5. Разработка твердых дисперсных систем диосмина и ОМФФ

5.1. Разработка состава твёрдых дисперсий диосмина

На основе родственных полимеров-носителей ПВПВА и ПВП К17 разработаны составы твёрдых дисперсий диосмина. В качестве переменных факторов использованы такие параметры, как содержание АФС в смеси (1 %, 5%, 10%), температура процесса (в интервале $150-180^\circ\text{C}$, с шагом в 10°C) и скорость вращения шнеков (20-35 об/мин), в качестве функций отклика – выход экструдата по массе, крутящий момент и внешний вид филаментов. С учетом многокритериальной оптимизации посредством функции желательности подобраны параметры процесса ЭГР для каждого состава (таблицы 4,5). Полученные образцы представлены на рисунках 7,8.

Таблица 4 – Результаты многокритериальной оптимизации процесса ЭГР для получения ТДС диосмина на основе ПВП К17

Факторы из матрицы планирования			Функция отклика			D
C, %	T, $^\circ\text{C}$	n, об/мин	X, %	M, Н·м	Внешний вид	
1	180	35	88	0,27	10	0,649
5	180	35	84	0,26	10	0,559
10	180	30	83	0,27	10	0,534

C – содержание АФС, %; T – температура экструзионной обработки, °C; RS – скорость вращения шнеков, об/мин; $M_{кр}$ – крутящий момент, Н·м; X – выход ТДС по массе, %; $d1, d2, d3$ – частные желательности, D – общий показатель желательности.

Таблица 5 – Результаты многокритериальной оптимизации процесса ЭГР для получения ТДС диосмина на основе ПВПВА

Факторы из матрицы планирования			Функция отклика			D
C, %	T, °C	n, об/мин	X, %	M, Н·м	Внешний вид	
1	170	30	95	0,25	10	0,766
5	170	30	95	0,25	10	0,793
10	180	35	94	0,21	10	0,843

C – содержание АФС, %; T – температура экструзионной обработки, °C; RS – скорость вращения шнеков, об/мин; $M_{кр}$ – крутящий момент, Н·м; X – выход ТДС по массе, %; $d1, d2, d3$ – частные желательности, D – общий показатель желательности.



Рисунок 7 – Внешний вид полученных филаментов ТДС диосмина на основе ПВП К17



Рисунок 8 – Внешний вид полученных филаментов ТДС диосмина на основе ПВПВА

В рамках исследования проведена сравнительная оценка эффективности использования ПВПВА и ПВП К17 путем изучения технологических и физико-химических свойств полученных образцов (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты сравнительной характеристики образцов ТДС диосмина на основе разных полимеров-носителей

Параметр сравнения	ТДС на основе ПВПВА			ТДС на основе ПВП К17		
	1 %	5 %	10 %	1 %	5 %	10 %
Количественное содержание, %	95,0 ± 0,5	86,1 ± 0,6	82,15 ± 0,5	89,9 ± 0,7	81,3 ± 0,4	78,4 ± 0,5
Характеристика сыпучести по ГФ РФ	отличная	отличная	отличная	плохая	плохая	очень плохая
Температура стеклования, °C	108,52	110,30	110,86	113,25 135,61	108,98 118,10 135,15	108,87 136,80
Корреляция спектров образцов ТДС и полимера-носителя	0,9845	0,9638	0,9454	0,9821	0,9334	0,9134
Время растворения, ч.	0,5	0,6	0,7	0,5	0,6	0,6
Время выпадения осадка, ч.	48,0	24,0	8,0	1,0	0,8	0,7

Использование ПВП К17 в составе бинарных ТДС диосмина является неэффективным по причине повышенной вязкости расплава, наличия рисков образования неоднородной системы (несколько эффектов стеклования), а также потенциального ухудшения технологических свойств образцов относительно исходной микронизированной АФС. Вследствие чего, данный полимер-

носитель исключен из дальнейших скрининговых исследований. С учетом особенностей ведения процесса экструзии, а также принимая во внимание результаты оценки термических, структурных и технологических характеристик полученных твёрдых дисперсий, сделан вывод об эффективности использования ПВПВА. Рассматриваемая полимерная матрица позволила обеспечить более однородное диспергирование и сплавление с диосмином наряду с тенденцией к возможной аморфизации ДВ.

По сравнению с чистыми АФС, растворимость которых в воде составляет порядка 0,000019 мг/мл, для 1 %-ой ТДС диосмина достигнуто увеличение растворимости в 3382 раза. Составы твёрдых дисперсий, содержащих большее количество АФС, также продемонстрировали тенденцию к увеличению растворимости активного вещества в воде. Однако степень повышения рассматриваемого показателя оказалась существенно ниже. В частности, для 5 %-ого состава ТДС диосмина наблюдалось увеличение в 1214 раз, для 10 %-го – в 476 раз.

Для всех составов с диосмином обнаружено практически полное отсутствие высвобождения в среде хлористоводородной кислоты (рН 1,2) – данный показатель составил менее 15 %. Несмотря на растворение полимерной матрицы, наблюдался переход АФС во взвешенное состояние в виде мелких кристаллов. В свою очередь, в среде фосфатного буфера (рН 6,8) филаменты обнаруживали высвобождение более 85 %, что удовлетворяет необходимости растворения ЛС, содержащих диосмин, в кишечном отделе.

В ТДС с 1%-м содержанием диосмина наблюдалось исчезновение пиков кристаллической фазы за счет эффективного сплавления с аморфным ПВПВА и образования водородных связей (рисунок 9). Другими словами, 1 % ТДС диосмина содержала 100% аморфную фазу. Для 5 % ТДС характерно наличие незначительно выраженных пиков кристаллической составляющей при 12°, 15°, 19° и 21°. По расчетам в образце содержалось порядка 1 % кристаллической фазы, то есть можно сделать вывод о частичной аморфизации диосмина в рассматриваемой ТДС и необходимости дальнейшей доработки состава. В случае 10 %-ой композиции отмечалось увеличение доли кристаллической фазы (вплоть до 3 %) и появление большего числа характеристических пиков при 12°, 15°, 20°-22° и 37°.

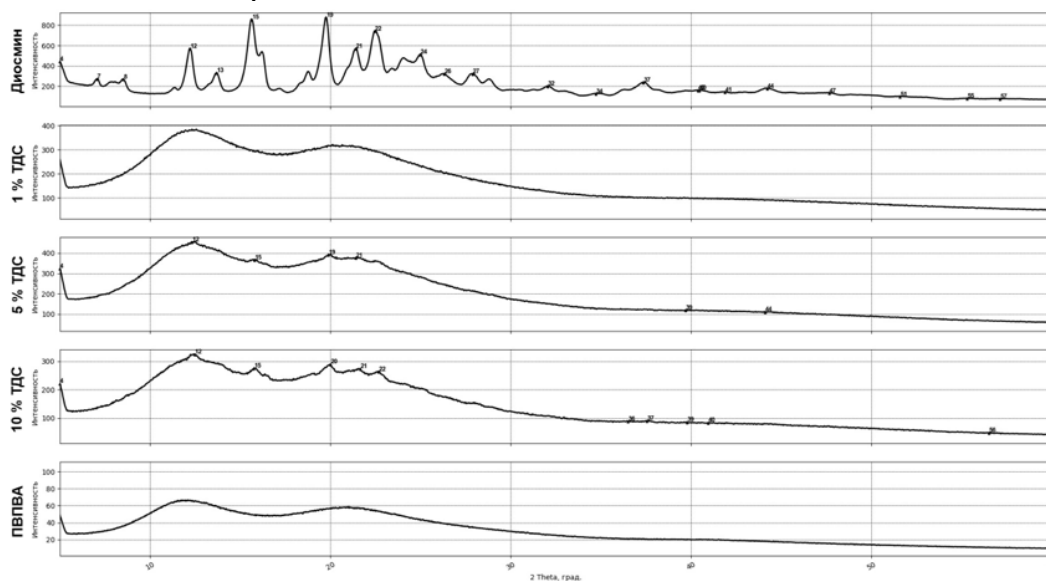


Рисунок 9 – Результаты оценки степени кристалличности образцов ТДС диосмина, чистой субстанции и полимера-носителя

Ко всему прочему, по истечении 6 месяцев визуально детектируемых изменений образцов 1 % ТДС не обнаружено. При анализе количественного содержания АФС в том числе не выявлено значимых девиаций. В связи с чем, можно говорить о возможности использования разработанной композиции в качестве полупродукта в составе твёрдых ЛФ.

5.2. Разработка состава твёрдых дисперсий ОМФФ

Аналогичным образом разработан состав твёрдых дисперсий ОМФФ (с 1 %-м, 5%-м и 10% содержанием активного вещества) на основе ПВПВА, а также оптимизированы параметры ЭГР

с использованием функции желательности (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты многокритериальной оптимизации процесса ЭГР для получения ТДС ОМФФ на основе ПВПВА

Факторы из матрицы планирования			Функция отклика			D
C, %	T, °C	n, об/мин	X, %	M, Н·м	Внешний вид	
1	170	30	97,5	0,24	10	0,912
5	180	35	98	0,23	10	0,935
10	180	35	98,5	0,24	10	0,944

C – содержание АФС, %; *T* – температура экструзионной обработки, °C; *RS* – скорость вращения шнеков, об/мин; *Мкр* – крутящий момент, Н·м; *X* – выход ТДС по массе, %; *d1*, *d2*, *d3* – частные желательности, *D* – общий показатель желательности.

Для всех образцов ТДС ОМФФ на основе ПВПВА наблюдалось улучшение функциональных характеристик субстанции, что подчеркивает преимущества процесса ЭГР перед микронизацией. Твёрдые дисперсии характеризовались надлежащими свойствами текучести и сжимаемости.

ИК-Фурье спектроскопия экструдата ОМФФ на основе ПВПВА позволила подтвердить сохранность структурных характеристик АФС при вовлечении в процесс образования комплекса с полимерной матрицей. Сглаживание и исчезновение характеристических полос поглощения субстанции в ТДС, вне зависимости от количественного содержания, косвенно подтверждало образование водородных связей с ПВПВА.

В ходе определения эффективного соотношения между АФС и полимером-носителем в ТДС установлено, что составы с низкими концентрациями ОМФФ позволяют добиться надлежащего диапазона по содержанию ДВ, соответствующему требованиям к ЛС. Напротив, при увеличении доли полимера-носителя количественное содержание АФС не соответствовало заявленным диапазонам, что могло быть обусловлено ограниченной растворимостью ДВ в матрице. Так, например, для 1%-го состава количество ОМФФ составило $96,0 \pm 0,7$ %, в то время как для 5 % ТДС – $87,9 \pm 0,3$ %, а для 10%ТДС – $82,4 \pm 0,6$ %. Иными словами, 1 % содержание АФС является приоритетным.

Согласно результатам количественной оценки свойств растворимости для 1 %-ой ТДС ОМФФ обнаружено увеличение рассматриваемого показателя в 2460 раз, для 5 %-ой композиции – в 757 раз, для 10 %-ой – в 567 раз. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в составах с повышенной концентрацией активных субстанций (5 % и 10 %, соответственно) ДВ сохраняли кристалличность, которая, вероятнее всего, преобладала над аморфной фазой. В связи с этим, наблюдалось относительно быстрое выпадение фракций кристаллов ОМФФ в осадок и снижение растворимости образцов в воде.

В то же время установлено, что 1 % ТДС ОМФФ содержало 100% аморфную фазу, в то время как 5 %-й состав характеризовался незначительными пиками кристаллической фазы при 12°, 20° и 21°. В 10 % ТДС ОМФФ отмечено наличие кристаллической фракции (порядка 3 %) при 12°, 15°, 19°, 21° и 37° (рисунок 10).

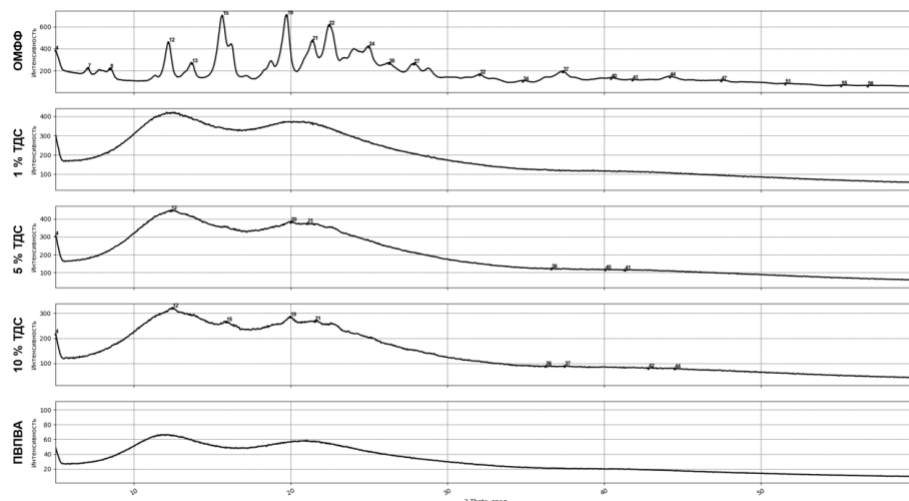


Рисунок 10 – Результаты оценки степени кристалличности образцов ТДС ОМФФ, чистой субстанции и полимера-носителя

Несмотря на тенденцию к выраженному улучшению растворимости, при анализе термических свойств обнаружено, что все образцы ТДС ОМФФ характеризовались наличием двух эффектов стеклования при температурах 67,45-87,69 °С и 111,04-111,97°С, соответственно, что свидетельствовало о частичной смешиваемости компонентов в составе композиций и опосредовало риски при дальнейшем хранении образцов ввиду возможной рекристаллизации. Полученные результаты стали основой для модификации состава путем введения дополнительных ВВ в состав твёрдых дисперсий ОМФФ с целью достижения наиболее полного диспергирования и растворения АФС в полимерной матрице. Поскольку наименьшее отклонение температуры стеклования от соответствующей величины у ПВПА отмечено для 1 % ТДС, данный состав был выбран в качестве модельного для доработки.

Основываясь на литературных данных, было принято решение о введении пластифицирующего агента ПЭГ-6000 в матрицу ПВПА для разработки состава трёхкомпонентной твёрдой дисперсии. Для изучения пластифицирующего эффекта ПЭГ-6000 на матрицу предложены составы с 5 %-м и 10 %-м содержанием вспомогательного компонента. С целью подбора параметров ЭГР проводили наработку экструдата в течении одного цикла работы экструдера (для каждого варианта концентрации ПЭГ-6000), постепенно увеличивая температуру от теоретического минимально допустимого уровня до определенного ранее температурного диапазона экструзии 1 %-ой ТДС ОМФФ, т.е. до 170 °С. Процесс вели при ранее выбранной скорости вращения шнеков – 30 об/мин (таблица 8).

Таблица 8 – Экспериментальный скрининг параметров получения экструдата 1 % ТДС ОМФФ с добавлением ПЭГ-6000

Добавка ПЭГ-6000, %	T, °C	M _{кр} , Н·м	τ, мин.	X, %	Характеристика процесса и образцов
5	165	0,12-0,15	1,5-1,7	98,7	Механическая смесь захватывается шнеками без принудительных воздействий. Экструдат прозрачный, без деформационных изгибов, прочный. Быстро стеклется в течении 2-5 сек.
10	160	0,07-0,09	< 1,5	98,9	Загрузка смеси без залипания, эффективное смешение и сплавление компонентов в материальном цилиндре. Экструдаты прозрачные, на выходе из фильеры формируют вязко-пластичную быстро затвердевающую прочную массу

Независимо от количества внесенного ПЭГ, на ИК-спектрах наблюдалось изменение интенсивности характеристических пиков, что косвенно свидетельствовало о вовлечении пластификатора в образование комплекса с ПВПВА. Необходимо отметить, что добавление ПЭГ-6000 не привело к появлению новых характеристических пиков, предположительно, молекулярная структура АФС и, как следствие, её фармакологическая активность сохранились. При этом содержание ПЭГ-6000 в 1 %-ой композиции статистически значимо не влияло на изменение количественного содержания АФС.

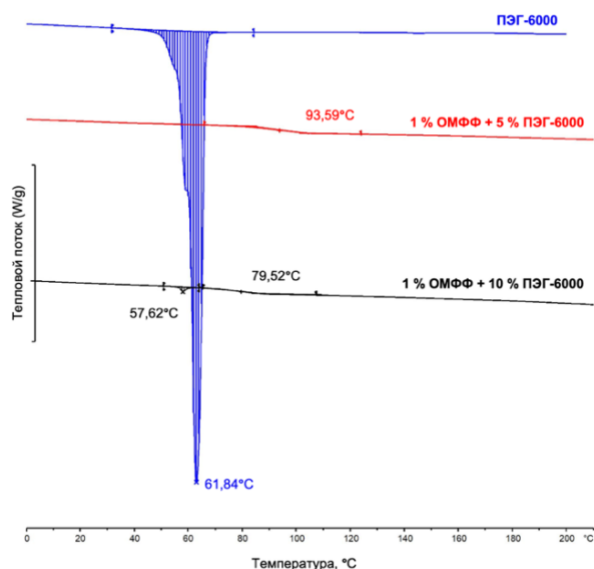


Рисунок 11 – Влияние добавки ПЭГ-6000 на термические свойства 1 % ТДС ОМФФ

Ко всему прочему, добавление пластификатора в композицию с ОМФФ позволило добиться повышения растворимости вплоть до 2602 раз (при 10 %-м содержании ПЭГ-6000) и до 2565 раз (при 5 %-м содержании).

По результатам термических исследований, добавка каждые 5 % ПЭГ-6000 в состав твёрдых дисперсий с 1%-м содержанием ОМФФ позволила снизить температуру стеклования смеси примерно на 20°C. При этом образцы с 10 %-м содержанием ПЭГ-6000 обнаруживали дополнительный пик плавления пластификатора в точке 57,69°C (рисунок 11). На основании чего был установлен допустимый предел содержания пластификатора в твёрдой дисперсии – до 5 % включительно.

Таким образом, 1 % ТДС ОМФФ, содержащая 5 % пластификатора в виде ПЭГ-6000, выбрана в качестве приоритетной для дальнейших скрининговых исследований.

Глава 6. Сравнительная характеристика подходов по улучшению растворимости флавоноидов

Согласно анализу литературных данных, помимо технологии твёрдых дисперсий флавоноидов, одним из подходов к увеличению растворимости данного класса БАВ является комплексообразование с циклическими олигомерами глюкозы - циклодекстринами (ЦД), которые во многих исследованиях используются для разработки систем доставки ЛС. В контексте данной работы особое значение приобретает сравнение рассматриваемого подхода к повышению растворимости флавоноидов с другими стратегиями, в частности – с технологией создания твёрдых дисперсий методом ЭГР.

Для кверцетина и диосмина предварительно проведен скрининг параметров комплексообразования посредством оценки фазовой растворимости. При добавлении в водный раствор β -ЦД и по мере повышения его концентрации наблюдалось закономерное увеличение количества растворенного лиганда. В результате растворимость кверцетина увеличилась в 9 раз, диосмина – в 6 раз. Полученные зависимости имели линейный характер, что свидетельствовало о повышении растворимости АФС при образовании комплекса с β -ЦД в водной среде в эквимольных соотношениях. В связи с чем, молярное соотношение компонентов 1:1 рассматривалось в качестве модельного для получения комплексов включения различными методами (механического смешения, растирания и суспендирования с последующей лиофильной сушкой).

На основании комплексной оценки структурных характеристик и свойств растворимости полученных комплексов определен наиболее эффективный способ их получения – метод растирания (таблица 9). Несмотря на тенденцию к повышению растворимости АФС флавоноидов в составе комплексов включения с β -ЦД, достигнуть существенных результатов не удалось. В

частности, растворимость кверцетина в комплексе с β -ЦД увеличена лишь в 214 раз, в то время как для субстанции в составе 1% ТДС, полученной методом ЭГР – в 353 раза. В случае диосмина повышение растворимости при комплексообразовании оказалось существенно меньше по величине ($\uparrow$ в 65 раз) относительно результатов, полученных для 1% твёрдой дисперсии ($\uparrow$ в 3382 раза). Данный факт может быть обусловлен неэффективностью используемого носителя (комплексообразователя), а также меньшей пригодностью технологии комплексообразования с β -ЦД для улучшения физико-химических и технологических свойств ДВ с позиций промышленной реализации.

Таблица 9 – Результаты комплексной оценки методов получения комплексов включения, содержащих АФС кверцетина и диосмина

Параметр сравнения	Комплексы включения кверцетина			Комплекс включения диосмина		
	К1	К2	К3	К1	К2	К3
Продолжительность процесса, ч.	36,00	1,16	0,33	48,00	2,33	0,33
Выход, %	82,48 $\pm$ 0,09	96,15 $\pm$ 0,04	95,62 $\pm$ 0,05	75,24 $\pm$ 0,05	98,38 $\pm$ 0,06	96,13 $\pm$ 0,07
Количественное содержание в смеси 1:1, %	43,4 $\pm$ 0,05	49,7 $\pm$ 0,05	49,5 $\pm$ 0,05	40,3 $\pm$ 0,05	49,8 $\pm$ 0,05	49,5 $\pm$ 0,05
Характеристика сыпучести по ГФ РФ	слабая	слабая	слабая	плохая	плохая	очень плохая
Корреляция спектров образцов ТДС и полимера-носителя	0,53	0,61	0,55	0,49	0,60	0,55
Увеличение растворимости в воде	$\uparrow$ в 214 раз	$\uparrow$ в 235 раз	$\uparrow$ в 76 раз	$\uparrow$ в 18 раз	$\uparrow$ в 65 раз	$\uparrow$ в 29 раз

К1 – комплекс включения, полученный методом суспендирования; К2 – методом растирания; К3 – методом механического смешения.

Ко всему прочему, технология комплексообразования с β -ЦД не позволяет улучшить неудовлетворительные функциональные характеристики субстанций, что является одним из критических факторов при производстве твёрдых ЛФ. Так, например, комплексы кверцетина содержали анизодиаметрические кристаллические частицы АФС. На поверхности кристаллов субстанции присутствовали более мелкие частицы комплексообразователя (рисунок 12, а). При этом распределение частиц по поверхности оказалось крайне неравномерным и, как следствие, не приводило к устранению шероховатостей кристаллической структуры кверцетина. Этим, в частности, объяснялись неудовлетворительные технологические свойства исследуемых образцов.

В образцах комплекса диосмина обнаружены частицы микронизированной АФС, сохраняющие шероховатость поверхности и, как следствие, выраженные статические взаимодействия друг с другом (рисунок 12, б).

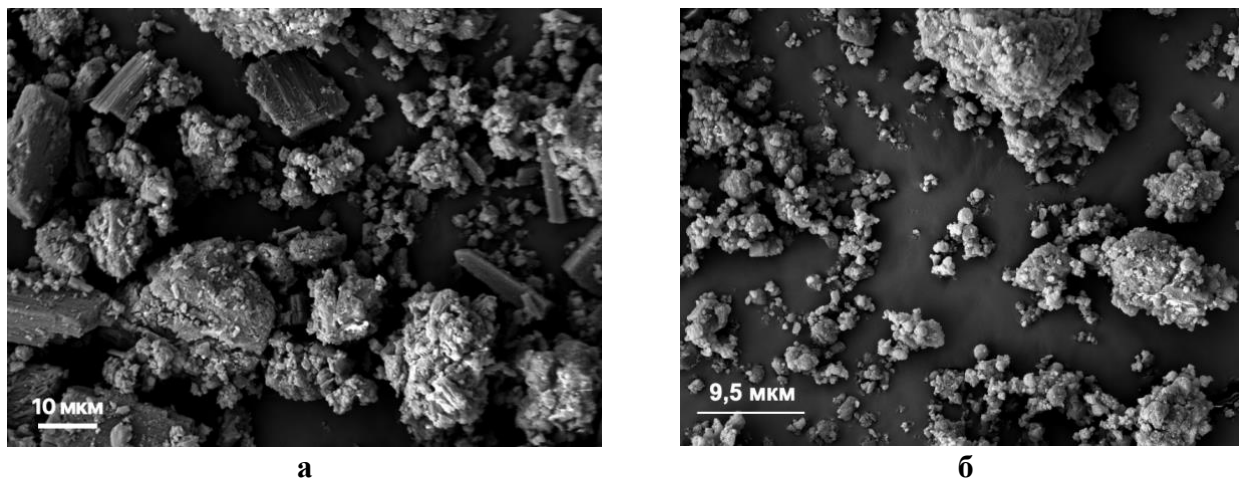


Рисунок 12 – Результаты сканирующей электронной микроскопии частиц комплекса включения, полученного методом растирания: а – кверцетина, б – диосмина

Кроме того, отмечена склонность к повышенной агрегации частиц без существенного укрупнения. В результате свойства сыпучести и текучести порошкообразных образцов не обнаруживали тенденции к улучшению. Необходимо отметить, что сохранение кристаллической структуры ДВ в комплексах, с одной стороны, сопряжено с возможными рисками полиморфизма субстанций, с другой – ограничивает потенциал их растворимости в воде.

Таким образом, на основании совокупности полученных результатов сделан вывод о меньшей пригодности технологии комплексообразования для улучшения растворимости и функциональных характеристик кверцетина и диосмина по сравнению с технологией получения ТДС методом ЭГР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведена оценка профиля рассматриваемых субстанций – кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций, с определением критических атрибутов качества для дальнейшей разработки технологии экструзии горячего расплава.
2. На этапе ранней разработки состава твёрдых дисперсий проведен анализ носителей путем оценки фазовой растворимости активных веществ и потенциальных полимеров-кандидатов с обоснованием параметров проведения испытания путем многофакторного дисперсионного анализа. Наиболее эффективным носителем для кверцетина оказался сополимер поливинилпирролидона с винилацетатом, для диосмина – сополимер поливинилпирролидона с винилацетатом и Kollidon® K17 PF. В том числе систематизированы литературные и экспериментальные данные о термических свойствах используемых полимеров. Методом синхронного термического анализа уточнены температуры стеклования выбранных на этапе скрининга носителей. Для сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом данная величина составила примерно 105 °С. Для ПВП K17 характерны две температуры стеклования в точках 91,7 °С и 136,35 °С, которые потенциально могут влиять на качество получаемых твёрдых дисперсий. На основании проведенных исследований предложен алгоритм подбора оптимального полимера-носителя для разработки твёрдых дисперсий субстанций флавоноидов.
3. Разработана технология получения твёрдых дисперсных систем кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций на основе сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом методом экструзии горячего расплава и проведена многокритериальная оптимизация параметров процесса с помощью функции желательности.
4. На основании комплексного контроля качества доказана физико-химическая совместимость флавоноидов и полимерной матрицы в виде сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом. Определено оптимальное содержание субстанций в составе бинарных твёрдых дисперсий для получения аморфных

композиций. Дополнительно проведена сравнительная характеристика твёрдых дисперсий диосмина на основе родственных полимеров-носителей – сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом и ПВП К17. С учётом совокупности термических, структурных и технологических свойств доказана эффективность сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом для воспроизводимой разработки твёрдых дисперсных систем диосмина.

5. Для твёрдой дисперсии кверцетина достигнуто увеличение растворимости в 353 раза, для диосмина – в 3382 раза, для ОМФФ – в 2565 раз, наряду с сохранением стабильности в течении 6 месяцев хранения. Показана эффективность высвобождения активных фармацевтических субстанций в биорелевантных средах.
6. При разработке состава твёрдой дисперсии, содержащей комплексную активную фармацевтическую субстанцию – очищенные микронизированные флавоноидные фракции, изучено влияние добавки пластификатора ПЭГ-6000 на свойства экструдата. Показано изменение параметров экструзии горячего расплава наряду с сохранением физико-химической совместимости и однородности твёрдой дисперсии. На основании проведенных скрининговых испытаний установлен допустимый предел содержания пластификатора в твёрдой дисперсной системе – не более 5 %.
7. В рамках исследования реализован сравнительный анализ технологических подходов к улучшению физико-химических и функциональных характеристик субстанций флавоноидов. Установлено, что создание комплексов с β -циклодекстрином в соотношении 1:1 незначительно повышает растворимость кверцетина и диосмина в воде, и в то же время не способствует улучшению технологических свойств. Показана меньшая эффективность технологии комплексообразования с циклодекстринами по сравнению с экструзией горячего расплава.
8. Проведенные исследования позволяют сформировать основу для внедрения и масштабирования технологии экструзии горячего расплава в сегмент полупромышленного и промышленного отечественного производства с целью улучшения биофармацевтических свойств флавоноидов и повышения их терапевтической эффективности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ РАБОТЫ

1. **Данилова, А. А.** Сравнительная характеристика способов получения комплексов включения кверцетина с бета-циклодекстрином для повышения растворимости / **А. А. Данилова**, К. А. Гусев, Е. В. Вишняков, Д. Н. Маймистов, Е. В. Флисюк // Химико-фармацевтический журнал. – 2025. – Т. 59. – № 4. – С. 50-54.
2. **Данилова, А. А.** Выбор полимерного носителя для создания твёрдой дисперсной системы диосмина методом экструзии горячего расплава / **А. А. Данилова**, Е. В. Вишняков, Е. С. Сурбеева, К. А. Гусев, Д. Н. Маймистов, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2025. – Т. 14. – № 3. – С.98-107.
3. **Данилова, А.А.** Оценка влияния поливинилпирролидон-винилацетата на свойства кверцетина в составе бинарной твердой дисперсии, полученной методом экструзии горячего расплава / **А. А. Данилова**, К. А. Гусев, Н. О. Архипова, Л. Г. Данилов, Д. Н. Маймистов, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2025. – Т. 14. – № 1. – С. 127-137.
4. **Данилова, А. А.** Технология экструзии горячего расплава как современная стратегия улучшения биодоступности флавоноидов / **А. А. Данилова**, К. А. Гусев, Д. Н. Маймистов, Е. В. Флисюк // Химико-фармацевтический журнал. – 2024. – Т. 58. – № 2. – С. 26-35.
5. **Danilova, A. A.** Comparative Characteristics of Methods for Producing Quercetin Inclusion Complexes with β -Cyclodextrin to Increase Solubility / **A. A. Danilova**, K. A. Gusev, E. V. Vishnyakov, D. N. Maimistov, E. V. Flisyuk // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2025. – Vol. 59, No. 4. – P. 480-484.
6. **Danilova, A. A.** Hot Melt Extrusion Technology as a Modern Strategy for Improving the Bioavailability of Flavonoids / **A. A. Danilova**, K. A. Gusev, D. N. Maimistov, E. V. Flisyuk // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2024. – Vol. 58, No. 2. – P. 297-305.
7. **Данилова, А. А.** Стратегия улучшения биофармацевтических свойств диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций в составе ангиопротекторных лекарственных средств методом экструзии горячего расплава / **А. А. Данилова**, К. А. Гусев, Д. Н. Маймистов, Е. В. Флисюк // Сборник тезисов XII международной конференции молодых ученых, биоинформатиков, биотехнологов, биофизиков, вирусологов, молекулярных биологов и специалистов фундаментальной медицины в рамках площадки открытых коммуникаций OpenBio, Новосибирск, 23.09.2025 – 26.09.2025 / Новосибирский национальный исследовательский государственный университет. – Новосибирск: АНО «Инновационный центр Кольцово», 2025. – С. 632-633.
8. **Danilova, A. A.** Approaches of polymer carrier selection for development of flavonoids' solid dispersion systems composition by hot melt extrusion method / **A. A. Danilova**, E. V. Flisyuk // Book of Abstracts XXVI International Congress PHYTOPHARM-2025, Saint Petersburg, 08.10.2025 – 10.10.2025 / Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. – Saint Petersburg: Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 2025. – P. 208-210.
9. **Данилова, А.А.** Модификация физико-химических и технологических свойств очищенных микронизированных флавоноидных фракций методом экструзии горячего расплава для повышения биодоступности / **А. А. Данилова**, Е. В. Флисюк // Сборник материалов докладов XII Всероссийского симпозиума с международным участием «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты», Москва, 13.10.2025 – 17.10.2025 / Институт физиологии растений имени К. А. Тимирязева РАН. – Москва: Издательство «Перо», 2025. – С. 185.
10. **Данилова, А. А.** Применение экструзии горячего расплава для разработки состава и технологии твёрдых дисперсных систем кверцетина / **А. А. Данилова**, Н. О. Архипова, К. А. Гусев, Е. В. Флисюк // Сборник материалов XIV ежегодной межвузовской межрегиональной научной конференции «Актуальные вопросы развития российской фармации – Ильинские чтения», Санкт-Петербург, 21.11.2024 – 22.11.2024 / Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2025. – С. 64-67.
11. **Данилова, А. А.** Разработка технологии экструзии горячего расплава кверцетина с поливинилпирролидоном винилацетатом / **А. А. Данилова** // Сборник материалов XIV Всероссийской научной конференции с международным участием молодежного научного

общества «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 28.03.2024 – 02.04.2024 / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2024. – С. 831-836.

12. **Данилова, А.А.** Влияние соотношения кверцетина и поливинилпирролидон винилацетата на растворимость бинарных твёрдых дисперсий / **А. А. Данилова**, Н. О. Архипова, К. А. Гусев, Е. В. Флисюк // Сборник материалов III Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы», Томск, 18.09.2024 – 20.09.2024 / Сибирский государственный медицинский университет. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2024. – С. 25-26.

13. **Данилова, А. А.** Разработка подхода к выбору селективного полимера-носителя для создания твёрдых дисперсий биологически активных веществ растительного происхождения методом экструзии горячего расплава / **А. А. Данилова**, К. А. Гусев, Д. Н. Маймистов, Е. В. Флисюк // Сборник тезисов XI Всероссийского молодежного научного форума с международным участием «Open Science 2024», Гатчина, 13.11.2024 – 15.11.2024 / Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова. – Гатчина: Изд-во Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова, 2024. – С. 79.

14. **Danilova, A. A.** Inclusion complexes of quercetin with β -cyclodextrin characterization and estimation of its water solubility / **A. A. Danilova**, E. V. Flisyuk // Book of Abstracts XXV International Congress PHYTOPHARM-2024, Saint Petersburg, 07.10.2024 – 09.10.2024 / Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. – Saint Petersburg: Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 2024. – P. 50-51.

15. **Данилова, А. А.** Изучение твёрдых дисперсных систем кверцетина на основе сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом, полученных методом экструзии горячего расплава / **А. А. Данилова**, Н. О. Архипова, К. А. Гусев, Е. В. Флисюк // Сборник материалов XI Международной научно-практической конференции молодых ученых «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения», Москва, 30.10.2023 – 01.11.2-23 / Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений. – Москва: Изд-во Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений, 2023. – С. 196-201.