

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

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, профессор
Флисюк Елена Владимировна

Санкт-Петербург

2026 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	15
1. Ключевые свойства флавоноидов как активных фармацевтических субстанций	15
1.1. Общая характеристика флавоноидов.....	15
1.2. Биологическая активность флавоноидов	16
1.3. Проблемы биодоступности флавоноидов	18
2. Способы улучшения растворимости флавоноидов	22
2.1. Твёрдые дисперсные системы как перспективная стратегия улучшения растворимости флавоноидов.....	24
2.1.1. Носители для твёрдых дисперсных систем.....	25
2.1.2. Технологические решения для создания твёрдых дисперсий	27
2.2. Экструзия горячего расплава для создания твёрдых дисперсий флавоноидов	32
2.3. Факторы, влияющие на качество экструдата.....	42
2.4. Контроль качества экструдата в виде твёрдых дисперсий флавоноидов	42
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 1	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	45
1. Объекты исследования.....	45
2. Вспомогательные вещества	48
3. Методы исследований.....	53
3.1. Оценка технологических свойств АФС и ТДС.....	53
3.2. Оценка гигроскопичности АФС.....	54
3.3. Синхронный термический анализ.....	55
3.4. Количественное определение кверцетина методом УФ-спектрофотометрии ..	55
3.5. Количественное определение диосмина и ОМФФ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	55
3.6. Методика оценки фазовой растворимости АФС и полимеров-носителей	56
3.7. Методика оценки фазовой растворимости АФС и β -циклодекстрина.....	56
3.8. Получение твёрдых дисперсий методом ЭГР.....	57
3.9. Методика измельчения экструдата	57
3.10. Определение потери в массе при высушивании	57
3.11. Контроль качества полученных экстрактов.....	57
Микроскопия ТДС.....	57
ИК-спектроскопия.....	58
Дифференциально-сканирующая калориметрия	58

Методика расчета теоретических температур стеклования ТДС	58
Методика оценки растворимости ТДС в воде	59
Методика определения времени выпадения осадка	59
Методика оценки кинетики высвобождения кверцетина из ТДС в биорелевантных средах	59
Методика оценки кинетики высвобождения диосмина и ОМФФ из ТДС в биорелевантных средах	60
Оценка кристалличности методом порошковой рентгеновской дифракции	60
Оценка стабильности ТДС флавоноидов	61
3.12. Методы получения комплексов включения флавоноидов с циклодекстринами ..	62
3.13. Контроль качества комплексов включения	63
Оценка технологических свойств	63
Микроскопия	63
Количественное содержание АФС в комплексе включения.....	63
Оценка растворимости комплексов включения	63
3.14. Статистическая обработка данных	64
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПОДБОРА ОПТИМАЛЬНОГО ПОЛИМЕРА-НОСИТЕЛЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТДС ФЛАВОНОИДОВ	65
3.1. Анализ профиля субстанций для разработки технологии	66
3.1.1. Анализ свойств АФС кверцетина	66
Изучение технологических свойств кверцетина	66
Изучение влагопоглощающей способности кверцетина.....	67
Изучение термических свойств субстанции кверцетина.....	67
Критические атрибуты АФС кверцетина.....	68
3.1.2. Анализ свойств АФС диосмина и ОМФФ	69
Технологические свойства субстанций диосмина и ОМФФ	69
Изучение влагопоглощающей способности диосмина и ОМФФ.....	71
Изучение термических свойств активных субстанций диосмина и ОМФФ	71
Критические атрибуты АФС диосмина и ОМФФ	73
3.2. Общие принципы скрининга оптимального полимера-носителя	74
3.2.1. Скрининг полимеров-носителей для разработки твёрдых дисперсий субстанций растительного происхождения.....	75
3.2.2. Выбор полимера-носителя для АФС кверцетина	76
<i>Подбор условий проведения оценки фазовой растворимости</i>	<i>77</i>
<i>Результаты скрининга полимеров-носителей для АФС кверцетина</i>	<i>79</i>

3.2.3. Выбор полимеров для АФС диосмина и ОМФФ	83
3.3. Изучение термических свойств полимеров-носителей.....	85
3.4. Алгоритм подбора полимера-носителя для разработки состава и технологии ТДС субстанций растительного происхождения.....	87
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 3	89
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТВЁРДЫХ ДИСПЕРСИЙ КВЕРЦЕТИНА.....	90
4.1. Разработка технологии ЭГР для получения твёрдых дисперсий кверцетина.....	90
4.2. Оценка качества полученных твёрдых дисперсий кверцетина.....	95
4.2.1. Технологические свойства ТДС	95
4.2.2. Микроскопия образцов	97
4.2.3. Оценка термических характеристик ТДС кверцетина	97
4.2.4. Оценка структурных характеристик ТДС кверцетина	99
4.2.5. Оценка растворимости ТДС кверцетина.....	101
4.2.6. Оценка профиля высвобождения ТДС кверцетина	104
4.2.7. Оценка степени кристалличности ТДС кверцетина	106
4.2.8. Оценка стабильности при хранении твёрдой дисперсии кверцетина	107
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 4	107
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ ДИОСМИНА И ОМФФ	108
5.1. Подбор параметров процесса ЭГР для диосмина.....	108
5.1.1. Параметры получения ТДС диосмина на основе Kollidon 17 PF	108
5.1.2. Параметры получения ТДС диосмина на основе ПВПВА.....	111
5.2. Подбор параметров ЭГР для ОМФФ	114
5.2.1. Модификация состава твёрдых дисперсий ОМФФ.....	116
5.3. Контроль качества полученных ТДС.....	118
5.3.1. Оценка технологических свойств ТДС диосмина и ОМФФ.....	118
5.3.2. Микроскопия экструдата диосмина	120
5.3.3. Термический анализ экструдатов диосмина и ОМФФ.....	120
5.3.4. Оценка структурных свойств экструдата диосмина	125
5.3.5. Оценка структурных свойств экструдата ОМФФ.....	127
5.3.6. Количественная оценка диосмина и ОМФФ в твёрдых дисперсиях	129
5.3.7. Оценка растворимости ТДС диосмина и ОМФФ	130
5.3.8. Оценка профиля высвобождения ТДС диосмина и ОМФФ в биорелевантных средах	133
5.3.9. Оценка степени кристалличности ТДС диосмина и ОМФФ	134

5.3.10. Оценка свойств стабильности при хранении образцов твёрдых дисперсий диосмина и ОМФФ	136
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 5	137
ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДХОДОВ ПО УЛУЧШЕНИЮ РАСТВОРИМОСТИ ФЛАВОНОИДОВ.....	139
6.1. Разработка технологии комплексов включения с циклодекстрином	139
6.1.1. Изучение влияния β -циклодекстрина на свойства флавоноидов.....	139
6.1.2. Выбор метода получения комплексов включения	141
6.2. Контроль качества комплексов включения	142
6.2.1. Оценка физико-химических свойств	142
6.2.2. Оценка технологических свойств комплексов включения	144
6.2.3. Сравнение эффективности комплексов включения с β -циклодекстрином и твёрдых дисперсий в отношении свойств растворимости	148
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 6	150
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И АББРЕВИАТУР	154
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	156
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Алгоритм подбора полимеров-носителей при разработке твёрдых дисперсий флавоноидов	174

ВВЕДЕНИЕ

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 [34, 37]. 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 полимодального действия. Отличительными характеристиками флавоноидов являются высокое сродство к организму человека (метаболитная близость), широкий спектр фармакологической активности, меньший каскад побочных реакций и, как следствие, приверженность со стороны населения, в том числе коморбидных пациентов [46, 169]. Тем не менее, внедрение рассматриваемых соединений в технологию готовых ЛС сопряжено с рядом сложностей: низкой растворимостью в воде и биорелевантных средах, низкой проницаемостью, неудовлетворительными технологическими свойствами, что в совокупности приводит к существенному снижению биодоступности при пероральном приёме, а также затрудняет организацию процесса производства с позиций соответствия требованиям надлежащей производственной практики. Таким образом, обозначается необходимость разработки рациональных технологических решений для улучшения физико-химических и биофармацевтических свойств субстанций флавоноидов с целью полноценного использования их терапевтического потенциала и дальнейшего обеспечения их широкого использования в качестве ЛС.

Предложенные в настоящее время технологии микронизации для увеличения контактной поверхности субстанций и химического синтеза для изменения структурной конфигурации молекул, как правило, не оптимальны в связи с низкой эффективностью и возможным изменением биологической активности действующих веществ (ДВ). Для решения данной проблемы наиболее перспективным решением представляется технология создания твёрдых дисперсных систем методом экструзии горячего расплава на основе полимерных носителей, что позволяет обеспечить существенное улучшение растворимости и биодоступности флавоноидов. Принцип метода заключается в инкорпорировании активного вещества в матрицу (носитель) с последующим

диспергированием, гомогенизацией и сплавлением [18, 135]. Благодаря предлагаемому подходу достигается снижение степени кристалличности активной субстанции, что в дальнейшем способствует образованию аморфной фазы вещества с улучшенными физико-химическими и фармакокинетическими свойствами. С точки зрения научно-технического потенциала, использование экструзии горячего расплава характеризуется высокой воспроизводимостью процесса, что позволяет получать продукт с унифицированными параметрами качества. То есть, внедрение процесса в технологический цикл в полной мере согласуется с концепциями надлежащей производственной практики и фармацевтической системы качества.

Полученные с использованием экструзии расплава твёрдые дисперсии могут быть использованы в 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) – таблеток, капсул, плёнок лекарственных, а также в цикле разработки фармацевтических имплантатов в соответствии с парадигмами персонализированной медицины [135].

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 твёрдых дисперсиях 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 для обеспечения импортонезависимости и технологического суверенитета Российской Федерации.

Степень разработанности темы

Анализ зарубежных литературных источников позволил выявить малое количество публикаций по использованию экструзии горячего расплава 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 (диосмина в комбинации с гесперидином), 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 полимеры-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 твердых дисперсий кверцетина и диосмина с комплексами включения с бета-циклодекстрином.

Научная новизна

Впервые предложен алгоритм подбора селективного полимера-носителя для флавоноидов (кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций) на основе изучения свойств фазовой растворимости и термических характеристик.

Предложена схема разработки процесса экструзии горячего расплава для субстанций растительного происхождения с использованием многокритериальной оптимизации на основе функции желательности.

Впервые получена твёрдая дисперсная система кверцетина на основе сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом в аморфной форме, и доказано существенное улучшение её растворимости и скорости растворения в воде и биорелевантных средах. Впервые проведена сравнительная характеристика комплексов включения с бета-циклодекстрином и твёрдой дисперсной системы кверцетина.

Исследовано влияние двух родственных полимеров-носителей (сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом и Kollidon K17 PF) на свойства твёрдой дисперсной системы диосмина. Обоснован выбор в качестве полимера-носителя сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом и впервые получена твёрдая дисперсная система диосмина на его основе. Доказано существенное улучшение растворимости полученного продукта в воде и биорелевантных средах. Впервые проведена сравнительная характеристика комплексов включения с бета-циклодекстрином и твёрдой дисперсной системы диосмина.

Впервые получена твёрдая дисперсная система очищенных микронизированных флавоноидных фракций 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 очищенных микронизированных флавоноидных фракций). 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 от 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, а также использованием современных методов анализа и статистической обработкой экспериментальных данных.

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, выносимые на защиту

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

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 проведение исследования 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», в частности, следующим 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.

Публикация 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.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1. Ключевые свойства флавоноидов как активных фармацевтических субстанций

1.1.Общая характеристика флавоноидов

В последние годы объем рынка фитопрепаратов стремительно увеличивается в связи с ориентацией населения на здоровый образ жизни [40]. Повышенный интерес вызывают не столько растительные экстракты, содержащие сумму действующих и сопутствующих веществ, сколько индивидуальные высокоочищенные БАВ [62]. Доказанная многочисленными исследованиями фармакологическая активность индивидуальных веществ определяет предпосылки их использования в качестве молекул-кандидатов для разработки ЛП наряду с синтетическими и биотехнологическими субстанциями [28, 46, 110, 169]. Одним из наиболее перспективных семейств являются полифенольные соединения, в особенности – флавоноиды, которые уже используются в фармацевтической, косметической и пищевой промышленности [169].

Флавоноиды относятся к соединениям вторичного метаболизма, которые играют ключевую роль в обеспечении выживаемости растений в изменяющихся условиях окружающей среды. Биосинтез флавоноидов в растительных организмах связан с активацией защитных механизмов под воздействием многочисленных стресс-факторов биотической и абиотической природы [72, 187]. Широкий спектр биологической активности флавоноидов определяет высокую степень их структурного разнообразия. По данным различных источников, на сегодняшний день из растений выделено и идентифицировано порядка 10000 флавоноидов [166, 169].

Основу химической структуры, которая определяет механизмы действия и фармакологической активности флавоноидов, составляет молекула халкона – углеродный скелет C₆-C₃-C₆ из двух бензольных колец А и В (дифенилпропана), соединенных между собой трехуглеродной цепью (пропановым фрагментом) [116]. В ходе окислительно-восстановительных процессов трехуглеродная цепь замыкается в пиран (кольцо С) [93, 116]. При восстановлении халкона образуются антоцианы (антоцианидиновые гликозиды: цианидин, пелларгонидин, мальвидин, петунидин и др.), флаван-3-олы (катехин, эпикатехин, эпигаллокатехин, эпикатехин галлат), флаваноны (нарингин, гесперидин, эриоцитрин), при окислении – флавоны (лютеолин, апигенин, нобилетин, хризин), флавонолы (кверцетин, кемпферол, мирицетин), изофлавоны (генистеин, гликозиды глицитина и дайдзеина) и прочие подклассы (рис. 1).

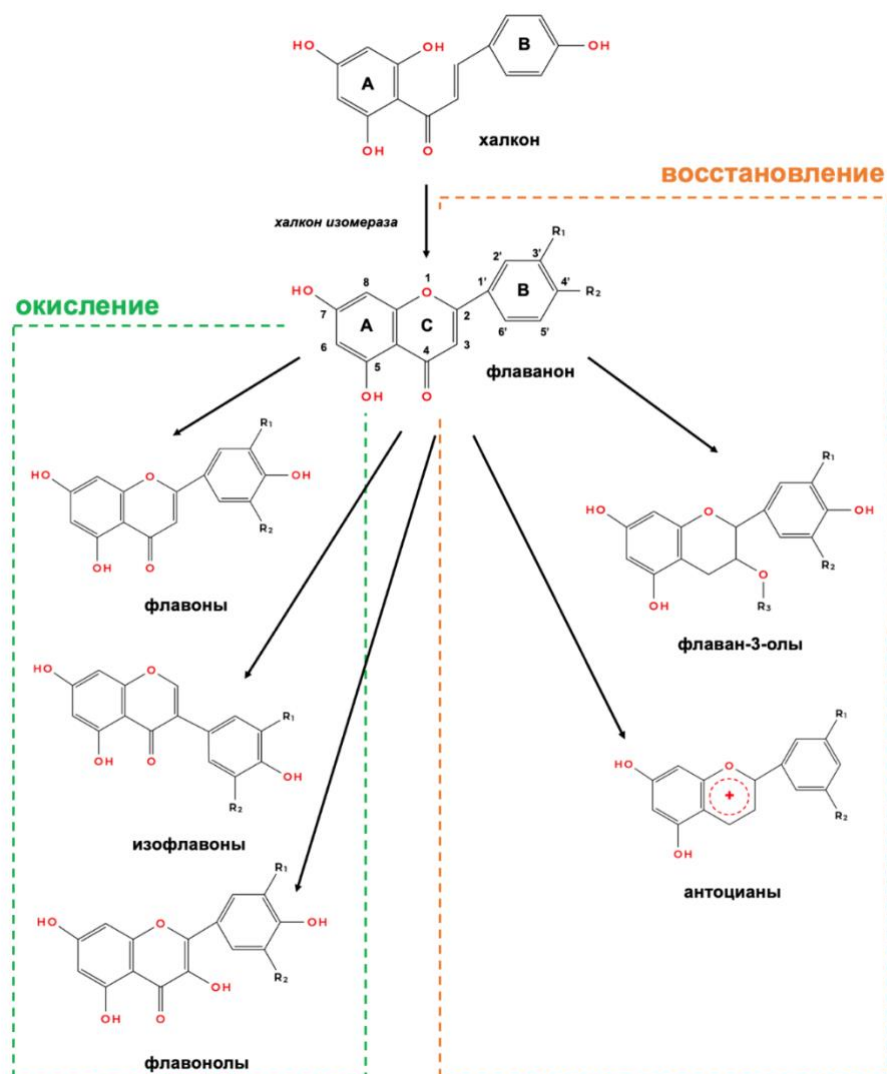


Рисунок 1 – Биоразнообразие флавоноидов

Как правило, флавоноиды (за исключением флавонолов) синтезируются в цитозоле и запасаются в вакуолях растительных клеток в виде гликозилированных форм, агликоны при этом встречаются значительно реже [35, 169]. Наиболее распространенным вариантом являются О-гликозиды флавоноидов, в виду лучшего растворения таких конъюгированных форм в клеточном соке [110]. Наличие сахаристой части в молекуле флавоноидов опосредует улучшенные свойства растворимости и метаболической активности, поскольку подобная конфигурация вещества облегчает его транспорт через мембрану.

1.2. Биологическая активность флавоноидов

Ввиду выраженной биологической активности и комплексного механизма действия флавоноиды обладают рядом ценных свойств для лечения широкого перечня заболеваний. Характерным фармакологическим эффектом флавоноидов является антиоксидантная активность, которая обусловлена специфическим строением молекул. Наличие фрагментов катехола или пирогаллола в кольце В, двойной связи между положениями С2

и С3, а также енольной формы в кольце С провоцирует выраженные антиоксидантные свойства [76]. Флавоноиды могут предотвращать процессы окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот [58]. Функциональные ОН-группы могут выступать в качестве доноров электронов, блокируя цепные реакции образования активных форм кислорода (АФК): свободных радикалов, перекисей, ионов кислорода, образующихся при окислительном стрессе [28, 52, 53]. Известно, что флавоноиды могут подавлять активность ферментов, участвующих в реакциях образования АФК, например, ксантиноксидазы, протеинкиназы, липоксигеназы и пр. Эффективность при ингибировании АФК зависит от стереохимии катехоловой или пирогаллоловой группы и галлового фрагмента. Перечисленные структурные особенности характерны, в частности, для кверцетина [53] и мирицетина [49], которые по сравнению с другими представителями данного класса БАВ обладают наиболее выраженным противовоспалительным потенциалом в отношении АФК-опосредованного окислительного стресса [155]. Противовоспалительные свойства флавоноидов (например, кверцетина, кемферола, апигенина, нарингенина, дайдзеина) связаны с ингибированием выработки провоспалительных медиаторов – цитокинов (интерлейкинов (ИЛ)): ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарного хемотаксического фактора-1 и пр. [77, 185].

В ряде исследований отмечается выраженное антимикробное и противовирусное действие большинства флавоноидов [169]. Данный класс БАВ препятствует адгезии бактерий к эпителиальной ткани и образованию биопленок. Механизм их действия связан с разрушением бактериальной мембраны путем связывания с билипидным слоем и инактивацией синтеза внутриклеточных и внеклеточных ферментов [58]. Известно, что прием флавоноидов в совокупности с синтетическими антимикробными средствами позволяет улучшить фармакологическую эффективность и предотвратить возможную антибиотикорезистентность многих бактериальных штаммов [58].

Флавонолы, флавоны и изофлавоны обладают также Р-витаминной активностью, мочегонным, желчегонным, гепатопротекторным, спазмолитическим, гипотензивным и кардиотоническим действием [18, 58]. Флаван-3-олы (катехин, эпигаллокатехин), флаваноны (нарингенин, нарингин), флавоны (диосметин, лютеолин, байкалеин) флавонолы (кверцетин и его гликозиды) имеют доказанный терапевтический потенциал при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: эндотелиальной дисфункции, ишемической болезни сердца, фиброза, инфаркта миокарда и др. [18, 185]. По результатам эпидемиологических исследований установлена положительная корреляция периодического употребления флавоноидов в виде продуктов функционального питания или в составе комплексной терапии и сниженным риском развития хронических и

прогрессирующих заболеваний (нейродегенеративных патологий и онкологии) [141]. Так, например, употребление цисплатина (цитостатического ЛП) в сочетании с цианидином способствует усилению противоопухолевого эффекта [77].

Особый интерес для фармацевтической разработки вызвали такие подклассы флавоноидов как флавоны, изофлавоны и флавонолы на фоне пандемии SARS-CoV-2 [18, 46]. По результатам многих исследований кверцетин, байкалин, нарингин и гесперидин обладают выраженной противовирусной активностью за счет ингибирования репликации некоторых ДНК- и РНК-вирусов [115, 139].

Флавоноиды широко используются в качестве биологически активных добавок (БАД) и компонентов функционального питания, а также составе растительных экстрактов. На российском фармацевтическом рынке представлены препараты на основе очищенных микронизированных флавоноидных фракций (ОМФФ), диосмина, аскорутин, рутозида и троксерутин [11, 21, 33]. Повышенный интерес к флавоноидам обусловлен их полимодальным действием, метаболитной близостью и сниженной частотой побочных эффектов [25]. Перечисленные особенности обуславливают перспективность представителей данного класса БАВ в качестве кандидатов для терапии широкого спектра заболеваний, в том числе – социально значимых (онкологии, сахарного диабета, нейродегенеративных патологий, гепатитов и пр.).

1.3. Проблемы биодоступности флавоноидов

Несмотря на полимодальное действие, флавоноиды ограниченно используются в виде самостоятельных ЛП. Широкому внедрению флавоноидов в фармацевтическую технологию препятствуют их неудовлетворительные физико-химические и технологические свойства. В результате при пероральном введении такие препараты обнаруживают крайне низкую биодоступность, за счет чего существенно снижается их терапевтическая эффективность.

Как известно, биодоступность лекарственного вещества (ЛВ) зависит от комплекса физиологических (проницаемость и метаболизм в ЖКТ, наличие сопутствующих заболеваний), физико-химических (измельченность, полиморфизм АФС, растворимость и скорость растворения) и химических (химическая структура, химическая стабильность) факторов [144]. Биодоступность флавоноидов в первую очередь определяется их химической структурой. Большое влияние на процесс распределения и всасывания оказывает положение заместителей в кольцах А и В, положение В кольца относительно скелета молекулы, а также наличие или отсутствие гликозидных частей. Например, гесперидин не может преодолеть эпителиальный барьер тонкой кишки и всасывается лишь посредством прямой перфузии тощей кишки (среднего отдела тонкой кишки) [111].

При этом в случае перорального приема гесперетин-7-О-глюкозида отмечается улучшенное всасывание в кишечном отделе ЖКТ, и повышается максимальная концентрация вещества в крови по сравнению с гесперидином. Данный факт свидетельствует о том, что химическая структура гесперидина (наличие двух сахарных фрагментов в виде рамнозы и глюкозы) препятствует его пассивной диффузии, в то время как отсутствие рассматриваемых гликозидных мотивов облегчает процесс всасывания [113].

При разработке ЛП особую роль играет растворимость АФС. Современная фармацевтическая разработка характеризуется преобладанием субстанций-кандидатов, относящихся ко II (низкая растворимость, высокая проницаемость) и IV (низкая растворимость и проницаемость) классам по БКС, что существенно ограничивает возможности создания эффективных препаратов для перорального приёма [104, 178]. Данная тенденция наблюдается в том числе и для субстанций растительного происхождения, в особенности – для агликонов флавоноидов. Согласно БКС, флавоноиды в большей мере характеризуются принадлежностью ко II и IV классам [162]. Исключением являются флаван-3-олы, некоторые гликозиды кверцетина (например, рутин), которые относятся к III классу [52, 162].

Таким образом, определяющими характеристиками в изучении вопроса пероральной биодоступности являются структурные мотивы флавоноидов, которые обуславливают специфику их неудовлетворительных физико-химических свойств (табл.1). Например, агликоны флавоноидов обладают большей гидрофобностью и меньшей массой по сравнению с гликозидами, благодаря чему такая структура относительно легко абсорбируется ворсинчатым эпителием тонкой кишки путем пассивной диффузии [51].

Таблица 1 – Основные физико-химические свойства флавоноидов [2, 4, 64, 162, 175]

Подкласс флавоноидов	Представитель	М, г/моль	T _{плав} , °C	Растворимость в воде, мг/мл	Классификация по БКС
Флавонолы	Кверцетин	302.24	320	0.0003	IV
	Рутин	610.52	125	0.1250	III
	Кемпферол	286.23	277	0.0398	II

Флаванолы	Катехин	290.26	175	1.7400	III
	Эпикатехин галлат	442.40	257-258	0.3600	III
Флавоны	Апигенин	270.24	347.5	0.0022	II
	Байкалин	446.36	202-205	0.0104	II
	Лютеолин	286.24	329	0.0429	II
Флавононы	Гесперидин	610.60	258-262	0.0288	IV
	Нарингенин	272.25	251	1.00 (при 40 °C)	II
Изофлавоны	Генистеин	270.24	301.5	0.0159	II
	Дайдзеин	254.24	323	0.008215	IV
Антоцианы	Цианидин	287.24	> 300	0.5100	II

M – молярная масса, г/моль

Как видно из представленных данных, несмотря на сравнительно небольшую молекулярную массу (в пределах 620 г/моль) молекулы флавоноидов отличаются крайне низкой растворимостью в воде, что существенно затрудняет их абсорбцию и распределение в организме.

Специфика метаболизма флавоноидов по-прежнему остается не до конца изученным вопросом. Считается, что флавоноиды попадают в организм человека вместе с пищей преимущественно в виде О-гликозидов (рис.2). Абсорбция гликозидов начинается в желудке. Исключение составляют лишь антоцианы, которые расщепляются ферментами микрофлоры ротовой полости (β -гликозидазами) [61, 62, 72, 81].

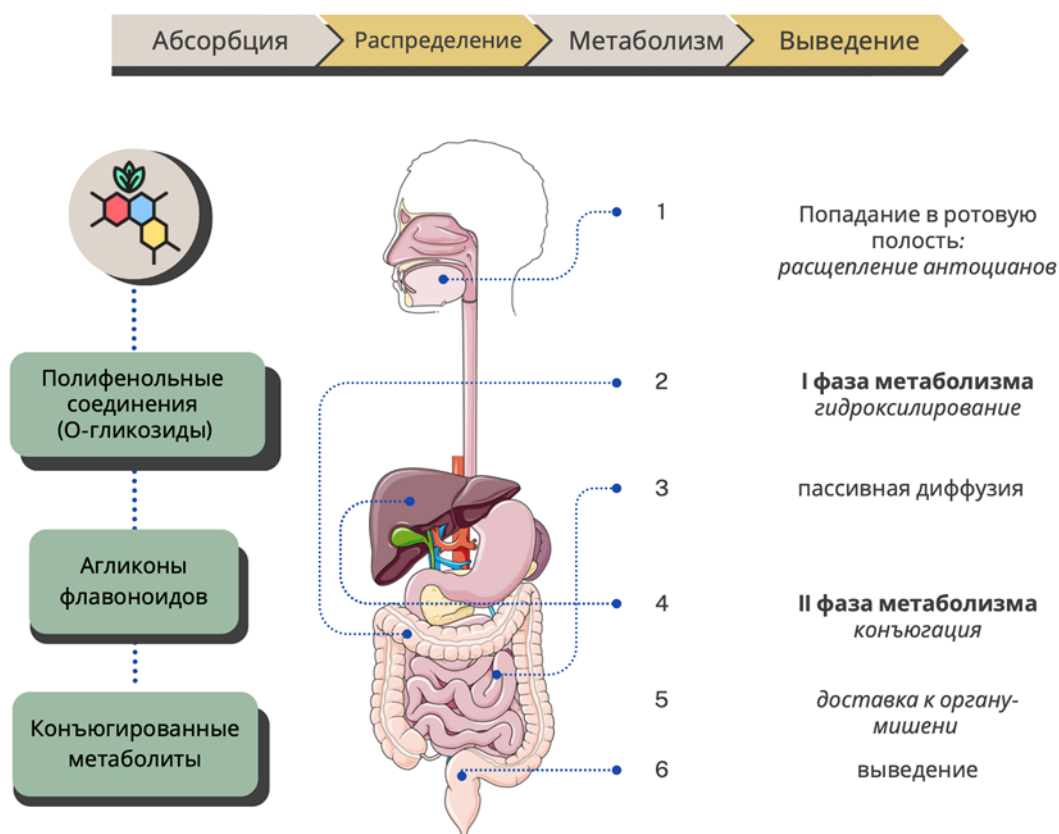


Рисунок 2 – Метаболизм флавоноидов при пероральном приеме

При попадании гликозидов флавоноидов на слизистую желудка и тонкой кишки происходит процесс гидроксилирования. С учетом небольшой площади поверхности слизистой оболочки желудка объем всасывания ЛВ ограничен, поэтому далеко не все флавоноиды могут быть абсорбированы в этом отделе ЖКТ [132]. В соответствии со структурой и положением углеводного заместителя гликозиды превращаются в агликоны (I фаза метаболизма ЛС) [81]. Реакция гидроксилирования протекает под действием ферментов β -глюкозидаз, которые экспрессируются микробиотой кишечника [125]. Бактериальная трансформация флавоноидов наблюдается у всех видов комменсальных бактерий (представителей пяти доминирующих фил кишечной микробиоты – *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Verrucomicrobia*) [127]. В данном случае процесс биотрансформации флавоноидов реализуется через последовательное протекание гидролиза, реакций восстановления и дегликолизирования. Биотрансформация не только обеспечивает выведение флавоноидов из организма человека, но и облегчает молекулярное взаимодействие с терапевтической мишенью. Изменение структуры флавоноидного соединения способствует высвобождению агликона для проникновения в эпителиальные клетки путем пассивной диффузии [101] или с помощью белковых переносчиков (Р-гликопротеина) и натрий-глюкозного котранспортера [83]. Те агликоны,

которые не прошли стадию гидролизирования в тонком кишечнике и не абсорбировались, гидролизуются ферментами в толстом кишечнике и реабсорбируются энтероцитами или выводятся из организма [143]. После всасывания агликонов в клетки толстого кишечника происходит транспортировка активных соединений по воротной вене от брюшной полости до печени. Как правило, абсорбированные флавоноиды при попадании в печень подвергаются реакциям сульфатирования, метилирования и глюкуронидирования и превращаются в конъюгированные метаболиты, например, сульфатные эфиры, О-метилвые эфиры (II фаза метаболизма ЛС) благодаря ферментам семейства цитохрома P450 (CYP450) [80, 127]. Данные ферменты опосредуют окислительное деметилирование многих флавоноидных соединений в кольце А и В [61]. Из печени часть метаболитов транспортируется в кровь белками плазмы и доставляется к органам-мишеням, где конъюгаты проявляют свою биологическую активность. Нераспределенные соединения либо выводятся в желчь и подвергаются enterohepatic circulation (повторному прохождению метаболического цикла) [61, 81, 101], либо выводятся с мочой из организма [143]. Примечательно, что образовавшиеся метаболиты проявляют меньшую активность по сравнению с исходными соединениями, что приводит к снижению фармакотерапевтической эффективности флавоноидов как ЛП [83].

2. Способы улучшения растворимости флавоноидов

Необходимость решения вопроса низкой растворимости и биодоступности флавоноидов является актуальной. В связи с этим, предложенные в настоящее время решения могут быть классифицированы по принципу модификации молекул: стратегии на основе структурных модификаций, комплексообразования и уменьшения размера частиц, а также комбинированные стратегии, которые сочетают в себе преимущества подходов комплексообразования наряду с уменьшением размера частиц (рис.3) [158, 178, 181]. Выбор конкретной стратегии определяется физико-химическими свойствами молекулы, целесообразностью и возможностью её использования, а также пригодностью для дальнейшего внедрения, в том числе – в производственную практику. При этом важным элементом разработки подобных модифицированных форм флавоноидов является сохранение (и/или улучшение) терапевтической активности.

Ряд способов повышения растворимости флавоноидов (химический синтез, комплексообразование, а также разработка нано- и липидных систем) сопряжен с трудностью масштабирования и отсутствием воспроизводимости процесса [119, 188]. Принципиальным ограничением является невозможность унификации параметров качества, отсутствие нормативной документации (НД) для стандартизации готового

продукта, а также вероятность существенных отклонений по показателям качества, что не согласуется с требованиями надлежащей производственной практики (GMP).

Поэтому сегодня в производственной практике используются преимущественно технологии измельчения (микронизации) АФС флавоноидов. Основа данного способа модификации – увеличение удельной поверхности контакта частиц ДВ со средой растворения (иначе – увеличение смачиваемости) и, как следствие, повышение эффективности массообменных процессов [1].

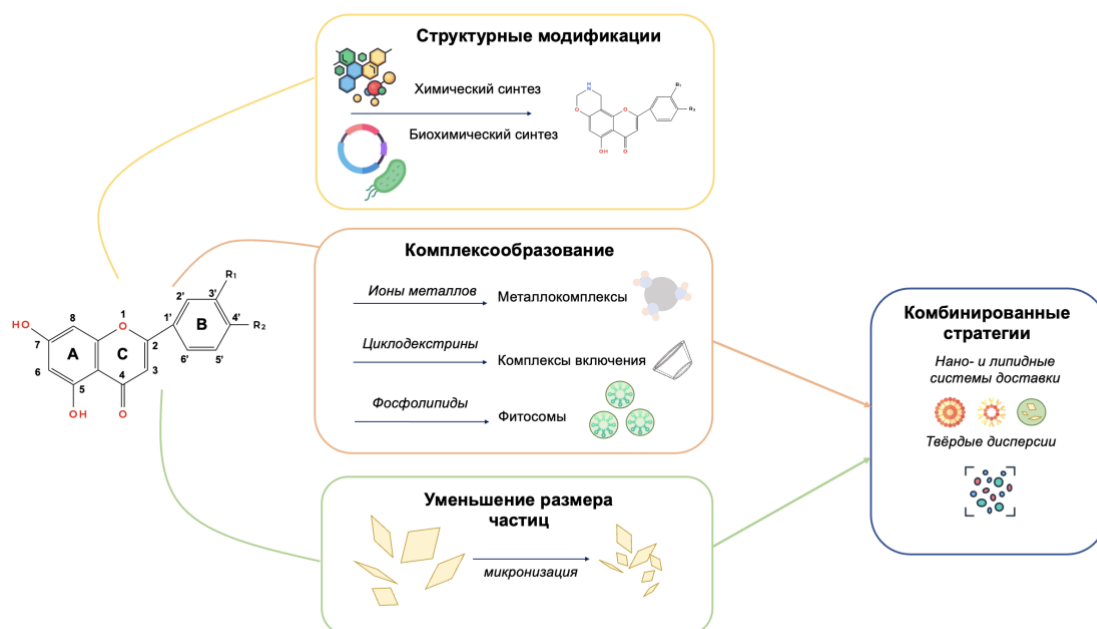


Рисунок 3 – Классификация способов повышения растворимости флавоноидов в зависимости от принципа модификации

Для микронизированных порошков характерно ограниченное увеличение скорости растворения и, соответственно, улучшение общей абсорбции ЛВ в тонком кишечнике. На современном фармацевтическом рынке одним из самых известных микронизированных ЛП является «Детралекс», содержащий очищенные микронизированные флавоноидные фракции (ОМФФ) – диосмин и гесперидин в соотношении 9:1, а также «Диосмин» [11].

Традиционными методами получения микронизированных порошков являются механическое измельчение, гомогенизация высокого давления, распылительная сушка. В качестве инновационного подхода предложен метод сверхкритических флюидов [1, 78, 123, 164]. При этом, свойства микронизированного ЛВ (размер и форма частиц, фракционный состав, склонность к агломерации и текучесть) зависят от типа используемой технологии. Для улучшения фармакокинетики АФС в составе твёрдых ЛФ зачастую используется подход по увеличению дозировки (в частности, в таблетках

«Детралекс» субстанция ОМФФ представлена в варианте 500 мг и 1000 мг, в таблетках «Диосмин» – 600 мг).

Недостатком микронизации является образование пылевидных фракций, возможность термической и химической деградации АФС [78, 164]. Измельчение субстанций флавоноидов зачастую ухудшает их технологические свойства (сыпучесть, текучесть) и снижает стабильность при хранении, что негативно сказывается на сроке годности и затрудняет их использование в технологии готовых ЛС.

2.1. Твёрдые дисперсные системы как перспективная стратегия улучшения растворимости флавоноидов

К настоящему времени одним из подходов, который позволяет нивелировать недостатки перечисленных выше стратегий, а также способствует улучшению растворимости флавоноидов, является создание твёрдых дисперсных систем (ТДС). ТДС представляют собой бинарные или многокомпонентные смеси ДВ, носителя (матрицы) и/или вспомогательных компонентов (например, пластификаторов) [18, 91, 94, 130]. Свойства матрицы определяют потенциал растворения системы, при этом конечный результат зависит от механизма образования ТДС, а также от эффективности соотношения ДВ и носителя. В таких системах активное вещество может образовывать эвтектические смеси, стеклющиеся растворы (*glass solution*) и суспензии, твёрдые растворы или аморфные формы [86, 133, 157]. Наиболее предпочтительной формой является аморфное состояние вещества (аморфные ТДС, далее – АТДС) [130, 160]. Предполагается, что молекулы носителя встраиваются в каркас кристаллической решетки ДВ, нарушают его упорядоченную структурную конфигурацию и способствуют аморфизации [133]. При растворении ЛВ в составе таких систем образуются пересыщенные растворы, в которых активное вещество присутствует в виде так называемых нанок капель, обладающих улучшенной абсорбцией [177]. Аморфные твёрдые дисперсии демонстрируют большую эффективность как в повышении растворимости, так и в ускорении процесса абсорбции в ЖКТ [85]. В дополнение к этому, АТДС позволяют существенно повысить проницаемость ЛВ в пересыщенных растворах в исследованиях *in vitro* с использованием монослоя линии клеток *Caco-2* относительно мицелиальных и липосомальных способов доставки активного вещества, которые образуют преимущественно коллоидные растворы [165]. Благодаря аморфизации становится возможным игнорирование характерных явлений полиморфизма у ряда ДВ [18]. Недостатком АТДС является большая величина свободной энергии состояния, в связи с чем может происходить рекристаллизация АФС в составе

таких систем [106, 133]. Скорость кристаллизации зависит от полноты аморфизации – отсутствия кристаллических примесей в составе ТДС [130, 133, 142, 157, 173, 180].

Частичная аморфизация может наблюдаться в случае [183]:

- 1) остаточной кристалличности субстанции ввиду неправильно подобранных параметров процесса получения ТДС и неполноценного контроля качества продукта,
- 2) процессов рекристаллизации субстанции по истечении срока стабильности (термодинамическая нестабильность аморфных форм).

Поэтому основной задачей исследователей является разработка АТДС с возможностью поддержания АФС в состоянии пересыщения в течении периода времени, достаточного для всасывания ЛП с целью избежать возможной рекристаллизации. Рассматриваемая проблема может быть решена путем использования селективных носителей, например, полимеров с относительно высокой температурой стеклования или более выраженно взаимодействующих с ДВ полимерных матриц [18, 177].

Целью создания ТДС, наряду с микронизацией, является уменьшение размера частиц активного вещества для улучшения его растворимости. Среди прочих достоинств можно выделить увеличение растворимости и скорости растворения (за счет улучшения смачиваемости), снижение дозировки активного вещества с одновременным сохранением терапевтического эффекта, уменьшение возможности возникновения побочных эффектов за счет образования солюбилизованных комплексов «полимер-БАВ», возможность модифицированного высвобождения АФИ в зависимости от выбранного носителя [177, 180]. Дополнительным преимуществом твёрдых дисперсий является маскировка вкуса и запаха активных субстанций [91]. Недостатком ТДС является возможная физическая нестабильность (чувствительность к изменению температуры и влажности). Девиации условий внешней среды могут провоцировать разделение фаз (данное явление особенно критично в гомогенных системах по типу твёрдых растворов), рекристаллизацию АФИ в составе ТДС за счет увеличения молекулярной подвижности, снижения температуры стеклования ТДС и нарушения типа взаимодействий между ДВ и носителем [156, 173, 177, 180]. Однако в случае внедрения твёрдых дисперсий в качестве полупродукта в технологию твёрдых ЛФ данная проблема нивелируется добавлением вспомогательных веществ.

2.1.1. Носители для твёрдых дисперсных систем

Важным требованием при создании ТДС становится выбор носителя. Носитель должен ограничивать подвижность молекулы активного вещества, снижать интенсивность

процесса кристаллизации, повышать температуру стеклования смеси, чтобы препятствовать рекристаллизации ТДС. Вместе с тем, необходимо соблюдение условий инертности по отношению к ДВ, возможностей применения в фармацевтической промышленности и экономической доступности. В настоящее время различают носители неполимерной и полимерной природы. В первую категорию входят вещества преимущественно кристаллической структуры – мочевины, сахара (например: сахароза, маннит, декстроза, галактоза), низкоплавкие воски, а также неорганические носители (алюмосиликаты, оксиды алюминия и кремния) [18, 106, 130, 133]. Недостатками кристаллических носителей для ТДС является более низкая скорость растворения активного вещества по сравнению с полимерными носителями. В том числе характерной тенденцией является образование термодинамически нестабильных кристаллических ТДС.

Во вторую категорию входят носители полимерной природы (аморфные), которые можно подразделить на следующие группы: производные этиленоксидов и этиленгликолей (полиэтиленоксиды (ПЭО) и ПЭГ различных молекулярных масс), производные целлюлозы (ГПМЦ, гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), ЭЦ), поливиниловыми спиртами, производные поливинил лактама (поливинилпирролидоны (ПВП), сополимер поливинилпирролидона с винилацетатом (ПВПВА), сополимеры винилкапролактама и винилацетата – Soluplus®), производные полиметакрилатов (марка полимеров Eudragit®), а также производные молочной и/или гликолевой кислот (полимолочная кислота (ПМК), полимолочногликолевая кислота (ПМГК)) [18]. Отличительными особенностями ТДС на основе полимерных носителей являются меньший размер частиц и улучшенная смачиваемость, что способствует повышению водной растворимости АФИ. Кроме того, полимерные носители могут препятствовать рекристаллизации АФИ в ТДС [129, 171]. Полимеры с высокой вязкостью способны оказывать влияние на пролонгацию высвобождения ЛВ, что представляет существенный интерес для использования в технологии ЛФ с модифицированным высвобождением.

Дополнительно могут быть использованы носители смешанного типа, которые содержат поверхностно активные вещества (ПАВ) и полимер/смесь полимеров: например, инулин – полимер D-фруктозы, полоксамеры – группы сополимеров ПЭО и полипропилена [176]. В основном данные носители используются для снижения поверхностного натяжения между частицами АФИ и жидкостью, улучшения смачивания и т.д. [160]. ПАВ могут выступать в качестве смачивающих агентов, детергентов, эмульгаторов, пенообразователей и диспергаторов. Физическая и химическая

стабильность подобных ТДС может сохраняться в течение длительного времени (не менее 16 месяцев по данным [157]).

2.1.2. Технологические решения для создания твёрдых дисперсий

Процесс создания ТДС может быть реализован методами совместного измельчения, плавления и удаления растворителя (табл. 2). Примечательно, что более выраженная физико-химическая стабильность флавоноидов характерна для ТДС, полученных с помощью плавления (экструзия горячего расплава, в том числе комбинированная экструзия [96, 97], технология диспергирования активного вещества «KinetiSol ®» [156]) или посредством удаления растворителя (осаждение из растворителя, распылительная сушка, соосаждение) [114, 131, 148]. С точки зрения промышленной реализации (воспроизводимости процесса получения продукта, стандартизации процедур контроля качества, возможности трансфера лабораторной технологии на производственную площадку), а также ввиду специфических особенностей субстанций флавоноидов (высокая температура плавления) технология экструзии горячего расплава представляется более востребованной.

Таблица 2 – Характеристика основных методов получения ТДС [18, 57, 64, 71, 156, 160]

Группа методов	Основной принцип	Технологические решения	Преимущества	Ограничения
1. Совместное измельчение	АФИ и носитель смешиваются в течении заданного времени для получения однородной твёрдой фракции	Использование оборудования для смешения и гомогенизации различных типов в зависимости от технологических свойств используемых порошков (например, технология <i>Quadro Co-mill</i> , MUNIT SA, Швейцария).	Простота, легкость масштабирования, отсутствие повышенных температур, растворителей, возможный переход АФИ из кристаллической формы в аморфную (в редких случаях)	Неоднородность распределения (диспергирования) АФИ в носителе, слабые взаимодействия между АФИ и носителем, ограниченная физическая стабильность, возможность локального перегрева смеси компонентов под действием усилий сдвига и силы трения, склонность к сегрегации
2. Плавление	Плавление АФИ и носителя при температуре, незначительно превышающей их эвтектическую точку, последующее смешение уже расплавленных веществ и охлаждение для получения однородной ТДС	1. Диспергирование АФИ в уже расплавленный носитель: технологии <i>MeltDose</i> [®] , LifeCycle Pharma Inc., Дания; и <i>Lidose</i> [®] , SMB Group, Бельгия). Суть процесса <i>MeltDose</i> [®] заключается в распылении частиц АФИ, помещенных в расплавленный носитель, в аппарате псевдоожиженного слоя (ПОС) на частицы инертного носителя [128]. В технологии <i>Lidose</i> [®] АФС смешивается с расплавленным носителем,	Возможность достижения аморфизации активного вещества (получение АТДС), простота, легкость масштабирования, относительно небольшие материальные затраты на производство, отсутствие растворителей (снижение токсичности и повышение безопасности полупродуктов, снижение требований взрыво- и пожаробезопасности на этапе проектирования и эксплуатации лабораторных/производственных помещений, снижение	Методы пригодны в основном для термостабильных веществ, возможное снижение стабильности АФИ в носителе при воздействии высоких температур, возможное изменение свойств АФИ и носителя при повышенных температурах, меньшая пористость получаемого полупродукта (по сравнению с ТДС, полученными методами вдавливания растворителя)

		дозируется в твёрдые желатиновые капсулы и охлаждается при определенных условиях [120]. 2.Экструзия горячего расплава (одновременное смешение АФИ и носителя с последующим нагревом, перемешиванием и плавлением), технология <i>Meltrex</i>TM (использование экструдеров с двумя загрузочными бункерами). 3.Метод агломерации расплава (носитель выполняет не только формообразующую, но и связующую функцию). В качестве оборудования используются либо высокоскоростной смеситель, либо аппараты роторного типа. Основные способы создания ТДС: а) добавление расплавленного носителя, содержащего АФИ, к нагретым вспомогательным веществам; б) добавление расплавленного носителя к	экологической нагрузки).	
--	--	--	--------------------------	--

		нагретой смеси АФИ и вспомогательных компонентов; в) нагрев смеси АФИ, вспомогательных веществ и носителя до температуры в пределах температуры плавления (стеклования) носителя.		
3. Удаление растворителя	Растворение АФИ и носителя в летучем растворителе, и последующая гомогенизация путем смешения компонентов и отгона растворителя	1. Соосаждение: полное растворение АФИ и носителя (например, ионного полимера) в органическом растворителе, добавление антирастворителя, который вызывает осаждение АФИ и носителя. 2. Распылительная сушка: раствор АФИ и носителя распыляется под давлением в сушильной камере в токе тёплого воздуха, растворитель относительно быстро испаряется и на выходе получают частицы АТДС. 3. Сублимационная сушка: смесь АФИ и носителя в растворителе помещается в жидкий азот, замораживается и в дальнейшем происходит	Применимость для термолабильных веществ, пористая структура полупродукта (как правило, влияет на повышение скорости растворения ТДС)	Сложность масштабирования, дорогое оборудование во взрывозащитном исполнении, возможные следовые количества растворителя в конечном полупродукте (риск токсичности и изменения свойств ТДС: повышенная подвижность компонентов и: как следствие, разделение фаз), необходимость обеспечения быстрой скорости затвердевания смеси, необходимость выбора селективного растворителя как для АФИ, так и для носителя.

		процесс лиофилизации (сублимации или «мягкого» удаления растворителя): с использованием распылительной лиофильной сушилки, метода мгновенной заморозки. 4. Выпаривание на роторном испарителе: раствор АФИ и носителя в среде вакуума перемешивается, незначительно нагревается, за счет чего происходит удаление легколетучего растворителя. 5. Нанесение покрытий: в условиях ПОС раствор АФИ и носителя наносится на инертные гранулы, в дальнейшем растворитель под действием теплого тока воздуха испаряется.		
4.Комбинированный метод	Растворение АФИ в селективном растворителе, смешение полученного раствора расплавленным носителем и удаление растворителя.	Использование нескольких типов оборудования (для плавления, смешения и для растворения) с объединением узлов в единую линию.	Сокращается время смешения, снижается величина температуры обработки смеси (предотвращение возможной термической деградации АФИ), лучшее растворение расплавленного носителя в селективном растворителе	Сложность масштабирования, контроля протекания процессов, большее число единиц оборудования, повышение требований по обеспечению взрыво- и пожаробезопасности помещений и оборудования

2.2. Экструзия горячего расплава для создания твёрдых дисперсий флавоноидов

Характерной особенностью экструзии горячего расплава (ЭГР) является совмещение нескольких технологических операций (измельчения, диспергирования, перемешивания с последующей гомогенизацией, плавления) в одной единице оборудования. Экструзия является непрерывным и воспроизводимым процессом, что позволяет обеспечить масштабирование и трансфер технологии с лабораторного уровня на производственную площадку. Технология отличается от традиционных методов получения измельченных форм АФС отсутствием органических растворителей в производственном цикле, что позволяет обеспечить требования пожарной и взрывобезопасности, снижает экологическую нагрузку и затраты на проектирование и эксплуатацию производственных помещений. Универсальность метода ЭГР делает его пригодным для комплексных процедур квалификации, валидации и подтверждения качества на фармацевтическом производстве в соответствии с требованиями GMP [18].

Недостатком ЭГР является потенциальная возможность химической деструкции термолабильных компонентов. В случае флавоноидов данный аспект не является лимитирующим (соединения обладают высокими температурами плавления, как правило, выше 200°C и остаются стабильными после термической обработки). Кроме того, благодаря широкому ассортименту фармацевтически пригодных полимеров-носителей появляется возможность подбора селективной матрицы, предотвращающей термическую деградацию АФИ [18].

ЭГР является непрерывным технологическим процессом, в результате которого смесь АФС, носителя и/или вспомогательных веществ при нагревании за счет вращения одного или нескольких шнеков продавливается через специальное формообразующее отверстие (матрицу, фильеру) [135, 152]. Нагрев компонентов может осуществляться с помощью тепла, передаваемого материалу от внешних нагревательных элементов, а также посредством тепловой энергии в процессе преодоления внутреннего трения и деформации материала [18] (рис.4).

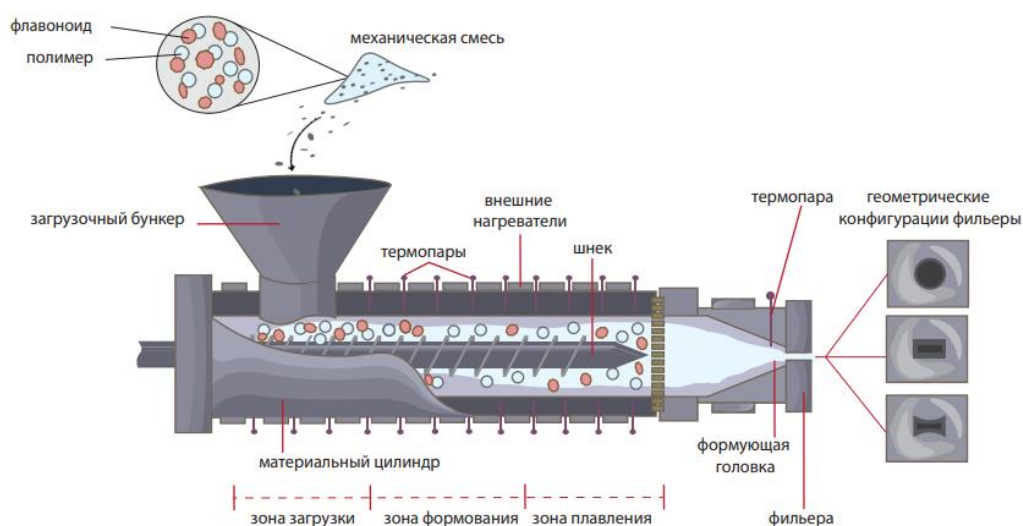


Рисунок 4 – Принципиальная схема одношнекового экструдера

Традиционно материальный цилиндр делится на несколько рабочих зон, температура которых поддерживается в определенных диапазонах (в зависимости от типа АФС, полимера-носителя и выбранного соотношения компонентов в физической смеси интервалы изменения термической нагрузки подбираются экспериментальным путём). Для загрузки обрабатываемой физической смеси в материальный цилиндр в конструкции оборудования предусмотрен бункер (питатель). В ряде случаев в зоне загрузки дополнительно выделяется так называемая «холодная» зона, где происходит смешение компонентов. Охлаждение необходимо для предотвращения залипания смеси компонентов в загрузочном бункере и для достижения эффективной однородности дозирования наряду с перемешиванием. Обеспечение однородности диспергирования, перемешивания, а также проталкивания физической смеси через материальный цилиндр достигается за счёт вращающихся элементов – шнеков. Скорость вращения шнеков определяет в том числе величину крутящего момента (усилия), передаваемого обрабатываемому материалу [71, 135]. Конфигурация шнеков может быть представлена резьбой различного типа исполнения в зависимости от необходимого профиля смешения порошкообразных компонентов. Помимо того, эффективность перемешивания, диспергирования и гомогенизации определяется количеством шнеков. В соответствии с этим различают одношнековые, двухшнековые и многошнековые экструдеры [71, 117]. В фармацевтической отрасли наиболее распространенным типом экструдеров являются двухшнековые, которые позволяют достичь надлежащей степени обработки. В случае получения ТДС флавоноидов и растительных экстрактов более предпочтительными являются двухшнековые экструдеры со шнеками сонаправленного вращения. Такая

конфигурация обеспечивает более широкий диапазон скоростей вращения и позволяет значительно снизить оказываемое на материал давление в отличие от экструдеров с противовращением [126].

Результатом сплавления компонентов являются экструдаты (филаменты, нити) однородной формы и плотности с определенной геометрией сечения в зависимости от типа фильеры [18]. Как правило, после выхода из фильеры экструдат подается на охлаждающую ленту-конвейер для более равномерного затвердевания. Затем реализуется операция измельчения и калибровки для подготовки гранулята. Полученные таким образом ТДС флавоноидов обладают улучшенными физико-химическими, а также технологическими свойствами (за счёт укрупнения размера частиц) по сравнению с чистыми субстанциями.

Экструдаты находят широкое применение в фармацевтической практике: в неизменном виде – в качестве полупродукта для трёхмерной печати, в измельченном (в виде гранулята) – для получения готовых ЛС. При экструзионной обработке могут быть получены ТДС с флавоноидами как в аморфной форме, так и в кристаллической, в случае, когда условия процесса или особенности АФИ не позволяют добиться надлежащей аморфизации (рис. 5).

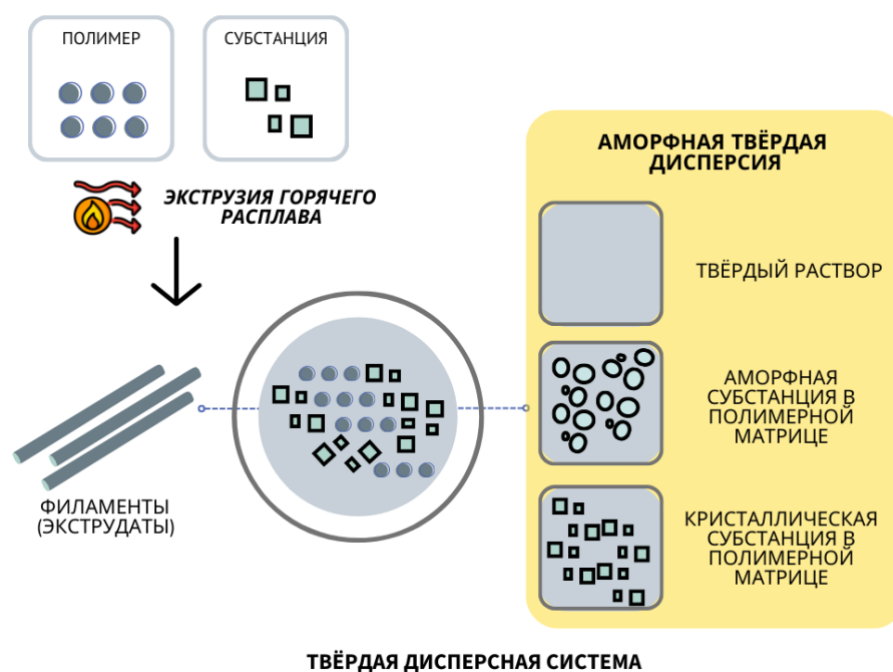


Рисунок 5 – Варианты состояний ДВ в ТДС на основе полимерных носителей

Технология ЭГР уже используется на фармацевтическом рынке для коммерческого производства ряда пероральных ЛП на основе синтетических АФС (Norvir®, Kaletra®; Isoptin SR-E® (Meltrex®), Venclexta®, Viekirax®, /Technivie®), одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (*Food and Drug*

Administration, FDA) и Европейским агентством ЛС (*European Medicines Agency*, EMA) [151, 174].

Вместе с тем, ученые обратили внимание на возможность использования ЭГР для повышения растворимости и биодоступности индивидуальных растительных компонентов. В литературе встречаются данные о внедрении ЭГР в технологию обработки алкалоидов (артемизина, пиперина) [109], растительных экстрактов, обогащенных полифенольными соединениями [18, 134]. Согласно базам данных *PubMed*, *Scopus* и *Whiley* с каждым годом возрастает число научных публикаций по применению ЭГР для индивидуальных соединений флавоноидов (табл.3).

Процесс создания ТДС флавоноидов состоит из нескольких этапов. Первый этап включает в себя подготовку физической смеси. Для этого подбирается селективный полимерный носитель или полимерная матрица с различными вспомогательными веществами, например, пластификаторами [64, 184]. В ряде исследований встречаются подходы расчета параметров растворимости Хансена [182], измерения фазовой растворимости [171] и/или кажущейся растворимости [170], плавления компонентов в определенных соотношениях с последующим получением пленки и изучением её растворимости [96]. Предварительный подбор состава матрицы для ТДС позволяет минимизировать риски получения продукта ненадлежащего качества. Для этого необходимо провести анализ температуры плавления и разложения АФС, температуры стеклования полимерного носителя, обосновать соотношение активного вещества и полимера [71]. Зачастую выбор соотношения является эмпирическим, поэтому многие исследователи проводят серию экспериментов с целью изучения влияния различных соотношений ЛВ и полимера на получение подходящей ТДС [177].

Еще одним направлением развития экструзионных технологий для БАВ является размещение поликомпонентных смесей – растительных экстрактов в полимерных матрицах. Как правило, сухие экстракты отличаются повышенной гигроскопичностью и комкованием, что осложняет их использование в производстве ЛС [95, 168]. Введение в состав готовой ЛФ наполнителей (лактозы или аэросила), согласно рекомендациям ГФ РФ [12], не всегда оказывается эффективным. По этой причине интересным решением становится применение ЭГР, аналогично процессам в технологии пищевых производств. В частности, в исследовании польских ученых на примере сухого экстракта шлемника байкальского показано улучшение растворимости и характеристик таблетирования фитосубстанции с помощью технологии ЭГР [168].

Технология ЭГР позволяет оптимизировать не только физико-химические, но и технологические свойства субстанций индивидуальных веществ и фитосубстанций (сухих

экстрактов) с сохранением фармакологической активности. Таким образом, области практического применения экструзионных технологий в фармацевтической практике расширяются не только для синтетических ЛВ, но и для соединений природного происхождения.

Переход кристаллических частиц в аморфное состояние в полимерном носителе способствует увеличению растворимости флавоноидов в среднем в 80 раз и более, что может облегчить в дальнейшем разработку систем доставки с улучшенными фармакокинетическими свойствами и АФС на основе веществ растительного происхождения [18]. В области современной разработки лекарств технология ЭГР может применяться как способ повышения стабильности флавоноидов, улучшения их физико-химических и технологических характеристик, а также для повышения эффективности действия и расширения спектра терапевтического применения. В перспективе создание ТДС на основе флавоноидов может способствовать снижению дозировки активного вещества в готовом ЛП с сохранением выраженного терапевтического эффекта.

Таблица 3 – Примеры ТДС флавоноидов, полученных методом ЭГР

Соединение	Носители и ВВ	Условия процесса	Оборудование	Выбранное соотношение АФС:полимер	Продукт	Улучшение растворимости	Ссылки
Байкалеин	ПВПВА, D-α-ТПГС	140–170 °С, >130 об/мин	Process 11 Двухшнековый экструдер (<i>Thermo Electron Corporation</i> , МА, США)	Байкалеин, ПВПВА 64 – D-α-ТПГС (1:6)	Кристаллическая ТДС	↑ в 7.85 раз (HCl, pH 1.2)	[159]
Байкалеин	ПВПВА 64, Eudragit® EPO, Soluplus®, ГПМЦ, Cremophor® RH, ПЭГ 2000	160°С, 100 об/мин	НААКЕ MiniCTW Конический, соосно вращающийся, двухшнековый микро-компаундер (<i>Thermo Scientific</i> , Германия)	1. Байкалеин, ПВПВА 64, Cremophor® (1:8:2) 2. Байкалеин, Eudragit® EPO, Cremophor (2:6:1)	Кристаллическая ТДС	1. ↑ в 10,84 раз (0.1% додецилсульфат натрия) 2. ↑ в 11,25 раз (0.1% додецилсульфат натрия)	[182]
Эпикатехин	Aqualon™, Ethocel™ Standart 10, Kollidon® SR, Eudragit®	145°С-160°С, 250 об/мин	Конический, соосно вращающийся, двухшнековый экструдер Nano 16 (<i>The Leistritz</i> , Германия)	Эпикатехин, Aqualon™, Kollidon® SR, Eudragit® L100 (5:3:1:1)	Кристаллическая ТДС	Не достигнуто	[45]

	L100						
Кверцетин	Карнаубский воск, шеллак, зеин	80 °C (для карнаубского воска) 90 °C (для шеллака и зеина) 100 об/мин	Двухшнековый экструдер Prism Eurolab 16 (<i>Thermo Scientific</i> , Германия)	Кверцетин и шеллак (40:60)	Кристаллическая ТДС	↑ в 1.31 раз (фосфатный буфер, pH 6.8)	[105]
Кверцетин	Полоксамер-188, ГПМЦ, ПВПА64, Soluplus®, ПЭГ 6000	170 °C, 50 об/мин	НААКЕ MiniCTW Конический, соосно вращающийся, двухшнековый микрокомпаундер (<i>Thermo Scientific</i> , Германия)	1.Кверцетин и полоксамер-188 (1:7); 2.Кверцетин, полоксамер-188- ГПМЦ (6:1)	АТДС	↑ в 52 раза (фосфатный буфер, pH 6.8) для состава ТДС с кверцетином и полоксамером ↑ в 30 раз (фосфатный буфер, pH 6.8) для состава ТДС с кверцетином, полоксамером и ГПМЦ	[150]

Кверцетин	триэтилцитрат, ПВП-40, Eudragit® RSPO	120 °С, 40 об/мин	Двухшнековый экструдер с соосно вращающимися шнеками MiniCTW (<i>Thermo Scientific</i> , Нидерланды)	Кверцетин, ПВП-40, Eudragit® RSPO, триэтилцитрат (1:49:38:12)	АТДС	11% увеличение (слюнный фосфатный буфер, pH 7.4)	[59]
Куркумин	ГПМЦ, лецитин, изомальт	150 °С, 200 об/мин	Двухшнековый экструдер с соосным вращением, ZSK 18 Megalab (<i>Coperion Holding GmbH</i> , Германия)	Куркумин, ГПМЦ, лецитин, изомальт (2:15:2:1)	АТДС	↑ более чем в 1000 раз (в воде очищенной)	[63]
Куркумин + гесперитин	ПВП К30, эритрол, ксилитол, сорбитол	150 °С, 90 об/мин	НААКЕ MiniCTW Конический, соосно вращающийся, двухшнековый микро-компаундер (<i>Thermo Scientific</i> , Германия)	Куркумин + гесперитин (1:1; 15 % от общего содержания), ПВП К30 + эритрол	АТДС	↑ в 16 раз (для куркумина в условиях pH 1.2) ↑ в 393 раза (для гесперитина в условиях pH 1.2) ↑ в 42 раза (для куркумина в условиях pH 6.8) ↑ в 1184 раз (для гесперитина в условиях pH 6.8)	[170]

						6.8)	
Куркумин + пиперин	ПВПВА 64	150 °С, 100 об/мин	НААКЕ MiniCTW Конический, соосно вращающийся, двухшнековый микро- компаундер (<i>Thermo Scientific</i> , Германия)	Куркумин, пиперин, ПВПВА 64 (1:1:16)	АТДС	↑ в 9496 раз (для куркумина в условиях рН 6.8) ↑ в 161 раз (для пиперина в условиях рН 6.8)	[171]
Куркумин + пиперин	Soluplus®	130 °С и 140 °С, 75 об/мин	НААКЕ MiniCTW Конический, соосно вращающийся, двухшнековый микро- компаундер (<i>Thermo Scientific</i> , Германия)	Куркумин, пиперин, Soluplus® (3:1:16)	АТДС	↑ в 9 раз (для куркумина в условиях рН 1.2 с добавкой 0.1% натрия лаурилсульфат а)	[44]
Нарингенин	Kollidon® 25, полиглиц ерол	180–200°С, 100 об/мин	Двухшнековых экструдер (<i>Technovel Co., Ltd.</i> , Япония; <i>NARA Machinery</i> <i>Co., Ltd.</i> , Япония)	Нарингенин, Kollidon® 25, полиглицерол (1:8.5:0.5)	АТДС	↑ в 214 раз (вода очищенная) ↑ в 2.5 раз (в условиях рН 1.2) ↑ в 1.67 раз (в условиях рН	[95]

						6.8)	
Нобилетин + метил- гесперидин	ГПЦ, ГПМЦ, ГПМЦ ацетат сукцинат HF, ГПМЦ ацетат сукцинат MF, ГПМЦ ацетат сукцинат LF, ПЭГ 6000, ПВП, ПВПВА, Soluplus®	130 °C, 80 об/мин	НААКЕ MiniCTW Конический, соосно вращающийся, двухшнековый микро- компаундер (<i>Thermo Scientific</i> , Германия)	Нобилетин, метилгесперидин (25:75)	АТДС	↑ в 400 раз (в воде очищенной)	[96]

2.3. Факторы, влияющие на качество экструдата

Для получения экструдата надлежащего качества необходимо учитывать совокупное влияние нескольких факторов: температурного диапазона экструзии и скорости вращения шнеков. Температурный режим устанавливается, в первую очередь, на основании термических характеристик компонентов будущей ТДС с помощью дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК), термогравиметрического анализа (ТГА), а также синхронного термического анализа. Необходимо учитывать верхний предел температуры плавления активного вещества, а также температуру стеклования полимера-носителя (T_g) [98]. Обычно температура ЭГР определяется не столько температурой плавления вещества, сколько температурой стеклования полимера-носителя. Как правило, температура экструзии выбирается на 50-60 °С выше температуры стеклования полимера. Чем ниже температура стеклования носителя, тем ниже тепловые нагрузки на оборудование.

Величина скорости вращения шнеков определяет время пребывания физической смеси и, в дальнейшем, расплава в материальном цилиндре экструдера, что в свою очередь влияет на эффективность смешения и сплавления веществ, а также определяет профиль накапливаемых примесей [94]. Слишком низкие скорости вращения способствуют образованию застойных зон, что влияет на потенциальную возможность термической дегградации и частичного образования родственных примесей АФС. При слишком высокой скорости вращения шнеков получаемый на выходе из экструдера состав может обладать низкой способностью к стеклованию (затвердеванию при охлаждении). Эффективность инкорпорирования АФС в полимерную матрицу при высокой скорости вращения шнеков также может оказаться крайне низкой.

Ещё одной характеристикой процесса ЭГР является величина крутящего момента, которая служит косвенным доказательством эффективности подобранного соотношения компонентов в физической смеси, а также температурного профиля экструзии и скорости вращения шнеков. По величине крутящего момента можно определить интенсивность нагрузки, силу трения внутренних элементов, а также вязкость расплава. Значения крутящего момента коррелируют с давлением расплава в экструзионной головке. Дополнительно на основании величины крутящего момента можно внести изменения в состав ТДС путем добавления, например, пластификаторов, которые способствуют снижению температуры стеклования смеси [184].

2.4. Контроль качества экструдата в виде твёрдых дисперсий флавоноидов

С целью контроля качества получаемых экструдата необходимым элементом исследований является использование аналитических методов для анализа структуры

твёрдофазных образцов: порошковая рентгеновская дифракция, ДСК, ИК-Фурье спектроскопия, рамановская спектроскопия, пределы обнаружения которых составляют порядка 1-5 % [176]. Для комплексной характеристики ТДС флавоноидов в современной исследовательской практике используется совокупность подходов, предполагающая анализ кристалличности наряду с визуальным контролем (различные методы микроскопии, например, сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) для оценки морфологии поверхности частиц получаемых ТДС). Поскольку одной из основных целей разработки твёрдых дисперсий является повышение растворимости, оценку эффективности готового продукта проводят с помощью тестов на растворимость, растворение и стабильность количественными методами УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ (отсутствие или накопление примесей) [94]. Кроме того, необходим анализ структурных характеристик методами ИК-Фурье и рамановской спектроскопии с целью понимания паттернов взаимодействия АФС и полимеров в составе АТДС [43, 142, 161], а также термических свойств (оценка температуры стеклования полученных образцов), для чего проводятся используется ДСК [67, 98]. В некоторых случаях исследователи применяют спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для изучения возможных взаимодействий между АФИ и полимерным носителем [92]. Указанный подход подходит для кристаллической формы флавоноидов в составе ТДС. В случае аморфных структур рассматриваемый метод малоэффективен из-за пробоподготовки (предварительное растворение ТДС в соответствующем растворителе, например, диметилсульфоксиде (ДМСО)).

В связи с тем, что в аморфных твёрдых дисперсиях возможен переход АФИ в кристаллическую форму, наиболее удобным методом оценки является рентгеноструктурный анализ для доказательства отсутствия кристаллических, в том числе полиморфных структур [67, 106].

Благодаря комплексным процедурам контроля качества появляется возможность всестороннего изучения характеристик ТДС. Возможность унификации параметров качества экструдата позволяет снизить риски получения ненадлежащего продукта в процессе экструзии, что также согласуется с концепцией надлежащей производственной практики и фармацевтической системы качества в целом.

Дальнейшее изучение свойств ТДС, полученных с использованием ЭГР, оптимизация композиций полимерных материалов, разработка комплексных аналитических процедур для контроля качества полупродуктов и последующая разработка ЛФ могут стать отправной точкой для создания ЛС с флавоноидами как эффективных фармакологических средств при лечении социально-значимых заболеваний.

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 1

1. Флавоноиды обладают значимым потенциалом для разработки эффективных и безопасных ЛС в виду метаболитной близости к организму человека и полимодальности действия. Снижение токсичности и степени выраженности побочных эффектов позволяют говорить о перспективности применения препаратов на основе флавоноидов для лечения широкого перечня социально значимых заболеваний, в том числе у пациентов с коморбидностью.

2. Низкая растворимость флавоноидов в воде является основным фактором, ограничивающим их широкое внедрение в терапевтическую практику как в качестве самостоятельных ЛС, так и в составе комбинированной терапии. Среди предложенных в настоящее время стратегий для повышения растворимости флавоноидов наиболее перспективным для дальнейшей опытно-промышленной реализации является создание ТДС методом ЭГР. Это определяется возможностью обеспечения аморфизации флавоноидов при сплавлении с носителем, универсальностью и пригодностью метода для комплексных процедур квалификации, валидации, масштабирования технологии и унификации параметров качества на фармацевтическом производстве в соответствии с требованиями GMP.

3. Для получения экструдата флавоноидов надлежащего качества необходимо учитывать такие факторы, как соотношение АФС и носителя в составе ТДС, температуру плавления АФС и температуру стеклования матрицы, температурный профиль ЭГР, скорость вращения шнеков и крутящий момент. В виду нехватки данных о взаимодействии флавоноидов и носителей обозначается перспектива рассмотрения и детализации данного вопроса.

4. Контроль качества твёрдых дисперсий флавоноидов, полученных методом ЭГР, осуществляется посредством комплексного изучения термических свойств экструдата, структурных характеристик ТДС, оценки степени аморфизации/кристалличности, количества ДВ в составе ТДС и наличия возможных примесей, а также морфологии частиц твёрдых дисперсий наряду с оценкой изменения технологических свойств измельченного продукта.

5. В перспективе создание ТДС на основе флавоноидов может способствовать снижению дозировки активного вещества в готовом ЛС с сохранением выраженного терапевтического эффекта. Возможность масштабирования и промышленного использования процесса позволяет говорить о внедрении БАВ в производствологические циклы наряду с синтетическими аналогами.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. Объекты исследования

Кверцетин – 3,3',4',5,7-пентагидроксифлавоон, субстанция-порошок растительного происхождения, *Molekula Limited*, Великобритания (рис.6). Количественное содержание – 98%. АФС представлена в виде порошка яркого лимонно-желтого цвета, практически нерастворимого в воде [2, 4], мало растворимого в 96% спирте этиловом.

Обладает противовоспалительными, кардиопротекторными, капилляроукрепляющими свойствами. Относится к витаминным препаратам группы Р.

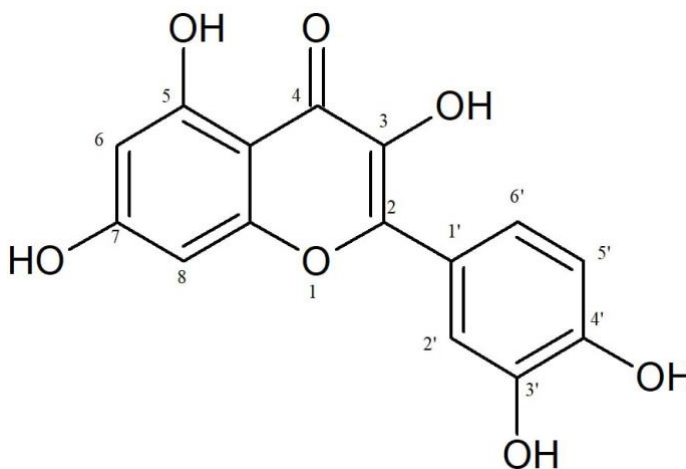


Рисунок 6 – Структурная формула кверцетина

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, микронизированная субстанция, *Chengdu Runde Pharmaceutical Co.Ltd*, Китай (рис.7, табл.4).

Представляет собой порошок бледно-желтого цвета, средней гигроскопичности, склонный к комкованию. Диосмин практически нерастворим в воде и спирте этиловом 96 %. Растворяется в ДМСО и разбавленных растворах щелочей. АФС диосмина описана в ГФ РФ, Европейской, Британской и Американской Фармакопее [12, 73-75].

Относится к группе ангиопротекторных средств и корректоров микроциркуляции. Обладает ангиопротективным, венопротективным и вентонизирующим действием. Входит в состав ряда ЛП, выпускаемых в форме таблеток [11].

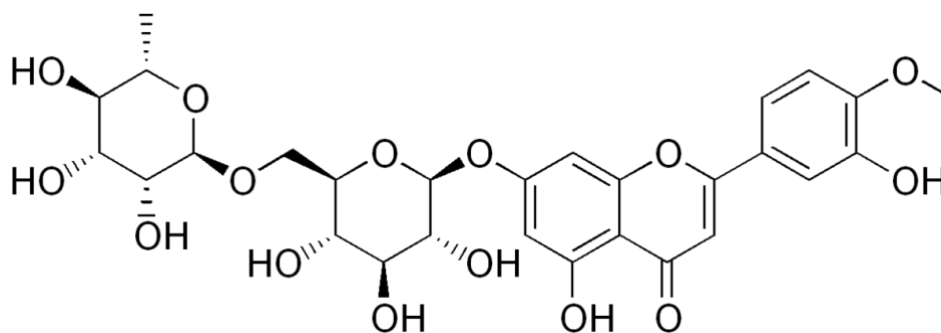


Рисунок 7 – Структурная формула диосмина

Таблица 4 – Спецификация качества согласно НД производителя и ГФ РФ

Показатели	Методы анализа	Нормы
Описание	Органолептический	Серовато-жёлтого или светло-жёлтого цвета порошок, без запаха, гигроскопичный.
Растворимость	ГФ РФ	Легко растворим или растворим в ДМСО, практически нерастворим в воде и спирте этиловом 96 %, растворим в разбавленных растворах щелочей.
Подлинность	ВЭЖХ, ИК-спектрометрия	ИК-спектр АФС в области от 4000 до 400 см ⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного СО диосмина. Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора соответствуют времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО диосмина.
Родственные примеси	ВЭЖХ	Примесь А <0,5 % Примесь В <4,0 % Примесь С и Е <3,0 % Примесь D <0,6 % Примесь F <2,0 % Любая неидентифицированная примесь <0,4 % Сумма примесей <8,5 %
Йод	ГФ РФ	< 0,1 %
Сульфатная зола	ГФ РФ	<0,2 %
Тяжелые металлы	ГХ	< 0,002 %
Вода	Метод К. Фишера ГФ РФ	<6 %
Остаточные органические растворители	ГХ	Этанол < 0,02 % Метанол – не детектируется Пиридин < 0,01 %
Микробиологическая чистота	ГФ РФ	Соответствует требованиям ГФ РФ Категория 1.2 Б
Количественное определение	ВЭЖХ	Диосмин – не менее 90,0 % и не более 102,0 % в пересчете на безводное вещество и свободное от органических растворителей вещество.

ОМФФ – очищенные микронизированные флавоноидные фракции (диосмин + флавоноиды в пересчете на гесперидин, 9:1), субстанция-порошок серо-желтого цвета без вкуса и запаха, АО «Активный компонент», Россия (рис.8).

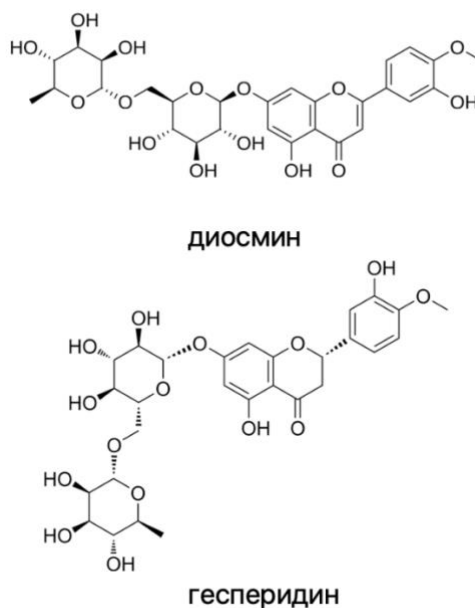


Рисунок 8 – Структурные формулы основных компонентов субстанции ОМФФ

АФС практически нерастворима в воде, метаноле и этаноле. Хорошо растворяется в ДМСО и легко – в 0,1М растворе натрия гидроксида (табл.5).

Входит в группу ангиопротекторных средств и корректоров микроциркуляции в комбинациях. Обладает выраженным ангиопротективным действием. Выпускается в виде таблеток и суспензий для приема внутрь [11].

Таблица 5 – Спецификация качества ОМФФ согласно НД производителя

Показатели	Методы анализа	Нормы
Описание	Органолептический	Серо-желтого цвета гигроскопичный порошок без запаха. Склонен к комкованию.
Растворимость	ГФ РФ	Легко растворим в ДМСО и натрия гидроксида растворе 1М, практически нерастворим в воде и метаноле.
Подлинность	ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрия	Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора соответствуют времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО диосмина и времени удерживания основного пика на хроматограмме СО гесперицина. УФ-спектр поглощения 0,002% раствора субстанции в области 240 до 500 нм имеет максимумы при 252 нм, 268 нм, 343 нм и минимумы при 263 нм и 295 нм.
Родственные	ВЭЖХ	Примесь А – 0,07 %

примеси		Примесь D – 0,14 % Любая неидентифицированная примесь – 0,26 % Сумма примесей – 1,2 %
Йод	ГФ РФ	Менее 0,1 %
Сульфатная зола	ГФ РФ	0,06 %
Тяжелые металлы	ГХ	Менее 0,002 %
Вода	Метод К. Фишера ГФ РФ	3,3 %
Размер частиц	Ситовой анализ ГФ РФ	x90 – менее 2,6 мкм x50 – менее 1,0 мкм Средневзвешенный размер частиц по массе/объему – менее 1,2 мкм
Остаточные органические растворители	ГХ	Этанол – 0,038 % Метанол – не детектируется Пиридин – 0,010 %
Микробиологическая чистота	ГФ РФ	Соответствует требованиям ГФ РФ Категория 1.2 Б
Количественное определение	ВЭЖХ	Сумма флавоноидов – 99,8 % в пересчете на безводное вещество и свободное от органических растворителей вещество; Диосмин – 92,1 % в пересчете на безводное вещество и свободное от органических растворителей вещество; Гесперидин – 3,6 % в пересчете на безводное вещество и свободное от органических растворителей вещество; Изорхоифолин – 2,0 % в пересчете на безводное вещество и свободное от органических растворителей вещество; Линарин – 1,7 % в пересчете на безводное вещество и свободное от органических растворителей вещество; Диосметин – 0,4 % в пересчете на безводное вещество и свободное от органических растворителей вещество.

2. Вспомогательные вещества

Вспомогательные вещества (ВВ), использованные для разработки состава ТДС, соответствуют требованиям мировых фармакопей, а также ГФ РФ XV издания.

В качестве полимеров-носителей использованы сополимер поливинилпирролидона с винилацетатом (ПВПВА) марки VIVAPHARM® PVP/VA 64 (*JRS Pharma*, Германия), поливиниловый спирт (ПВС) марки VIVAPHARM® PVA 05 fine (*JRS Pharma*, Германия), поливинилпирролидоны торговой марки Kollidon® разных молекулярных масс – Kollidon® 17 PF (K17, *BASF*, Германия), Kollidon® 25 (K25, *BASF*, Германия), Kollidon® 90 (K90, *BASF*, Германия), привитой сополимер поливинилкапролактама поливинилацетат-

полиэтиленгликоля *Soluplus®* (BASF, Германия), полоксамер (Kolliphor® P188, BASF, Германия), полиэтиленгликоль (ПЭГ) 6000 (*Clariant*, Швейцария).

VIVAPHARM® PVP/VA 64, ПВПА (*JRS Pharma*, Германия) – сополимер поливинилпирролидона и винилацетата в соотношении 60:40, полимерная матрица для разработки ТДС (рис.9, табл. 6).

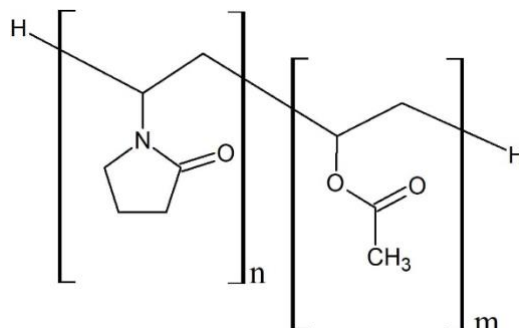


Рисунок 9 – Структурная формула ПВПА

Таблица 6 – Спецификация качества ПВПА согласно НД производителя

Показатель	Значение
Внешний вид	Белый/желтовато-белый порошок, обладающий гигроскопичностью
Растворимость	Легко растворим в воде, этаноле и метиленхлориде
Остаточные растворители (изопропиловый спирт)	<0,1%
Потеря массы при высушивании	1,4%
Содержание этилацетата	36,9%
Содержание азота	7,4%
Общее количество аэробных микроорганизмов, дрожжей и плесневых грибов	Менее 10 КОЕ/г (в т.ч. отсутствие <i>Escherichia coli</i>)

VIVAPHARM® PVA 05 fine, ПВС (*JRS Pharma*, Германия) – водорастворимый полимер, синтезируемый посредством полимеризации винилацетата с последующим частичным гидролизом (рис.10). Степень гидролиза составляет 85-89 %_{мол.} Представляет собой белый или слегка желтоватый сыпучий порошок с характерным запахом.

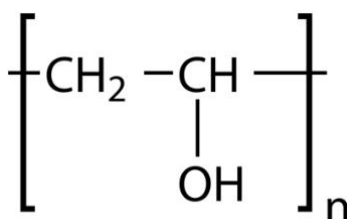


Рисунок 10 – Структурная формула ПВС

В фармацевтической отрасли используется в качестве компонента покрытий таблеток, увлажнителя для процесса влажной грануляции, а также носителя для ТДС, пригодного для экструзионной обработки.

Полимеры марки Kollidon®, коповидоны, повидоны (*BASF*, Германия) – водорастворимые поливинилпирролидоны (ПВП), белые сыпучие порошки с характерным запахом (рис.11, табл.7). В зависимости от значения молекулярной массы ПВП подразделяются на низкомолекулярные и высокомолекулярные [55]. По мере увеличения молекулярной массы значительно возрастает вязкость используемых полимеров. Отличаются термической устойчивостью вплоть до 200°C, что позволяет использовать данные ВВ в качестве носителей для разработки ТДС методом ЭГР.

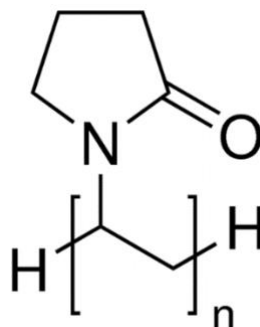


Рисунок 11 – Общая структурная формула для полимеров группы ПВП

Kollidon® 17 PF – низкомолекулярный ПВП, носитель для ТДС, полученных методом ЭГР и удалением растворителя с последующей распылительной сушкой. В некоторых случаях может выступать в качестве ингибитора кристаллизации.

Kollidon® 25 – средномолекулярный ПВП, используется для повышения растворимости АФС (для матричных систем мгновенного высвобождения), может выступать в качестве ингибитора кристаллизации.

Kollidon® 90 – высокомолекулярный ПВП, применяется в качестве солюбилизатора и связующего в составе твёрдых ЛФ. Может выступать в качестве ингибитора кристаллизации в составе ТДС. Характеризуется крайне высокими значениями вязкости (порядка 5000 мПа·с) [55].

Таблица 7– Характеристика использованных полимеров торговой марки Kollidon®

Полимер	Молярная масса, г/моль	Насыпная плотность, г/л	Характеристика растворимости
Kollidon® 17 PF	7000-11000	400-600	Легкорастворимы: в воде, метиловом, этиловом, н-пропиловом, изопропиловом и н-бутиловом спиртах, хлороформе, пропиленгликоле Нерастворимы: в циклогексане, ксилене, жидких парафинах, диэтиловом эфире, этилацетате
Kollidon® 25	28000 - 34000	400-600	
Kollidon® 90	900000 - 1200000	400-550	

Soluplus® (*BASF*, Германия) – привитой сополимер поливинилкапролактама, винилацетата и полиэтиленгликоля-6000 в соотношении 57:30:13 (рис.12). Представляет собой матричный полимер с амфифильной структурой. Растворим в воде, частично – в ацетоне (до 50 %), метаноле (до 45 %), этаноле (до 25 %) и пр.

Обладает способностью к образованию твёрдых растворов, АТДС с плохо растворимыми АФС [86]. Является вспомогательным компонентом, специально разработанным для процесса ЭГР (температура стеклования $\sim 70^{\circ}\text{C}$), характеризуется термической стабильностью в широком диапазоне.

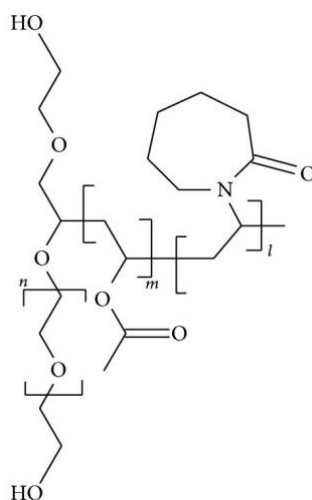


Рисунок 12 – Структурная формула Soluplus®

Kolliphor® P188, **полоксамер** (*BASF*, Германия) – триблок-сополимер полиэтиленоксида и полипропиленоксида, в виде белого крупнозернистого порошка с воскообразной консистенцией (рис.13).

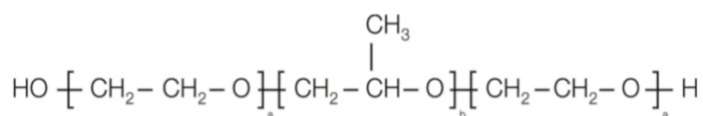


Рисунок 13 – Структурная формула Kolliphor® P188, где $a = 80$, $b = 27$

Средняя молекулярная масса составляет 7680-9510 г/моль. Обладает высокой растворимостью в воде. Широко используется в фармацевтической отрасли как солюбилизатор для АФС, относящихся ко II и IV классам по БКС. В составе ТДС, полученных методом ЭГР, полоксамер является пластифицирующим агентом/солюбилизатором [118, 122]. В качестве пластификатора позволяет снижать температуру

стеклования смеси и проводить экструзионную обработку при более низких температурах и скоростях сдвига.

ПЭГ-6000 (*Clariant*, Швейцария) – неионный полимер оксида этилена в виде белого или практически белого воскообразного (парафиноподобного) хлопьевидного порошка, легкорастворимого в воде (рис.14). Продукт поликонденсации оксида этилена и воды. Используется в качестве носителя для разработки ТДС, а также вводится в состав многокомпонентных полимерных матриц в качестве пластификатора и/или солюбилизатора [124]. Температура плавления в пределах 60-63°C.

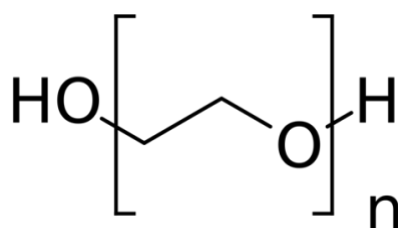


Рисунок 14 – Структурная формула ПЭГ-6000, n = 185

При получении твёрдых дисперсий флавоноидов методом ЭГР использован магния стеарат (*Peter Greven Nederland C.V.*, Нидерланды) в качестве опудривающего и лубриканта.

β-циклодекстрин, цикломальтогептаоза (*Sigma-Aldrich*, США) – циклический олигомер глюкозы, состоящий из семи глюкопиранозильных фрагментов, соединенных между собой α-1,4-гликозидными связями (рис.15, табл.8). По химической структуре молекула имеет вид усеченного конуса с внешней гидрофильной оболочкой и внутренней гидрофобной полостью, куда могут быть инкапсулированы молекулы липофильной АФС [70, 144]. Представляет собой порошок белого цвета с содержанием активного вещества – 98%. Мало растворим в холодной воде, хорошо – в горячей воде, ограничено растворим в этаноле.

В фармацевтической промышленности используется в качестве комплексообразователя для повышения растворимости и биодоступности плохо растворимых в воде АФС [144].

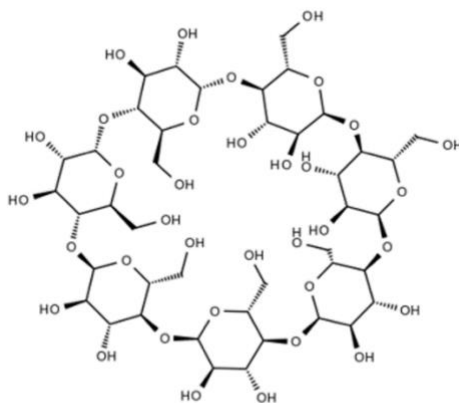


Рисунок 15 – Структурная формула β-циклодекстрина

Таблица 8 – Спецификация качества β-циклодекстрина согласно НД производителя

Показатели	Значения
Описание	Белый кристаллический порошок, с характерным запахом, сладковатый на вкус
Подлинность	Свыше 95% (ВЭЖХ) Свыше 98% (УФ-спектрофотометрия)
Тяжелые металлы	<10 ppm
Температура плавления	312°C
Общее содержание микроорганизмов	<1000 КОЕ/г

3. Методы исследований

3.1. Оценка технологических свойств АФС и ТДС

Гранулометрический состав исходных АФС оценивали в соответствии с распределением частиц по размерам с помощью лазерного анализатора частиц Микросайзер 201С (ВА Инсалт, Россия). Пробоподготовку образцов осуществляли посредством суспендирования навески АФИ в глицерине. Измерения проводили в трёхкратной повторности.

Микроскопию исходных АФС осуществляли на электронном сканирующем микроскопе СЭМ-8000 (*Opto-Edu*, Китай). При пробоподготовке исследуемые образцы покрывались золотом (толщина напыленного слоя – 7,1 нм). Ускоряющее напряжение составляло 10 кВ.

Для оценки технологических свойств активных субстанций, а также измельченных ТДС (методика измельчения представлена в гл.2, п.3.9) использовали следующие показатели: сыпучесть, насыпная плотность, индекс Карра и число Хауснера.

Для изучения сыпучести использовали тестер сыпучести порошков ERWEKA GTD-63150 (*ERWEKA GmbH*, Германия), испытания проводили в соответствии ГФ РФ [12].

Насыпную плотность АФС и измельченного предварительно экструдата определяли в соответствии с методиками, описанными в ГФ РФ [12] на тестере насыпной плотности ERWEKA SVM 21 (*ERWEKA GmbH*, Германия). Полученные значения насыпной плотности до (D_a) и после уплотнения (D_c) использовали для расчёта индекса Карра (IC), характеризующего сжимаемость частиц измельченного порошка, и числа Хауснера, косвенно характеризующего сыпучесть порошкообразных ТДС, форму и размер частиц (HR), по формулам 1,2:

$$IC = 100 \cdot \frac{D_c - D_a}{D_c} \quad (1)$$

$$HR = \frac{D_c}{D_a} \quad (2)$$

где D_a – насыпная плотность порошка до уплотнения, г/см³; D_c – насыпная плотность после уплотнения, г/см³; IC – индекс Карра; HR – число Хауснера.

На основании рассчитанных значений индекса Карра и числа Хауснера, в соответствии с требованиями ГФ РФ, давали характеристику сыпучести порошкообразных материалов (табл.9).

Таблица 9 – Шкала оценки сыпучести и сжимаемости порошкообразного материала [12]

Индекс Карра, %	Характеристика сыпучести и сжимаемости	Коэффициент Хауснера
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

3.2. Оценка гигроскопичности АФС

Навеску образцов в количестве 0,05 г (точная навеска) помещали в прокаленные до постоянной массы сухие бюксы. Далее бюксы с исследуемыми образцами размещали в климатической камере Memmert HPP 110 (*Memmert*, Германия) при фиксированной температуре 25 °С и относительной влажности 80% на 48 часов. По мере протекания эксперимента фиксировали прирост массы для каждого образца через временные интервалы – 2, 4, 6, 24, 48 часов, в соответствии с ОФС.1.1.0042 [12].

3.3.Синхронный термический анализ

Для предварительной оценки термических свойств АФС проводили синхронный термический анализ на установке термического анализа Thermal Analysis System TGA/DSC 3+ (*Mettler Toledo*, Швейцария). Навеска исследуемого образца помещалась в керамический тигль объемом 250 мкл, подвергалась нагреву со скоростью 10 К/мин в диапазоне температур 20 °С – 400 °С в среде азота.

3.4.Количественное определение кверцетина методом УФ-спектрофотометрии

Определение содержания кверцетина в водных растворах полимеров, а также в составе твёрдых дисперсий осуществляли методом УФ-спектрофотометрии с помощью спектрофотометра СФ-2000 (ЗАО «ОКБ Спектр», Россия).

Для приготовления РСО кверцетина точную навеску субстанции 0,025 г помещали в мерную колбу на 100 мл, добавляли 80 % спирт этиловый в количестве 50 мл. Колбу помещали на водяную баню ($t < 70$ °С) и проводили растворение АФИ. После полного растворения частиц доводили раствор до метки спиртом этиловым 80 %. Отбирали пробу объемом 10 мл, помещали в мерную колбу на 100 мл и доводили раствор до метки водой очищенной. Полученный РСО кверцетина (концентрация 0,025 мг/мл) фильтровали с помощью шприцевого фильтра AGILENT (*Agilent Technologies Inc*, США) из полиэфирсульфона (ПЭС) с диаметром пор 0,45 мкм. После снимали оптическую плотность раствора кверцетина при 375 ± 2 нм.

Для построения калибровочного графика кверцетина готовили серию растворов с концентрациями 0,01 мг/мл, 0,02 мг/мл, 0,03 мг/мл и 0,04 мг/мл, соответственно. При этом отбирали аликвоты РСО в объеме 10 мл, 20 мл, 30 мл и 40 мл в мерные колбы объемом 50 мл и доводили до метки водой очищенной. Все испытания осуществлялись в трёхкратной повторности. Измерение оптической плотности проводили при выбранной для РСО кверцетина длине волны в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную.

3.5.Количественное определение диосмина и ОМФФ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Количественное определение АФС осуществляли методом ВЭЖХ с использованием прибора LicArt 62 (ООО «Лабконцепт», Россия), оснащенного диодно-матричного детектором с учётом требований ОФС.1.2.1.2.0005 ГФ РФ XV издания [11]. Условия хроматографирования: колонка Phenomenex Luna C18(2), 150 мм × 4,6 мм × 5 мкм с предколонкой Phenomenex C18, 3×4 мм, температура 40 °С; подвижная фаза (ПФ) А – 0,1% раствор муравьиной кислоты, ПФ Б – метанол, режим элюирования: 0-25 мин. - 70-

40% ПФ А, 25-26 мин. - 40-70% ПФ А, 26-30 мин. 40% ПФ А, объем вводимой пробы – 10 мкл [88].

3.6. Методика оценки фазовой растворимости АФС и полимеров-носителей

Для изучения фазовой растворимости АФС в водных растворах полимеров использовали модификацию метода, предложенного Хиггучи и Коннорсом [89]. Точные навески АФС помещали в мини-пробирки объемом 2 мл и заливали предварительно подготовленными водными растворами полимеров в концентрации 1 %, 2,5 %, 5% и 10%, соответственно. Приготовление растворов полимеров осуществлялось по общему принципу: точная навеска полимера помещалась в коническую колбу, заливалась тёплой водой очищенной. Перемешивание растворов осуществлялось с помощью магнитной мешалки с подогревом.

Далее пробирки закупоривали и оставляли на платформе термощейкера *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 с помощью шприцевого фильтра 0,45 мкм PES AGILENT (*Agilent Technologies Inc, США*) и количественного определения растворимости методом УФ-спектрофотометрии (для кверцетина) и ВЭЖХ (для диосмина). Все эксперименты проводили в трёхкратной повторности.

Количественную интерпретацию эффективности взаимной растворимости осуществляли путем построения диаграмм фазовой растворимости – зависимости концентрации лиганда (АФС) от концентрации комплексообразователя (полимера). По величине угла наклона графиков находили константу ассоциации (K_s) в системах «АФС - полимер» в соответствии с формулой (3):

$$K_s = \frac{\text{Slope}}{S_0 \cdot (1 - \text{Slope})}, \quad (3)$$

где *Slope* – угол наклона графика зависимости; S_0 – молярная растворимость АФС в воде (при комнатной температуре $22,0 \pm 5^\circ\text{C}$).

3.7. Методика оценки фазовой растворимости АФС и β-циклодекстрина

Для изучения фазовой растворимости АФС в водных растворах β-ЦД использовали методику, описанную в п.3.6. Точные равные навески активного вещества помещались в мини-пробирки объёмом 2 мл и заливались предварительно подготовленными водными растворами β-ЦД в концентрации от 0 до 22 мМ. Количественное определение кверцетина осуществляли методом УФ-спектрофотометрии на спектрофотометре СФ-2000 (ЗАО

«ОКБ Спектр», Россия) при соответствующих максимумам поглощения длинах волн, диосмина – в соответствии с методикой из п. 3.5. Все эксперименты проводили в трёхкратной повторности согласно требованиям ГФ РФ [12]. Значения K_s и G_t находили по формулам 3,4.

3.8.Получение твёрдых дисперсий методом ЭГР

Точные навески АФС и полимера-носителя в различных соотношениях смешивали в ступке для получения физических смесей. Подготовленные смеси загружали в бункер (питатель) двухшнекового лабораторного экструдера Naake™ miniCTW (*Thermo Fisher Scientific*, Германия) с сонаправленными коническими шнеками. Процесс ЭГР проводили при фиксированных параметрах (температуре, скорости вращения шнеков). Для получения экструдата использовали матрицу круглого сечения диаметром 2,5 мм.

3.9.Методика измельчения экструдата

Измельчение экструдата осуществляли с помощью конической мельницы-калибратора ZLJ-125 (*Shanghai Unique Machinery Technology Co.*, Китай) при скорости вращения роторного ножа 600 об/мин. Для получения фракций размером менее 710 мкм использовали сито с диаметром ячеек 1,00 мм.

3.10. Определение потери в массе при высушивании

Для последующего количественного определения АФС в составе твёрдых дисперсий рассчитывали потерю в массе при высушивании экструдата кварцетина, диосмина и ОМФФ в соответствии с ГФ РФ (ОФС.1.2.1.0010, способ 1) [12]. Измерения проводили в трёхкратной повторности.

3.11. Контроль качества полученных экструдатов

Микроскопия ТДС

Визуальную оценку размеров и форм кристаллических частиц полученных ТДС осуществляли методом фазово-контрастной микроскопии с использованием прямого флуоресцентного микроскопа Leica DM4000 (*LEICA Microsystems*, Германия). Частицы измельченных ТДС с помощью стеклянной палочки помещали на обеспыленное предметное стекло, равномерно распределяя образец по поверхности. Далее образцы накрывали покровным стеклом и осуществляли микрокристаллоскопию при соответствующих увеличениях.

ИК-спектроскопия

Структурные характеристики полученных образцов изучали с помощью ИК-Фурье спектроскопии на спектрометре Spectrum 3 (*Perkin Elmer*, США) с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в диапазоне длин волн от 400 см⁻¹ до 4000 см⁻¹. Визуальную обработку данных проводили в среде программного обеспечения *Spectrum 3*, версия 10.7.2.

Дифференциально-сканирующая калориметрия

Термические свойства полученных ТДС изучали с помощью ДСК на установке термического анализа Thermal Analysis System DSC 3+ (*Mettler Toledo*, Швейцария). Точная навеска образца помещалась в перфорированный алюминиевый тигль (объемом 40 мкл). Калибровку по показателям температуре и энтальпии проводили по индию (ME-119442) и цинку (ME-119441), согласно инструкциям производителя. Предварительно подготовленные образцы ТДС подвергались последовательным операциям нагрева, охлаждения и повторного нагрева в диапазоне от 0 до 200°C. Изменение температуры производилось с интенсивностью 10 К/мин, в среде азота (расход – 50 мл/мин). Данные обрабатывались с помощью специализированного программного обеспечения Mettler STARe версия V16.20с.

Методика расчета теоретических температур стеклования ТДС

Согласно литературным данным [68, 140, 171], для предсказания температур стеклования ($T_{g\text{ (calc)}}$) полученных филаментов использовали расчётный метод с помощью уравнения Гордона-Тейлора [82]:

$$T_{g(\text{calc})} = \frac{T_{g1}w_1 + Kw_2T_{g2}}{w_1 + Kw_2}, \quad (4)$$

где $T_{g\text{ (calc)}}$ – теоретическая температура стеклования ТДС, полученной методом экструзии горячего расплава, °C; T_{g1} , T_{g2} – температуры стеклования/плавления чистых веществ, °C; w_1 , w_2 – массовые доли компонентов в составе ТДС, % масс.; K – поправочный коэффициент, рассчитанный по формуле 6:

$$K = \frac{T_{g1}\rho_1}{T_{g2}\rho_2} \quad (5)$$

где ρ_1 , ρ_2 – плотности чистых веществ, г/см³.

Полученные значения сравнивали с экспериментальными результатами ДСК.

Методика оценки растворимости ТДС в воде

Навеску испытуемого образца помещали в стеклянные флаконы на 15 мл, добавляли 10 мл воды очищенной таким образом, чтобы концентрация кверцетина в полученном растворе составляла 1 мг/мл. Растворимость измельченного экстрадата оценивали при постоянном перемешивании на термошейкере PST-60HL-4 (*BioSan*, Латвия) со скоростью 200 об/мин в течении 48 часов при комнатной температуре $22,0 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Отбор проб (объемом 5 мл) для образцов ТДС кверцетина осуществляли с периодичностью 1, 4, 8, 24 и 48 часов с помощью автоматической пипетки-дозатора, восполняя объем среды соответствующим количеством растворителя. Для диосмина и ОМФФ проводили совокупную оценку растворимости в воде по прошествии 48 часов эксперимента. Отобранные аликвоты фильтровали с помощью шприцевого фильтра из ПЭС (диаметр пор 0,45 мкм). При необходимости для окрашенных образцов осуществляли разведение.

Количественное содержание АФС кверцетина находили при снятии оптической плотности по построенному ранее калибровочному графику (гл. 2, п. 3.4). В качестве метода количественной оценки растворимости диосмина и ОМФФ использовали ВЭЖХ (гл. 2, п. 3.5).

Методика определения времени выпадения осадка

Стабильность растворов ТДС кверцетина, диосмина и ОМФФ оценивали по следующей методике: навеску филаментов с рассчитанным предварительно содержанием АФС помещали в конические колбы на 100 мл и заливали водой очищенной. Затем размещали исследуемые образцы на платформе термошейкера PST-60HL-4 (*BioSan*, Латвия) и осуществляли непрерывное перемешивание со скоростью 200 об/мин при комнатной температуре $22,0 \pm 5^{\circ}\text{C}$. В ходе эксперимента фиксировали время полного растворения ТДС по отсутствию видимых частиц. После этого колбы с растворенными ТДС снимали с качающейся платформы и отмечали время выпадения осадка ДВ.

Методика оценки кинетики высвобождения кверцетина из ТДС в биорелевантных средах

Высвобождение ДВ из ТДС оценивали в соответствии с требованиями ГФ РФ XV издания [12]. Для проведения испытания филаменты фиксированной длины (20 мм) с рассчитанным заранее количеством активного вещества помещались в тестер растворения ERWEKA DT-626/1000 (*ERWEKA GmbH*, Германия). Тест кинетики растворения проводили с использованием трёх сред растворения: 0,01н HCl (pH 2), ацетатного буфера

(рН 4,5) и фосфатного буфера (рН 6,8). Параметры проведения испытаний представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Условия проведения теста растворения для ТДС кварцетина

Параметр	Значение
Тип мешалки	лопастная
Скорость вращения мешалки, об/мин	50
Температура среды, °С	37 ± 2
Время растворения, мин.	60
Объем среды растворения, мл	900,0

Отбор проб в количестве 10 мл осуществляли с периодичностью 10 минут. При этом восполняли объем среды соответствующим количеством среды растворения. Отобранные пробы фильтровали с помощью шприцевого ПЭС-фильтра AGILENT (*Agilent Technologies Inc*, США) с диаметром пор 0,45 мкм. Затем фиксировали значение оптической плотности растворов при 375 ± 2 нм. В качестве растворов сравнения использовали соответствующую среду растворения. Согласно полученному ранее калибровочному графику кварцетина (гл. 2, п. 3.4) рассчитывали количество субстанции, перешедшее в растворенную форму.

Методика оценки кинетики высвобождения диосмина и ОМФФ из ТДС в биорелевантных средах

Предварительно измельченные образцы 1 % ТДС диосмина и ОМФФ помещали в плоскодонные колбы Эрленмейера на 100 мл таким образом, чтобы концентрация АФС в растворах в пересчёте на чистое вещество составляла 0,2 мг/мл. Далее заливали образцы соответствующим растворителем (0,1 н HCl, рН 1,2; фосфатным буфером, рН 6,8). Затем помещали колбы на платформу орбитального шейкера-инкубатора Orbital Shaker-Incubator ES-20 (*BioSan*, Латвия). В качестве рабочих параметров задавали температуру вращающейся платформы 37 ± 2 °С и скорость вращения – 150 об/мин. Производили отбор аликвот (5 мл) с помощью автоматической пипетки-дозатора в контрольные временные точки 15 мин., 30 мин., 45 мин. и 60 мин. Отобранные растворы фильтровали через нейлоновые шприцевые фильтры AGILENT (*Agilent Technologies Inc*, США) с диаметром пор 0,45 мкм. Для количественного определения высвободившихся диосмина и ОМФФ из 1%-ых твёрдых дисперсий использовали метод ВЭЖХ.

Оценка кристалличности методом порошковой рентгеновской дифракции

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. Пробоподготовку образцов осуществляли методом сухого прессования в стандартную кювету. Рентгенодифракционные измерения проводились на порошковом дифрактометре D2 Phaser (*Bruker AXS*, Германия), оснащенным:

1. медной рентгеновской трубкой с никелевым β -фильтром ($\text{CuK}\alpha 1\alpha 2$ -излучение, ток и ускоряющее напряжение 30кВ/10мА);
2. полупроводниковым линейным позиционно-чувствительным детектором рентгеновского излучения LYNXEYE (*Bruker AXS*, Германия) с раскрытием 5 угловых градусов;
3. вертикальным θ – θ гониометром с фокусировкой по Бреггу–Брентано.

$2\theta/\theta$ сканирование проводилось в интервале углов 5-100 градусов по шкале 2θ . Шаг регистрации 0,03 угловых градусов, время экспозиции – 1 секунда. Содержание кристаллической составляющей образца определялось с помощью специализированного программного пакета EVA.V5 (*Bruker AXS*, Германия). Данные визуализировали с помощью пакета программ *matplotlib* в среде Python 3.9.

Оценка стабильности ТДС флавоноидов

Точные навески измельченных образцов ТДС в мини-пробирках предварительно помещали в алюминиевые ZIP-пакеты, которые запивали с помощью упаковочного вакуумного аппарата LAVA V.300 PREMIUM (*LAVA*, Германия). Изучение ускоренной стабильности образцов проводили в климатической камере Memmert HPP 110 (*Memmert*, Германия) в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0009, ГФ РФ XV издания [12], при температуре $25,0 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности 80%. Периодичность отбора проб составила 1, 3 и 6 месяцев, соответственно. Общий срок хранения образцов – 6 месяцев.

Количественную оценку стабильности проводили по показателю накопления примесей и содержания АФС в образцах твёрдых дисперсий методом ВЭЖХ. Параметры методики определения примесей для кверцетина представлены в таблице 11. Для диосмина стабильность при хранении оценивали в соответствии с условиями методики, описанной в гл. 2, п. 3.4.

Таблица 11 – Параметры хроматографии образцов ТДС кверцетина

Колонка	Spursil 5 мкм C18, 150 x 4,6 мм
Температура колонки, °C	40,0
Подвижная фаза	метанол – 0,1 % трифторуксусная кислота (70:30)
Режим элюирования	изократический
Длина волны детектора, нм	375
Объем вводимой пробы, мкл	10,0

Скорость потока, мл/мин	1,0
Время анализа, мин.	12

3.12. Методы получения комплексов включения флавоноидов с циклодекстринами

Приготовление комплексов включения методом механического смешения

Точные навески β -ЦД и кверцетина (1:1) помещали в аппарат типа «пьяная бочка» на многофункциональной лабораторной установке Unique Machinery DGN-II (Shanghai Unique Machinery Technology Co., Ltd., Китай) для перемешивания в течении 15 минут со скоростью 25 об/мин.

Комплекс включения β -ЦД и диосмина (1:1) получали аналогичным образом.

Приготовление комплексов включения методом растирания

К точной навеске β -ЦД добавляли по каплям воду очищенную (1:2) до пастообразного состояния. Затем в полученную смесь вносили точную навеску кверцетина путем «втирания» порошка субстанции с помощью пестика. Процесс гомогенизации осуществляли при перемешивании в течении 15 минут до однородной пастообразной смеси. Полученную массу помещали в сушильный шкаф при температуре 60°C и вели процесс сушки до остаточной влажности <5%.

Комплекс включения β -ЦД и диосмина (1:1) получали аналогичным образом, используя вместо увлажнителя 96 % спирт этиловый.

Приготовление комплексов включения методом суспендирования

Точную навеску β -ЦД растворяли в соответствующем количестве воды очищенной. Параллельно с этим готовили суспензию кверцетина путем внесения точной навески вещества в спирт этиловый 96% в соотношении 1:30. В условиях непрерывного перемешивания с помощью магнитной мешалки водного раствора β -ЦД осуществляли подачу 2 мл суспензии кверцетина автоматическим дозирующим устройством, разработанным лабораторией аддитивных технологий ФГБОУ ВО СПХФУ, с заданной периодичностью (0,5 мл/мин) [17]. Полученную смесь гомогенизировали посредством перемешивания со скоростью 70 об/мин в течении 5 часов. После чего замораживали состав при -50°C. Лиофильно сушили до полного удаления растворителя.

Получение комплекса включения β -ЦД и диосмина (1:1) осуществляли следующим образом: точную навеску (22,7 мг) диосмина растворяли в 2 мл ДМСО. Затем готовили водный раствор β -ЦД путем растворения 67,1 мг вещества в 10 мл теплой воды очищенной (рН = 7,0) при постоянном перемешивании с помощью магнитной мешалки до полного растворения. После по каплям вводили суспензию диосмина в раствор β -ЦД в воде посредством автоматического дозирующего устройства. Перемешивание (скорость 80 об/мин) полученной смеси осуществляли в течении 7 часов. Гомогенизованную

смесь замораживали при -50°C и далее лиофильно сушили до полного удаления растворителя.

3.13. Контроль качества комплексов включения

Оценка технологических свойств

Технологические свойства полученных комплексов включения оценивали в соответствии с методиками, описанными в гл.2, п.3.1.

Микроскопия

Визуальную оценку порошкообразных субстанций комплексов включения АФС и ЦД проводили методом СЭМ на электронном сканирующем микроскопе СЭМ-8000 (*Opto-Edu*, Китай) по методике, описанной в гл.2, п. 3.1.

Количественное содержание АФС в комплексе включения

Для оценки содержания кверцетина в полученных комплексах включения использовали метод УФ-спектрофотометрии. Точную навеску (0,05 г) испытуемого образца помещали в мерную колбу на 100 мл, добавляли 50 мл спирта этилового 80 % и проводили растворение комплекса при перемешивании. Полученный раствор доводили до метки тем же растворителем. Затем 10 мл раствора помещали в мерную колбу на 100 мл и доводили до метки водой очищенной. Снимали оптическую плотность раствора кверцетина при аналитической длине волны 375 ± 2 нм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную.

Для количественной оценки диосмина в комплексах с β -ЦД использовали методику ВЭЖХ, описанную в гл.2, п.3.4.

Оценка растворимости комплексов включения

Растворимость образцов оценивали на качающейся платформе PST-60HL-4 (*BioSan*, Латвия) при постоянном перемешивании со скоростью 200 об/мин в течении 48 часов. Отбор аликвот объемом 5 мл осуществляли с периодичностью 1, 4, 8, 24 и 48 часов. Далее проводили механическую очистку образцов с помощью шприцевого фильтра 0,45 мкм PES AGILENT (*Agilent Technologies Inc*, США). В случае необходимости осуществляли разведение. Количество растворенного кверцетина оценивали методом УФ-спектрофотометрии при аналитической длине волны, соответствующей максимуму поглощения АФС при 375 ± 2 нм. Концентрацию АФС находили по построенным ранее калибровочным графикам. Для диосмина использовали хроматографическое определение по описанной ранее методике (гл. 2, п. 3.4).

Все эксперименты проводили в трёхкратной повторности.

3.14. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с использованием языка R версии 4.3.1 в среде *R-Studio* [138] в соответствии с требованиями ГФ РФ XV издания [12].

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПОДБОРА ОПТИМАЛЬНОГО ПОЛИМЕРА-НОСИТЕЛЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТДС ФЛАВОНОИДОВ

Согласно концепции *Quality by design* (QbD) разработка технологии ЛС предполагает систематический подход, основанный на взаимосвязи атрибутов качества продукта и процесса с использованием научного обоснования и управления рисками [151]. В общем смысле основу принципов QbD составляют следующие элементы [153]:

1. определение совокупности показателей качества продукта (составление профиля готового ЛС);
2. оценка критических атрибутов АФС и ВВ, рисков ведения процесса, потенциально оказывающих влияние на качество продукта;
3. «проектирование» технологического процесса (систематический экспериментальный анализ переменных факторов процесса, определение диапазонов изменения критических факторов);
4. стратегия контроля качества (перечень аналитических подходов к оценке физико-химических и технологических свойств продукта);
5. управление жизненным циклом продукта (в том числе – управление изменениями).

При рассмотрении технологии экструзии необходимо принимать во внимание критические факторы процесса (температурный профиль, скорость и объём подачи физической смеси, скорость вращения шнеков), а также критические характеристики оборудования (геометрическую конфигурацию шнеков, отношение длины материального цилиндра к диаметру и т.п.).

Наибольшую значимость в данном случае приобретает температурный нагрев смеси АФС и ВВ, который должен способствовать эффективному сплавлению компонентов без термической деградации и потери механо-структурных свойств (рис.16). [57]

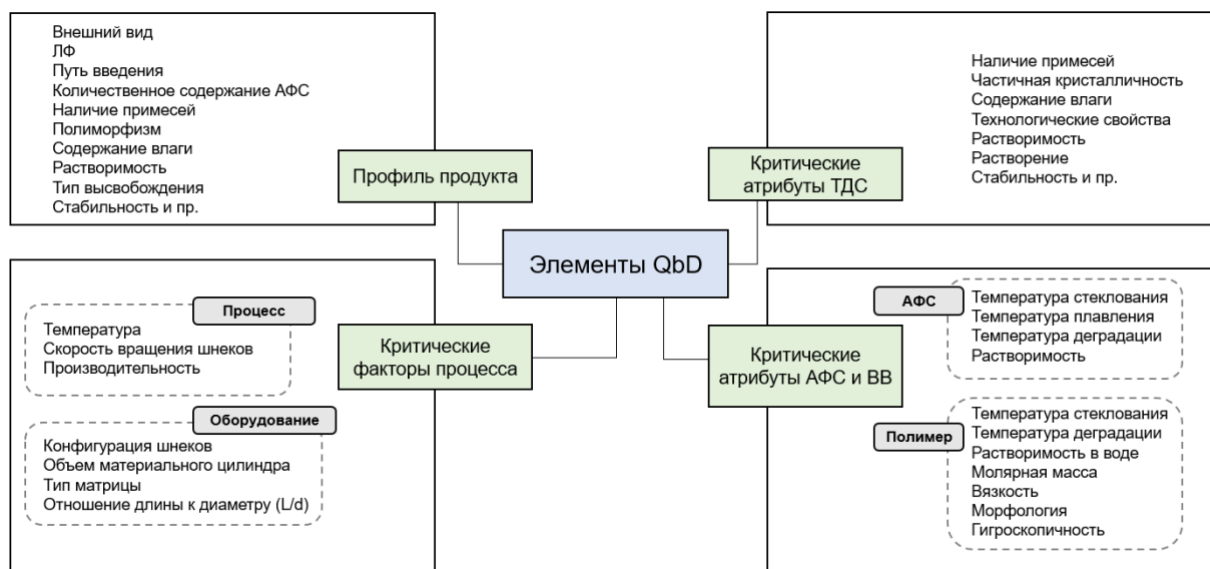


Рисунок 16 – Концепция QbD при разработке технологии получения ТДС флавоноидов методом ЭГР

Параметры ведения процесса ЭГР определяются в первую очередь свойствами АФС. Анализ критических атрибутов субстанции позволяет подобрать подходящий полимер-носитель, удовлетворяющий возможности проведения экструзии без рисков потери ключевых характеристик ДВ и позволяющий улучшить свойства растворимости и физико-химической стабильности.

3.1. Анализ профиля субстанций для разработки технологии

В соответствии с рекомендациями ICH Q8 (R2) для обеспечения эффективности и безопасности ЛП на этапе ранней разработки необходимо опередить и оценить критические параметры исходных АФС, которые в дальнейшем позволят обосновать выбор соответствующих ВВ и подобрать условия ведения процесса ЭГР [9].

3.1.1. Анализ свойств АФС кверцетина

Изучение технологических свойств кверцетина

Субстанция кверцетина представляет собой порошкообразную массу с анизодиаметрическими частицами (рис.17, а), что влияет на свойства сыпучести, сжимаемости, скольжения и склонность к агломерации вследствие электризации частиц трением (рис.17, б). При оценке функциональных характеристик порошка (по методикам, отраженным в гл.2, п.3.1) установлено, что кверцетин отличается неудовлетворительными свойствами прессуемости и сжимаемости, о чем свидетельствуют рассчитанные показатели Индекса Карра и Числа Хауснера (табл.12).

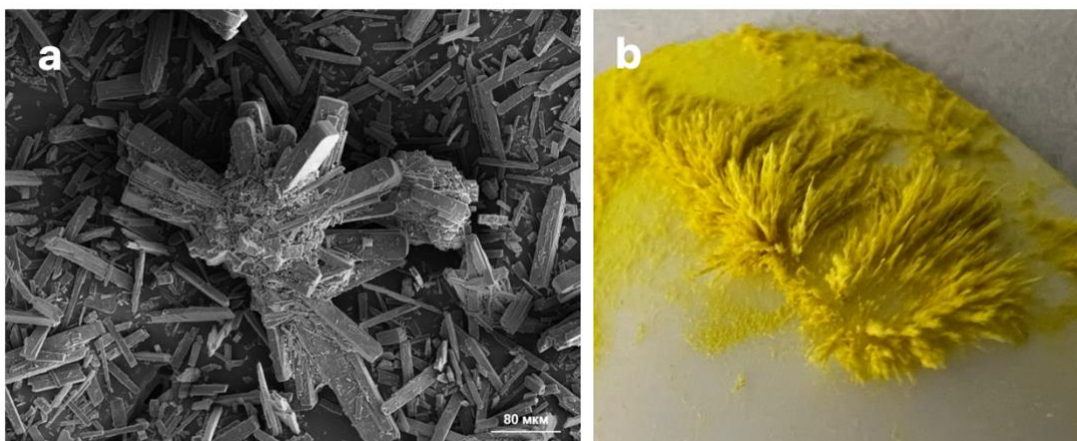


Рисунок 17 – Морфология частиц кверцетина: а – микрофотография субстанции; б – макрофотография субстанции при отборе образцов для определения технологических свойств

Кроме того, субстанция характеризуется повышенной склонностью к пылеобразованию за счет преобладания фракций с размером частиц от 29,80 до 36,40 мкм, что затрудняет её применение в технологии твёрдых ЛФ.

Таблица 12 – Технологические свойства субстанции кверцетина

№ п/п	Показатель	Единица измерения	Значение
1	Характеристика частиц	-	Анизодиаметрические, преимущественно пластинчатой формы
2	Размер частиц (преобладающая фракция)	мкм	29,8-36,4
3	Сыпучесть	г/с	0
4	Насыпная плотность до уплотнения	г/см ³	0,41
5	Насыпная плотность после уплотнения	г/см ³	0,60
6	Индекс Карра	-	31,67
7	Число Хауснера	-	1,46

Изучение влагопоглощающей способности кверцетина

При изучении гигроскопичности кверцетина установлено, что субстанция практически не сорбировала влагу. В течении 48 часов эксперимента прирост массы образцов составил не более $0,61 \pm 0,05$ %. Данный факт косвенно указывает на крайне низкую водопоглощающую способность активной субстанции.

Изучение термических свойств субстанции кверцетина

С целью подбора диапазона рабочих температур процесса экструзии предварительно исследовали термические свойства субстанции. В диапазоне температур

110-160 °С обнаруживался незначительный эндотермический эффект с пиком при температуре 143°С (тепловой эффект -27,33 Дж/(г)), который происходил одновременно с уменьшением массы образца в 2,1% (рис. 18). Данный факт свидетельствовал о потере образцом воды – явление дегидратации субстанции [163]. Вместе с тем, на термограмме субстанции отмечался выраженный эндотермический эффект с началом в точке 319°С. Данный эффект соответствовал началу процесса плавления кверцетина с пиком при 327°С. Процесс плавления субстанции кверцетина частично совмещён с термическим разложением, которое начиналось при температуре свыше 340 °С.

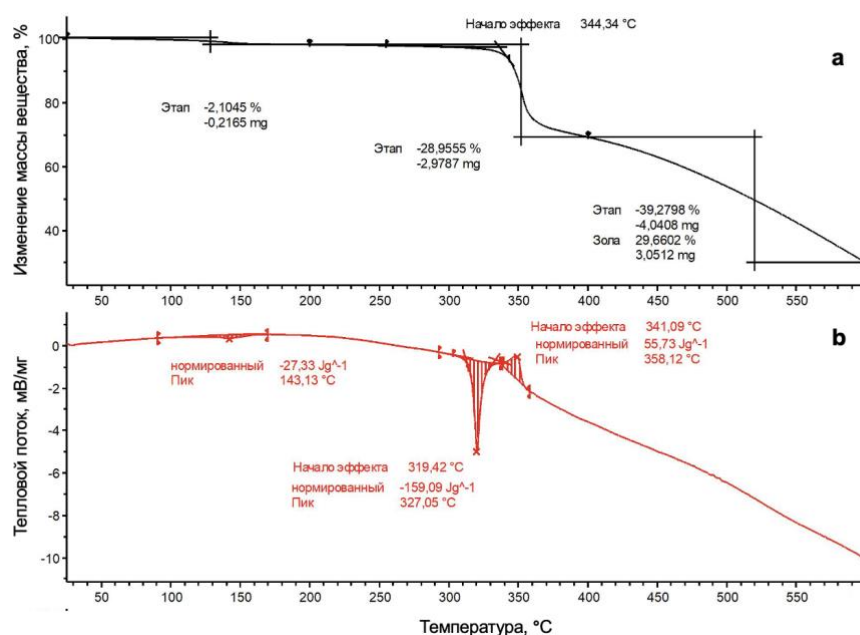


Рисунок 18 – Результаты синхронного термического анализа субстанции кверцетина: а – ТГА-кривая; б – ДСК –кривая

Таким образом, высокие температуры плавления и разложения кверцетина определяют принципиальную возможность его использования в технологии ЭГР (субстанция является термостабильной). Кроме того, существует широкий диапазон выбора полимеров-носителей, в том числе, с высокими температурами стеклования и экструзии, которые можно использовать при разработке композиции ТДС.

Критические атрибуты АФС кверцетина

На основании результатов проведенных экспериментов, а также с учетом анализа информации в базах данных *PubMed* и *SwissADME*, в качестве критических параметров при разработке полупродукта в виде ТДС можно выделить неудовлетворительные технологические свойства кверцетина, его низкую растворимость ($\text{Log } S = -3,43$) и высокую липофильность АФС ($\text{Log } P = 1,23$) [2-4]. Кроме того, субстанция склонна к полиморфным модификациям: в литературе встречаются данные о 7 вариантах

кристаллической структуры кварцетина [54]. С учетом термической обработки смеси АФС и полимера-носителя, параметры температуры плавления и термической деградации также будут относиться к категории критических (табл. 13).

Таблица 13 – Критические атрибуты АФС кварцетина

№п/п	Наименование параметра	Значения
1	Класс по БКС	IV (низкая растворимость и проницаемость)
2	Кристалличность	Склонность к образованию полиморфных модификаций
3	Термические свойства	Температура плавления – 327°C Температура деградации – 358 °C
4	Технологические свойства	Крайне низкая сыпучесть и сжимаемость, склонность к образованию агломератов
5	Стабильность	Светочувствительная субстанция

Таким образом, анализ физико-химических и технологических свойств кварцетина становится обоснованием для разработки ТДС методом ЭГР. Крайне низкая растворимость субстанции определяет необходимость подбора селективного полимера-носителя, который позволит обеспечить возможность экструзионной обработки кварцетина без термической деструкции и в дальнейшем – надлежащий профиль растворимости АФС и высвобождения из экструдата.

3.1.2. Анализ свойств АФС диосмина и ОМФФ

Технологические свойства субстанций диосмина и ОМФФ

Субстанции диосмина и ОМФФ представляют собой бледно-желтые микронизированные порошки, склонные к комкованию и электростатическим взаимодействиям (рис. 19, а, b). АФС представлены преимущественно мелкодисперсными фракциями размером 1,1- 6,3 мкм (для диосмина) и 0,91-3,10 мкм (для ОМФФ). Вместе с тем, субстанции склонны к образованию крупных агломератов диаметром от 0,5 до 2,5 см, что существенно ухудшает свойства текучести, сжимаемости и прессуемости и в целом затрудняет реализацию технологического процесса производства твёрдых ЛФ.

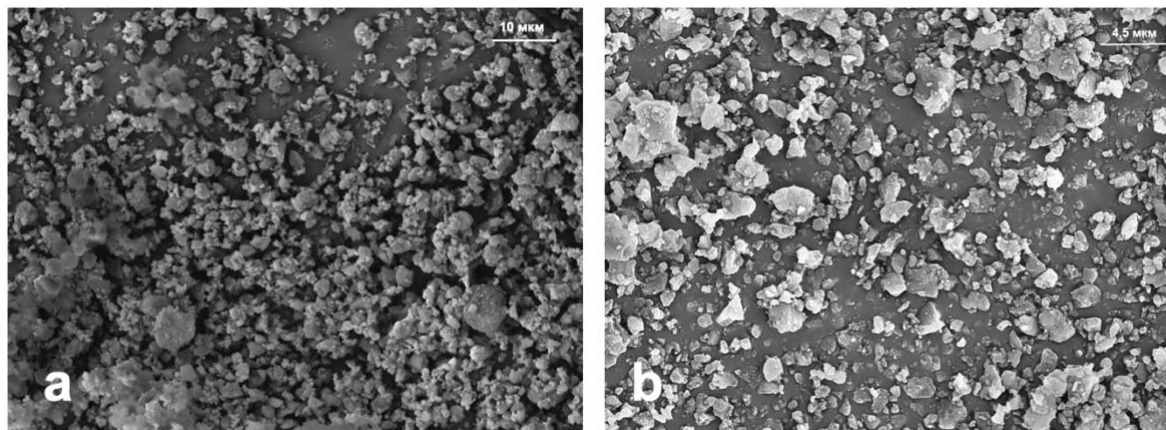


Рисунок 19 – Морфология частиц микронизированных субстанций диосмина (а) и ОМФФ (б)

Данный факт объясняется вкладом процесса микронизации: увеличением площади контактной поверхности частиц АФС наряду с повреждением структуры внешней кристаллической решетки. Из-за этого повышается сродство частиц друг к другу и наблюдается выраженная склонность к агломерации. Сыпучесть диосмина и ОМФФ классифицируется, в соответствии с рассчитанными значениями индекса Карра и числа Хауснера, как слабая (табл.14, 15).

Таблица 14 – Технологические свойства субстанции диосмина

№ п/п	Показатель	Единица измерения	Значение
1	Характеристика частиц	-	преимущественно округлой формы; склонны к образованию агломератов от 0,5 до 4 см в диаметре, крайне выражены электростатические взаимодействия
2	Размер частиц (преобладающая фракция)	мкм	1,38-1,59
3	Сыпучесть	г/с	1,79
4	Насыпная плотность до уплотнения	г/см ³	0,33
5	Насыпная плотность после уплотнения	г/см ³	0,46
6	Индекс Карра	-	26,67
7	Число Хауснера	-	1,36

Таблица 15 – Технологические свойства субстанции ОМФФ

№ п/п	Показатель	Единица измерения	Значение
1	Характеристика частиц	-	преимущественно округлой формы; склонны к образованию агломератов от 0,5 до 4 см в

			диаметре, крайне выражены электростатические взаимодействия
2	Размер частиц (преобладающие фракции)	мкм	1,38-1,59 1,59-1,82
3	Сыпучесть	г/с	1,74
4	Насыпная плотность до уплотнения	г/см ³	0,56
5	Насыпная плотность после уплотнения	г/см ³	0,79
6	Индекс Карра	-	29,63
7	Число Хауснера	-	1,42

Изучение влагопоглощающей способности диосмина и ОМФФ

В течении 48 часов зафиксировано увеличение массы образцов диосмина в $2,3 \pm 0,07$ %, ОМФФ – в $2,7 \pm 0,05$ %. Согласно ГФ РФ, изменение массы исследуемых образцов в диапазоне 2-15 % характерно для гигроскопичных субстанций [12]. Помимо прочего, субстанции содержат до 6 % воды в соответствии с НД производителей. Данный фактор является критическим, поскольку может оказывать потенциальное влияние на термодинамическую стабильность ДВ в составе ТДС при хранении.

Изучение термических свойств активных субстанций диосмина и ОМФФ

На термограмме субстанции диосмина отмечается выраженный эндотермический пик (с тепловым эффектом -234,26 Дж/г) в точке 285,86°C, что соответствует процессу плавления АФС (рис.20). При этом дополнительно обнаруживается широкий эндотермический пик при 126,73°C, при котором происходит уменьшение массы образца на 3,72% – потеря гидратного остатка и химически не связанной воды [42, 188].

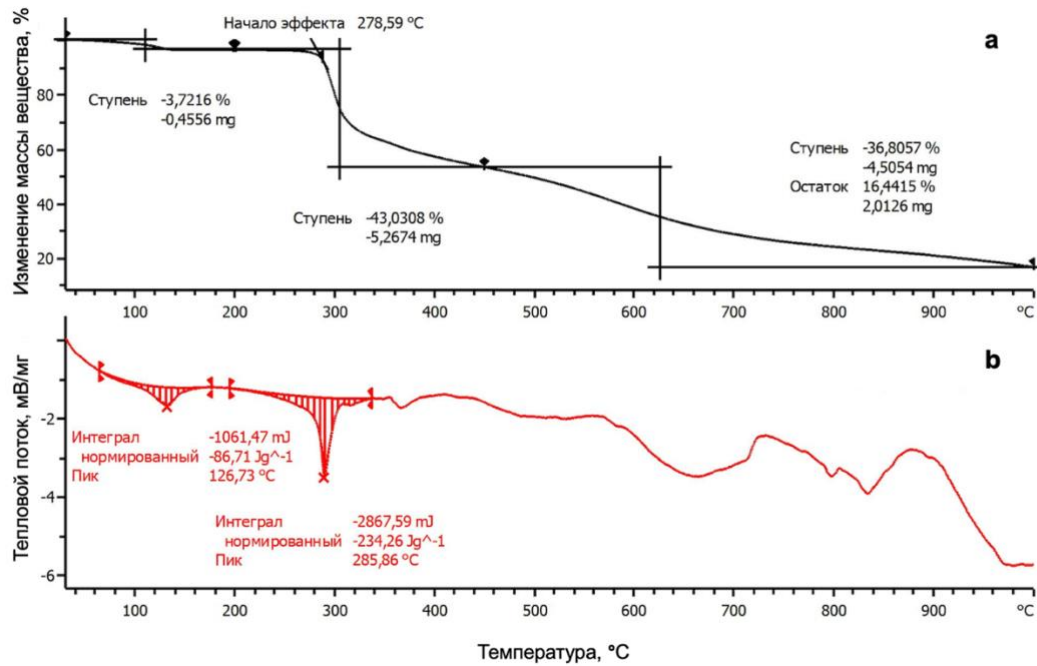


Рисунок 20 – Результат синхронного термического анализа субстанции диосмина: а – ТГА-кривая; б – ДСК -кривая

Субстанция ОМФФ содержит БАВ в виде диосмина, гесперидина и комплекс примесей – изорхоифолин, линарин, диосметин и пр. На термограмме образца явно идентифицировался широкий эндотермический пик при 132,99°C (рис.21), свидетельствующий о потере воды (уменьшение массы АФС на 4,05%, что соответствует содержанию воды согласно НД производителя).

Наличие большого числа примесей провоцирует отсутствие выраженного пика плавления АФС. При температуре 289,06°C наблюдался эндотермический эффект в виде узкого пика – начало плавления с одновременным термическим разложением образца (рис.20).

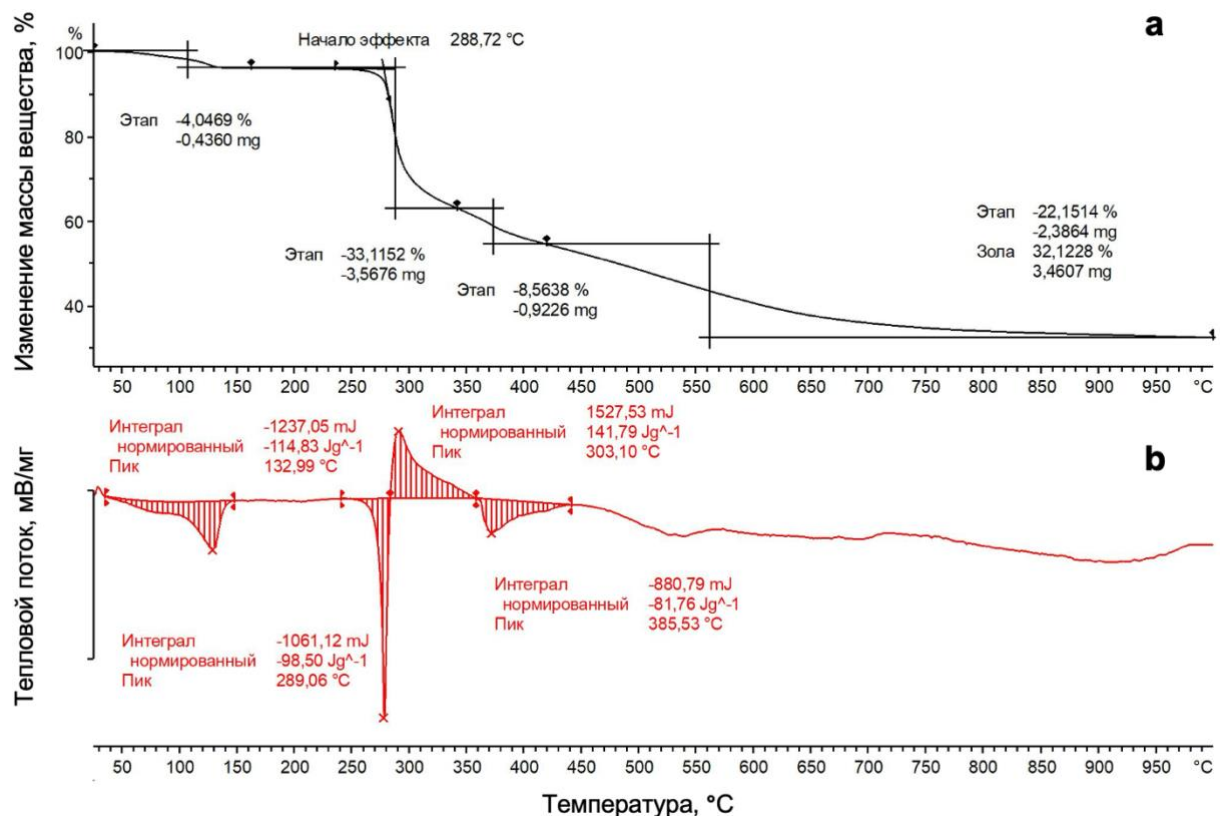


Рисунок 21 – Результат синхронного термического анализа субстанции ОМФФ:

а – ТГА-кривая; б – ДСК-кривая

Данный пик может быть обусловлен вкладом мажорного компонента субстанции – диосмина, который имеет температуру плавления 285 °C (рис.20). Помимо прочего, при 303,10°C обнаруживался экзотермический пик (с тепловым эффектом 141,79 Дж/г), который характеризовал частичную деградацию АФС. По этой причине рационально осуществлять нагрев субстанции в пределах 285°C, чтобы избежать термического разложения компонентов.

Критические атрибуты АФС диосмина и ОМФФ

Принимая во внимание полученные данные, а также с учетом результатов анализа информационных ресурсов *PubMed* и *SwissADME*, можно выделить критические атрибуты АФС диосмина и ОМФФ: относительно низкая растворимость ($\text{Log } S \sim -3,45$) и проницаемость [2-4], склонность к влагопоглощению, специфические термические и неудовлетворительные технологические свойства (табл. 16,17).

При нагреве субстанции диосмина до 140 °C образуется безводная форма, которая является крайне нестабильной и переходит в моногидрат в течении 72 часов. [154] Согласно литературным данным, моногидрат является стабильной кристаллической формой диосмина и используется в коммерческих ЛС [137]. Аналогичная тенденция

характерна для субстанции ОМФФ, в которой дополнительно присутствуют примеси родственных диосмину кристаллических БАВ.

Таблица 16 – Критические атрибуты АФС диосмина

№п/п	Наименование параметра	Значения
1	Класс по БКС	IV (низкая растворимость и проницаемость)
2	Кристалличность	Кристаллы моногидрата диосмина
3	Термические свойства	Температура плавления – 285,86°C Температура деградации >400 °C
4	Технологические свойства	Крайне низкая сыпучесть и сжимаемость, склонность к образованию крупных агломератов
5	Гигроскопичность	Увеличение в массе 2,3 % (гигроскопичная субстанция)

Таблица 17 – Критические атрибуты АФС ОМФФ

№п/п	Наименование параметра	Значения
1	Класс по БКС	IV (низкая растворимость и проницаемость)
2	Кристалличность	Кристаллы моногидрата диосмина
3	Термические свойства	Температура плавления – 289,06°C Температура деградации – 303,10 °C
4	Технологические свойства	Слабая сыпучесть и сжимаемость, склонность к образованию крупных агломератов
5	Гигроскопичность	Увеличение в массе 2,7 % (гигроскопичная субстанция)

3.2. Общие принципы скрининга оптимального полимера-носителя

Следующим этапом разработки технологии ТДС является подбор селективного носителя с целью предотвращения термической деградации АФИ и обеспечения надлежащего профиля растворения полученного продукта в биорелевантных средах. Данный аспект в большинстве исследований освещён неполно.

Как правило, выбор полимерной матрицы осуществляется в соответствии со следующим алгоритмом [60]:

1. анализ литературных данных;
2. анализ критических атрибутов АФС;
3. выбор серии полимеров-носителей;
4. эмпирический анализ, предполагающий получение нескольких вариантов составов ТДС с последующим комплексным контролем качества экструдата.

На основании полученных результатов делается вывод о пригодности того или иного полимера для разработки ТДС конкретного вещества. Недостатком представленного эмпирического подхода являются значительные временные и материальные затраты, а также необходимость рутинной пробоподготовки для контроля качества, что значительно усложняет экспериментальную работу. С целью нивелирования

обозначенных ограничений рациональнее предложить альтернативный подход, который на этапе скрининга полимеров-носителей позволяет «отсеять» неподходящих кандидатов и выбрать наиболее перспективных (рис. 22).

традиционный подход



Рисунок 22 – Подходы к ранней разработке составов ТДС флавоноидов

Таким образом, появляется необходимость поиска универсального алгоритма, позволяющего оценить пригодность полимера-носителя на этапах ранней разработки твёрдых дисперсий флавоноидов. В качестве комплексной стратегии предлагается рассмотреть несколько подходов, учитывающих как термические свойства АФС, так и параметры растворимости. Для этой цели первостепенной задачей становится формирование перечня полимеров-кандидатов, исходя из данных экспериментальных работ.

3.2.1. Скрининг полимеров-носителей для разработки твёрдых дисперсий субстанций растительного происхождения

Согласно анализу литературных данных, наиболее распространенными носителями для создания ТДС флавоноидов методом ЭГР являются полимеры с поливиниллактamными фрагментами: ПВП различных молекулярных масс, ПВПВА, Soluplus® (рис.23) [47, 65, 90, 95, 96, 171, 173]. В ряде работ отмечена эффективность использования полимерной матрицы в виде ПВПВА для увеличения растворимости таких флавоноидов, как байкалеин, куркумин и пиперин и прочих [44, 63, 105, 134, 150, 159, 170, 182].

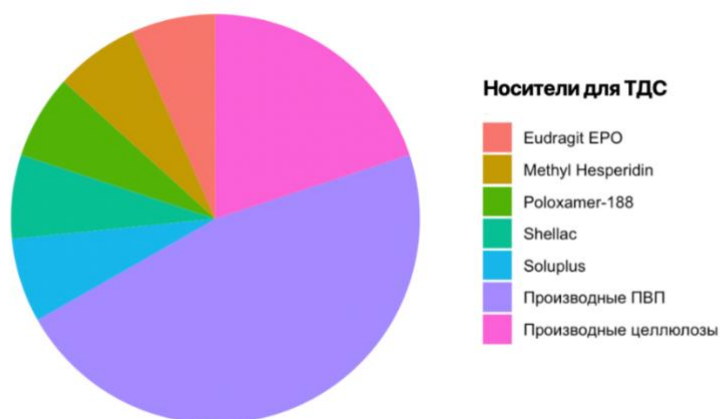


Рисунок 23 – Анализ носителей для разработки ТДС флавоноидов

3.2.2. Выбор полимера-носителя для АФС кверцетина

Учитывая свойства АФС и полимеров-носителей и принимая во внимание уже существующие исследовательские разработки, для конкретных объектов необходимо оценить взаимную пригодность в составе будущей ТДС с точки зрения параметров растворимости. С целью экономии материальных и временных ресурсов и рациональной разработки технологии экструзии предложена методика предварительного скрининга фазовой растворимости активного соединения и полимеров-носителей, основанная на подходе Хиггучи и Коннора [89].

В рамках экспериментального скрининга в качестве потенциальных кандидатов для разработки ТДС кверцетина предложены следующие носители: ПВПВА, Soluplus®, ПВП марки Kollidon® 17 PF, Kollidon® 25, Kollidon® 90, Kolliphor® P188, а также ПВС.

На этапе приготовления водных растворов полимеров отмечен ряд сложностей, сопряженных главным образом с эффективностью растворения порошка полимеров в воде. Полимеры группы ПВП (ПВПВА, ПВП K17 и ПВП K25), а также полуксаммер демонстрировали удовлетворительное растворение в тёплой воде в пределах 20-25 минут при перемешивании. Soluplus® обнаруживал тенденцию к крайне медленному растворению в горячей воде (температура свыше 70 °C) в течении 120 минут при постоянном перемешивании (табл.18). В связи с этим, возникает вопрос о целесообразности использования матрицы в виде Soluplus®, в том числе, с учётом экономической доступности.

Таблица 18 – Основные характеристики приготовления растворов полимеров

Полимер	Усредненное время полного растворения, мин. (n=3)	Дополнительные манипуляции
---------	---	----------------------------

ПВПВА	8	–
Kollidon® 17 PF	13	–
Kollidon® 25	20	Необходимость интенсификации перемешивания в силу повышенной вязкости раствора (в образцах с 10 %-ой концентрацией)
Kollidon® 90	25	Необходимость интенсификации перемешивания в силу повышенной вязкости раствора в образцах с 5 %-ой и 10 %-ой концентрацией)
Soluplus®	120	Необходимость повышения температуры нагрева раствора вплоть до 90 °С, интенсификация перемешивания
Kolliphor® P188	15	–
PVC	25	Необходимость интенсификации перемешивания в силу повышенной вязкости раствора в образцах с 5 %-ой и 10 %-ой концентрацией)

Подбор условий проведения оценки фазовой растворимости

В первую очередь, произведен подбор условий проведения эксперимента, обусловленный необходимостью оценки влияния переменных факторов: объема сосуда (А), скорости перемешивания (В) и заполнения сосудов раствором (С). Матрица переменных факторов представлена в таблице 19. Функцией отклика являлась концентрация ДВ в растворе при спектрофотометрическом определении (аналитическая длина волны 375 нм). В качестве модельной среды для оценки растворимости выбран 10 % раствор ПВПВА в воде.

Таблица 19 – Матрица переменных факторов

Фактор А (объем сосуда)	Фактор В (скорость перемешивания)	Фактор С (заполнение)
2	100	0,2
10	150	0,75
50	200	1

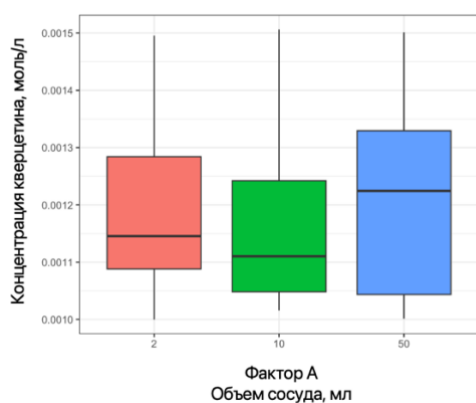
Оценку влияния переменных факторов процесса на растворимость АФС кверцетина проводили методом многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Дополнительно использовали непараметрический тест Краскелла-Уоллиса, так как набор экспериментальных значений не описывался нормальным распределением [107].

В результате установлено, что при изменении параметра «объем сосуда» статистически значимые различия в значениях функций отклика не наблюдались (общий

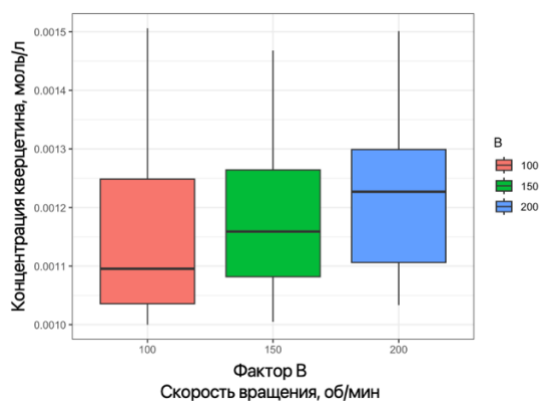
показатель $p\text{-value} = 0,296$) (рис.24, а). При попарном сравнении сочетаний факторов с использованием теста Вилкоксона с поправкой Бонферонни [50] также не обнаружено достоверных различий между рассматриваемыми факторами ($p\text{-value} > 0,05$). Таким образом, объем сосуда не оказывал существенного влияния на определение фазовой растворимости кверцетина в растворе полимера.

Увеличение скорости перемешивания на статистически значимом уровне сопровождалось появлением расхождений в количественном содержании АФС. В частности, достоверные различия обнаружены при попарном сравнении значений концентрации кверцетина с поправкой Бонферонни на множественные сравнения для вариантов скоростей 100 об/мин и 200 об/мин ($p\text{-value} = 0,021$). Низкая скорость вращения характеризовалась уменьшенным содержанием растворенного вещества (медианное значение – 0,0011 моль/л), что может быть обусловлено недостаточной эффективностью перемешивания вне зависимости от объема используемых сосудов и коэффициента их заполнения (рис.24, б).

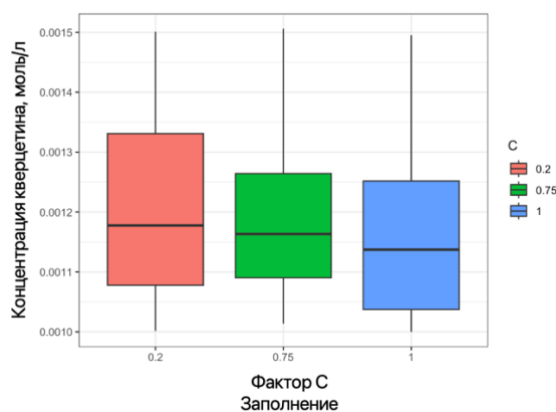
Изменение величины фактора заполнения сосуда раствором ПВПВА по результатам теста Вилкоксона не оказывало статистически значимого влияния ($p\text{-value} = 0.328$) на эффективность растворимости АФС (рис.24, в). Исходя из чего, можно выдвинуть предположение о возможности использования всех рассмотренных вариантов заполнения без существенных рисков потери достоверности данных о количественном содержании активного вещества.



а



б



В

Рисунок 24 – Результаты многофакторного дисперсионного анализа по оценке влияния переменных факторов процесса на растворимость кверцетина в 10%-м растворе ПВПВА: а – влияние объема сосуда; б – влияние скорости вращения, об/мин.; в – влияние заполнения

С учетом совокупного взаимодействия факторов А и В выявлены статистически значимые различия ($p\text{-value} = 0,0163$), что обусловлено изменением детектируемого содержания АФС в растворе при скорости вращения шейкера 100 об/мин. В соответствии с чем, в качестве наиболее оптимальной скорости перемешивания образцов можно предложить диапазон от 150 до 200 об/мин.

В рамках проведенного статистического анализа данных определена возможность использования широких диапазонов значений переменных факторов без потери достоверности при детектировании количественного содержания кверцетина в водном растворе ПВПВА. Для дальнейшего экспериментального скрининга с точки зрения сокращения материальных затрат выбраны следующие значения переменных факторов: объем сосудов (мини-пробирок) – 2 мл; скорость вращения – 200 об/мин.; заполнение – 0,75.

Результаты скрининга полимеров-носителей для АФС кверцетина

В ходе оценки фазовой растворимости для всех образцов получены линейные диаграммы A_L -типа (рис.25) [89]. То есть наблюдалась эффективная растворимость комплексов «кверцетин-полимер» в воде.

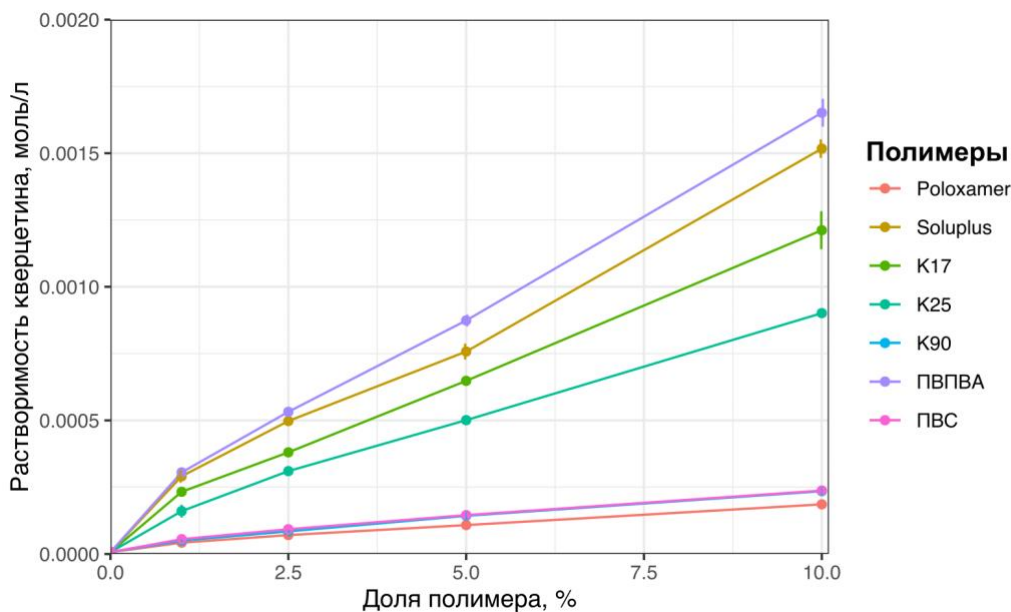


Рисунок 25 – Диаграммы фазовой растворимости кверцетина в водных растворах полимеров-носителей

Растворимость чистой субстанции составила $6,9610^{-6}$ моль/л за 48 часов при непрерывном перемешивании. Примечательно, что все предложенные носители продемонстрировали улучшение растворимости кверцетина на несколько порядков по сравнению с исходной АФС. Данная тенденция подтверждается устойчивыми положительными корреляциями (ранговыми мерами связи) при попарном сравнении рассматриваемых полимеров-носителей по методу ранговой корреляции Кендалла (с помощью пакета *Kendall*) (табл.20) [102]. Как видно из представленных данных, значения рангового расстояния Кендалла (τ) варьировались в пределах от 0,82 до 0,92, (p -value < 0.001), что позволяет утверждать о сильной положительной корреляции и потенциальном улучшении свойств растворимости АФС каждым полимером-носителем.

Таблица 20 – Значения корреляции попарного сравнения влияния полимеров-носителей на растворимость кверцетина

Параметр 1	Параметр 2	τ	95 % ДИ	z	p -value
ПВПВА	Soluplus	0.87	[0.77, 0.92]	6.01	< 0.001
ПВПВА	Poloxamer	0.92	[0.87, 0.96]	6.39	< 0.001
ПВПВА	ПВС	0.90	[0.83, 0.94]	6.23	< 0.001
ПВПВА	K17	0.88	[0.80, 0.93]	6.11	< 0.001
ПВПВА	K25	0.89	[0.81, 0.93]	6.15	< 0.001
ПВПВА	K90	0.85	[0.75, 0.91]	5.88	< 0.001
Soluplus	Poloxamer	0.88	[0.80, 0.93]	6.11	< 0.001
Soluplus	ПВС	0.84	[0.74, 0.91]	5.85	< 0.001
Soluplus	K17	0.88	[0.80, 0.93]	6.11	< 0.001
Soluplus	K25	0.90	[0.83, 0.94]	6.25	< 0.001
Soluplus	K90	0.87	[0.78, 0.92]	6.02	< 0.001
Poloxamer	ПВС	0.85	[0.75, 0.91]	5.90	< 0.001
Poloxamer	K17	0.90	[0.82, 0.94]	6.20	< 0.001

Poloxamer	K25	0.87	[0.78, 0.92]	6.02	< 0.001
Poloxamer	K90	0.85	[0.76, 0.91]	5.88	< 0.001
ПВС	K17	0.82	[0.70, 0.89]	5.66	< 0.001
ПВС	K25	0.88	[0.79, 0.93]	6.09	< 0.001
ПВС	K90	0.87	[0.78, 0.92]	6.00	< 0.001
K17	K25	0.89	[0.81, 0.93]	6.15	< 0.001
K17	K90	0.85	[0.75, 0.91]	5.88	< 0.001
K25	K90	0.84	[0.73, 0.90]	5.79	< 0.001

**ДИ – доверительный интервал*

Для выбора наиболее эффективного носителя произведен расчёт параметров комплексообразования лиганда с полимером (табл. 21). Одной из характеристик взаимной растворимости является константа фазовой стабильности (K_s), которая определяется по величине угла наклона графика. С увеличением угла наклона повышается растворяющая способность полимерного носителя. В нашем случае самые высокие значения константы фазовой стабильности характерны для ПВПВА ($K_s = 7400,27$, $R^2 = 0,9943$). Кроме того, согласно литературным данным, рассматриваемый полимер является эффективным ингибитором повторной кристаллизации субстанций в составе ТДС и сопоставимым по гидрофильным свойствам с Soluplus® [90, 173]. В связи с этим, ПВПВА выбран в качестве носителя для разработки твёрдых дисперсий кверцетина.

Таблица 21 – Результаты скрининга полимеров-носителей для кверцетина

Концентрация полимера, %	S, мкмоль/л						
	ПВПВА	Soluplus®	Kollidon® 17 PF	Kollidon® 25	Kollidon® 90	Poloxamer® 188	ПВС
0	6,96	6,96	6,96	6,96	6,96	6,96	6,96
1	305,89	290,96	218,46	183,21	50,01	41,36	56,22
2,5	519,96	500,08	380,40	298,10	85,01	70,34	92,46
5	883,52	783,53	659,95	510,00	137,15	108,64	139,29
10	1692,12	1551,06	1146,26	901,25	245,83	189,49	251,20
R ²	0,9943	0,9913	0,9932	0,9902	0,9912	0,9947	0,9917
Slope	0,0490	0,0444	0,332	0,0259	0,0069	0,0053	0,007
K _s	7400,27	6673,30	4932,12	3818,81	997,90	765,27	1012,47

* R² – коэффициент корреляции; Slope – угол наклона графика зависимости растворимости кверцетина от концентрации полимера в водном растворе; K_s – константа фазовой стабильности.

3.2.3. Выбор полимеров для АФС диосмина и ОМФФ

Анализ литературных данных, посвященных разработке ТДС диосмина, позволил обнаружить существенный пробел в исследованиях по рассматриваемому объекту. Так, например, известна твёрдая дисперсия диосмина на основе Soluplus®, полученная методом удаления растворителя [47]. Для ОМФФ в целом разработок ТДС не проводилось.

С учетом специфики предложенных носителей для изучения фазовой растворимости диосмина предложены следующие полимеры: ПВПВА, Soluplus®, ПВП марок Kollidon® 17 PF, Kollidon® 25 и Kollidon® 90, а также ПЭГ-6000 в качестве агента, который согласно данным [48] способствует улучшению растворимости АФС.

В референсных образцах, не содержащих полимер, растворимость диосмина оказалась крайне низкой (0,0088 мкмоль/л). Использование полимеров-носителей позволило увеличить показатель растворимости практически во всех случаях, за исключением ПЭГ-6000 (рис.26). Рассматриваемый полимер продемонстрировал непригодность ($K_s = 228,2$) и крайне низкую эффективность в отношении повышения растворимости диосмина (примерно в 4 раза по сравнению с полимерами группы ПВП, которые улучшали растворимость АФС на два порядка). Сопоставимую эффективность в отношении улучшения растворимости диосмина продемонстрировали такие носители, как ПВПВА ($R^2 = 0,9994$), Kollidon® 17 ($R^2 = 0,9977$) и Kollidon® 25 ($R^2 = 0,9967$), о чем свидетельствуют их относительно высокие значения K_s (табл.22).

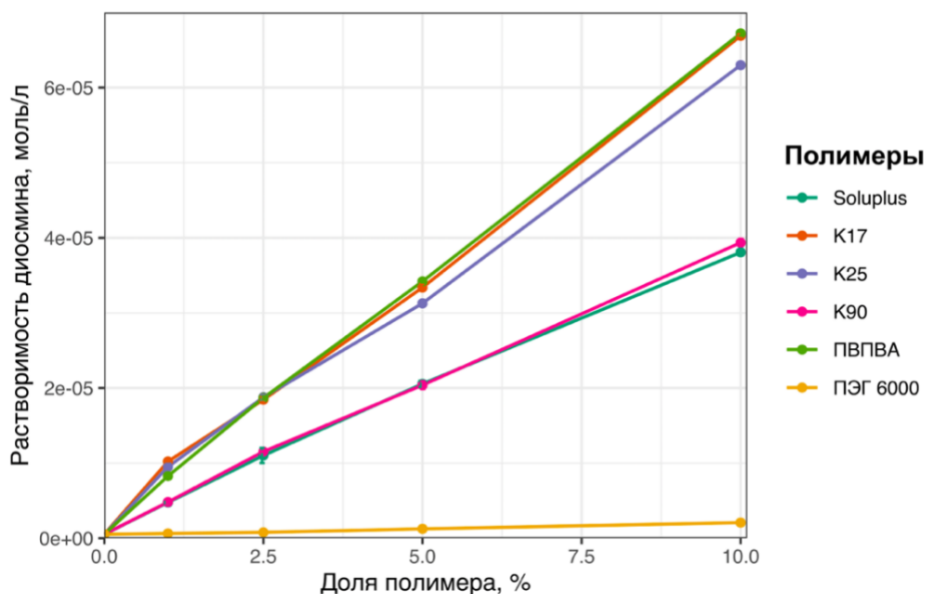


Рисунок 26 – Диаграммы фазовой растворимости диосмина в водных растворах полимеров-носителей

Таблица 22 – Скрининг полимеров-носителей для диосмина

Концентрация полимера, %	S, мкмоль/л					
	ПВПВА	Soluplus®	Kollidone® 17 PF	Kollidone® 25	Kollidone® 90	ПЭГ-6000
0	0,0008	0,0008	0,0008	0,0008	0,0008	0,0008
1	0,0136	0,0078	0,0168	0,0157	0,0079	0,0010
2,5	0,0308	0,0181	0,0302	0,0307	0,0190	0,0013
5	0,0563	0,0338	0,0549	0,0514	0,0335	0,0021
10	0,1104	0,0626	0,1135	0,1005	0,0646	0,0034
R ²	0,9994	0,9984	0,9977	0,9967	0,9989	0,9947
Slope	$7 \cdot 10^{-6}$	$4 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-6}$	$4 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-7}$
K _s	7987,14	4564,07	6846,12	6846,11	4564,06	228,20

* R² – коэффициент корреляции; Slope – угол наклона графика зависимости растворимости кверцетина от концентрации полимера в водном растворе; K_s – константа фазовой стабильности.

При этом, ПВПВА способствовал увеличению показателя растворимости практически в 138 раз, в то время как для образца с Kollidon® 17 отмечалось увеличение в 129 раз, для Kollidon® 25 – в 78 раз, по сравнению с чистым веществом в водном растворе. Таким образом, в качестве наиболее пригодного носителя также выбран ПВПВА. Однако ввиду отсутствия статистически значимых различий между ПВПВА и ПВП K17 (p -value >0,5) принято решение о разработке процесса ЭГР для ТДС диосмина на основе выбранных полимерных матриц с последующей сравнительной оценкой свойств полученных продуктов.

В связи с тем, что субстанция ОМФФ содержит диосмин в качестве мажорного компонента, проведение серии экспериментов по оценке фазовой растворимости нецелесообразно. Таким образом, во внимание приняты результаты скрининговых испытаний для АФС диосмина.

3.3. Изучение термических свойств полимеров-носителей

С учётом термических свойств исследуемых полимеров-носителей можно выделить ряд наиболее перспективных кандидатов: ПВПВА, Soluplus® и Kollidon 17PF, которые имеют относительно невысокие температуры стеклования и, следовательно, не слишком завышенные диапазоны экструзионной обработки (табл.23).

Таблица 23 – Термические характеристики исследуемых полимеров-носителей

Полимер-носитель	T_g , °C	$T_{ЭГР}$, °C	Ссылки
ПВПВА 64	105-108	120-140	[13]
Soluplus®	70	120	[65, 86]
ПВС	-*	190	[84]
ПВП K17	136-138	165-170	[55]
ПВП K25	165	190	[55, 136]
ПВП K90	175-177	220	[106]
ПЭГ-6000	-*	63	[124]
Poloxamer 188 (Pluronic®)	-*	45-50	[118, 122]

T_g – температура стеклования, °C; $T_{ЭГР}$, °C – минимальная температура экструзии.

* - вещества являются кристаллическими, поэтому не имеют температуры стеклования.

Наиболее пригодной для ЭГР является полимерная матрица в виде Soluplus®. Однако в силу геополитической обстановки и экономической доступности, в совокупности с данными скрининговых исследований взаимной растворимости для кверцетина и диосмина, данный полимер исключен из перечня кандидатов для разработки ТДС.

В нашем случае с учетом выбора кандидатов в виде ПВПВА и ПВП К17 проведено уточнение их термических характеристик методом синхронного термического анализа. Для ПВПВА характерна относительно невысокая температура стеклования $-108,07\text{ }^{\circ}\text{C}$ (рис.27). С точки зрения термических свойств выбор полимера-носителя обусловлен его относительно небольшой температурой стеклования и возможной реализацией ЭГР в диапазоне температур до $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ [13, 14, 16, 56]. Учитывая специфику химической структуры молекулы, необходимо обратить внимание на винилацетатный компонент, который снижает гидрофильность и температуру стеклования по сравнению с гомополимерами повидона аналогичной молекулярной массы [56].

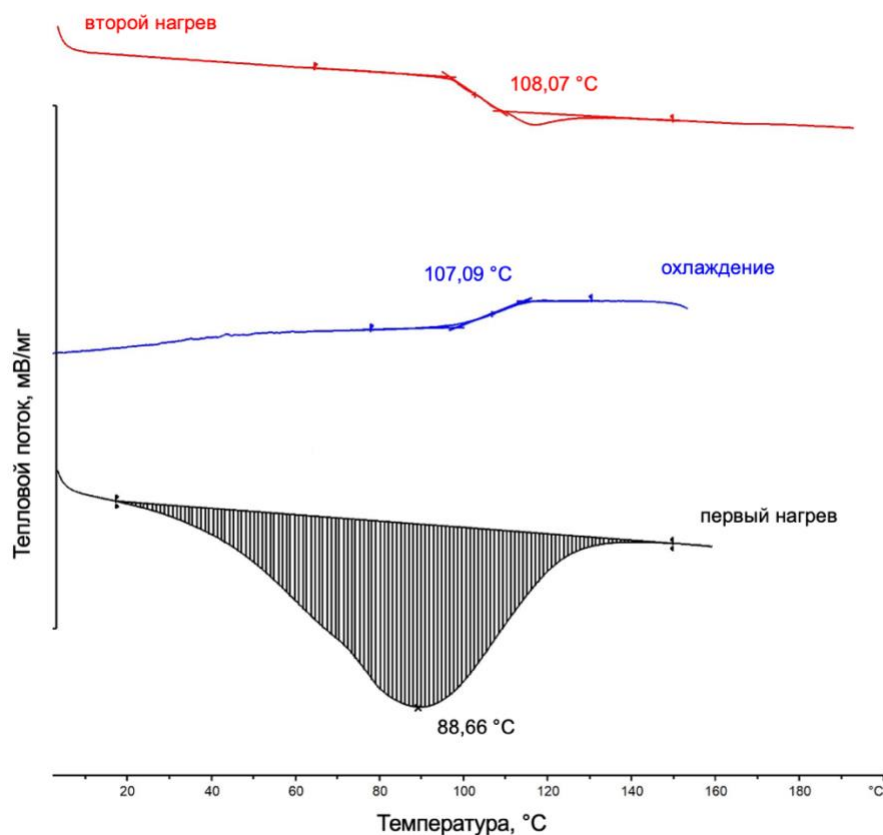


Рисунок 27 – Результаты синхронного термического анализа ПВПВА

Для ПВП К17 при втором нагреве наблюдались два эффекта стеклования при температурах $91,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $136,35\text{ }^{\circ}\text{C}$ (рис. 28). В исследованиях ТДС на основе ПВП К17 отмечается в основном только одна температурная точка при $136\text{--}137\text{ }^{\circ}\text{C}$, которая вносит определяющий вклад в процесс стеклования полимера-носителя [55, 103]. В соответствии с этим, минимальная температура экструзии полимера составит порядка $165\text{--}170\text{ }^{\circ}\text{C}$, что также удовлетворяет требованиям допустимого температурного нагрева АФС диосмина.

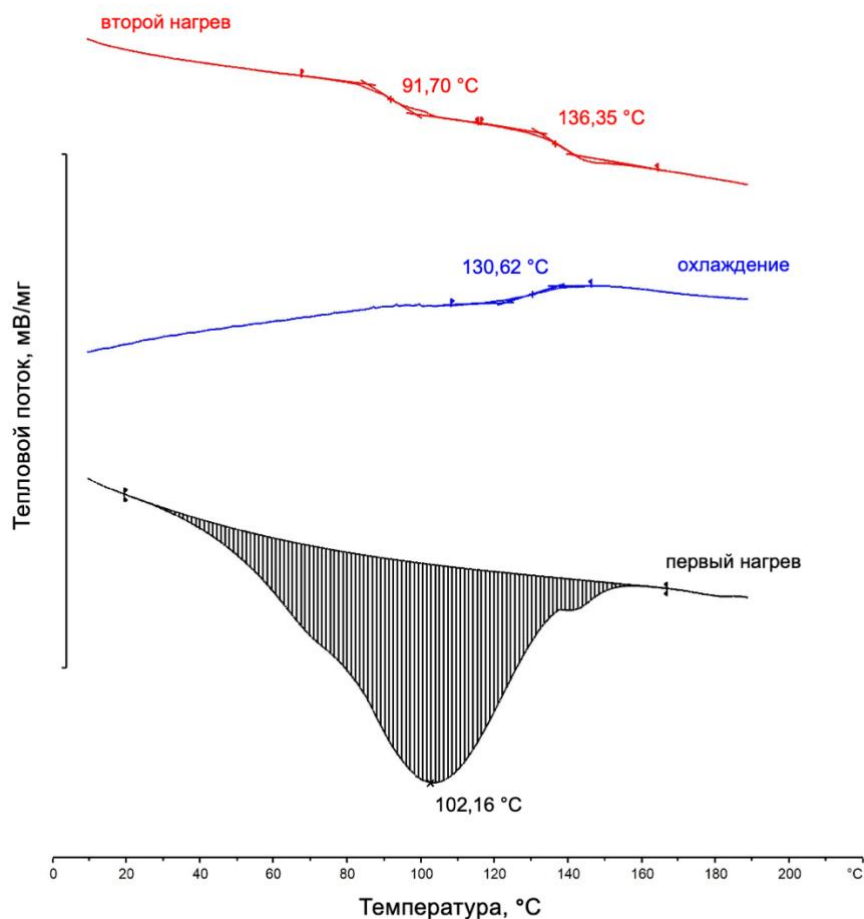


Рисунок 28 – Результат синхронного термического анализа полимера Kollidon® K17

Тем не менее, наличие эффекта стеклования в пределах 91,7 °C может являться фактором при разработке ТДС диосмина на основе Kollidon® K17, поскольку потенциально может оказывать влияние на смешение компонентов в составе системы и снижение стабильности при хранении.

3.4. Алгоритм подбора полимера-носителя для разработки состава и технологии ТДС субстанций растительного происхождения

При выборе полимерной основы для ТДС особое значение приобретают не только термические характеристики, которые обуславливают возможность экструзионной обработки, но и свойства растворимости. В общем случае, первым этапом подбора полимера-носителя является анализ критических свойств АФС и обоснование необходимости разработки аморфной твёрдой дисперсии методом ЭГР для улучшения физико-химических и биофармацевтических характеристик вещества. На основании профиля АФИ и обзора существующих исследований выбирается первичный набор полимеров-кандидатов (как правило, порядка 7-10 носителей). Затем оценивается фазовая растворимость субстанции в водных растворах полимеров по мере увеличения их

концентрации (рассматривается несколько вариантов водных растворов полимеров, чтобы проследить сохранение линейности получаемой после диаграммы фазовой растворимости). Результаты подобного скринингового теста становятся основой для выбора тех носителей, которые по сравнению с другими кандидатами позволили значительно увеличить растворимость исследуемого вещества. В данном случае происходит так называемый «отсев» непригодных с точки зрения свойств растворимости кандидатов.

После этого формируется вторичный набор полимеров-носителей. В данном случае остается порядка 3-5 кандидатов, для которых проводится синхронный термический анализ (ТГА/ДСК) с целью определения температур стеклования. Невысокие значения температуры стеклования являются наиболее пригодными для ЭГР, поскольку позволяют проводить процесс в допустимых термических диапазонах (ниже 220 °C). Полученные данные о термических свойствах полимеров-носителей оцениваются в совокупности с изученными ранее термическими свойствами АФС (температурой плавления и термической деградации). В связи с тем, что для флавоноидов характерны достаточно высокие температуры плавления, в основном выше 200 °C, наиболее пригодными полимерными матрицами для них будут кандидаты с температурой стеклования в пределах 70-150 °C. В случае, когда по результатам первичного скрининга наибольшей константой фазовой стабильности обладают полимеры с относительно высокими температурами стеклования, появляется необходимость введения вспомогательных компонентов (пластификаторов) для снижения температуры экструзионной обработки смеси и вязкости расплава. Если добавление ВВ не позволяет снизить температурный диапазон ЭГР, появляются риски термической деградации АФС наряду с потерей фармакологической активности. В таком случае технология ЭГР оказывается неприменимой для создания ТДС.

Немаловажным фактором при выборе полимера-носителя становится анализ его экономической доступности. Если кандидат является пригодным, но крайне дорогим или недоступным на рынке, необходимо найти аналог или провести замену на альтернативный носитель со схожими свойствами.

В конечном итоге, после комплексного анализа пригодности полимерных матриц осуществляется выбор наиболее оптимального по изученным параметрам кандидата. Общий алгоритм подбора полимерной матрицы для АФС растительного происхождения на примере флавоноидов представлен в приложении 1.

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 3

1. Составлен профиль и проведен анализ свойств кверцетина, диосмина и ОМФФ посредством оценки технологических и физико-химических характеристик субстанций в соответствии с рекомендациями ICH Q8 (R2). Осуществлена систематизация данных о свойствах растворимости и проницаемости исследуемых флавоноидов. Составлен перечень критических атрибутов АФС с целью обоснования состава разрабатываемых твёрдых дисперсий методом ЭГР.
2. Систематизирована информация о полимерах-носителях, которые используются для разработки ТДС флавоноидов. На примере модельного объекта кверцетина проведена серия испытаний по подбору условий оценки фазовой растворимости с использованием многофакторного дисперсионного анализа. С учетом выбранных условий, произведен скрининг полимеров для АФС кверцетина и диосмина. В результате выбраны наиболее пригодные для разработки ТДС полимеры-носители – ПВПВА (для кверцетина), ПВПВА и Kollidon® K17 PF (для диосмина). Выбор полимера для разработки ТДС ОМФФ будет определяться результатами сравнительной характеристики полученного экструдата диосмина. Дополнительно уточнены температуры стеклования выбранных полимеров-носителей.
3. Предложен алгоритм подбора оптимального полимера-носителя для разработки ТДС субстанций растительного происхождения. Внедрение данного алгоритма позволит выбирать полимеры на основе не только термических характеристик, но и свойств взаимной растворимости для конкретной АФС.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТВЁРДЫХ ДИСПЕРСИЙ КВЕРЦЕТИНА

4.1. Разработка технологии ЭГР для получения твёрдых дисперсий кварцетина

Следующим этапом работы стал подбор параметров процесса экструзии ТДС кварцетина с ПВПВА и последующая многоцелевая (многокритериальная) оптимизация. 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.

Для этого составлена матрица планирования эксперимента, в которой представлены следующие переменные величины: (А) содержание активного вещества в ТДС, (В) температура и (С) скорость вращения шнеков экструдера (табл. 24). На основании результатов анализа термических свойств полимерной матрицы (гл.3, п.3.3) и кварцетина, в качестве рабочего диапазона температур экструзии выбран интервал в пределах от 150°C до 180°C.

Для определения диапазона скоростей вращения шнеков исходили из соображений обеспечения однородного нагрева и плавления механических смесей в материальном цилиндре экструдера. Известно, что при высоких скоростях вращения (более 40 об/мин) время пребывания смеси компонентов в зоне смешения и плавления существенно сокращается. Соответственно, нарушается однородность подачи тепла, что приводит к возможному изменению показателей качества ТДС и свойств АФС.

Таблица 24 – Матрица переменных параметров процесса

Уровни	Факторы		
	Содержание кварцетина, % масс. (А)	Температура, °С (В)	Скорость вращения шнеков, об/мин (С)
1	1	155	20
2	5	160	25
3	10	165	30
4	20	170	35

В качестве функций отклика использованы такие параметры как: внешний вид экструдата (филаментов), крутящий момент, сыпучесть измельченных образцов. Для оценки значимости переменных факторов составлена матрица планирования с целью последующего экспериментального скрининга (табл. 25).

Таблица 25 – Матрица планирования эксперимента

№ п/п	A1	A2	A3	A4	B1	B2	B3	B4	C1	C2	C3	C4
1	1	-	-	-	155	-	-	-	20	-	-	-
2	-	5	-	-	155	-	-	-	-	25	-	-
3	-	-	10	-	155	-	-	-	-	-	30	-
4	-	-	-	20	155	-	-	-	-	-	-	35
5	1	-	-	-	-	160	-	-	20	-	-	-
6	-	5	-	-	-	160	-	-	20	-	-	-
7	-	-	10	-	-	160	-	-	-	25	-	-
8	-	-	-	20	-	160	-	-	-	25	-	-
9	1	-	-	-	-	-	165	-	-	-	30	-
10	-	5	-	-	-	-	165	-	-	-	30	-
11	-	-	10	-	-	-	165	-	-	-	30	-
12	-	-	-	20	-	-	165	-	-	-	-	35
13	1	-	-	-	-	-	-	170	-	-	30	-
14	-	5	-	-	-	-	-	170	-	-	-	35
15	-	-	10	-	-	-	-	170	-	-	-	35
16	-	-	-	20	-	-	-	170	-	-	-	35

Предварительно подготовленные механические смеси кварцетина и ПВПА в различных соотношениях помещали в зону загрузки двухшнекового лабораторного экструдера и проводили процесс экструзии при выбранных параметрах.

В качестве критерия первичного отбора полученных филаментов учитывалась их способность к затвердеванию (стеклованию) и сохранению определенной геометрии (толщины и формы). Для упрощения статистической обработки данных внешний вид получаемых экструдатов оценивался по разработанной балльной системе (табл.26).

Таблица 26 – 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

Согласно полученным результатам, составы №1, 2, 3, 4 не удовлетворяли требованию внешнего вида по причине недостаточного сплавления компонентов внутри

материального цилиндра экструдера (табл. 27). Рассматриваемые композиции не оценивались по показателю «сыпучесть», поэтому были исключены из дальнейшего экспериментального скрининга. Составы № 9, 10, 12-15 характеризовались повышенной ломкостью, несмотря на полное затвердевание филаментов. Наилучшие результаты отмечены для составов №5, 6, 11 и 16, которые выбраны в качестве модельных для проведения дальнейших исследований.

Таблица 27 – Результаты экспериментального скрининга процесса ЭГР для получения ТДС кверцетина

№ п/п	С, %	Т, °С	RS, об/мин	Внешний вид (в баллах)	$M_{кр}$, Н·м	F, г/с*
1	1	155	20	3	0,31	NA
2	5	155	25	3	0,3	NA
3	10	155	30	5	0,35	NA
4	20	155	35	6	0,36	NA
5	1	160	20	10	0,25	44,1 ± 4,4
6	5	160	20	10	0,40	38,0 ± 4,0
7	10	160	25	9	0,55	26,6 ± 1,9
8	20	160	25	7	0,62	25,0 ± 1,4
9	1	165	30	6	0,56	0,00
10	5	165	30	6	0,79	0,00
11	10	165	30	10	0,85	37,5 ± 3,2
12	20	165	35	6	0,88	19,5 ± 0,9
13	1	170	30	6	0,48	0,00
14	5	170	35	6	0,53	0,00
15	10	170	35	6	0,89	19,2 ± 1,3
16	20	170	35	9	0,8	32,3 ± 2,3

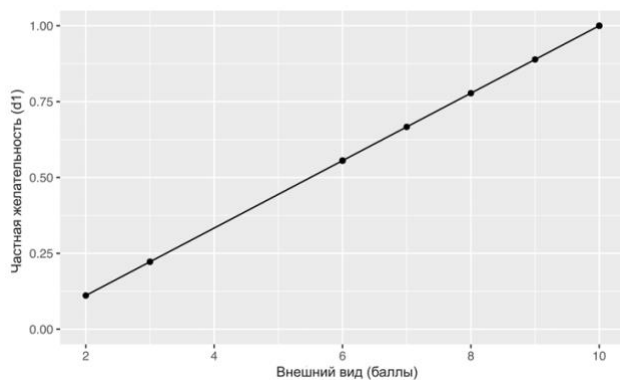
* - статистическая достоверность $p = 0,05$

С – содержание АФС, %; Т – температура экструзионной обработки, °С; RS – скорость вращения шнеков, об/мин; $M_{кр}$ – крутящий момент, Н·м; F – сыпучесть, г/с.

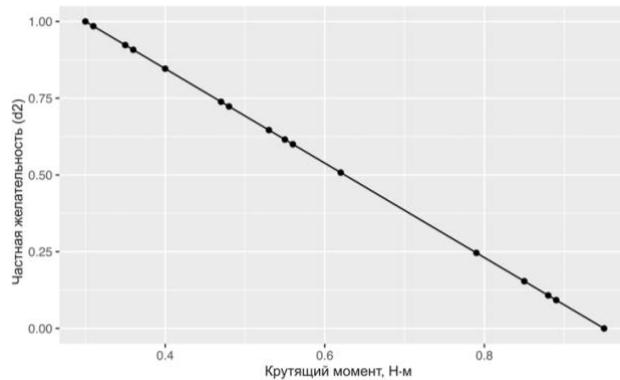
Важным элементом анализа вклада переменных факторов в процесс получения ТДС кверцетина надлежащего качества является многоцелевая оптимизация, которая оценивается через функцию желательности Харрингтона [87]. При таком подходе ТДС характеризуются посредством значений откликов функции, которые имеют различную значимость, а также разные шкалы и единицы измерения. Для приведения переменных к единому формату используется так называемая «шкала желательности» в диапазоне от 0 до 1, где значение «0» – неприемлемый параметр, значение «1» – наиболее желательный параметр [69, 112].

Переменная «*внешний вид*» позволяет дать первичную оценку полученной ТДС после ЭГР. Чем выше количество баллов, тем более предпочтительными свойствами обладает полученный продукт (гладкая поверхность, способность к быстрому стеклованию на выходе из фильеры, прочность). Поэтому в качестве желательности использована функция максимизации критерия («*high is good*») [112]. Аналогичным образом исследуется изменение переменной «сыпучесть», которая отвечает за способность определенной массы измельченного экструдата проходить через отверстие заданного диаметра за единицу времени [11]. В том случае, если удалось получить ТДС надлежащего качества, критерий сыпучести будет стремиться к наиболее высокому значению. Для переменной «*крутящий момент*» наиболее предпочтительным вариантом является уменьшение значений и использование функции минимизации («*low is good*») [112]. Это связано с тем, что при малой величине крутящего момента механическая смесь активного вещества и полимера-носителя в течении некоторого промежутка времени пребывает в материальном цилиндре экструдера, эффективнее перемешивается (более выраженное диспергирование кверцетина в ПВПВА) и сплавляется без относительного увеличения вязкости расплава. При критических значениях крутящего момента (свыше 1,00 Н·м) протекание ЭГР затруднено в виду залипания компонентов смеси в материальном цилиндре экструдера [41]. В результате увеличиваются силы сдвига и давления, время пребывания кверцетина и полимера в зоне нагрева и формования, что может способствовать изменению свойств экструдата, в частности – снижению фармакологической активности ДВ в виду возможной термической деградации.

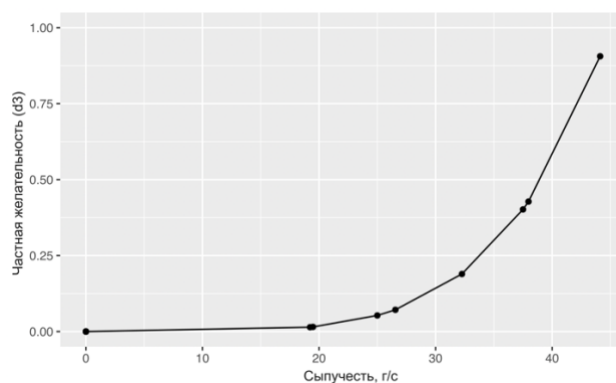
Полученные в ходе экспериментального скрининга значения функций отклика переведены в показатели частных желательностей с использованием пакета *desirability2* (рис. 29, а-в) [108].



а



б



В

Рисунок 29 – Перевод функций отклика в частные желательности: а – внешний вид; б – крутящий момент; в – сыпучесть.

Полученные значения объединены в единую совокупность и рассчитан общий показатель желательности через средневзвешенное значение отдельных показателей желательности (D) [69], учитывающий различные уровни важности каждого критерия (см. формулу 7).

$$D = \left(\prod_{i=1}^n d_i^{\omega_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n \omega_i} \quad (7)$$

где D – средневзвешенная желательность; n – число желательностей; d – значение индивидуальных желательных качеств; ω_i – ранг индивидуальной желательности.

При этом ранг для каждой переменной выбран таким образом, чтобы отразить её вклад (значимость). В данном случае наибольший ранг имели:

- переменная «*крутящий момент*», отражающая эффективность сплавления компонентов в материальном цилиндре экструдера;
- переменная «*сыпучесть*» как параметр, определяющий возможность использования полученного продукта в дальнейшей технологии готовых ЛС.

Наименьший ранг присвоен параметру «*внешний вид*» по причине субъективности его категориального аппарата и косвенному (вторичному) влиянию на оценку эффективности процесса ЭГР.

Для детализации данных дополнительно сгенерирована таблица для каждого состава с учетом сочетания комбинаций факторов и выбора наиболее высоких средневзвешенных значений общей желательности (табл.28).

Таблица 28 – Результаты расчета показателей частных желательностей и обобщенной желательности для исследуемых сочетаний факторов

C, %	T, °C	RS, об/мин	Внешний вид	d1	M _{кр} , Н·м	d2	F, г/с	d3	D
1	155	20	3	0,222	0,31	1,00	NA	0,00	0,00
5	155	25	3	0,222	0,3	0,985	NA	0,00	0,00
10	155	30	5	0,444	0,35	0,923	NA	0,00	0,00
20	155	35	6	0,556	0,36	0,908	NA	0,00	0,00
1	160	20	10	1,00	0,25	0,846	44,1±4,4	0,906	0,915
5	160	20	10	1,00	0,40	0,738	38,0±4,0	0,428	0,681
10	160	25	9	0,889	0,55	0,615	26,6±1,9	0,0715	0,318
20	160	25	7	0,667	0,62	0,508	25,0±1,4	0,0529	0,253
1	165	30	6	0,556	0,56	0,6	0,00	0,00	0,00
5	165	30	6	0,556	0,79	0,246	0,00	0,00	0,00
10	165	30	10	1,00	0,85	0,154	37,5±3,2	0,402	0,395
20	165	35	6	0,556	0,88	0,108	19,5±0,9	0,0152	0,0523
1	170	30	6	0,556	0,48	0,723	0,00	0,00	0,00
5	170	35	6	0,556	0,53	0,646	0,00	0,00	0,00
10	170	35	6	0,556	0,89	0,00	19,2±1,3	0,0143	0,00
20	170	35	9	0,889	0,8	0,153	32,3±2,3	0,189	0,295

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

Как видно из представленных данных, наибольшие показатели общей желательности характерны для составов с низкими содержаниями активного вещества (1% и 5%). Данные составы можно рекомендовать для дальнейшей разработки. По мере увеличения концентрации кверцетина в получаемой ТДС наблюдалось закономерное снижение средневзвешенного значения желательности переменных факторов. В особенности данное явление характерно для состава с 20%-м содержанием ДВ. Это может быть объяснено относительным преобладанием кристаллической фазы кверцетина в составе бинарной твёрдой дисперсии. Наиболее целесообразным решением для композиций с высокими содержаниями АФС является введение в состав ТДС пластификаторов, которые позволили бы снизить температуру обработки наряду с уменьшением вязкости расплава и интенсификацией процессов перемешивания, перемещения и сплавления компонентов в материальном цилиндре экструдера.

4.2. Оценка качества полученных твёрдых дисперсий кверцетина

4.2.1. Технологические свойства ТДС

Для оценки эффективности модельных составов ТДС кверцетина и возможности их дальнейшего использования в технологии готовых ЛС, проведено изучение

технологических свойств измельченных образцов (методика измельчения представлена в гл.2, п.3.9). Количественную интерпретацию функциональных характеристик осуществляли с использованием косвенных расчетных показателей (индекса Карра, числа Хауснера), которые позволяют учесть содержание влаги, геометрические характеристики и когезионную способность частиц исследуемых твёрдых дисперсий.

Технология ТДС, полученных методом ЭГР, позволяет улучшить функциональные свойства АФС кверцетина (табл.29). Как видно из полученных данных, все составы продемонстрировали значительное увеличение сжимаемости и прессуемости по сравнению с чистым веществом ($p\text{-value} < 0.05$), что может объясняться, с одной стороны, влиянием морфологии частиц ПВПА, с другой – вкладом процесса ЭГР, который в данном случае предполагает грануляцию порошка кверцетина.

Известно, что сыпучие порошки характеризуются меньшим взаимодействием между частицами, в связи с чем определяемые значения насыпной плотности до и после уплотнения будут относительно близки. В случае чистой субстанции наблюдалось существенное расхождение между величинами насыпной плотности (примерно $0,2 \text{ г/см}^3$), что косвенно указывает на агрегацию частиц. Для всех составов ТДС расхождения по насыпной плотности до и после уплотнения составили не более $0,01 \text{ г/см}^3$. Рассчитанные показатели в виде числа Хауснера и коэффициента прессуемости (индекса Карра) позволили количественно интерпретировать улучшение сыпучести и степени сжимаемости измельченных твёрдых дисперсий кверцетина.

Таблица 29 – Технологические свойства субстанции кверцетина и твёрдых дисперсий на её основе

Состав/ вещество	Насыпная плотность, г/см^3		Число Хауснера	Индекс Карра	Характеристика сыпучести
	до уплотнения	после уплотнения			
1 %	0,71	0,80	1,14	11,90	Хорошая
5 %	0,73	0,84	1,15	13,18	Хорошая
10%	0,72	0,82	1,15	13,06	Хорошая
20 %	0,72	0,83	1,15	12,75	Хорошая

При этом, 1 %-ый состав ТДС достоверно отличался по показателю сыпучести порошка относительно композиций с 10 %-м и 20 %-м содержанием ЛВ. Однако в ходе попарного сравнения составов с низкими концентрациями кверцетина (1 % и 5 %, соответственно) не обнаружено статистически значимых отличий характеристик сыпучести и сжимаемости ($p\text{-value} > 0.05$). Данное явление объясняется вкладом полимера-носителя, частицы которого при сплавлении с кверцетином снижают степень

кристалличности [56]. С точки зрения функциональных характеристик порошкообразных твёрдых дисперсий наиболее предпочтительными составами являются композиции с 1%-м и 5%-м содержанием ДВ. Улучшение технологических свойств ТДС в перспективе может способствовать обеспечению однородности дозирования при разработке технологии твёрдых ЛФ.

4.2.2. Микроскопия образцов

Для первичной характеристики образцов твёрдых дисперсий проведена визуальная оценка методом фазово-контрастной микроскопии. По мере увеличения содержания кварцетина в ТДС обнаружено преобладание кристаллической фазы и визуально детектируемых нерастворенных в полимере механических примесей (рис.30). Данный факт является косвенным подтверждением частичной или даже полной аморфизации субстанции в образцах с низкими концентрациями ДВ [16].

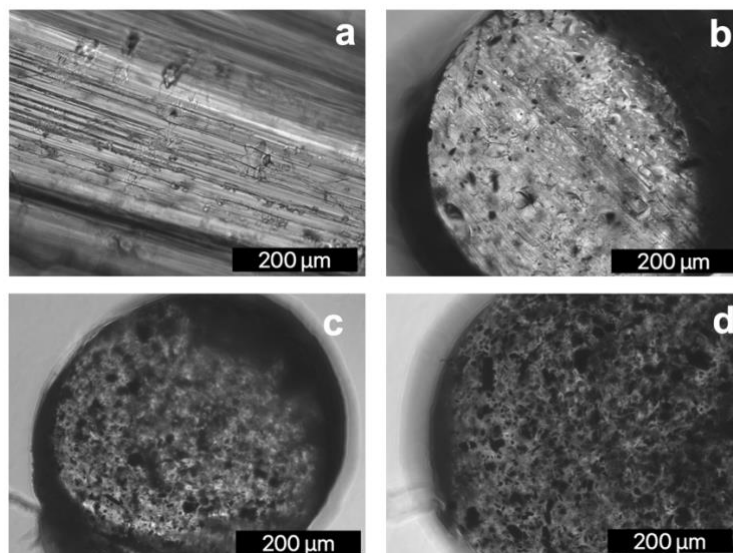


Рисунок 30 – Микроскопия твёрдых дисперсий кварцетина: а – в концентрации 1 %; б – 5 %; в – 10 %; г – 20 %.

В связи с этим, наиболее перспективными для дальнейшей разработки технологии твёрдых ЛФ представляются составы с 1 %-м и 5 %-м содержанием кварцетина.

4.2.3. Оценка термических характеристик ТДС кварцетина

Общей тенденцией для всех составов ТДС являлись близкие величины расчётной и экспериментальной температур стеклования (табл. 30). Для составов с 5%-м, 10%-м и 20%-м содержанием АФС отмечены положительные отклонения (экспериментальные значения температур стеклования превышали расчётные). При этом, величина отклонений

возрастала по мере увеличения концентрации ДВ в ТДС. На основании чего, выдвинуто предположение, что в рассматриваемых образцах твёрдых дисперсий кверцетин присутствовал преимущественно в кристаллической форме [16].

Таблица 30 – Результаты расчётов термических характеристик экструдата кверцетина, чистого вещества и полимера-носителя [16]

Компонент / состав	Ср, Дж/(кг·К)	Tg(calc), °C	Tg(exp), °C	Изменения
Кверцетин	-159,09	-	327,05	-
ПВПВА	0,399	-	105,65	-
1 % ТДС	0,393	109,75	109,11	отсутствуют
5 % ТДС	0,406	105,03	112,66	положительные
10 % ТДС	0,423	107,85	115,25	положительные
20 % ТДС	0,446	114,22	121,84	положительные

С другой стороны, для состава с 1%-м содержанием вещества отмечено отсутствие статистически значимых отличий между расчётным и экспериментальным значениями температур стеклования ($p\text{-value} < 0,05$). На основании этого можно сделать предварительный вывод об образовании однородной аморфной системы. Повышение содержания кверцетина в составах ТДС отражалось на увеличении температуры стеклования системы и показателя удельной теплоемкости (ΔC_p), т.е. наблюдался характерный эффект антипластификации [16]. Такой феномен может быть обусловлен более выраженным взаимодействием между кверцетином и ПВПВА в составе ТДС, что предположительно оказывает влияние на свойства растворимости и растворения образцов (рис.31).

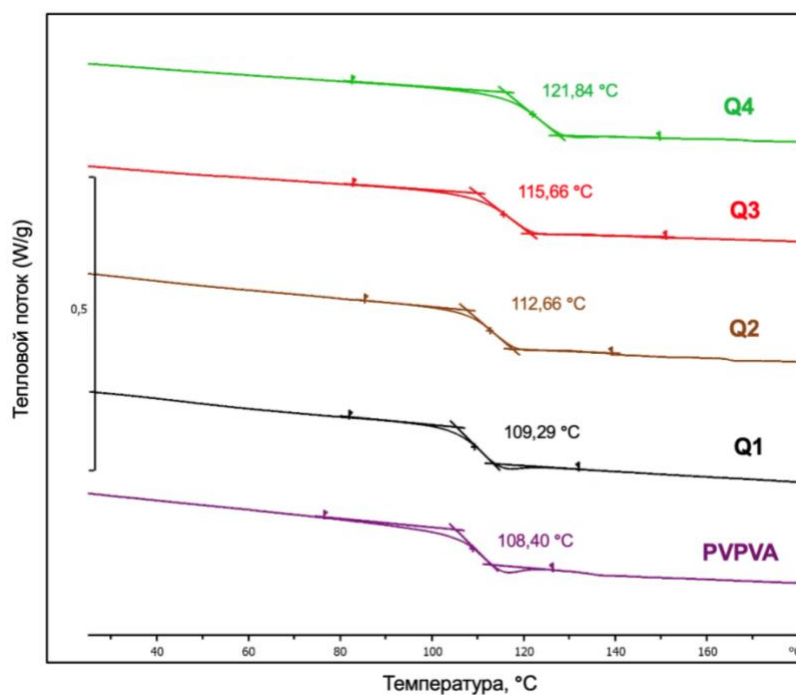


Рисунок 31– Результаты ДСК для составов ТДС кверцетина (Q1 – 1%, Q2 – 5%, Q3 – 10%, Q4 – 20%) и полимера-носителя

4.2.4. Оценка структурных характеристик ТДС кверцетина

Для уточнения характера взаимодействий между кверцетином и ПВПВА в полученных твёрдых дисперсиях проведено исследование структурных характеристик методом ИК-Фурье спектроскопии (рис.32). Кверцетин имеет характеристические интенсивные полосы поглощения $\delta(\text{C-OH})$ при 1162 см^{-1} , $\nu(\text{Ar-OH})$ пиринового ядра при 1235 см^{-1} , $\nu(\text{C=C})$ ароматического кольца при 1504 см^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ при 1660 см^{-1} , $\nu(\text{OH})$ при $3100\text{-}3500\text{ см}^{-1}$, что согласуется с данными других исследований [105]. Согласно полученным в рамках исследования результатам, на спектрах поглощения ТДС не наблюдалось новых пиков, свидетельствующих об изменении молекулярной структуры ДВ, на основании чего можно говорить о сохранении терапевтической эффективности. Также выявлено исчезновение полосы поглощения гидроксильных групп при взаимодействии с ПВПВА из-за возможного образования водородных связей, что в том числе является одним из возможных объяснений частичной аморфизации субстанции [16].

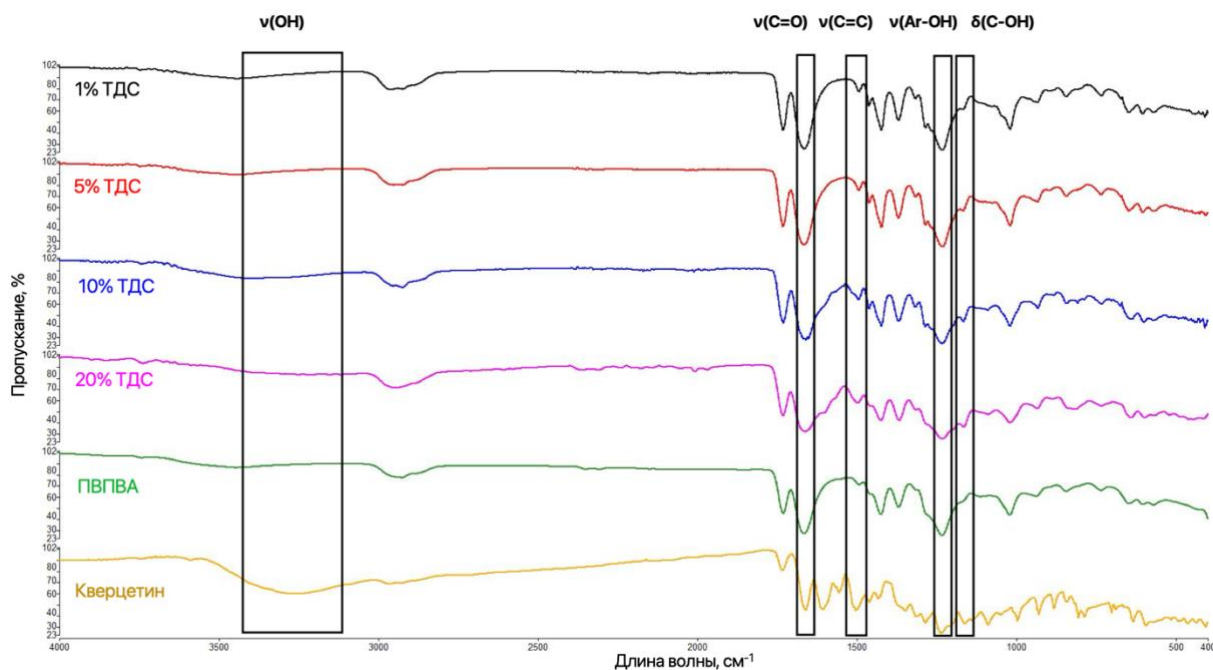


Рисунок 32– Спектры поглощения составов ТДС, субстанции кверцетина и ПВПА

Кроме того, для составов с низким содержанием кверцетина (1 % и 5 %) наблюдалось сглаживание ($\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{Ar}}$ при 1504 см^{-1}) и незначительная девиация некоторых полос поглощения в пределах $4\text{--}7 \text{ см}^{-1}$ (например, $\nu(\text{C}=\text{O})$ при 1667 см^{-1} и $\delta(\text{C-OH})$ при 1166 см^{-1}). Данный факт объясняется возможным возникновением водородных связей между полярными группами ДВ и полимера-носителя. С другой стороны, уширение полосы поглощения при 1666 см^{-1} могло происходить из-за существенного экранирующего эффекта ПВПА, который в данной точке имеет интенсивный характеристический пик карбонильной группы в мотиве винилпирролидона [16, 56].

Для составов ТДС с содержанием активного вещества до 5 % включительно наблюдалась выраженная корреляционная зависимость спектра относительно спектра поглощения полимера-носителя (корреляция – более 0,98). Наименьшее совпадение характерно для образцов 20 % ТДС, у которых коэффициент корреляции ниже 0,9.

Таблица 31 – Корреляция между составами ТДС с различным содержанием кверцетина и ПВПА (уровень значимости 98 %)

№ п/п	Содержание кверцетина в образце ТДС, %	Коэффициент корреляции
1	1,0	0,9955
2	5,0	0,9886
3	10,0	0,9662
4	20,0	0,8624

По этой причине, для составов с низким содержанием кверцетина наблюдалось практически полное совпадение спектра поглощения со спектром ПВПА: корреляция в случае 1 % ТДС составила 0,9955, для 5 %-ой композиции – 0,9886, соответственно.

4.2.5. Оценка растворимости ТДС кверцетина

Предварительно для количественного определения концентрации ДВ в растворах ТДС построен калибровочный график кверцетина на основании линейной регрессионной зависимости (рис. 33). Уравнение калибровочного графика имеет вид: $y = 50,134x - 0,0767$. Все коэффициенты значимы на уровне $p\text{-value} < 0.05$. Общий уровень значимости модели $p\text{-value} = 3,202 \cdot 10^{-6}$.

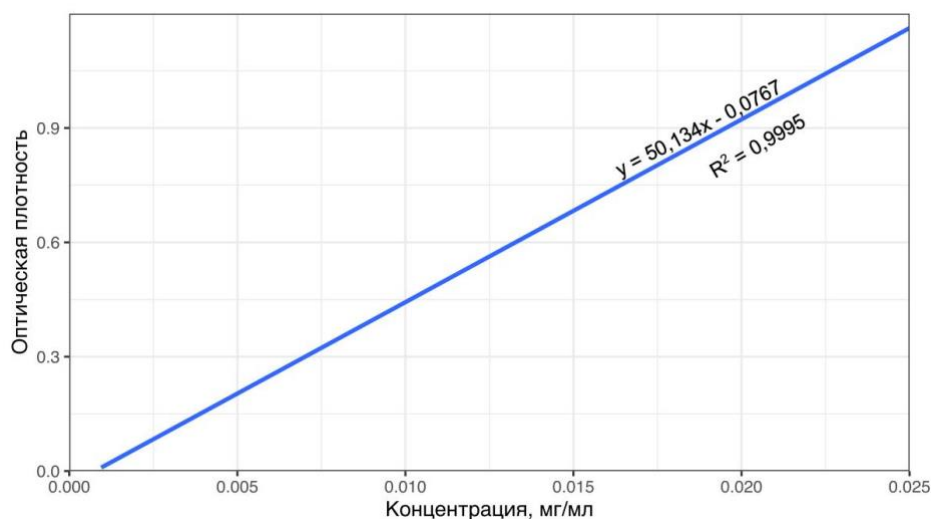


Рисунок 33– Калибровочный график кверцетина

Критериями приемлемости полученного графика являлись значение коэффициента корреляции (R^2) свыше 0,998 и величина относительного отклонения концентрации модельных (калибровочных) растворов от реальных значений (в нижней области линейности относительное отклонение не должно превышать 20%). В данном случае коэффициент корреляции $R^2 = 0,9995$, что соответствует требованиям [27]. Относительные отклонения концентраций модельных растворов не превышают 20 % (табл. 32), что согласно руководствам FDA и EMA позволяет говорить о линейности полученного калибровочного графика [167].

Таблица 32 – Расчет отклонений концентраций модельных растворов кверцетина

№ п/п	Концентрация расчетная, мг/мл	Концентрация фактическая (среднее значение), мг/мл	Относительное отклонение, %	Нормативный показатель
1	0,01	0,0108	6,18	не более 20 %

2	0,02	0,0205	2,95	
3	0,03	0,0310	3,45	
4	0,04	0,0410	1,20	

Дополнительным элементом анализа стал подбор подходящего фильтрующего материала для проведения количественного определения ДВ методом УФ-спектрофотометрии. В качестве модельных образцов использовали фильтры из нейлона (*Agilent Technologies Inc, США*), ПЭС (*Agilent Technologies Inc, США*) и поливинилиденфторида (ПВДФ, *Agilent Technologies Inc, США*). После фильтрации РСО кверцетина оценивали величину оптической плотности при аналитической длине волны 375 ± 2 нм, соответствующей максимуму поглощения вещества. Результаты представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Выбор подходящего фильтрующего материала

Фильтрующий материал	Концентрация РСО до фильтрации, мг/мл	Концентрация РСО после фильтрации, мг/мл	Вывод
Нейлон	0,025	0,0002	Материал не пригоден
ПЭС		0,0249	Материал пригоден, рекомендуется к использованию
ПВДФ		0,0247	Материал пригоден, рекомендуется к использованию

Установлено, что нейлоновый фильтрующий материал являлся непригодным для субстанции кверцетина по причине значительной сорбции ДВ на поверхности фильтра. В результате после фильтрации оптическая плотность стандартного раствора значительно снижалась. С другой стороны, использование фильтров из ПЭС и ПВДФ материалов приемлемо для кверцетина, поскольку концентрация РСО до и после фильтрации оказалась сопоставима и соответствовала заявленному количеству активного вещества. В рамках настоящего исследования для дальнейших экспериментов выбраны фильтры из ПЭС-материала из соображений экономической доступности.

Следующим этапом эксперимента стала оценка стабильности водных растворов ТДС кверцетина (табл.34). Необходимо обратить внимание, что экстракаты с 20%-м содержанием АФС полностью не растворились в водной среде, визуально большая часть образца ТДС представляла собой вязкую массу на дне колбы. При этом высвободившаяся в раствор часть кверцетина выпадала в осадок в виде игольчатых кристаллов через 2 часа после завершения процесса перемешивания.

Таблица 34 – 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	$0,1152 \pm 0,0013$

Составы с 5%-ой и 10%-ой концентрацией кверцетина в ходе растворения обнаружили склонность к образованию суспензий, которые сохраняли стабильность при перемешивании. В целом, стабильность растворов увеличивалась по мере снижения концентрации ДВ в ТДС: оптимальные результаты получены для состава с 1%-ым содержанием вещества (72 часа).

Для обоснования возможности использования составов с низкими концентрациями ДВ в технологии готовых ЛС проведена количественная оценка растворимости в воде (рис.34). В качестве референтного состава использована чистая субстанция. Кверцетин является практически нерастворимым в воде веществом: за 48 часов при непрерывном перемешивании растворимость составила $2,8 \cdot 10^{-3}$ мг/мл, что согласуется с данными других работ [100, 105, 150].

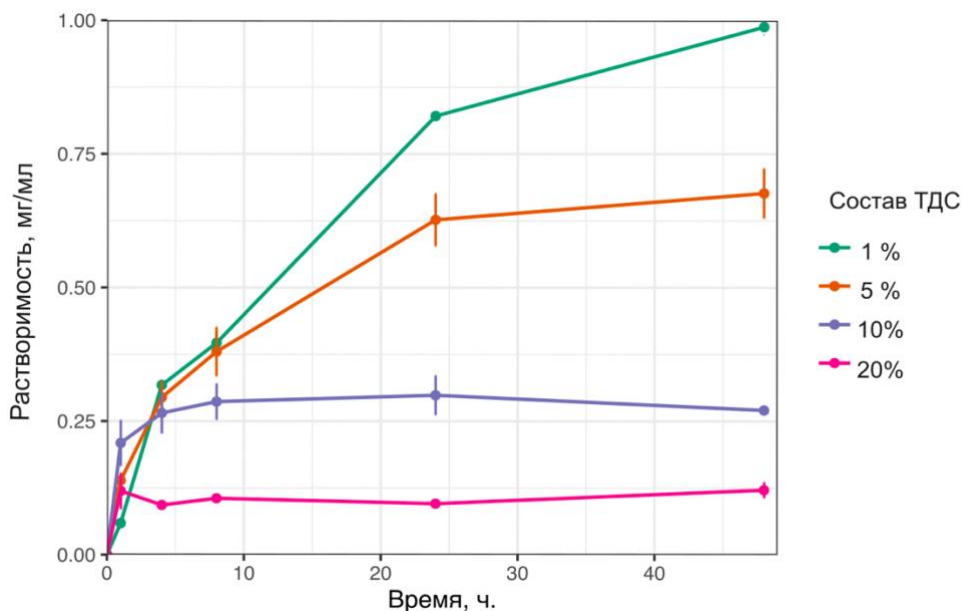


Рисунок 34– Кривые растворимости в воде составов ТДС с различными соотношениями кверцетина и полимера

Как видно из полученных данных, увеличение концентрации ДВ в ТДС вызывало ухудшение свойств растворимости. Состав с 20 %-м содержанием к концу эксперимента представлял собой вязкий жёлтый осадок (рис.35, d). 10 % ТДС кверцетина обнаруживала тенденцию к образованию мутной суспензии (рис.35, c). Для 5 %-ой композиции, несмотря на переход большей части АФС в растворенную форму (0,6427 мг/мл, RSD = 1,75 %), характерно выпадение осадка в виде игольчатых агломерирующихся частиц через 12 часов после завершения эксперимента (рис.35, b).

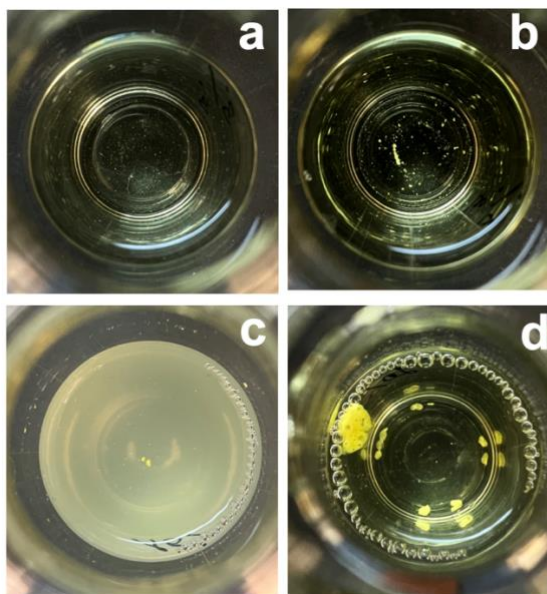


Рисунок 35 – Результаты растворимости ТДС кверцетина в различных концентрациях за 48 часов: а – 1 %; б – 5 %; в – 10 %; д – 20 %

Наилучшая растворимость (0,9878 мг/мл, RSD = 1,46 %) отмечена для состава 1%-ой ТДС (рис.35, а). При этом наблюдалось увеличение растворимости в 353 раза. Поэтому данное соотношение кверцетина и ПВПВА можно рассматривать как эффективное.

4.2.6. Оценка профиля высвобождения ТДС кверцетина

Дополнительно проведено изучение профилей высвобождения кверцетина из ТДС в виде филаментов в трёх средах растворения, моделирующих pH отделов ЖКТ (рис. 36, А-С) согласно рекомендациям FDA [167].

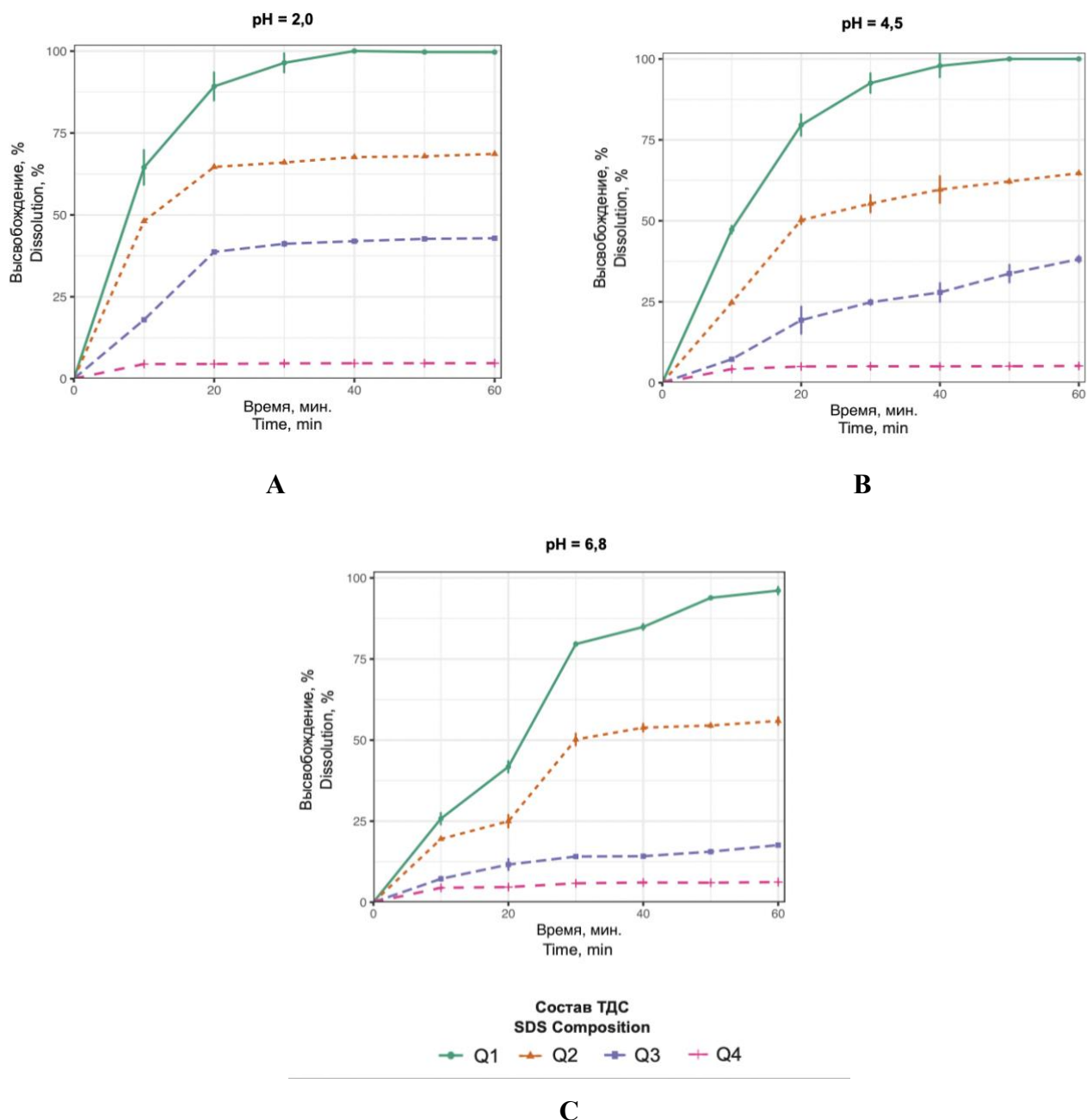


Рисунок 36 – Кинетика высвобождения ТДС кверцетина в средах, моделирующих рН ЖКТ (Q1 – 1 %; Q2 – 5 %; Q3 – 10 %; Q4 – 20 %)

Во всех случаях наибольшей скоростью растворения характеризовался 1%-й состав [16]. Так, например, в среде хлористоводородной кислоты и цитратном буфере 100 % растворение кверцетина наблюдалось в контрольной точке 40 минут, в среде фосфатного буфера – за 60 минут достигалось 90 %-е высвобождение. 5%-й состав показал удовлетворительные результаты кинетики высвобождения (за 60 минут в кислотной среде растворилось 65 % кверцетина, в цитратном буфере – 60 %, в фосфатном буфере – 55 %, соответственно). Для состава с 10%-м содержанием вещества 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% состав практически не растворялся во всех вариантах сред.

4.2.7. Оценка степени кристалличности ТДС кверцетина

Для подтверждения выдвинутых гипотез касательно аморфизации кверцетина в составе ТДС проведена оценка степени кристалличности образцов методом порошковой рентгеновской дифракции. Результаты исследования представлены на рисунке 37. Согласно полученным данным, кверцетин представлял собой кристаллическую фазу, в то время как ПВПВА являлся аморфным. Механическая смесь кверцетина и полимера-носителя также содержала кристаллическую фазу с характерными пиками интенсивности при 11°, 14°, 17°, 22°, 26°, 36° и 40°. При этом для 1% ТДС не обнаружены характерные пики кристалличности. Другими словами, образец представлял собой 100% аморфную фазу. В случае 5%-го состава ТДС наблюдались незначительные 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.

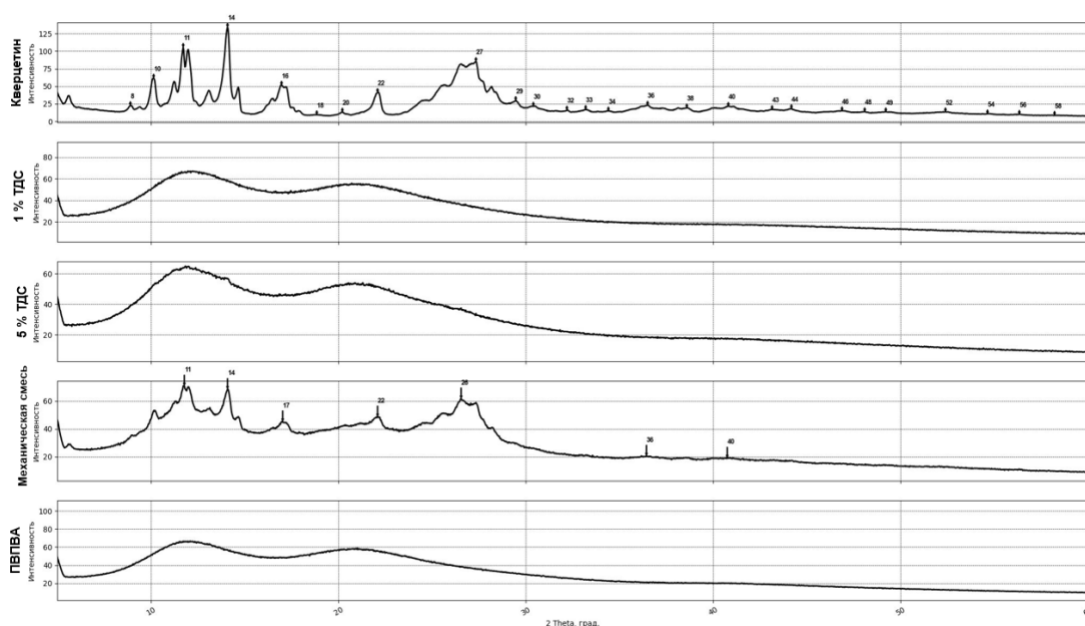


Рисунок 37 – Результаты оценки степени кристалличности образцов ТДС

кверцетина, чистой субстанции и полимера-носителя

Таким образом, методом ЭГР получена аморфная твёрдая дисперсия кверцетина с содержанием активного вещества 1%, с улучшенными свойствами растворимости и скоростью растворения в средах ЖКТ.

4.2.8. Оценка стабильности при хранении твёрдой дисперсии кверцетина

В ходе изучения ускоренной стабильности при хранении выбранной 1 %-ой ТДС количественное содержание АФС в ТДС относительно РСО достоверно не отличалось ($p\text{-value} > 0,05$). Хроматограмма образцов после завершения испытания содержала только пик кверцетина, что подтверждает отсутствие накопления примесей (рис. 38).

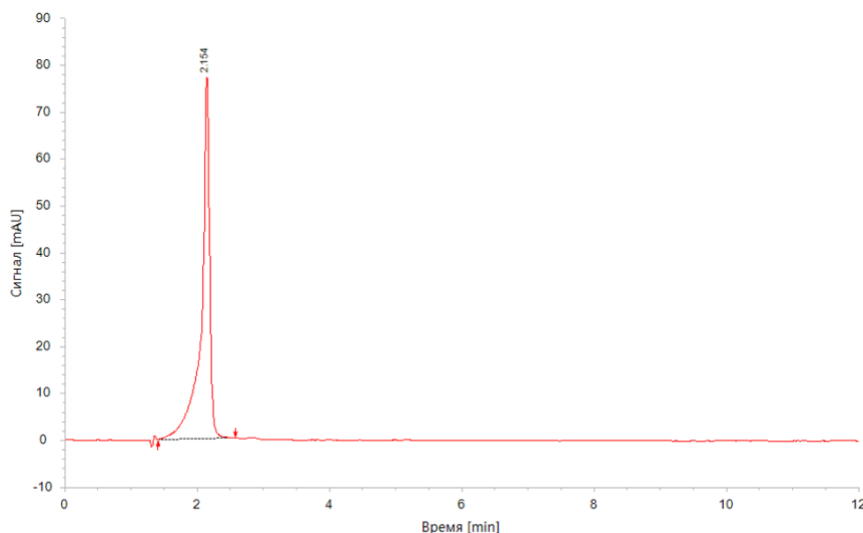


Рисунок 38 – Хроматограмма 1 % ТДС кверцетина после завершения испытаний стабильности при хранении

Таким образом, можно сделать вывод о стабильности разработанного состава, что подтверждает возможность его использования в качестве полупродукта в технологии ЛС.

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 4

1. Разработан состав твёрдых дисперсий кверцетина с 1 %-м, 5%-м, 10% и 20%-м содержанием АФС и подобраны параметры процесса ЭГР с учетом многокритериальной оптимизации с помощью функции желательности.
2. Доказано существенное улучшение технологических характеристик, свойств растворимости и растворения кверцетина, независимо от содержания АФС в твёрдых дисперсиях, по сравнению с чистой субстанцией.
3. На основании совокупного анализа физико-химических, технологических и биофармацевтических свойств определены наиболее эффективные соотношения АФС и полимера-носителя в составе твёрдых дисперсий – 1% и 5%, соответственно.
4. По результатам проведенных экспериментов доказано получение аморфной ТДС кверцетина с 1%-м содержанием активного вещества.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ ДИОСМИНА И ОМФФ

5.1. Подбор параметров процесса ЭГР для диосмина

5.1.1. Параметры получения ТДС диосмина на основе Kollidon 17 PF

Экспериментальный подбор параметров экструзии осуществляли для модельных систем с 1%-м, 5%-м и 10%-м содержанием АФС. Нарботку составов ТДС осуществляли в соответствии с процессуальной схемой, представленной в приложении 2. С целью уточнения максимально возможной температуры ЭГР для физической смеси диосмина и ПВП K17 с минимальной концентрацией ДВ проводили серию предварительных скрининговых экспериментов. В результате определена максимально допустимая температура нагрева 1 %-го состава, которая составила 190 °С (рис.39). По внешнему виду экструдаты отличались выраженной шероховатостью поверхности, изменением цвета, что косвенно свидетельствовало о комплексной деградации АФС и ПВП K17.

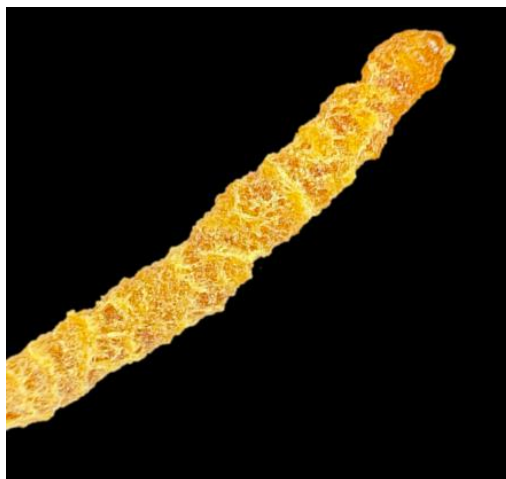


Рисунок 39 – Внешний вид экструдата диосмина, полученный при температурах экструзии сверх допустимого предела обработки

Дальнейший скрининговый анализ сводился к определению влияния переменных факторов и проведению многокритериальной оптимизации технологии. В качестве переменных факторов процесса ЭГР, наряду с концентрацией АФС в ТДС, рассматривали температурный профиль (от 150 до 180 °С, с шагом в 10 °С) и скорость вращения шнеков (от 20 до 35 об/мин). Функциями отклика в данном случае являлись такие параметры как внешний вид филаментов (оценивали в соответствии с табл.26), крутящий момент, а также выход экструдата по массе. Выбор критерия «*выход продукта*» связан с различиями в количестве получаемых ТДС в ходе предварительных экспериментов.

Анализ температурного профиля процесса позволил обнаружить невозможность получения филаментов диосмина и ПВП К17 при значениях температуры ниже 150 °С. Наблюдались крайне высокие значения крутящего момента (свыше 1,5 Н·м), обусловленные ограниченным сплавлением компонентов, а также возрастающим давлением расплава внутри материального цилиндра экструдера из-за сил трения и повышенной вязкости. Другими словами, время пребывания диосмина и ПВП К17 в зоне нагрева и формования увеличивалось, что в дальнейшем приводило к ухудшению свойств ТДС (увеличивалась хрупкость экструдатов, а также происходило изменение цвета до тёмно-оранжевого).

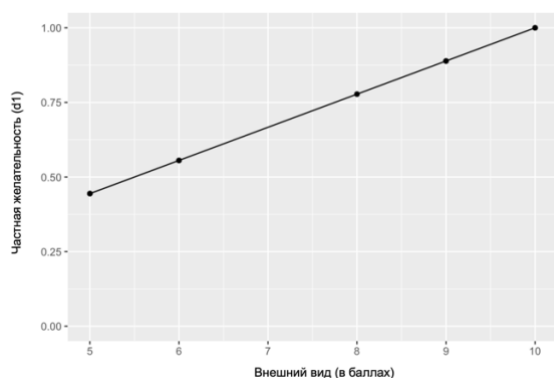
Помимо этого, скоростной диапазон продавливания расплава также оказывал влияние на эффективность протекания ЭГР. В частности, скорость вращения шнеков меньше 30 об/мин оказалась недостаточна вследствие повышенной вязкости расплава и высоких значений крутящего момента (от 0,6 Н·м и больше). Данное явление может быть обусловлено вкладом полимерной матрицы (вязкость расплава ПВП К17 при температурах ниже 160°С составляет примерно 1000-10000 Па·с, согласно технической документации производителя). Таким образом, совокупное влияние недостаточной температурной обработки и скорости вращения шнеков провоцировало снижение выхода получаемого экструдата по массе. Результаты экспериментального скрининга переменных факторов процесса и функций отклика представлен в таблице 35.

Таблица 35 – Результаты экспериментального скрининга параметров ЭГР для получения ТДС диосмина на основе К17

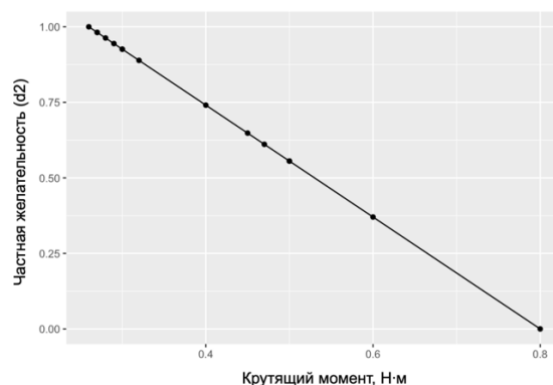
№ п/п	Концентрация диосмина, %	Температура, °С	Скорость вращения, об/мин	Внешний вид (в баллах)	Крутящий момент, Н·м	Выход, %
1	1	150	20	5	0,6	45
2	5	150	30	5	0,5	55
3	10	150	30	5	0,8	56
4	1	160	30	6	0,5	70
5	5	160	30	6	0,47	71
6	10	160	30	6	0,45	71
7	1	170	30	8	0,4	82
8	5	170	30	9	0,32	84
9	10	170	30	9	0,3	86
10	1	180	30	10	0,27	83
11	5	180	35	10	0,26	84
12	10	180	35	10	0,27	88

Для рационального выбора допустимых диапазонов изменения переменных факторов процесса с сохранением базовых характеристик (показателей качества) ТДС

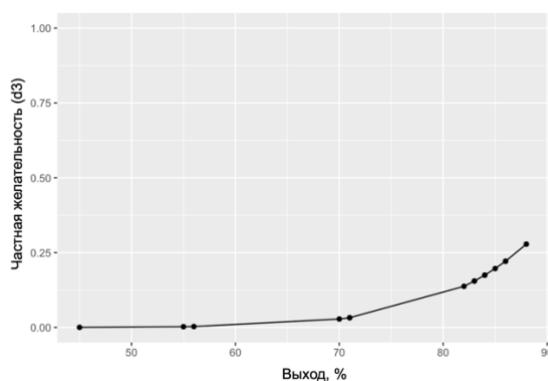
проведена многокритериальная оптимизация с использованием функции желательности [87, 108]. Значения функций отклика переведены в частные желательности для дальнейшего расчета обобщенного показателя (рис. 40, а-в).



а



б



в

Рисунок 40 – Перевод функций отклика в частные желательности: а – внешний вид; б – крутящий момент; в – выход

Рассчитанные значения общей желательности представлены в таблице 36. В данном случае необходимо обратить внимание на диапазоны изменения переменных факторов процесса. Как видно из полученных данных, наибольшие значения средневзвешенной желательности характерны для температурного профиля в пределах от 170 до 180 °С и скорости вращения шнеков – от 30 до 35 об/мин, для всех изучаемых вариантов концентраций. Внешний вид полученных образцов представлен на рисунке 41.

Таблица 36 – Результаты многокритериальной оптимизации процесса ЭГР для получения ТДС диосмина на основе ПВП К17

С, %	Т, °С	RS, об/мин	Внешний вид	d1	М _{кр} , Н·м	d2	X, %	d3	D
10	180	35	10	1	0,27	0,981	88	0,279	0,649
10	170	30	9	0,889	0,3	0,926	86	0,221	0,567
5	180	35	10	1	0,26	1	84	0,175	0,559
1	180	30	10	1	0,27	0,981	83	0,155	0,534

5	170	30	9	0,889	0,32	0,889	84	0,175	0,517
1	170	30	8	0,778	0,4	0,741	82	0,137	0,429
10	160	30	6	0,556	0,45	0,648	71	0,033	0,227
5	160	30	6	0,556	0,47	0,611	71	0,033	0,223
1	160	30	6	0,556	0,5	0,556	70	0,028	0,206
5	150	30	5	0,444	0,5	0,556	55	0,002	0,086
1	150	20	5	0,444	0,6	0,370	45	0	0,038
10	150	30	5	0,444	0,8	0	56	0,003	0

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 41 – Внешний вид полученных филаментов ТДС диосмина на основе ПВП К17

Тем не менее, достичь максимальных значений обобщенного показателя желательности не удалось ввиду значительных механических потерь при экструзии образцов. Данный факт указывает на частичную эффективность использования ПВП К17 в качестве полимерной матрицы для ТДС диосмина и обозначает необходимость введения дополнительных ВВ (пластификаторов) в состав.

5.1.2. Параметры получения ТДС диосмина на основе ПВПВА

Исходя из изученных ранее возможностей экструзии составов с флавоноидами на примере кверцетина и ПВПВА, в качестве рабочего диапазона выбраны температуры от 150 до 180 °C. Влияние скорости вращения шнеков изучали на основании результатов предыдущих экспериментов при значениях 30 и 35 об/мин, соответственно. Увеличение скорости до 35 об/мин использовали лишь при высоких температурных показателях (180 °C) с целью сокращения времени пребывания АФС в зоне нагрева и формования.

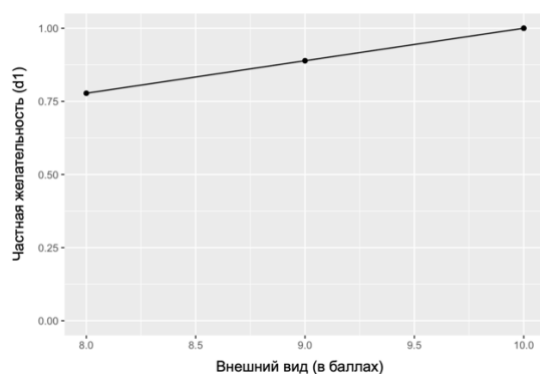
Составы, полученные при 150 °C, характеризовались относительной ломкостью, что позволяет сделать вывод об их непригодности для дальнейшей разработки. Повышение температуры способствовало улучшению прочности и эффективному стеклованию получаемых ТДС при снижении величины крутящего момента. Экструдат по внешнему виду характеризовался относительно высокими балльными значениями: в пределах от 8 до 10 баллов. По сравнению с результатами экспериментального скрининга

параметров ЭГР для получения ТДС на основе ПВП К17 обнаружено закономерное снижение значений крутящего момента и увеличение выхода экструдата с ПВПВА (табл. 37). Согласно информации производителей, ПВПВА обнаруживает меньшую вязкость расплава (в изучаемом температурном диапазоне от 900 до 8000 Па·с) относительно ПВП К17, который характеризуется достаточно высокими значениями вязкости в тех же условиях – от 950 до 12000 Па·с.

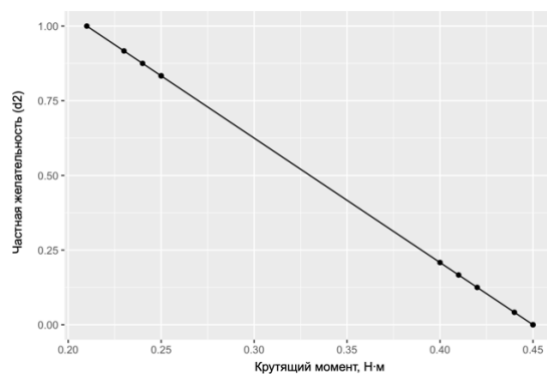
Таблица 37 – Результаты экспериментального скрининга параметров ЭГР для получения ТДС диосмина на основе ПВПВА

№ п/п	Концентрация диосмина, %	Температура, °С	Скорость вращения, об/мин	Внешний вид (в баллах)	Крутящий момент, Н·м	Выход, %
1	1	150	30	8	0,45	85
2	5	150	30	8	0,44	88
3	10	150	30	8	0,45	89
4	1	160	30	9	0,4	91
5	5	160	30	9	0,42	91
6	10	160	30	9	0,41	91
7	1	170	30	10	0,25	94
8	5	170	30	10	0,24	94
9	10	170	30	10	0,25	95
10	1	180	35	10	0,25	95
11	5	180	35	10	0,23	95
12	10	180	35	10	0,21	95

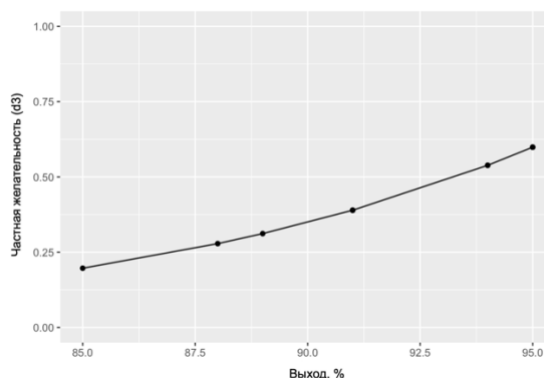
Проведенная многокритериальная оптимизация параметров процесса ЭГР для получения ТДС диосмина на основе ПВПВА позволила выявить допустимые диапазоны переменных факторов процесса (рис. 42, а-в). В связи с тем, что показатели частных желательностей d_1 , d_2 и d_3 приближены к 1, значения общей желательности также оказались относительно высокими [112].



а



б



в

Рисунок 42 – Перевод функций отклика в частные желательности: а – внешний вид; б – крутящий момент; в – выход

Так, например, наибольшие средневзвешенные показатели обобщенной желательности характерны для температур в пределах от 170 до 180 °С и скорости вращения шнеков 30-35 об/мин. Данная тенденция наблюдалась для всех комбинаций ТДС, независимо от содержания АФС (табл. 38). Полученные образцы представлены на рисунке 43.

Таблица 38 – Результаты многокритериальной оптимизации процесса ЭГР для получения ТДС диосмина на основе ПВПВА

С, %	Т, °С	RS, об/мин	Внешний вид	d1	М _{кр} , Н·м	d2	X, %	d3	D
10	180	35	10	1	0,21	1	95	0,599	0,843
10	180	35	10	1	0,23	0,917	95	0,599	0,819
5	170	30	10	1	0,25	0,833	95	0,599	0,793
10	180	35	10	1	0,25	0,833	95	0,599	0,793
5	170	30	10	1	0,24	0,875	94	0,539	0,778
1	170	30	10	1	0,25	0,833	94	0,539	0,766
5	160	30	9	0,889	0,4	0,208	91	0,389	0,416
1	165	30	9	0,889	0,41	0,167	91	0,389	0,386
1	160	30	9	0,889	0,42	0,125	91	0,389	0,351
10	150	30	8	0,778	0,44	0,042	88	0,279	0,208
5	150	30	8	0,778	0,45	0	85	0,197	0
1	150	30	8	0,778	0,45	0	89	0,312	0

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



Рисунок 43 – Внешний вид полученных филаментов ТДС диосмина на основе ПВПА

Таким образом, пределы изменения переменных факторов процесса для ТДС диосмина на основе полимерных матриц ПВПА и ПВП К17 являются схожими. Однако качество получаемого экструдата значительно изменялось в зависимости от типа используемого носителя. ТДС на основе ПВПА обнаруживали большую прочность и плотность. Помимо прочего, нагрузка на экструдер при сплавлении диосмина с ПВПА была ниже (крутящий момент в пределах 0,3 Н·м, и как следствие – высокие выходы продукта от 90 до 95 %) относительно значений рассматриваемых переменных факторов для составов на основе ПВП К17 при тех же параметрах ЭГР. В связи с чем, наиболее предпочтительной для разработки ТДС диосмина является полимерная матрица в виде ПВПА.

5.2. Подбор параметров ЭГР для ОМФФ

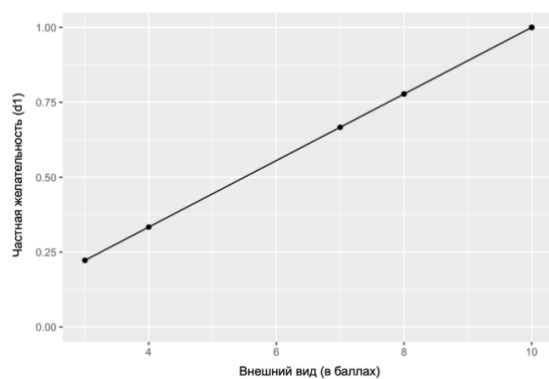
Поскольку субстанция ОМФФ содержит в своем составе диосмин (порядка 92 %), параметры процесса ЭГР оказались сопоставимы с чистой АФС диосмина. В частности, обнаружено, что температурный нагрев в точке 150 °С аналогичным образом не подходил для обеспечения надлежащего стеклования филаментов ОМФФ. Вплоть до 170 °С температурный нагрев характеризовался крайней неэффективностью для получения ТДС в связи с ограниченной способностью экструдата к стеклованию и высокому давлению расплава внутри материального цилиндра экструдера вследствие неполноценного сплавления АФС и полимерной матрицы (в особенности для образцов с низким содержанием ОМФФ). Вместе с тем, при ведении ЭГР в пределах 170-180 °С и скоростях 30-35 об/мин наблюдалось существенное снижение крутящего момента до 0,24-0,25 Н·м, а также увеличение выхода ТДС по массе вплоть до 98,5 %. Экспериментальный скрининг параметров представлен в табл. 39.

Таблица 39 – Результаты экспериментального скрининга параметров ЭГР для получения ТДС ОМФФ на основе ПВПА

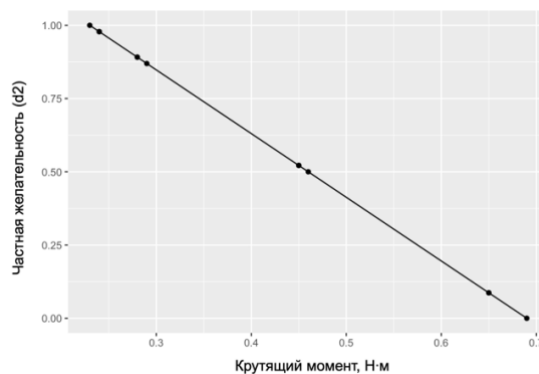
№ п/п	Концентрация ОМФФ, %	Температура, °С	Скорость вращения, об/мин	Внешний вид (в баллах)	Крутящий момент, Н·м	Выход, %
-------	----------------------	-----------------	---------------------------	------------------------	----------------------	----------

1	1	150	30	3	0,69	50
2	5	150	30	3	0,65	45
3	10	150	30	4	0,65	42
4	1	160	30	7	0,46	78
5	5	160	30	8	0,45	80
6	10	160	30	8	0,45	80
7	1	170	30	10	0,29	95
8	5	170	30	10	0,28	95
9	10	170	30	10	0,28	95
10	1	180	35	10	0,24	97,5
11	5	180	35	10	0,23	98
12	10	180	35	10	0,24	98,5

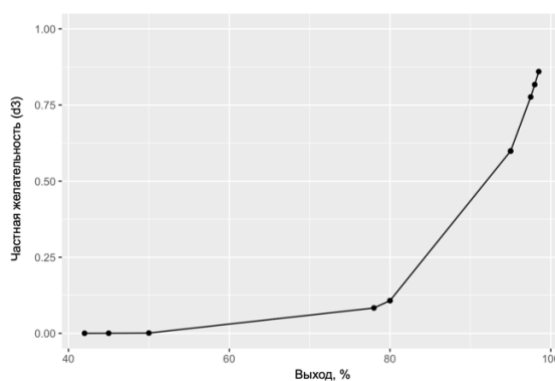
При переводе переменных факторов в частные показатели желательности также наблюдалась тенденция приближения значений к 1, что косвенно свидетельствовало об эффективной оптимизации (рис. 44, а-в).



а



б



в

Рисунок 44 – Перевод функций отклика в частные желательности: а – внешний вид; б – крутящий момент; в – выход продукта

Показатели общей желательности, рассчитанные на основе средневзвешенных значений частных желательностей, для оптимальных факторов находились в диапазоне от 0,912 до 0,944 (табл. 40).

Таблица 40 – Результаты многокритериальной оптимизации процесса ЭГР для получения ТДС ОМФФ на основе ПВПВА

С, %	Т, °С	RS, об/мин	Внешний вид	d1	М _{кр} , Н·м	d2	X, %	d3	D
10	180	35	10	1	0,24	0,978	98,5	0,860	0,944
5	180	35	10	1	0,23	1	98	0,817	0,935
1	170	30	10	1	0,24	0,978	97,5	0,776	0,912
5	170	30	10	1	0,28	0,891	95	0,599	0,811
10	170	30	10	1	0,28	0,891	95	0,599	0,811
1	180	35	10	1	0,29	0,870	95	0,599	0,804
5	160	30	8	0,778	0,45	0,522	80	0,107	0,352
10	160	30	8	0,778	0,45	0,522	80	0,107	0,352
1	160	30	7	0,667	0,46	0,5	78	0,083	0,303
5	150	30	3	0,222	0,65	0,087	45	0,00003	0,019
10	150	30	4	0,333	0,65	0,087	42	0,00001	0,017
1	150	30	3	0,222	0,69	0	50	0,00009	0

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

Диапазон изменения переменных факторов процесса ЭГР для получения твёрдых дисперсий ОМФФ на основе ПВПВА для температуры описывался интервалом от 170 до 180 °С и скоростями вращения шнеков от 30 до 35 об/мин. Ведение процесса при рассмотренных параметрах позволяет получать ТДС, в качественном отношении удовлетворяющие необходимой степени прочности для обеспечения возможности дальнейшего использования в технологии твёрдых ЛФ.

5.2.1. Модификация состава твёрдых дисперсий ОМФФ

В связи с комплексным составом субстанции ОМФФ возникают риски получения частично смешиваемой системы с полимером-носителем. По этой причине рационально предусмотреть возможность введения в состав ТДС пластифицирующего агента. В качестве модельного пластификатора в контексте данного исследования предложен ПЭГ-6000, который по данным ряда исследований, позволяет снизить температуру экструзионной обработки и вязкость расплава, положительно влияет на свойства растворимости АФС в составе твёрдой дисперсии и способствует поддержанию физико-химической стабильности за счёт увеличения молекулярной подвижности частиц полимера [184, 186].

Основываясь на данных предварительных экспериментов, для изучения пластифицирующего эффекта ПЭГ-6000 на матрицу 1 %-ой ТДС ОМФФ выбраны 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. Результаты скрининга представлены в таблицах 41,42.

Таблица 41 – Экспериментальный скрининг параметров получения экструдата 1 % ОМФФ с добавлением 5 % ПЭГ-6000

Т, °С	М _{кр} , Н·м	τ, мин.	Выход, %	Характеристика процесса и образцов
155	<0,40	6,0-6,5	82,0	Повышенная вязкость расплава, залипание и комкование смеси в зоне загрузки, неэффективный захват шнеками и, как следствие, необходимость принудительной загрузки. Полученный экструдат преимущественно мутный с выраженной ломкостью и статикой.
160	0,19-0,21	2,5-3,0	96,4	Незначительное комкование в зоне загрузки, снижение времени пребывания в материальном цилиндре в среднем до 2,5 минут. Экструдат слегка мутный, хрупкий после затвердевания. Стеклование образцов после 10 сек. с момента выхода из фильеры.
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 стеклуеться в течении 2-5 сек.

Т, °С – температура ЭГР; М_{кр}, Н·м – крутящий момент; τ, мин. – время пребывания образца в зоне нагрева.

Таблица 42 – Экспериментальный скрининг параметров получения экструдата 1 % ОМФФ с добавлением 10 % ПЭГ-6000

Т, °С	М _{кр} , Н·м	τ, мин.	Выход, %	Характеристика процесса и образцов
150	0,34-0,37	5,5	97,5	При загрузке механической смеси наблюдалось незначительное повышение крутящего момента вследствие незначительного залипания и неэффективного сплавления компонентов. На выходе из фильеры масса вязко-пластична, мутноватая, частично затвердевающая, хрупкая
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
170	0,07-0,10	< 1,5	98,8	Загрузка смеси без залипания, время

				пребывания аналогично температурной точке 160 °С. Полученные экструдаты обладали выраженными вязко-пластичными свойствами, возникала необходимость принудительного поддержания геометрических параметров с целью нивелирования деформационных изгибов
--	--	--	--	---

T , °С – температура ЭГР; $M_{кр}$, Н·м – крутящий момент; τ , мин. – время пребывания образца в зоне нагрева.

Таким образом, в качестве рабочих параметров наработки опытных образцов 1 % ОМФФ с пластификатором выбраны следующие:

1. для состава с 5 % содержанием ПЭГ-6000 – температура экструзии 165 °С, скорость вращения шнеков 30 об/мин.
2. для состава с 10 % содержанием ПЭГ-6000 – температура экструзии 160 °С, скорость вращения шнеков 30 об/мин.

Установлено, что введение каждых 5 % ПЭГ-6000 в состав твёрдой дисперсии способствует снижению вязкости расплава, а также температуры экструзии 1 % ТДС ОМФФ на 5 °С.

5.3. Контроль качества полученных ТДС

5.3.1. Оценка технологических свойств ТДС диосмина и ОМФФ

Для оценки технологических свойств полученного экструдата диосмина и ОМФФ проводили измельчение (в соответствии с методикой, описанной в гл.2, п.3.9). Затем отбирали фракцию измельченных филаментов менее 710 мкм. Для количественной интерпретации технологических свойств гранулята использовали показатели насыпной плотности до и после уплотнения с целью оценки когезионных свойств порошкообразных образцов, их сыпучести, прессуемости и сжимаемости (табл. 43-45).

Таблица 43 – Результат определения технологических свойств экструдата диосмина на основе ПВП К17

Состав	Насыпная плотность, г/см ³		Число Хауснера	Индекс Карра	Характеристика сыпучести
	до уплотнения	после уплотнения			
1 % К17	0,56	0,83	1,48	32,35	Плохая
5 % К17	0,54	0,83	1,52	34,29	Плохая
10% К17	0,53	0,86	1,64	38,89	Очень плохая

Таблица 44 – Результат определения технологических свойств экструдата диосмина на основе ПВПВА

Состав	Насыпная плотность, г/см ³		Число Хауснера	Индекс Карра	Характеристика сыпучести
	до уплотне-	после			

	ния	уплотнения			
1 % ПВПА	0,62	0,63	1,03	2,94	Отличная
5 % ПВПА	0,65	0,70	1,07	6,25	Отличная
10% ПВПА	0,66	0,73	1,10	9,38	Отличная

Таблица 45 – Результат определения технологических свойств экструдата ОМФФ

Состав/ вещество	Насыпная плотность, г/см ³		Число Хауснера	Индекс Карра	Характеристика сыпучести
	до уплотнения	после уплотнения			
1 % ТДС	0,60	0,64	1,06	5,71	Отличная
1% ТДС + 5% ПЭГ-6000	0,60	0,62	1,03	3,03	Отличная
1% ТДС + 10% ПЭГ- 6000	0,59	0,62	1,02	3,02	Отличная
5 % ТДС	0,60	0,66	1,09	8,57	Отличная
10% ТДС	0,62	0,68	1,10	8,82	Хорошая

Установлено, что использование матрицы ПВП К17 для получения ТДС диосмина оказалось неэффективным для обеспечения надлежащих технологических свойств АФС. По сравнению с чистым диосмином свойства сыпучести, прессуемости и сжимаемости измельченного экструдата оказались хуже. Независимо от концентрации АФС в экструдате, расхождения по насыпной плотности до и после уплотнения составили порядка 0,27-033 г/см³, т.е. происходила агрегация измельченных частиц. Сыпучесть всех полученных составов, в соответствии с ГФ РФ, классифицировалась как «плохая» и «очень плохая» [12]. На основании проведенных исследований можно сделать вывод о непригодности ПВП К17 для АФС диосмина.

По сравнению с чистой АФС и ТДС на основе ПВП К17, матрица в виде ПВПА обеспечивала закономерное улучшение технологических свойств диосмина. По мере уменьшения содержания активного вещества в экструдате свойства сыпучести статистически значимо улучшались (при сравнении 1%-го и 10%-го составов показатель $p\text{-value} < 0,05$). В связи с чем, использование ПВПА в качестве полимера-носителя для разработки ТДС диосмина является более предпочтительным и эффективным.

Для ТДС ОМФФ на основе ПВПА наблюдалось аналогичное улучшение функциональных характеристик субстанции, что подчеркивает преимущества процесса

ЭГР перед микронизацией. Все образцы характеризовались надлежащими свойствами текучести и сжимаемости.

5.3.2. Микроскопия экструдата диосмина

Дополнительно проведена визуальная оценка морфологических характеристик полученных образцов экструдата диосмина методом фазово-контрастной микроскопии (гл.2, п.3.11). При увеличении доли АФС в составе композиций часть вещества сохраняла свою кристаллическую структуру, что подтверждалось присутствием характерных визуально детектируемых частиц и механических нерастворенных примесей (рис.45).

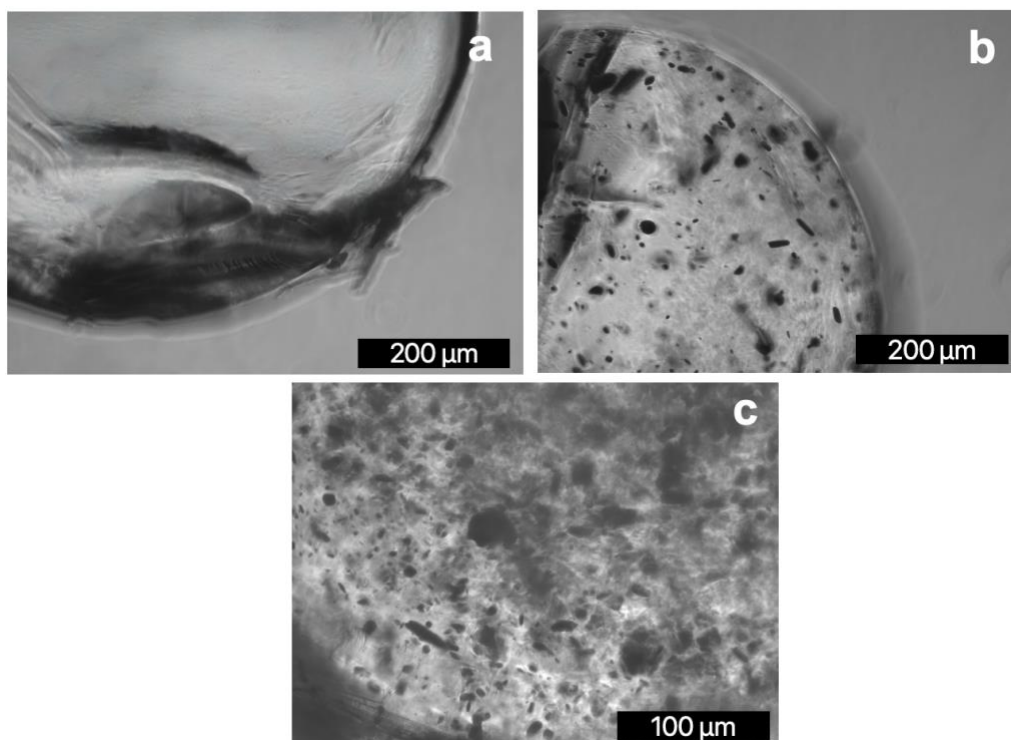


Рисунок 45 – Микрофотографии образцов диосмина: а – 1 % ТДС; б – 5 % ТДС; в – 10 % ТДС

Данная тенденция оказалась наиболее выраженной в составе с 10 %-м содержанием активного вещества. Напротив, в композиции 1 % ТДС не обнаружено механических частиц (рис.45, а), что косвенно свидетельствовало о растворении диосмина в полимерной матрице наряду с возможным переходом субстанции в аморфное состояние.

5.3.3. Термический анализ экструдатов диосмина и ОМФФ

Для ТДС диосмина на основе ПВП К17 характерно несколько эффектов стеклования, наблюдающихся во всех вариантах компонентного состава независимо от концентрации АФС (рис. 46). Основополагающий вклад в стеклование ТДС вносит температурная точка при $136 \pm 1,5$ °С (со средней удельной теплоемкостью 0,261

Дж/(кг·К)). Данный факт объясняется большим количеством теплоты, затрачиваемым на повышение температуры на 1 К единицы массы образца, в рассматриваемой температурной точке относительно незначительных величин ΔC_p (порядка 0,033 Дж/(кг·К) и 0,038 Дж/(кг·К)) при температурах 108-113 °С и 118-121°С, соответственно (рис. 46). В связи с чем, при расчетах учитывалась температура стеклования 136 °С (табл. 46).

Для всех композиций обнаружены отрицательные отклонения экспериментальных значений температур стеклования относительно расчетных, что косвенно указывает на преобладание кристаллической фазы АФС в матрице носителя и ограниченную растворимость (связываемость) компонентов в составе полученных ТДС.

Таблица 46 – Результаты расчётов термических характеристик экструдата диосмина, чистого вещества и Kollidon® K17 PF

Компонент / состав	C_p , Дж/(кг·К)	$T_g(\text{calc})$, °С	$T_g(\text{exp})$, °С	Изменения
Диосмин	-234,26	-	285,86	-
ПВП К17	0,399	-	136,35	-
1 % ТДС	0,414	140,33	135,61	отрицательные
5 % ТДС	0,381	140,07	135,15	отрицательные
10 % ТДС	0,377	139,83	136,80	отрицательные

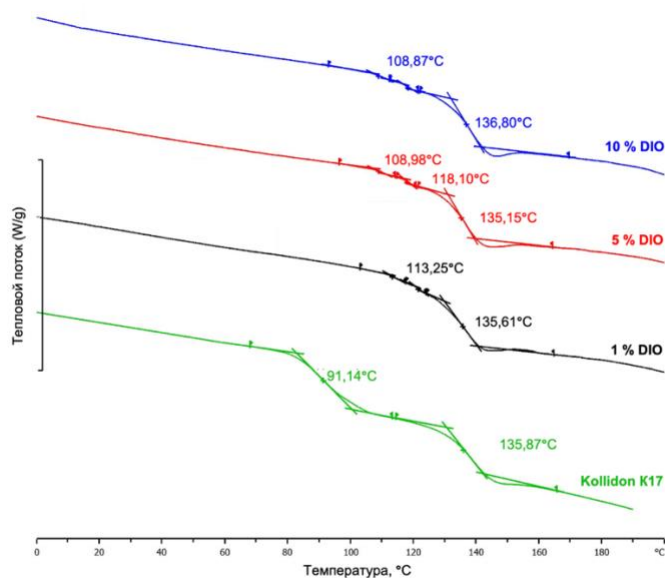


Рисунок 46 – Результаты термического анализа ТДС диосмина на основе Kollidon® K17

Наличие нескольких эффектов стеклования у твёрдых дисперсий диосмина на основе ПВП К17, а также завышенные значения первого эффекта стеклования

экспериментального образца по сравнению с чистым полимером (113,25 °С относительно 91,14 °С) свидетельствуют лишь об ограниченной связываемости АФС с носителем [15, 99]. По этой причине можно сделать вывод о непригодности рассматриваемой полимерной матрицы для разработки ТДС диосмина.

При исследовании термических свойств ТДС диосмина на основе ПВПВА отмечено незначительное антипластифицирующее действие АФС (рис. 47). В частности, экспериментальные температуры стеклования 5 %-го и 10 %-го составов оказались незначительно выше T_g чистого полимера-носителя (табл. 47).

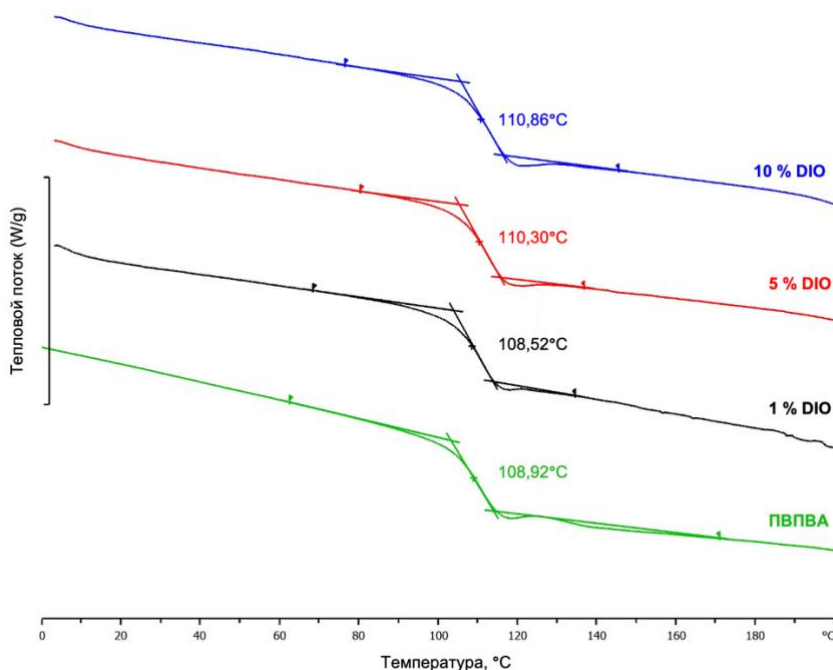


Рисунок 47 – Результаты термического анализа ТДС диосмина на основе ПВПВА

Наибольшей тенденцией к образованию аморфной твёрдой дисперсии обладал состав с 1 %-ой концентрацией вещества за счёт снижения температуры стеклования относительно величины у чистого полимера-носителя. Отрицательные отклонения экспериментальных и расчетных значений температур стеклования в составах с повышенным содержанием АФС (5 % и 10 %, соответственно) свидетельствуют о более слабом взаимодействии компонентов в ТДС.

Таблица 47 – Результаты расчётов термических характеристик экструдата диосмина, чистого вещества и ПВПВА

Компонент / состав	C_p , Дж/(кг·К)	$T_g(\text{calc})$, °С	$T_g(\text{exp})$, °С	Изменения
Диосмин	-234,26	-	285,86	-
ПВПВА	0,399	-	108,92	-
1 % ТДС	0,374	109,30	108,52	практически отсутствуют

5 % ТДС	0,385	112,99	110,30	отрицательные
10 % ТДС	0,387	117,81	110,86	отрицательные

Все составы, независимо от содержания АФС в составе твёрдой дисперсии, обнаруживали только одну точку, соответствующую температуре стеклования. Другими словами, разработанные составы характеризовались хорошей смешиваемостью компонентов наряду с тенденцией к возможной аморфизации АФС (в особенности – для композиции с 1 %-м содержанием диосмина).

При оценке термических характеристик экструдата ОМФФ определена частичная смешиваемость компонентов в составе ТДС, о чем свидетельствуют два эффекта стеклования при температурах 67,45-87,69 °С и 111,04-111,97°С, соответственно (рис. 48). При увеличении концентрации АФС в составе твёрдых дисперсий наблюдалось снижение значений первого эффекта стеклования. Примечательно, что первое стеклование характеризовалось относительно небольшими значениями удельной теплоемкости (в среднем – 0,0692 Дж/(кг·К)).

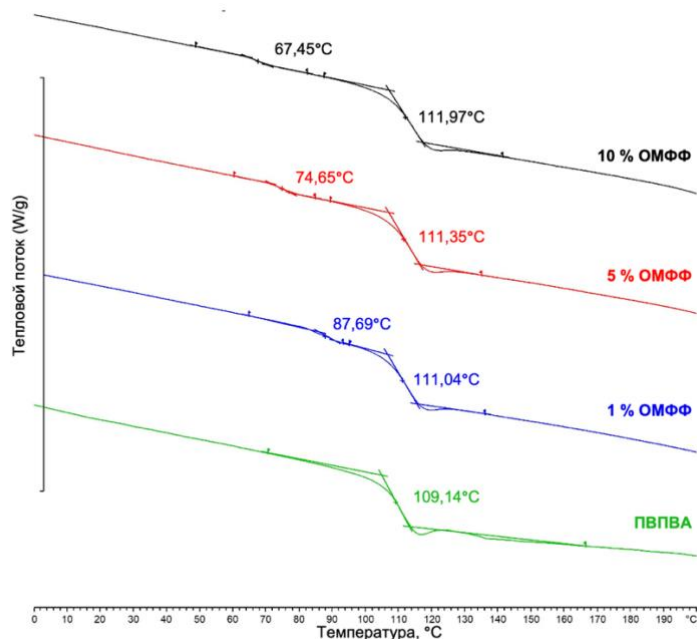


Рисунок 48 – Результаты термического анализа ТДС ОМФФ

Определяющий вклад в стеклование составов ТДС вносила полимерная матрица в виде ПВПА с величиной ΔC_p порядка 0,371 Дж/(кг·К). По мере уменьшения концентрации АФС в составе экструдата закономерно снижались значения второго эффекта стеклования в диапазоне 111 °С. Однако при расчете термических характеристик по методу Гордона-Тейлора обнаружены отрицательные отклонения теоретических значений от экспериментальных (табл.48). Статистически значимых отличий практически не наблюдалось в случае 1%-го состава ($p\text{-value} = 0.0457$).

Таблица 48 – Результаты расчётов термических характеристик экструдата ОМФФ, чистого вещества и ПВПВА

Компонент / состав	C_p , Дж/(кг·К)	$T_g(\text{calc})$, °C	$T_g(\text{exp})$, °C	Изменения
ОМФФ	-98,50	-	289,06	-
ПВПВА	0,399	-	109,14	-
1 % ТДС	0,374	111,06	111,04	практически отсутствуют
5 % ТДС	0,385	113,86	111,35	отрицательные
10 % ТДС	0,387	118,81	111,97	отрицательные

Полученные результаты подтверждают необходимость введения дополнительных вспомогательных компонентов в состав твёрдых дисперсий ОМФФ с целью достижения наиболее полного диспергирования и растворения АФС в полимерной матрице. Добавка каждые 5 % ПЭГ-6000 в состав твёрдых дисперсий ОМФФ позволила снизить температуру стеклования смеси примерно на 20°C (рис. 49). При этом образцы с 10 %-м содержанием ПЭГ-6000 обнаруживали дополнительный пик плавления пластификатора в точке 57,69°C (табл. 49).

Таблица 49 – Результаты термического анализа образцов 1 % ТДС ОМФФ с добавлением ПЭГ-6000

Образец	$T_{пл}$, °C	T_g , °C	Характеристика смешиваемости
ПЭГ-6000	61,84	-	-
1 % ТДС ОМФФ + 5 % ПЭГ-6000	-	92,34	однородная
1 % ТДС ОМФФ + 10 % ПЭГ-6000	57,69	79,52	частично смешиваемая

Таким образом, обнаружен допустимый предел содержания рассматриваемого пластификатора в твёрдой дисперсии ОМФФ – до 5 % включительно. Следовательно, 1 % ТДС ОМФФ с введением 5 % пластификатора является предпочтительной для дальнейшей разработки.

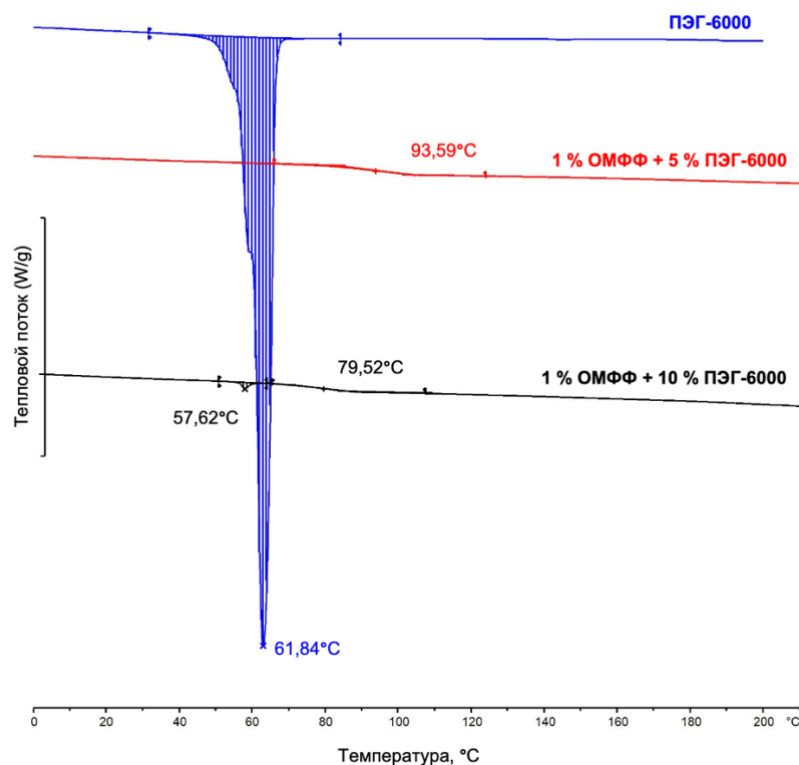


Рисунок 49 – Влияние добавки ПЭГ-6000 на термические свойства 1 % ТДС

5.3.4. Оценка структурных свойств экструдата диосмина

При изучении физико-химических характеристик образцов ТДС диосмина на основе обоих полимеров-носителей не обнаружено новых характеристических пиков поглощения, что свидетельствует об отсутствии изменений в молекулярной структуре АФС (рис. 50, 51). Для всех составов, независимо от процентного содержания диосмина и выбранного полимера-носителя, зафиксировано сглаживание и изменение полос поглощения гидроксигрупп в диапазоне $3500\text{--}3200\text{ см}^{-1}$. Данное явление может быть обусловлено двумя эффектами: образованием водородных связей между полярными группами активного вещества и матрицы, а также экранирующим эффектом носителя (в особенности при его повышенном содержании).

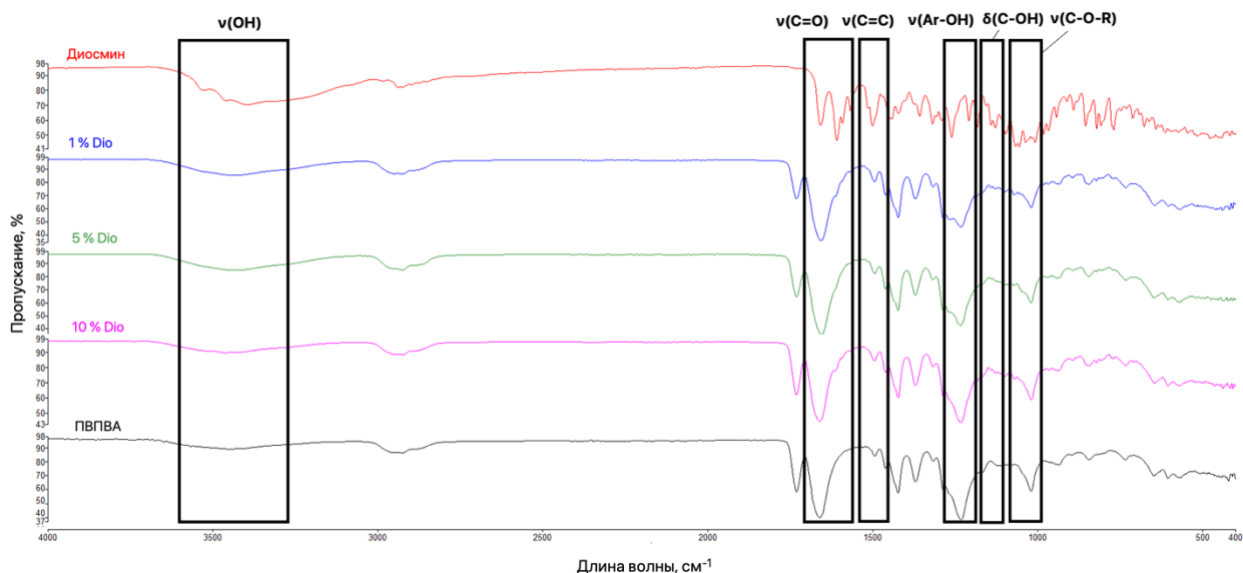


Рисунок 50– Структурные характеристики образцов ТДС диосмина на основе ПВПВА, чистой АФС и полимера-носителя

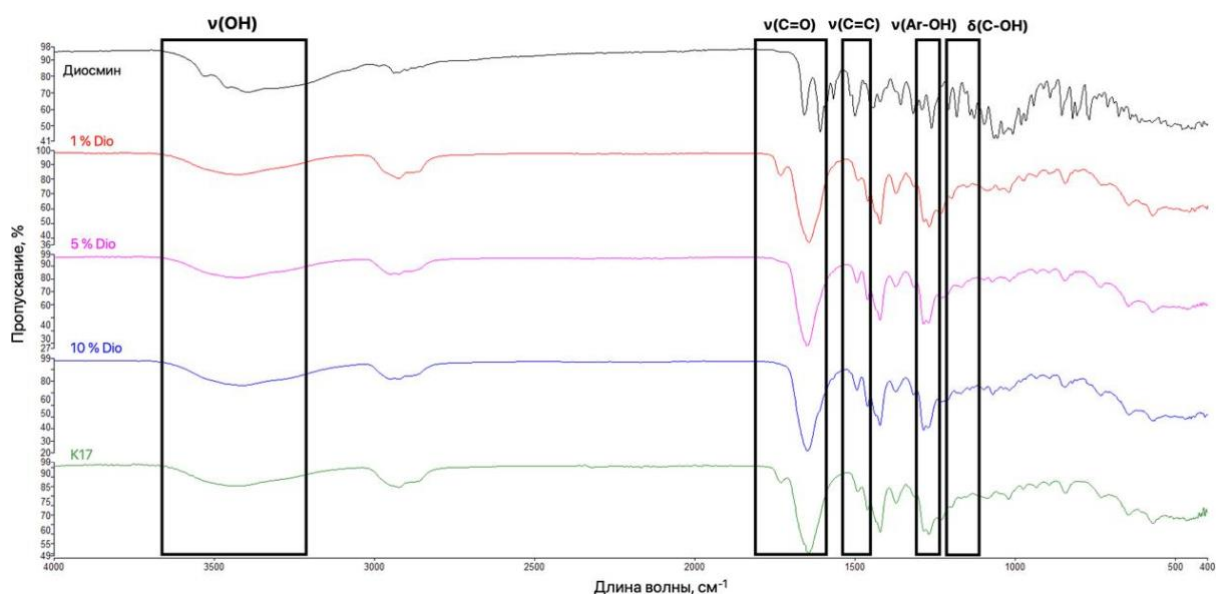


Рисунок 51 – Структурные характеристики образцов ТДС диосмина на основе Kollidon® K17 PF, чистой АФС и полимера-носителя

Необходимо отметить, что в отличие от спектров ТДС на основе ПВП К17, в спектре составов с ПВПВА наблюдается девиация в диапазоне $1000-1100\text{ см}^{-1}$, связанная с вовлечением эфирной группы винилацетатного фрагмента в возможное образование комплекса с АФС за счёт водородных связей. Иными словами, полимерная матрица в виде ПВПВА имеет большее число потенциальных сайтов, участвующих в комплексообразовании [15]. Данный факт подтверждается в том числе большей величиной корреляции спектров ТДС на основе ПВПВА со спектром данного носителя, относительно аналогичных величин, рассчитанных для составов с ПВП К17 (табл. 50).

Таблица 50 – Результаты расчёта корреляции спектров ТДС относительно спектров чистых полимерных матриц (уровень значимости – 98 %)

№ п/п	Состав ТДС	Коэффициент корреляции
1	1 % ПВПА	0,9845
2	5 % ПВПА	0,9638
3	10 % ПВПА	0,9456
4	1 % К17	0,9821
5	5 % К17	0,9334
6	10 % К17	0,9134

Таким образом, ПВПА является более эффективной матрицей для разработки ТДС диосмина. Кроме того, низкое содержание АФС (1 %) в полимерной матрице становится более перспективным для дальнейшей разработки ЛП. То есть, обеспечивается выраженное вовлечение субстанции в комплекс с гидрофильной матрицей, что в перспективе позволит улучшить свойства растворимости и растворения наряду с поддержанием стабильности в течении длительного времени.

5.3.5. Оценка структурных свойств экстрадата ОМФФ

ИК-Фурье спектроскопия экстрадата ОМФФ на основе ПВПА позволила подтвердить сохранность структурных характеристик АФС при вовлечении в процесс образования комплекса с полимерной матрицей (рис.52). Сглаживание и исчезновение характеристических полос поглощения субстанции в ТДС, вне зависимости от количественного содержания, косвенно подтверждало образование водородных связей с ПВПА.

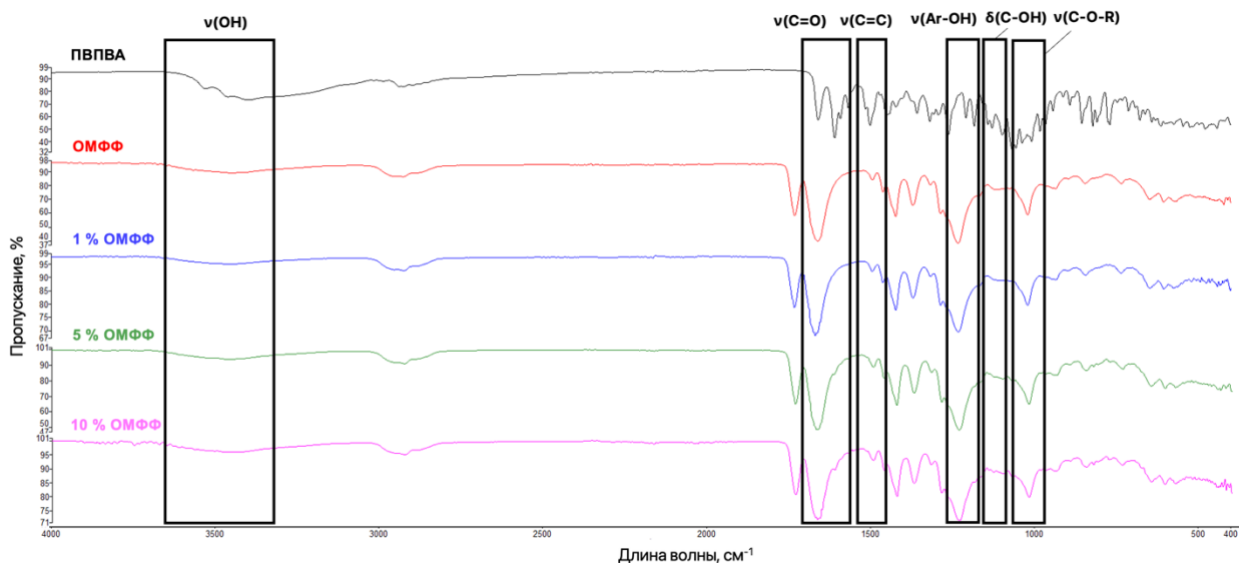


Рисунок 52 – Структурные характеристики образцов ТДС ОМФФ на основе ПВПА, чистой субстанции и полимера-носителя

Наибольшая эффективность комплексообразования отмечена для составов с низкими концентрациями ОМФФ, что объяснялось вкладом полимера-носителя: для 1 % ТДС ОМФФ корреляция составила 0,9879, в то время как для 5 %-го и 10 %-го составов рассматриваемый показатель оказался существенно ниже – 0,9559 и 0,9371, соответственно.

Дополнительно проведена оценка структурных характеристик образцов 1 % составов ОМФФ с добавлением соответствующих количеств пластификатора с целью доказательства сохранности структуры АФС и изучения влияния ПЭГ-6000 на процесс комплексообразования в трёхкомпонентной твёрдой дисперсии.

В первую очередь, для исследуемого образца ПЭГ-6000 наблюдались характеристические пики при 2880 см^{-1} , обусловленные растяжением связи С-Н, и при 1100 см^{-1} за счёт растягивающих колебаний связи С-О-С (рис.53) [124]. Наличие в спектре пластификатора колебаний $\delta(\text{C-H})$ при 1465 см^{-1} и 1340 см^{-1} , а также валентных колебаний связи О-Н и С-О-Н при 1278 см^{-1} и 1096 см^{-1} , соответственно, не визуализировалось в образцах 1 % ТДС ОМФФ с добавкой ПЭГ. Это объясняется экранирующим эффектом полимера-носителя, который превалировал по количественному содержанию в твёрдой дисперсии, и закономерным перекрыванием полос поглощения. Независимо от количества внесенного ПЭГ, наблюдалось изменение интенсивности характеристических пиков, что косвенно свидетельствует о вовлечении пластификатора в образование комплекса с ПВПВА. Необходимо отметить, что добавление ПЭГ-6000 не привело к появлению новых характеристических пиков, что подтверждает сохранность молекулярной структуры АФС и, как следствие, её фармакологической активности.

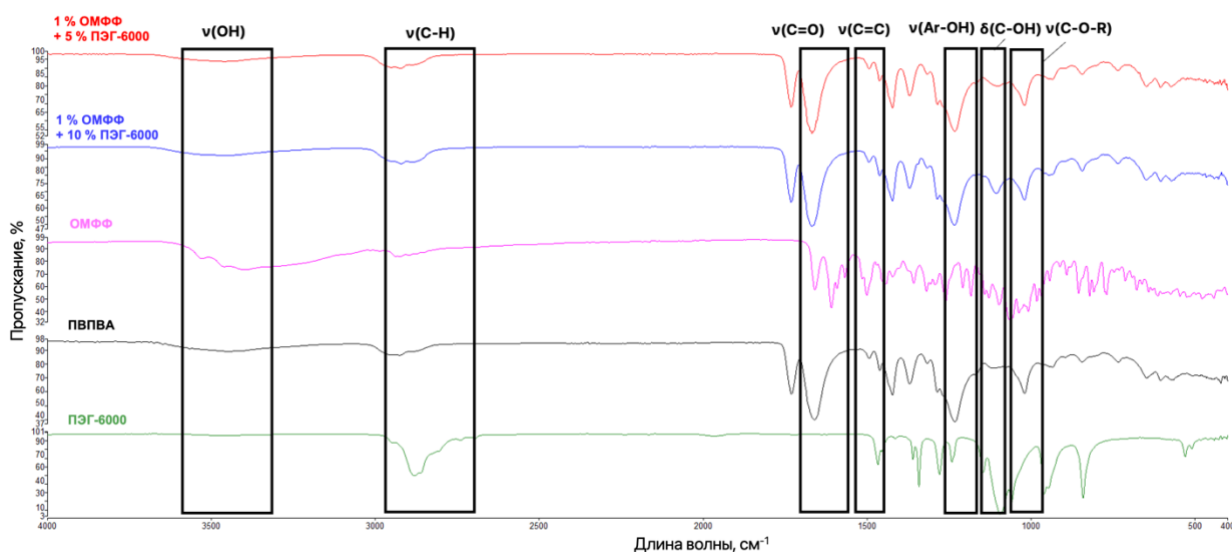


Рисунок 53 – Структурные характеристики образцов 1 % ТДС ОМФФ с добавлением 5 % и 10 % пластификатора (ПЭГ-6000), чистой АФС, полимера-носителя (ПВПВА) и ПЭГ-

Для уточнения взаимодействий между компонентами в перспективе исследования можно предложить использование дополнительных методов контроля качества, например, рамановскую спектроскопию в совокупности с рентгеноструктурными исследованиями.

5.3.6. Количественная оценка диосмина и ОМФФ в твёрдых дисперсиях

При изучении растворимости ТДС обнаружилась невозможность определения количественного содержания диосмина и ОМФФ методом УФ-спектрофотометрии ввиду перекрывания максимума поглощения АФС спектром полимера-носителя. По этой причине количественную оценку проводили с помощью ВЭЖХ (табл. 51,52).

Таблица 51 – Результаты определения количественного содержания диосмина в ТДС на основе ПВПВА и ПВП К17

№ п/п	Образец	Количественное содержание, % (n = 3)
1	1 % ПВПВА	95,0 ± 0,5
2	5 % ПВПВА	86,1 ± 0,6
3	10 % ПВПВА	82,15 ± 0,5
4	1 % К17	89,9 ± 0,7
5	5 % К17	81,3 ± 0,4
6	10 % К17	78,4 ± 0,5

Таблица 52 – Результаты количественного определения субстанции ОМФФ в составе ТДС

№ п/п	Образец	Количественное содержание, % (n = 3)
1	1 % ТДС ОМФФ	96,0 ± 0,7
2	1 % ТДС ОМФФ + 5 % ПЭГ	95,5 ± 0,5
3	1 % ТДС ОМФФ + 10 % ПЭГ	95,9 ± 0,5
4	5 % ТДС ОМФФ	87,9 ± 0,3
5	10 % ТДС ОМФФ	82,4 ± 0,6

Как видно из представленных данных, наиболее эффективными составами ТДС диосмина являлись образцы на основе ПВПВА, в то время как использование ПВП К17 не позволяло добиться содержания АФС свыше 90 %. Это может объясняться недостаточным растворением АФС в данной полимерной-матрице.

Вместе с тем, при определении соотношения между АФС и полимером-носителем в ТДС установлено, что составы с низкими концентрациями диосмина позволяют добиться надлежащего диапазона по содержанию ДВ, соответствующему требованиям к ЛС [12]. То есть 1 % содержание АФС является приоритетным.

Для субстанции ОМФФ наблюдалась аналогичная зависимость: при увеличении доли полимера-носителя количественное содержание АФС не соответствовало заявленным диапазонам, что может быть обусловлено ограниченной растворимостью ДВ в матрице. При этом содержание ПЭГ-6000 в 1 %-ой композиции статистически значимо не влияло на изменение количественного содержания АФС ($p\text{-value} > 0.05$).

5.3.7. Оценка растворимости ТДС диосмина и ОМФФ

При сравнении стабильности водных растворов ТДС диосмина на основе выбранных полимеров-носителей обнаружено, что матрица в виде ПВПВА оказывала более эффективное влияние на поддержание АФС в пересыщенном состоянии в растворе. Так, например, время выпадения осадка для всех составов с сополимером поливинилпирролидона с винилацетатом варьировалось в пределах от 8 до 48 часов по мере уменьшения концентрации АФС в твёрдой дисперсии и значительно превышало таковое у ТДС на основе ПВП К17 (табл. 53). Твёрдые дисперсии диосмина с ПВПВА характеризовались достаточно быстрым растворением (в диапазоне 30-42 минут) и продолжительным поддержанием пересыщенного состояния ДВ. Наилучший результат отмечен для 1 %-го состава: перешедшая в водный раствор часть диосмина выпадала в осадок в виде мелких игольчатых частиц по прошествии 48 часов с момента завершения перемешивания.

Композиции на основе ПВП К17 также достаточно быстро растворялись в воде (в течении 30-36 минут), однако перешедший в раствор диосмин практически сразу выпадал в осадок. Составы с высокими концентрациями АФС (5 % и 10 %) образовывали мутные суспензии с вязкими осадками на дне колб, в то время как 1 % ТДС после растворения филаментов обнаруживала тенденцию к образованию мелкодиспергированного осадка с суспензионным слоем надосадочной жидкости по прошествии 1 часа.

Таблица 53 – Результаты определения стабильности водных растворов ТДС диосмина

Образец	Время растворения, ч.	Время выпадения осадка, ч.	Характеристика
1 % ПВПВА	0,5	48,0	Выпадение бледно-желтого осадка в виде мелких игольчатых кристаллов
5 % ПВПВА	0,6	24,0	Образование взвеси с дальнейшим выпадением густого осадка
10 % ПВПВА	0,7	8,0	Выпадение вязкого бледно-желтого осадка
1 % К17	0,5	1,0	Образование суспензии с дальнейшим выпадением мелкодиспергированного осадка
5 % К17	0,6	0,8	Образование мутной суспензии с

			дальнейшим выпадением вязкого осадка
10 % К17	0,6	0,7	Образование мутной суспензии с дальнейшим выпадением вязкого осадка

Таким образом, ПВП К17 продемонстрировал непригодность по совокупности характеристик получаемого экструдата для разработки твёрдых дисперсий диосмина. Вследствие чего, данный полимер-носитель исключен из скрининговых исследований. Для дальнейшего эксперимента выбраны составы ТДС диосмина на основе ПВПВА за счёт большей эффективности в отношении физико-химических свойств активного вещества.

Аналогичным образом проведено изучение стабильности растворов ТДС ОМФФ (табл.54).

Таблица 54 – Результаты определения стабильности водных растворов ТДС ОМФФ

Образец	Время растворения, ч.	Время выпадения осадка, ч.	Характеристика
1 % ОМФФ	0,5	48,0	Выпадение бледно-желтого осадка в виде мелких игольчатых кристаллов
1 % ОМФФ + 5 % ПЭГ	0,4	24,0	Образование взвеси с дальнейшим выпадением густого осадка
1 % ОМФФ + 10 % ПЭГ	0,35	8,0	Выпадение вязкого бледно-желтого осадка
5 % ОМФФ	0,6	1,1	Образование суспензии с дальнейшим выпадением мелкодиспергированного осадка
10 % ОМФФ	0,75	0,9	Образование мутной суспензии с дальнейшим выпадением вязкого осадка

В обоих случаях увеличение доли ПВПВА в твёрдых дисперсиях диосмина и ОМФФ провоцировало сокращение времени перехода филаментов в растворенную форму вплоть до 21-30 минут. Добавление пластификатора в составы с 1 %-м содержанием ОМФФ позволило существенно ускорить рассматриваемые процессы.

Необходимо отметить, что по мере повышения содержания АФС в композициях с диосмином и ОМФФ наблюдалось закономерное увеличение времени перехода активного вещества в растворенное состояние и невозможность поддержания насыщенного раствора в течении 1-1,5 часов. Иными словами, составы с 5 % и 10 % концентрациями ДВ в ТДС не могут быть использованы в качестве полупродуктов для разработки ЛС флебопротекторного и вентонизирующего действия, для которых, согласно данным клинических исследований, необходимо поддержание максимальной концентрации активной субстанции в среднем в течении 12 часов [80].

При количественной оценке растворимости исследуемых составов в воде обнаружено, что в условиях непрерывного перемешивания в течении 48 часов наибольшие значения наблюдались в композициях с 1%-м содержанием диосмина и ОМФФ (рис. 54). По сравнению с чистыми АФС, растворимость которых в воде составляет порядка 0,000019 мг/мл [2], для 1 %-ой ТДС диосмина достигнуто увеличение растворимости в 3382 раза, для 1 %-ой ТДС ОМФФ – в 2460 раз. Кроме того, 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). 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. Аналогичная ситуация сохранялась для твердых дисперсий ОМФФ: в 5 %-ой композиции удалось достичь повышения растворимости в 757 раз, в 10 %-ой – в 567 раз.

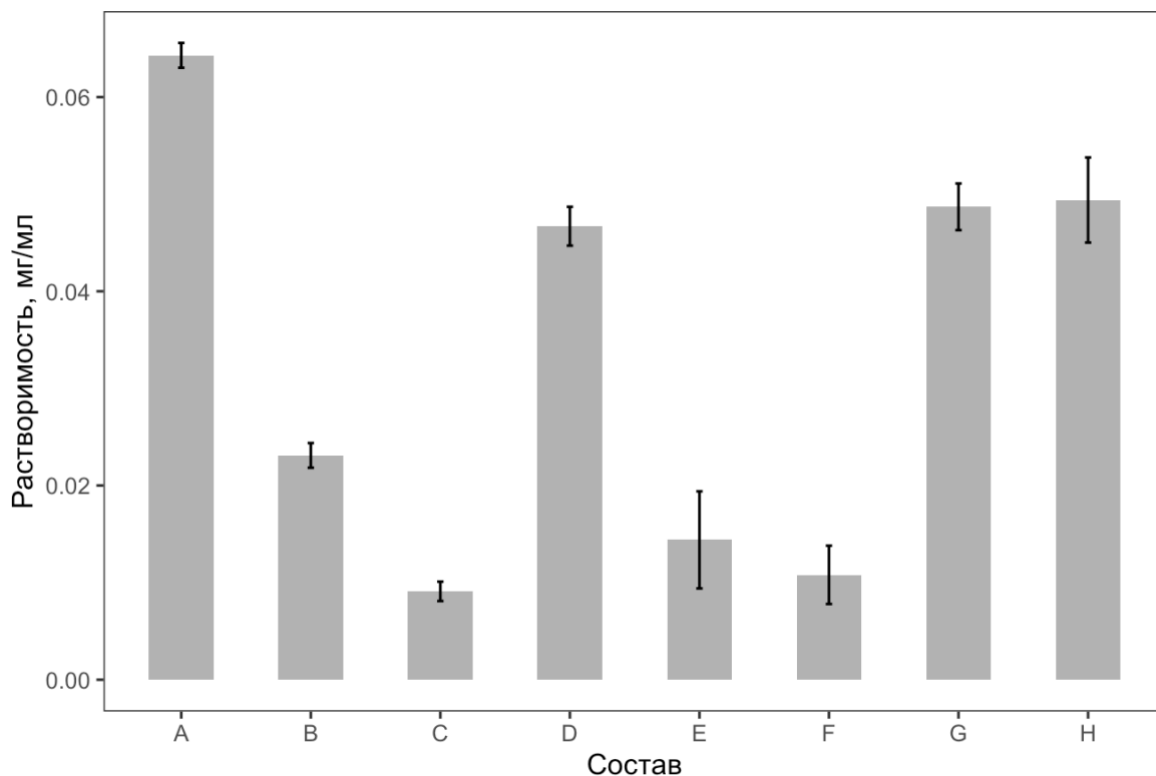


Рисунок 54 – Результаты оценки растворимости в воде в течении 48 часов образцов: А – 1 % ТДС диосмина; В – 5 % ТДС диосмина; С – 10 % ТДС диосмина; D – 1 % ТДС ОМФФ; Е – 5 % ТДС ОМФФ; F – 10 % ТДС ОМФФ; G – 1 % ТДС ОМФФ с добавлением 5 % ПЭГ-6000; H – 1 % ТДС ОМФФ с добавлением 10 % ПЭГ-6000

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 диосмина и ОМФФ в осадок и снижение растворимости образцов в воде. Для нивелирования указанных ограничений можно предложить дополнительную модификацию композиций с введением вспомогательных компонентов в виде пластификаторов и солюбилизаторов, которые позволят в перспективе обеспечить надлежащие параметры растворимости, а также термодинамической стабильности.

5.3.8. Оценка профиля высвобождения ТДС диосмина и ОМФФ в биорелевантных средах

Принимая во внимание тот факт, что АФС диосмина и ОМФФ высвобождаются преимущественно в тонком кишечнике [80], проведена оценка характера и степени растворения активного вещества в двух средах:

- солянокислой (рН 1,2) – для доказательства отсутствия высвобождения и всасывания в отделе желудка;
- фосфатном буфере (рН 6,8) – для подтверждения возможности субстанции переходить в растворенное состояние в целевых отделах ЖКТ (тонком и толстом кишечнике).

Для всех составов с диосмином и ОМФФ обнаружено практически полное отсутствие высвобождения в солянокислой среде (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 % (рис. 55), что удовлетворяет необходимости растворения ЛС, содержащих диосмин и ОМФФ, в кишечном отделе. В пределах исследуемого временного интервала наибольшей скоростью растворения характеризовался состав ОМФФ с добавкой ПЭГ-6000, что может объясняться солюбилизирующим эффектом пластификатора. В то же время, 1 % ТДС диосмина и ОМФФ без добавок обнаруживали сопоставимую скорость высвобождения.

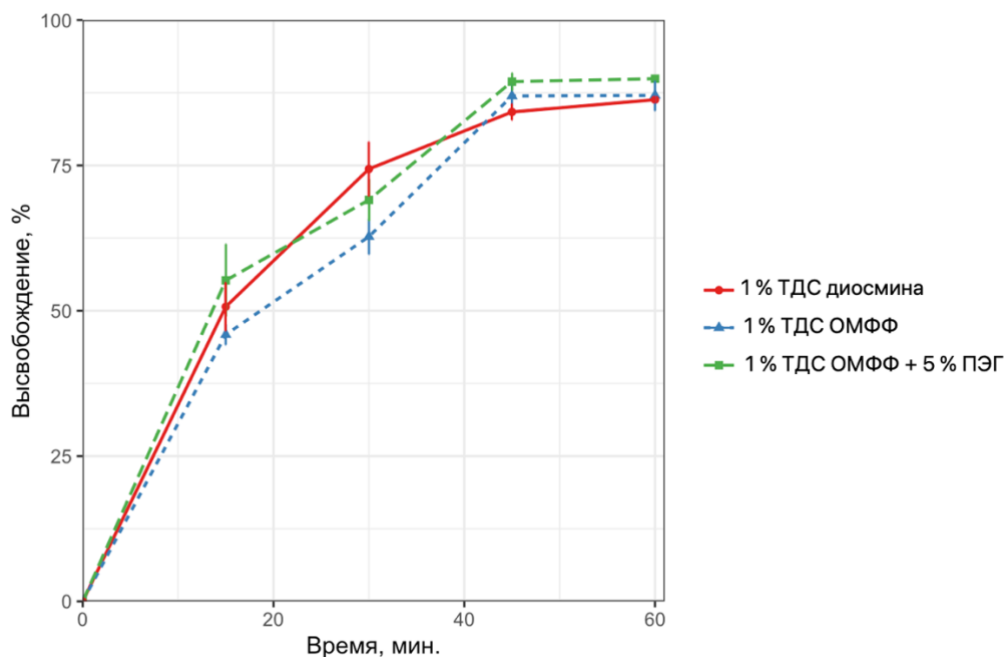


Рисунок 55 – Результаты оценки высвобождения АФС из филаментов

Согласно рекомендациям отечественных и зарубежных руководств [12, 167], высвобождение АФС в количестве 85 % и более соответствует установленным требованиям. По этой причине разработанные составы могут быть рекомендованы для включения в состав готовых ЛС.

5.3.9. Оценка степени кристалличности ТДС диосмина и ОМФФ

Как было отмечено ранее, диосмин представлен моногидратной кристаллической формой [154]. Результаты порошковой рентгеновской дифракции подтверждают наличие кристаллической фазы АФС с характерными пиками интенсивности при 4° , 7° , 8° , 12° , 13° , 15° , 19° , 21° , 22° , 24° , 27° и 37° (рис. 56). Согласно расчетам, в исследуемом образце субстанции присутствовало 75 % кристаллической составляющей. В ТДС с 1%-м содержанием диосмина наблюдалось исчезновение пиков кристаллической фазы за счет эффективного сплавления с аморфным ПВПВА и образования водородных связей. 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° .

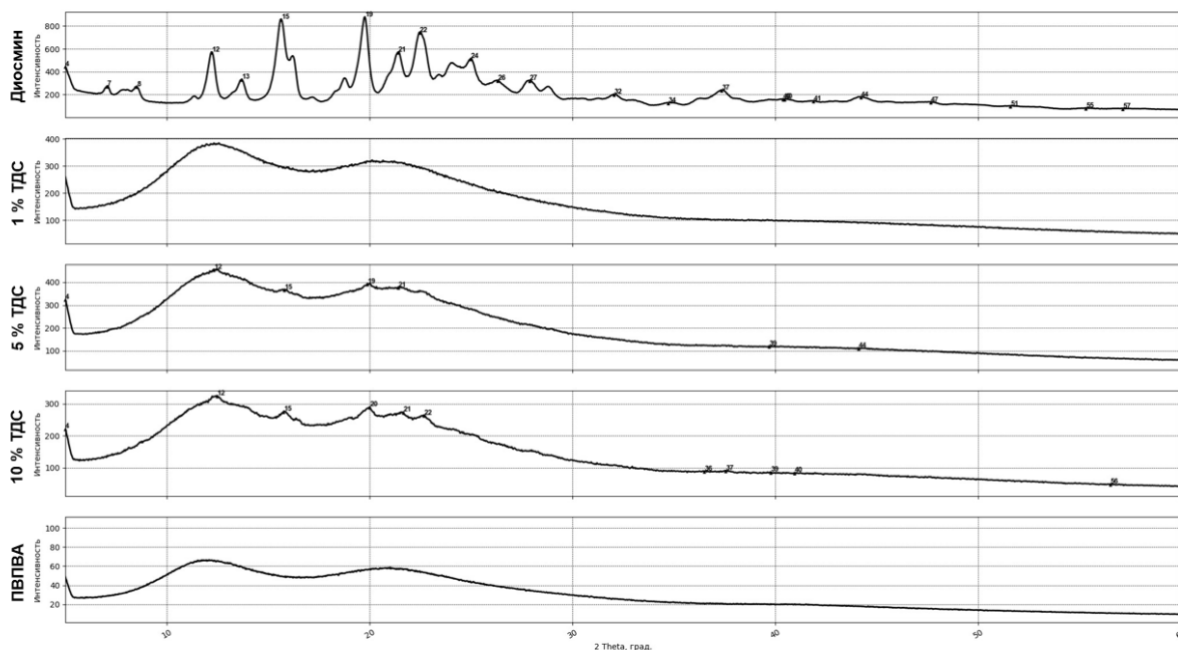


Рисунок 56 – Результаты оценки степени кристалличности образцов ТДС диосмина, чистой субстанции и полимера-носителя

Субстанция ОМФФ имела схожий с диосмином профиль кристалличности (с преобладанием кристаллической составляющей в количестве 75 %), в связи с чем характеристические пики обнаруживались в аналогичных точках (рис. 57).

В 1 % ТДС ОМФФ наблюдалась полная аморфизация активной субстанции, в то время как 5 %-й состав характеризовался незначительными пиками кристаллической фазы при 12°, 20° и 21°. По сравнению с 5 % ТДС диосмина, рассматриваемый образец имел меньшее количество характеристических пиков. В 10 % ТДС ОМФФ отмечено наличие кристаллической фазы (порядка 3 %) при 12°, 15°, 19°, 21° и 37°.

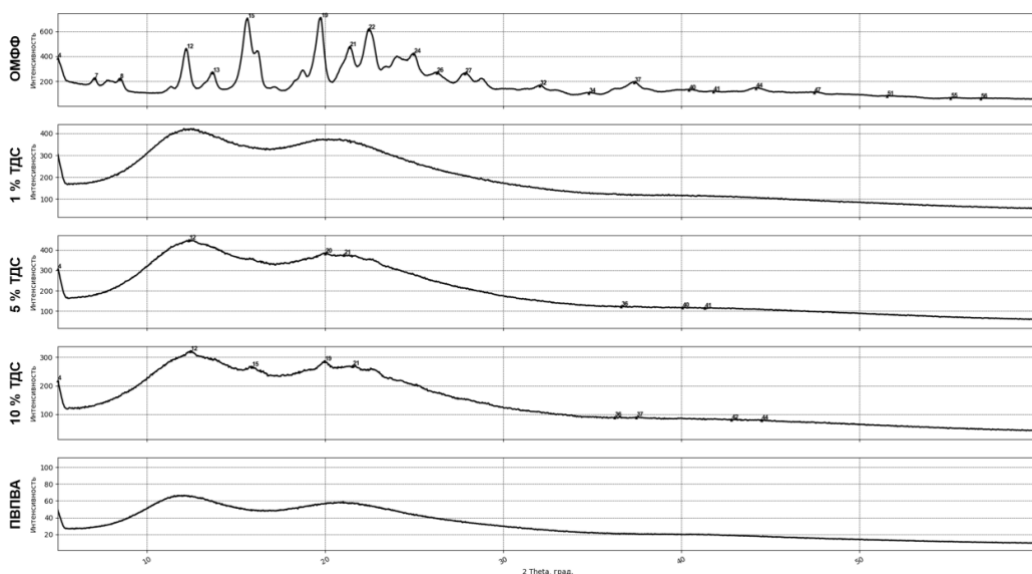


Рисунок 57 – Результаты оценки степени кристалличности образцов ТДС ОМФФ,

чистой субстанции и полимера-носителя

Таким образом, разработанные 1 %-ые твёрдые дисперсии диосмина и ОМФФ представляли собой гомогенные системы с АФС в аморфном состоянии. Составы с повышенными концентрациями ДВ ввиду наличия кристаллической фракции необходимо модифицировать с использованием дополнительных ВВ, что лежит в перспективе будущих исследований.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод о пригодности композиций с 1 %-м содержанием АФС диосмина и ОМФФ для дальнейшей разработки состава твёрдых ЛФ.

5.3.10. Оценка свойств стабильности при хранении образцов твёрдых дисперсий диосмина и ОМФФ

Поскольку разработанные 1 %-ые ТДС диосмина и ОМФФ содержат активные вещества в аморфной форме, которая является метастабильной, существуют риски возможной рекристаллизации АФС [57, 67, 135]. По этой причине необходима проверка термодинамической стабильности в условиях повышенной влажности и температуры при соблюдении надлежащих условий хранения.

По истечении 6 месяцев визуально детектируемых изменений образцов не обнаружено. При анализе количественного содержания АФС в том числе не выявлено значимых девиаций (рис. 58-60). На хроматограммах всех испытуемых ТДС присутствовали характерные пики ДВ, сопоставимые с РСО, при сохранении соответствующей площади. Появление новых пиков, ассоциированных с примесями, также не зафиксировано.

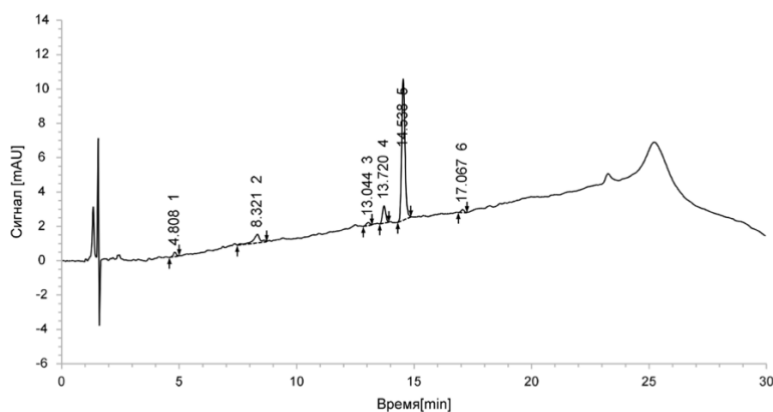


Рисунок 58 – Хроматограмма 1 %-ой ТДС диосмина после 6 месяцев хранения

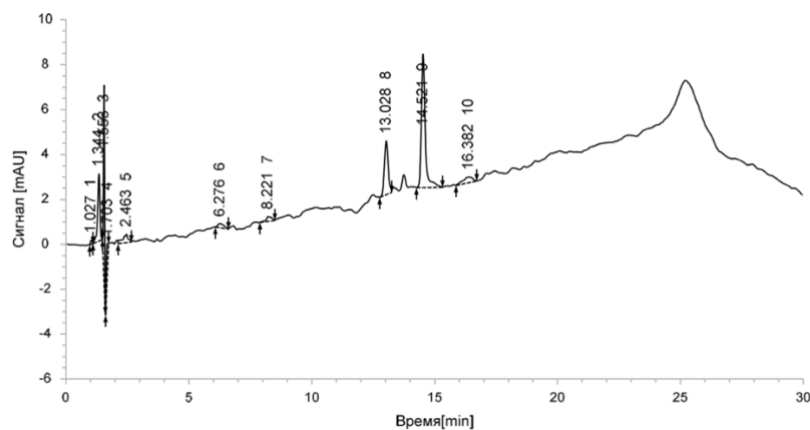


Рисунок 59 – Хроматограмма 1 %-ой ТДС ОМФФ после 6 месяцев хранения

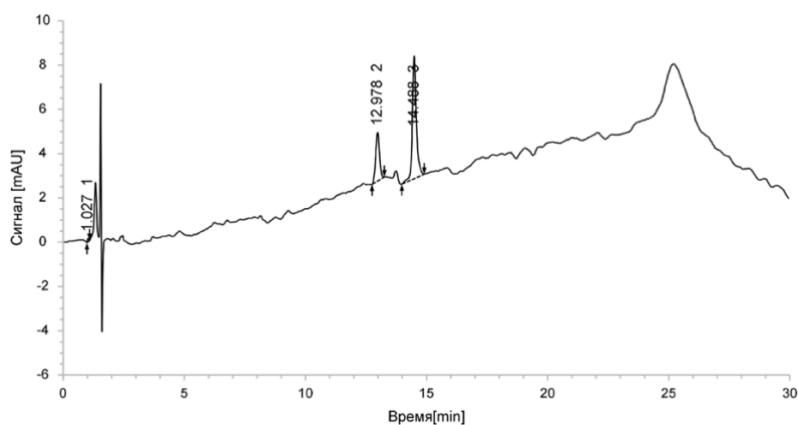


Рисунок 60 – Хроматограмма 1 %-ой ТДС ОМФФ с добавкой 5 % ПЭГ-6000 после 6 месяцев хранения

Следовательно, разработанные составы при соблюдении герметичности упаковки подлежат хранению без риска изменения физико-химических и фармакологических свойств. Образцы могут быть рекомендованы в качестве полупродуктов (гранулята) для дальнейшей разработки состава твёрдых ЛФ.

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 5

1. Разработан состав твёрдых дисперсий диосмина с 1 %-м, 5%-м и 10% содержанием активного вещества на основе родственных полимеров-носителей (ПВПВА и ПВП К17). Подобраны параметры процесса ЭГР с учетом многокритериальной оптимизации посредством функции желательности.
2. Проведена сравнительная оценка эффективности использования ПВПВА и ПВП К17 путем исследования технологических и физико-химических свойств образцов диосмина. Доказана непригодность полимерной матрицы в виде ПВП К17 для получения твёрдых дисперсий диосмина.

3. Достигнуто существенное увеличение растворимости 1 %-ой твёрдой дисперсии диосмина в воде относительно чистой АФС. В том числе, показано увеличение скорости и величины высвобождения АФС из твёрдых дисперсий в фосфатном буфере. По результатам проведенных экспериментов доказано получение аморфной твёрдой диосмина с 1%-м содержанием активного вещества.

4. Разработан состав твёрдых дисперсий ОМФФ (с 1 %-м, 5%-м и 10% содержанием активного вещества) на основе ПВПВА, оптимизированы параметры получения экструдата с использованием функции желательности.

5. На основании оценки термических свойств произведена дополнительная модификация состава 1 %-ой твёрдой дисперсии ОМФФ с добавлением пластифицирующего агента – ПЭГ-6000 в количестве 5 % и 10 %. Дополнительно проведено изучение особенностей процесса ЭГР и выбраны надлежащие параметры процесса получения экструдата в зависимости от содержания пластификатора.

6. Исследованы термические и структурные характеристики 1 %-ой твёрдой дисперсии ОМФФ с различными добавками ПЭГ-6000, на основании чего определено наиболее эффективное количественное содержание пластификатора (5 %) в составе твёрдой дисперсии.

7. По результатам проведенных экспериментов доказано получение аморфной твёрдой дисперсии ОМФФ с 1%-м содержанием активного вещества.

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 (ЦД), которые во многих исследованиях используются для разработки систем доставок ЛС [70, 144]. ЦД способны формировать нековалентные комплексы-включения с флавоноидами по механизму «хозяин-гость» с размещением липофильных лигандов во внутренней полости молекулы ЦД. Для получения комплексов в современной практике используют различные методы: механического смешения, растирания (влажной грануляции или с помощью методов, в основе которых лежит принцип влажной грануляции), совместного растворения с последующим удалением растворителя или лиофильной сушкой [42, 48, 100]. Однако в большинстве работ не уделяется должного внимания выбору соответствующего способа получения, что не позволяет в полной мере оценить эффективность полученных комплексов. Кроме того, особое значение приобретает сравнение рассматриваемого подхода к повышению растворимости флавоноидов с другими стратегиями, в частности – с технологией создания твёрдых дисперсий методом ЭГР.

6.1. Разработка технологии комплексов включения с циклодекстрином

6.1.1. Изучение влияния β -циклодекстрина на свойства флавоноидов

Для разработки состава бинарной композиции кверцетина с β -ЦД необходимым элементом анализа стал предварительный скрининг параметров комплексообразования. Необходимо отметить, что субстанция кверцетина в целом мало растворима в воде ($2,8 \cdot 10^{-3}$ мг/мл), что коррелирует с данными других исследований [100]. При добавлении в водный раствор β -ЦД и по мере повышения концентрации комплексообразователя наблюдалось закономерное увеличение количества растворенного лиганда. В результате растворимость активного вещества увеличилась в 9 раз. Полученная зависимость молярной концентрации лиганда от концентрации β -ЦД имела линейный характер, что подтверждалось рассчитанным показателем коэффициента корреляции $R^2 = 0,9917$ (рис. 61). Зависимость классифицировалась как A_L – диаграмма, т.е. подразумевалось закономерное увеличение растворимости кверцетина при образовании комплекса с β -ЦД в водной среде в эквимольных соотношениях. По этой причине молярное соотношение

компонентов 1:1 рассматривалось в качестве модельного для получения комплексов включения различными методами [17].

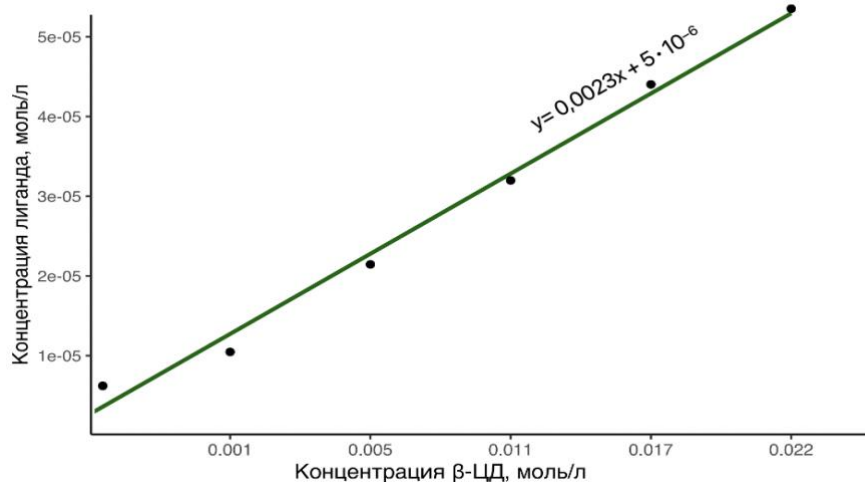


Рисунок 61 – Диаграмма фазовой растворимости кверцетина в водном растворе β-ЦД

Подход к изучению фазовой растворимости по Хиггучи и Коннорсу [89] позволяет определить не только константу фазовой устойчивости, но и оценить стехиометрию равновесного состояния образуемых комплексов. В изученном диапазоне молярных концентраций увеличение растворимости диосмина в присутствии β-ЦД также описывалось линейной фазовой диаграммой ($R^2 = 0,9991$). Общий уровень значимости (p-value) полученной модели составил $2.977 \cdot 10^{-7}$ (рис. 62). Увеличение растворимости диосмина (примерно в 6 раз) объяснялось комплексообразованием с β-ЦД (1:1) в водной среде.

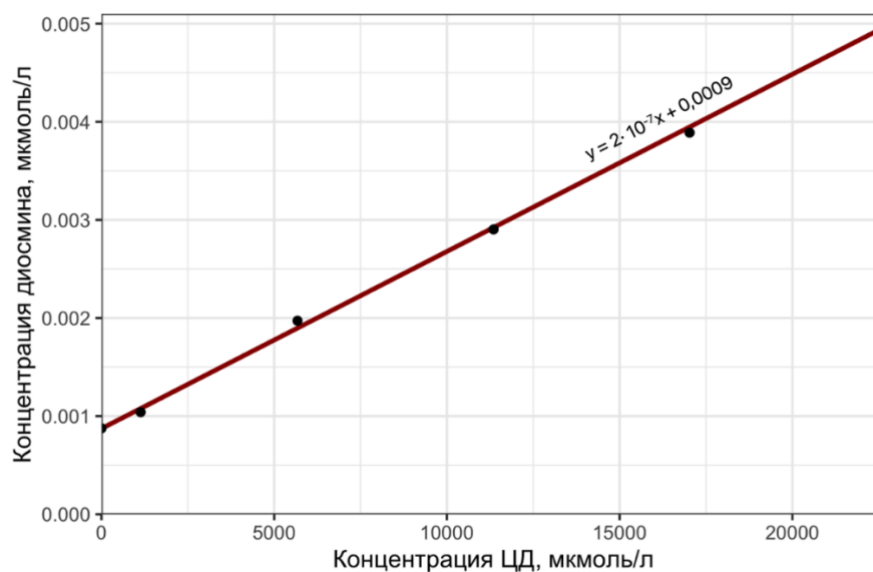


Рисунок 62 – Фазовая диаграмма растворимости диосмина в водном растворе β-ЦД

Рассчитанное значение константы ассоциации комплекса составляет $438,59 \text{ M}^{-1}$, что является подтверждающим фактом образования стабильного комплекса и коррелирует с данными других исследований [42, 47].

6.1.2. Выбор метода получения комплексов включения

Нами проведена сравнительная характеристика и выбор наиболее эффективного способа получения комплексов включения кверцетина и диосмина с β -ЦД для повышения растворимости.

В частности, для кверцетина метод суспендирования с последующей лиофильной сушкой характеризовался существенными механическими (порядка 18% по массе) и химическими потерями за счет большего числа технологических операций и вероятного неполноценного включения молекул кверцетина во внутреннюю полость β -ЦД, о чем свидетельствовало сниженное количественное содержание АФС (табл.55).

Таблица 55 – Характеристика способов получения комплексов включения кверцетина с β -ЦД

Метод получения	Продолжительность процесса, ч.	Выход, % (n =3)	Количественное содержание кверцетина в смеси, % (n =3)
Механическое смешение	0,33	$95,62 \pm 0,05$	$49,5 \pm 0,05$
Растирание	1,16	$96,15 \pm 0,04$	$49,7 \pm 0,05$
Суспендирование с лиофильной сушкой	36,00	$82,48 \pm 0,09$	$43,4 \pm 0,05$

Наряду с этим, методы механического смешения и растирания продемонстрировали надлежащий практический выход с меньшим числом потерь, которые обусловлены в основном механическими факторами. При этом наибольшей эффективностью с точки зрения выхода и количественного содержания характеризовался метод растирания [17].

По результатам сравнительной оценки методов комплексообразования диосмина с β -ЦД отмечена крайняя трудоемкость и сложность суспендирования с последующей лиофильной сушкой (табл.56). Дополнительным ограничением процесса стало использование ДМСО в качестве оптимального растворителя для диосмина [12, 73-75]. В целом метод суспендирования характеризовался крайне низким выходом продукта по массе – 75 %, в том числе из-за вероятных механических и химических потерь (снижение количественного содержания диосмина в комплексе включения на 10 % от ожидаемого).

Таблица 56 – Характеристика способов получения комплексов включения диосмина с β -ЦД

Метод получения	Продолжительность	Выход, %	Количественное
-----------------	-------------------	----------	----------------

	процесса, ч.	(n =3)	содержание диосмина в смеси, % (n =3)
Механическое смешение	0,33	$96,13 \pm 0,07$	$49,5 \pm 0,05$
Растирание	2,33	$98,38 \pm 0,06$	$49,8 \pm 0,05$
Суспендирование с лиофильной сушкой	48,00	$75,24 \pm 0,05$	$40,3 \pm 0,05$

Наибольшую эффективность продемонстрировал метод растирания для получения комплексов диосмина с β -ЦД (с выходом 98,38 % по массе). Данная тенденция связана с возможностью реализации процесса в одном типе оборудования без существенных механических потерь и отсутствием большого числа технологических операций. Сопоставимые результаты получены также для метода механического смешения. Другими словами, рассмотренные методы позволяют получать комплексы включения с меньшими потерями за счёт эффективного вовлечения диосмина во внутреннюю полость молекул β -ЦД и характеризуются относительной простотой и адаптивностью, в связи с чем являются более предпочтительными.

6.2. Контроль качества комплексов включения

6.2.1. Оценка физико-химических свойств

Для уточнения характера взаимодействий кверцетина и β -ЦД в полученных комплексах проведена оценка структурных характеристик методом ИК-Фурье спектроскопии (рис.63). В общем случае, изменение интенсивности и девиация характеристических частот валентных колебаний гидроксигрупп ($3550-3200 \text{ см}^{-1}$) и карбонильной группы ($1700-1600 \text{ см}^{-1}$) в молекуле кверцетина в составе комплексов свидетельствовали о возможном образовании водородных связей с полярными группами β -ЦД [17].

Установлено, что широкая полоса поглощения валентных колебаний гидроксильных групп кверцетина ($3261,7 \text{ см}^{-1}$) претерпевала девиации в спектрах комплексов включения, независимо от способа их получения. Следовательно, можно сделать вывод касательно вероятного образования водородных связей за счет вовлечения гидроксильных групп β -ЦД. Дополнительно во всех композициях отмечалось изменение интенсивности и даже исчезновение полосы поглощения при 1640 см^{-1} , что указывает на вовлечение карбонильной группы в процесс комплексообразования [17].

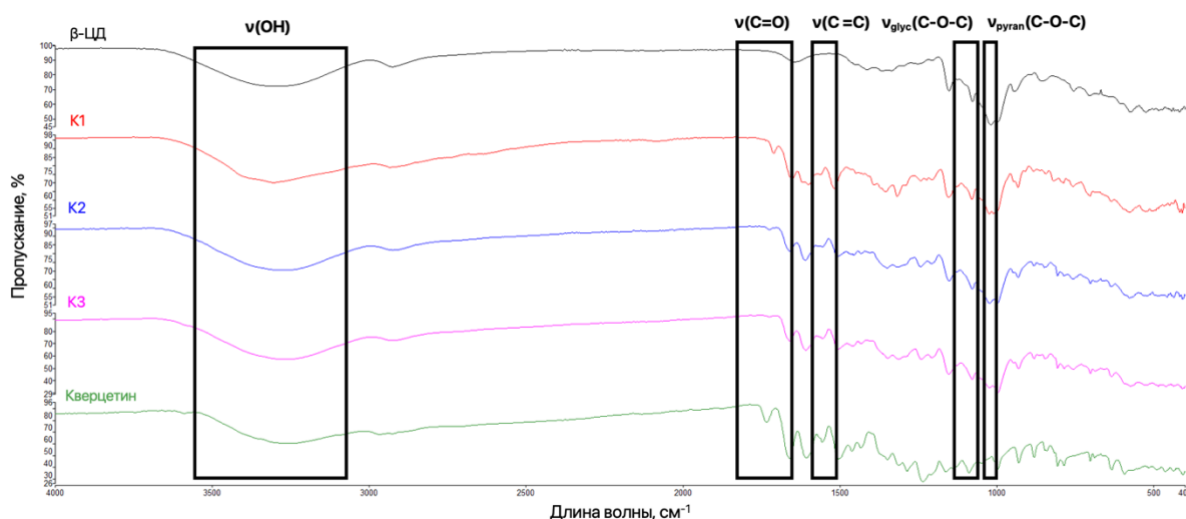


Рисунок 63 – Спектры поглощения комплексов включения, полученных различными методами (K1 – методом суспендирования; K2 – методом растирания; K3 – методом механического смешения), субстанции кверцетина и β -ЦД

Исходя из особенностей химической структуры β -ЦД, можно выдвинуть предположение, что связи C-O-C пиранозного кольца ($1150\text{--}1160\text{ см}^{-1}$) и альфа-(1-4) гликозидной связи ($1200\text{--}1000\text{ см}^{-1}$) могут принимать участие в процессе комплексообразования за счет внутримолекулярных водородных связей [70, 121]. Однако рассматриваемые области не претерпевали изменений в спектрах комплексов. По этой причине, нельзя дать однозначной оценки вклада рассматриваемых колебаний в процесс комплексообразования.

Результаты расчета корреляции спектров комплексов включения относительно спектра β -ЦД позволили утверждать, что наибольшей эффективностью комплексообразования характеризуется образец K2 (корреляция – 0,61), по сравнению с составом K1 (корреляция – 0,53) и K3 (корреляция – 0,55) [17].

Создание комплексов диосмина с β -ЦД предполагает образование водородных связей между гидроксильными, карбонильной группами диосмина и гидроксигруппами β -ЦД (рис.64). Так, например, во всех комплексах включения обнаружены девиации и изменение интенсивности широкой характеристической полосы поглощения валентных колебаний гидроксильных групп диосмина (3354 см^{-1}). Кроме того, отмечается сдвиг и изменение интенсивности полосы поглощения карбонильной группы при 1650 см^{-1} , что косвенно свидетельствует о вовлечении диосмина в процесс комплексообразования [42, 47]. При этом новые характеристические пики в спектре поглощения диосмина не обнаружены, что подтверждает сохранность химической структуры молекулы.

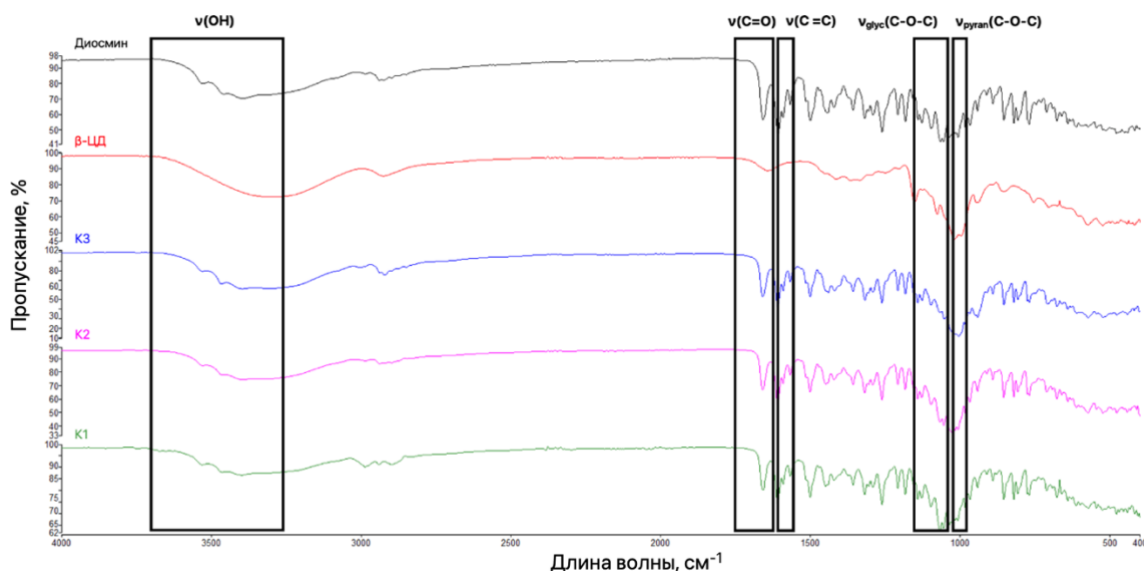


Рисунок 64 – Спектры поглощения комплексов включения, полученных различными методами (K1 – методом механического смешения; K2 – методом растирания; K3 – методом суспендирования с последующей лиофильной сушкой), субстанции диосмина и β -ЦД

С другой стороны, как видно из представленных данных, связи С-О-С пиранозного кольца ($1155\text{--}1170\text{ см}^{-1}$) в молекуле β -ЦД также участвовали в процессе образования комплексов с помощью внутримолекулярных водородных связей. Вместе с тем, альфа-(1-4) гликозидные связи ($1200\text{--}1000\text{ см}^{-1}$) β -ЦД, особенности химической структуры которых позволяют выдвинуть предположение об аналогичном механизме вовлечения в комплексообразование, не претерпевают существенных изменений [17]. В связи с чем, вопрос их потенциального влияния на образование комплексов включения с диосмином необходимо изучать с помощью других методов физико-химического анализа.

Таким образом, исходя из оценки структурных характеристик полученных комплексов включения, можно выделить наиболее эффективный состав – K2, полученный методом растирания. Дополнительные расчеты корреляции спектров комплексов включения относительно спектра β -ЦД также подтверждают эффективность комплексообразования образца K2 (корреляция – 0,60), по сравнению с составами K1 (корреляция – 0,55) и K3 (корреляция – 0,49).

6.2.2. Оценка технологических свойств комплексов включения

Профиль будущего ЛС во многом определяется не только физико-химическими свойствами, но и функциональными характеристиками, обуславливающими выбор способа и условий получения готового ЛС. В связи с тем, что в исследованиях, посвященных разработке комплексов включения с ЦД, не уделяется внимания данному

аспекту, в рамках настоящей работы принято решение об изучении технологических характеристик полученных комплексов кверцетина, а также сравнение численных значений с параметрами исходной субстанции и 1 % ТДС (табл. 57).

Таблица 57 – Результаты оценки технологических свойств комплексов включения, исходной АФС и 1 % ТДС

Состав/вещество	Сыпучесть, г/с	Число Хауснера	Индекс Карра, %	Характеристика сыпучести
Кверцетин	0	1,46	31,67	Очень плохая
β-ЦД	7,31	1,38	27,45	Слабая
K1	7,95	1,40	28,75	Слабая
K2	9,88	1,25	20,16	Слабая
K3	6,70	1,40	28,43	Слабая
1 % ТДС	44,10	1,14	11,90	Хорошая

**K1 – комплексы, полученные методом механического смешения; K2 – методом растирания; K3 – методом суспендирования.*

Все комплексы включения, независимо от метода получения, демонстрировали слабую сыпучесть. Это явление связано с технологическими свойствами β-ЦД ($HR = 1,46$; $IS = 27,45$ %) как носителя для создания комплекса, что ставит под сомнение его эффективность в качестве вспомогательного компонента в технологии ЛС. β-ЦД представляет собой легкий порошок, склонный к образованию пылевидных фракций, следовательно, данное свойство также можно рассматривать в виде критического фактора при организации производственного процесса.

Наряду с этим, для полученной ранее 1 % ТДС кверцетина отмечена хорошая сыпучесть. Определяющий вклад в улучшение технологических свойств исходной АФС вносит полимер-носитель с частицами преимущественно округлой формы.

Дополнительно проведена оценка морфологии поверхности частиц в полученных образцах методом СЭМ (рис. 65). Как видно из представленных результатов, все полученные композиции содержали анизодиаметрические кристаллические частицы АФС кверцетина. На поверхности кристаллов субстанции присутствовали более мелкие частицы комплексообразователя. При этом распределение частиц по поверхности оказалось крайне неравномерным и, как следствие, не приводило к устранению шероховатостей кристаллической структуры кверцетина (рис. 65, а). Этим, в частности, объяснялись неудовлетворительные технологические свойства исследуемых образцов.

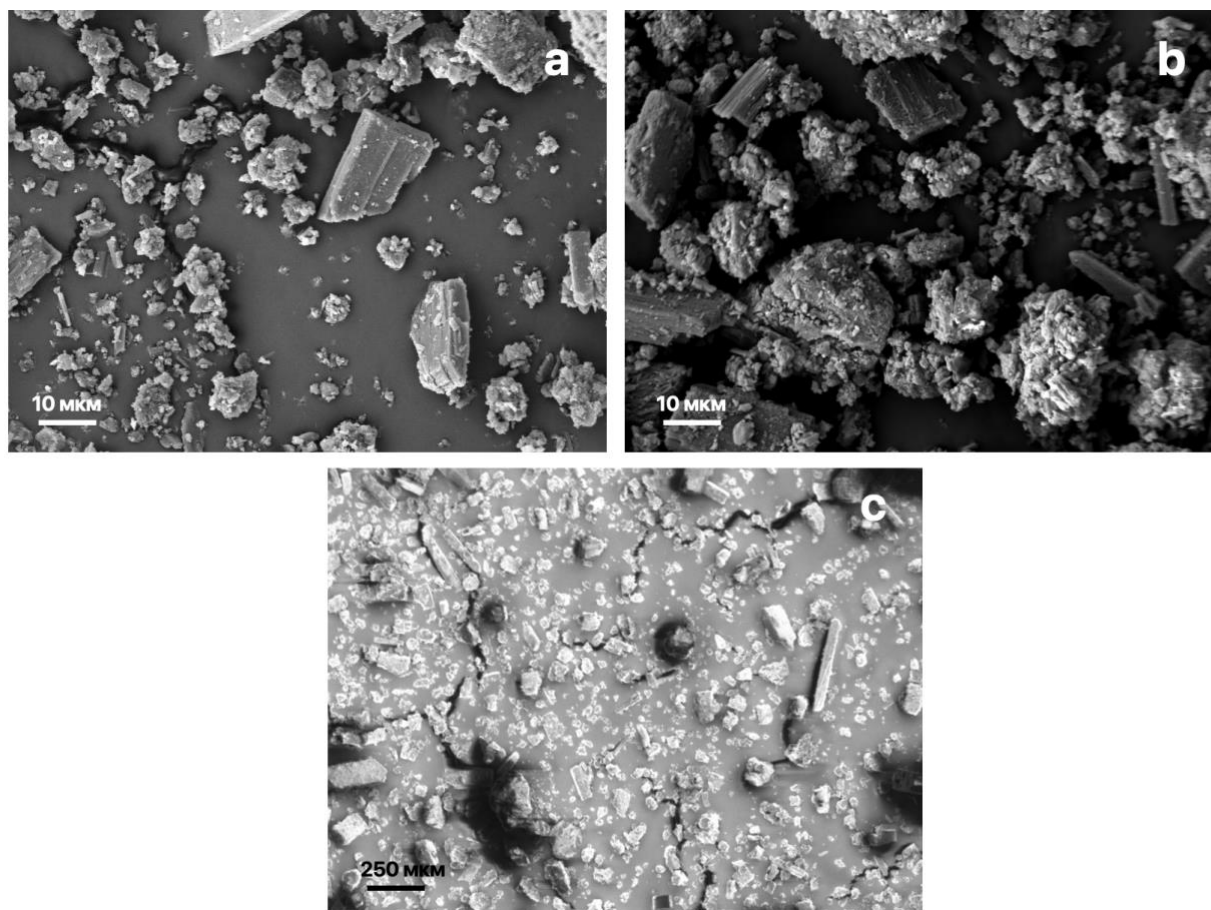


Рисунок 65 – Результаты СЭМ частиц комплексов включения, полученных: а – методом механического смешения; б – методом растирания; с – методом суспендирования

На основании полученных изображений можно в том числе сделать вывод об эффективности способов получения комплексов включения. Например, для состава, разработанного с использованием метода суспендирования, характерно содержание нескольких кристаллических фракций АФС, отличающихся по форме и размерам, что приводило к закономерному ухудшению технологических свойств. Отсутствие операции измельчения в технологическом цикле приводило к неоднородному распределению β -ЦД по поверхности кристаллов кверцетина наряду с сохранением неудовлетворительных функциональных характеристик субстанции. В случае композиций, полученных с помощью механического смешения и растирания, наблюдалось более выраженное связывание кристаллов кверцетина и частиц β -ЦД (рис. 65, б, с). Однако для обеспечения надлежащего формирования комплексов включения, вероятнее всего, необходимо либо увеличивать долю β -ЦД, либо использовать более селективные производные ЦД.

Дополнительно изучены технологические свойства полученных разными методами комплексов включения, и проведена сравнительная оценка с параметрами исходной микронизированной АФС и 1 % ТДС на основе ПВПА (табл. 58).

Таблица 58 – Результаты оценки технологических свойств комплексов включения, исходной АФС и 1 % ТДС

Состав/вещество	Сыпучесть, г/с	Число Хауснера	Индекс Карра, %	Характеристика сыпучести
Диосмин	0	1,46	31,67	Очень плохая
β -ЦД	7,31	1,38	27,45	Слабая
K1	6,85	1,48	32,35	Плохая
K2	5,54	1,55	35,29	Плохая
K3	0	1,97	40,00	Очень плохая
1 % ТДС	125,00	1,06	5,71	Отличная

**K1 – комплексы, полученные методом механического смешения; K2 – методом растирания; K3 – методом суспендирования.*

Независимо от метода получения, комплексы диосмина с β -ЦД характеризовались крайне неудовлетворительными свойствами сыпучести, сжимаемости и прессуемости. Так, например, наихудшие результаты отмечены для комплекса, полученного методом суспендирования: образцы обладали склонностью к пылению и электростатическим взаимодействиям между частицами и поверхностью оборудования, в результате чего их сыпучесть, согласно ГФ РФ, определялась как «очень плохая» [12]. Кроме того, комплексообразование с β -ЦД не приводило к укрупнению размеров частиц микронизированной АФС, что подтверждалось сопоставимыми результатами при оценке технологических свойств диосмина и комплекса, полученного методом суспендирования.

Методы растирания и механического смешения для получения комплексов диосмина с β -ЦД позволили незначительно улучшить технологические свойства исходной АФС, однако не обеспечивали надлежащего профиля сыпучести. В контексте рассматриваемых функциональных характеристик наибольшей пригодностью и эффективностью обладает технология создания твёрдых дисперсий методом ЭГР, позволяющая на несколько порядков улучшить свойства диосмина за счет укрупнения частиц и придания им соответствующей геометрической конфигурации.

Для обоснования полученных результатов исследованы особенности поверхности частиц АФС в составе комплексов включения методом СЭМ (рис.66). Ввиду крайне неудовлетворительных технологических свойств и невозможности пробоподготовки композиция, полученная методом суспендирования, не подвергалась микроскопии. В составах K1 и K2 детектированы частицы микронизированной АФС, сохраняющие выраженную шероховатость поверхности. Кроме того, образец K2 (комплекс, полученный методом растирания) обладал склонностью к повышенной агрегации частиц без существенного укрупнения.

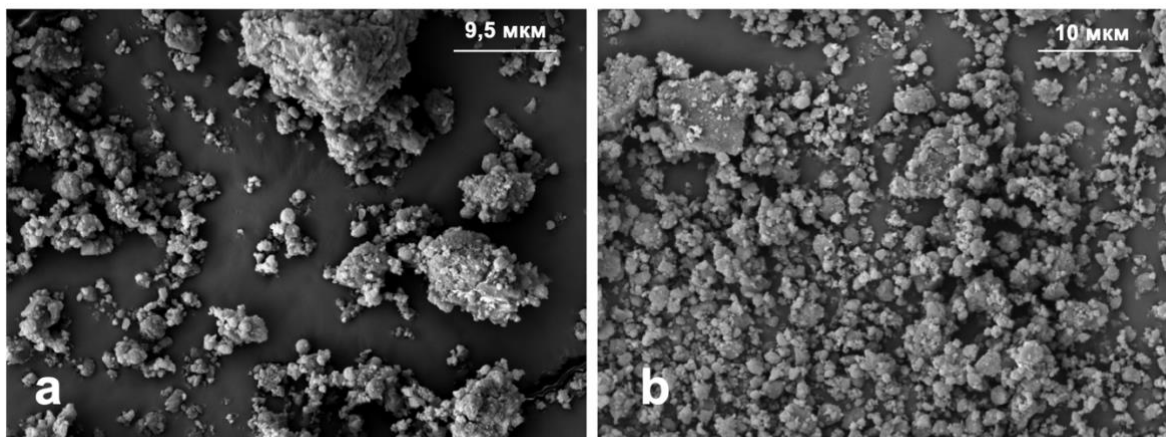


Рисунок 66 – Внешний вид поверхности частиц в образцах комплексов включения, полученных: а – методом растирания; б – методом механического смешения

При этом для обоих образцов отмечено наличие фрагментарных скоплений частиц β -ЦД на поверхности кристаллов диосмина. Однако преобразования геометрии поверхности не наблюдалось, а шероховатость по-прежнему сохранялась. 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.

Сравнивая полученные результаты с количественной интерпретацией технологических свойств 1 % ТДС диосмина, полученной методом ЭГР, можно сделать закономерный вывод о меньшей пригодности подхода комплексообразования для улучшения функциональных характеристик микронизированной АФС.

6.2.3. Сравнение эффективности комплексов включения с β -циклодекстрином и твердых дисперсий в отношении свойств растворимости

При дальнейшей оценке физико-химических свойств полученных составов установлено, что комплексы К1 и К2 демонстрировали сходные профили увеличения растворимости кверцетина в 214 и 235 раз, соответственно (рис.67). Комплекс К3 отличался меньшей эффективностью, обеспечивая повышение растворимости активного вещества лишь в 76 раз. В то же время, полученная нами ранее с помощью метода ЭГР 1% ТДС кверцетина продемонстрировала увеличение растворимости в 353 раза в аналогичных условиях [17].

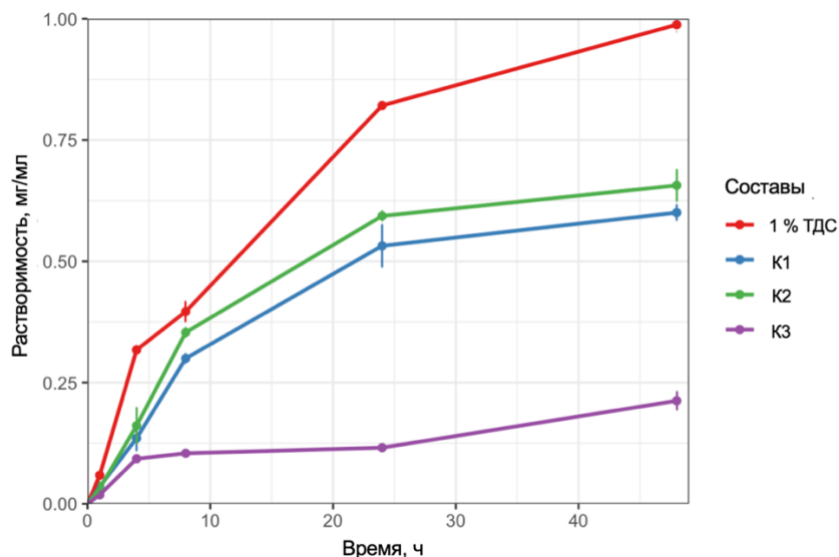


Рисунок 67 – Кривые растворимости 1 % ТДС и комплексов включения, полученных разными способами (К1 – методом суспендирования; К2 – методом растирания; К3 – методом механического смешения)

При анализе профилей растворимости полученных комплексов включения установлено, что состав К2 обнаруживал большую эффективность по отношению к повышению растворимости диосмина – в 65 раз по сравнению с чистой АФС. Комплекс К3 позволил увеличить растворимость диосмина в 29 раз, в то время как в образце К1 растворимость активного вещества повысилась лишь в 18 раз (рис. 68). Принимая во внимание тот факт, что растворимость диосмина в составе 1% ТДС увеличена в 3832 раза по сравнению с чистой АФС, можно сделать вывод о непригодности стратегии комплексообразования для улучшения физико-химических свойств диосмина.

Согласно полученным результатам, метод растирания является наиболее эффективным с точки зрения материально-технического оснащения, длительности и практического выхода. Оценка структурных свойств и растворимости полученных комплексов включения в том числе позволяет подтвердить эффективность рассматриваемого способа получения. Кроме того, комплексы, полученные методом растирания (влажная грануляция), демонстрировали большее повышение растворимости АФС относительно других композиций.

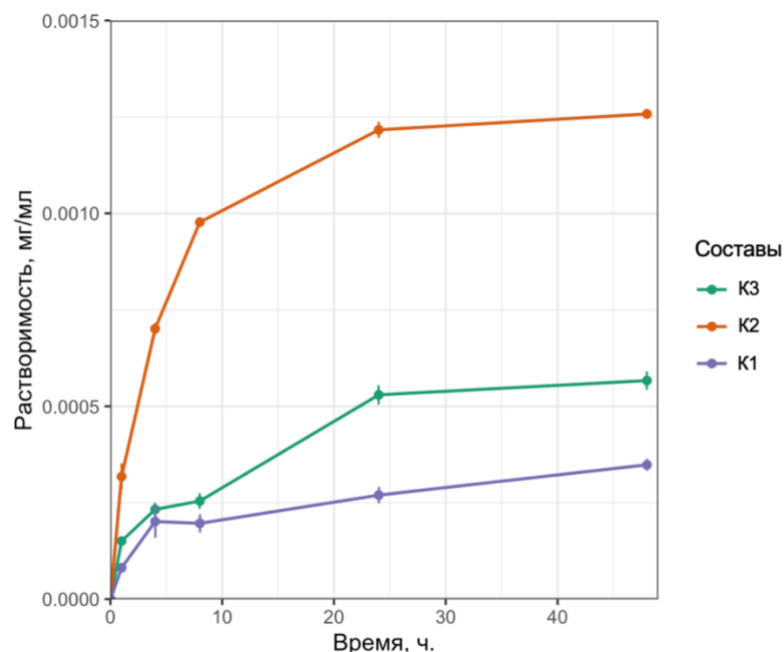


Рисунок 68 – Кривые растворимости комплексов включения, полученных разными способами (K1 – методом суспендирования; K2 – методом растирания; K3 – методом механического смешения)

Тем не менее, достичь полной растворимости кверцетина и диосмина не удалось, что объясняется типом используемого носителя, а также соотношением компонентов. Согласно данным ряда исследований, производные β -ЦД, например, гидроксипропил- β -ЦД, демонстрируют большую эффективность комплексообразования, вследствие чего наблюдается существенное увеличение растворимости кверцетина [20, 123]. Вместе с тем, стратегия комплексообразования не позволяет добиться улучшения технологических свойств АФС, что затрудняет обеспечение однородности дозирования и реализацию ряда технологических операций при производстве твёрдых ЛФ.

Основываясь на вышеперечисленном, можно сделать вывод о том, что использование стратегии комплексообразования с ЦД в качестве способа повышения растворимости флавоноидов на примере кверцетина и диосмина является менее эффективным по сравнению с технологией ТДС, полученных методом ЭГР, с точки зрения технологических и экономических характеристик [17].

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 6

1. Проведена сравнительная оценка методов получения комплексов включения диосмина и кверцетина с β -ЦД в соотношении 1:1 методами механического смешения, растирания и суспендирования с последующей лиофильной сушкой.

Показана крайне низкая эффективность и пригодность к промышленной. Реализации метода суспендирования.

2. Изучены структурные характеристики полученных комплексов, проведено исследование морфологии частиц и оценены технологические свойства образцов. Обнаружено сохранение кристаллической структуры АФС наряду с ухудшением функциональных характеристик для всех полученных образцов. Проведен анализ свойств растворимости комплексов включения. Для кверцетина достигнуто увеличение растворимости в 235 раз, для диосмина – в 65 раз, в составе комплексов, полученных методом растирания. На основании комплексного исследования физико-химических свойств определен наиболее эффективный способ получения комплексов – метод растирания (влажной грануляции).
3. На основании сравнения технологических свойств и характеристик растворимости комплексов включения кверцетина и диосмина и 1% твёрдых дисперсий, содержащих рассматриваемые АФС, доказана меньшая пригодность технологии комплексообразования по сравнению с промышленно-адаптируемой 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 скрининг 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 селективного 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 K17. 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 СОКРАЩЕНИЙ И АББРЕВИАТУР

- АТДС – аморфные твёрдые дисперсные системы
- АТХ – анато-мo-химическо-терапевтическая классификация
- АФИ – активный фармацевтический ингредиент
- АФК – активные формы кислорода
- АФС – активная фармацевтическая субстанция
- БАВ – биологические активное вещество
- БАД – биологически активная добавка
- БКС – биофармацевтическая классификационная система
- ВВ – вспомогательные вещества
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза
- ГПЦ – гидроксипропилцеллюлоза
- ГХ – газовая хроматография
- ГФ – Государственная Фармакопея
- ДВ – действующее вещество
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ДСК – дифференциально-сканирующая калориметрия
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия
- ИЛ – интерлейкины
- ЛВ – лекарственное вещество
- ЛП – лекарственный препарат
- ЛС – лекарственное средство
- ЛФ – лекарственная форма
- НД – нормативная документация
- ОМФФ – очищенные микронизированные флавоноидные фракции
- ПАВ – поверхностно активные вещества
- ПВДФ – поливинилиденфторид
- ПВП – поливинилпирролидоны
- ПВПВА – сополимер поливинилпирролидона с винилацетатом
- ПВС – поливиниловый спирт
- ПМГК – полимолочногликолевая кислота
- ПМК – полимолочная кислота

ПОС – псевдооживленный слой
ПЭГ – полиэтиленгликоль
ПЭО – полиэтиленоксиды
ПЭС – полиэфирсульфон
РСО – рабочий стандартный образец
СО – стандартный образец
СЭМ – сканирующая электронная микроскопия
ТГА – термогравиметрический анализ
ТДС – твёрдая дисперсная система
ТПГС – токоферол полиэтиленгликоль сукцинат
ЭГР – экструзия горячего расплава
ЭС – эвтектическая смесь
ЭЦ – этилцеллюлоза
ЯМР – ядерный магнитный резонанс
ЦД – циклодекстрин
EMA – European Medical Agency
FDA – Food and Drug Administration
GMP – Good Manufacturing Practice
IC – Carr Index (индекс Карра)
HR – Hausner Ratio (число Хауснера)
RSD – relative standart deviation (относительное стандартное отклонение)
QbD – Quality by Design

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянова, Е. В. Микронизация в технологии минорного компонента консервирующего действия / Е.В. Аверьянова, М.Н. Школьников, Н.В. Павлова [и др.] // Техника и технология пищевых производств. – 2024. – Т. 54. – № 3. – С. 508-521.
2. База данных PubChem [Электронный ресурс] // Официальный сайт. – Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 05.08.2024).
3. База данных Super-PRED [Электронный ресурс] // Официальный сайт. – Режим доступа: <https://prediction.charite.de> (дата обращения: 10.09.2024).
4. База данных SwissADME для малых молекул [Электронный ресурс] // Официальный сайт. – Режим доступа: <http://www.swissadme.ch> (дата обращения: 12.09.2024).
5. Богачев, В. Ю. Фиксированные комбинации в фармакотерапии хронических заболеваний вен/ В.Ю.Богачев, Б.В. Болдин, К.В. Комов [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2024. – Т. 21. – №2. – С. 44-51.
6. Варламова, А. И. Влияние различных методов получения твердых дисперсий и кристаллов фенбендазола на биологическую активность / А.И. Варламова, М.С. Халиков, М.М. Ильин// Известия РАН. Серия биологическая. – 2023. – №3. – С. 1-10.
7. Вахненко, Ю.В. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома / Ю.В. Вахненко, И.Е. Доровских, А.П. Домке // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 1. – №87. – С. 56-64.
8. Гаврилов, К.А. Молекулярно-генетические аспекты варикозной болезни: современные представления / К.А. Гаврилов, М.А. Сметанина, В.А.Короленя [и др.] // Флебология. – 2024. – Т. 18. – № 1. – С. 48-53.
9. Гармонизированное трехстороннее руководство ИЧН. Фармацевтическая разработка Q8 (R2) [Электронный ресурс]. Режим доступа – <https://pharmadviser.ru/document/tr3614/> (дата обращения: 21.08.2024).
10. Головина, В.И. Применение диосминсодержащих препаратов в лечении хронических заболеваний вен / В. И. Головина, И. А. Золотухин // Лечебное дело. – 2023. – Т. 2. – С. 67-73.
11. Государственный Реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный ресурс] // Официальный сайт. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>

12. Государственная Фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс] // Официальный сайт. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>
13. 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.
14. 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.
15. 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 [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2025. – Т.14. – №. 3. – С.98-107.
16. 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 [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2025. – Т. 14. – №1. – С. 127-137.
17. 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 [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2025. – Т. 59. – № 4. – С. 26-35.
18. Данилова, А.А. Технология экструзии горячего расплава как современная стратегия улучшения биодоступности флавоноидов/ А.А. Данилова, К.А. Гусев, Д.Н. Маймистов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2024. – Т. 58. – № 2. – С. 26-35.
19. Золотов, С.А. Влияние на высвобождение размера частиц твердых дисперсных систем при проведении теста «Растворение» / С.А. Золотов, А.В. Панов // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2025. – Т. 14. – №2. – С.149-155.
20. Ильич, Т.В. Комплексы включения кверцетина с β -циклодекстринами: ультрафиолетовая и инфракрасная спектроскопия, квантово-химическое моделирование / Т. В. Ильич, Е.А. Лапшина, А.А. Маскевич [и др.] // Биофизика. – 2020. – Т. 65. – №3. – С. 453-463.

21. Клинические рекомендации «Варикозное расширение вен нижних конечностей» (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021). [Электронный ресурс] // Информационно-правовой портал ГАРАНТ. Режим доступа – <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776841/> (дата обращения: 05.02.2025).
22. Краснюк, И. И. Влияние твёрдых дисперсий на растворимость метронидазола / И.И. Краснюк, С.Р. Нарышкин, И. И. Краснюк [и др.] // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9. – №3. – С. 195-204.
23. Курдюков, Е. Е. Физико-химические свойства флавоноидов / Е.Е. Курдюков, Н.В. Финаёнова, В.А. Неклюдова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – Т. 11. – №137. – С. 112.
24. Лужанин, В. Г. Касатик молочно-белый (*Iris lactea* Pall.) – перспективный источник биологически активных веществ / В.Г. Лужанин, А. Уэйли, А. О.Понкратова [и др.] // Химия растительного сырья. – 2021. – №. 3. – С. 5-17.
25. Лужанин, В. Г. Противомикробная активность соединений полифенольной природы // В.Г. Лужанин, А. Уэйли, А. О.Понкратова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11. – №2. – С. 65-72.
26. Маркеев, В. Б. Влияние аморфных твердых дисперсий с привитым сополимером поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля на кристалличность и кинетику растворения N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло [1, 2-а] пиразин-3-карбоксамида / В.Б. Маркеев, В.П. Виноградов, С.В. Тишков [и др.] // Вестник Московского Университета. – 2025. – Т. 66. – №4. – С. 319-327.
27. Миронов А. Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств //Т. П. М.: Гриф и К. – 2013. – Т. 280. – 328 с.
28. Пovyдыш, М. Н. Перспективы использования фитотерапевтических средств при нарушениях жирового и углеводного обменов / М.Н. Пovyдыш, В. Г. Лужанин, Д. Ю. Ивкин [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №3. – С. 130-135.
29. Полковникова, Ю. А., Сливкин, А. И. Дизайн исследований по совершенствованию разработки лекарственных средств с твердыми дисперсиями / Ю.А. Полковникова, А.И. Сливкин // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2023. – №3. – С. 85-91.
30. Полковникова, Ю. А., Чистякова, В. М. (2023). Физико-химические и биофармацевтические исследования твердых дисперсий циннаризина / Ю.А. Полковникова, В.М. Чистякова // Химико-фармацевтический журнал, 57(3), 45-49.

31. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.12.2021 N 169 "Об утверждении Требований к исследованию стабильности растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов. Раздел III: Исследование стабильности лекарственных растительных препаратов [Электронный ресурс] // Официальный сайт. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_403117/752f83303eab1a7d491ee27e9f69428447827d10/
32. Силаева, С. Ю. Применение твёрдых дисперсных систем в фармации / С.Ю. Силаева, А.С. Беленова, А.И. Сливкин [и др.] // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2020. – Т. 22. – №2. – С. 3-11.
33. Степанова, Э. Ф., Флебопротекторы на базе флавоноидов: лекарственные формы, биофармацевтическая характеристика, технологические особенности / Э.Ф. Степанова, И.П. Ремезова, А.М. Шевченко [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – №6. – С. 405-415.
34. Указ Президента Российской Федерации от 28.02.2024 г. № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» [Электронный ресурс] // Официальный сайт Президента РФ. – Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50358>
35. Уэйли, А. Анализ С-гликозидов флавонов и продуктов ступенчатого гидролиза их ацетатов в листьях *Rubus chamaemorus* L. / А. Уэйли, А.О. Понкратова, А.А. Орлова [и др.] //Химия растительного сырья. – 2021. – №. 2. – С. 257-265.
36. Фармакопея ЕАЭС [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/9de/2-chast-1-toma-Farmakopei-Soyuza-_s-vozmozhnostyu-poiska_.pdf (дата обращения: 07.11.2023).
37. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ [Электронный ресурс] // Информационно-правовой портал «Консультант Плюс». – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/
38. Чиряпкин, А. С., Обзор биологической активности флавоноидов: кверцетина и кемпферола / А.С. Чиряпкин, Д.С. Золотых, Д.И. Поздняков // Juvenis scientia. – 2023. – Т. 9. – №2. – С. 5-20.
39. Школьников, М. Н., Воронова, Е. В. Микрокапсулирование полифенолов как способ повышения их биодоступности в составе пищевых систем: обзор современных технологий / М.Н. Школьников, Е.В. Воронова // Индустрия питания/Food Industry. – 2021. – Т. 6. – №2. – С. 90-98.

40. Шмарова, А. А. Суспензионное культивирование растительных клеток: современные подходы и проблемы при получении лекарственных веществ (обзор) / А.А. Шмарова, О.А. Терентьева, И.Е. Каухова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56. – №. 2. – С. 33-41.
41. Abeykoon, C. The effect of materials' rheology on process energy consumption and melt thermal quality in polymer extrusion / C. Abeykoon, P. Pérez, A. L. Kelly // Polymer engineering & science. – 2020. – Vol. 60. – No. 6. – P. 1244-1265.
42. Ai, F. Preparation, physicochemical characterization and In-Vitro dissolution studies of Diosmin-Cyclodextrin inclusion complexes / F. Ai, Y. Ma, J. Wang [et al.] // Iranian journal of pharmaceutical research. – 2014. – Vol. 13. – P. 1115–1123.
43. Alshehri, S. Enhanced dissolution of luteolin by solid dispersion prepared by different methods: physicochemical characterization and antioxidant activity / S. Alshehri, S. S. Imam, M. A. Altamimi [et al.] // ACS Omega. – 2020. – Vol. 5. – No. 12. – P. 6461-6471.
44. Althobaiti, A. A. Formulation development of curcumin-piperine solid dispersion via hot-melt extrusion / A. A. Althobaiti, E. A. Ashour [et al.] // Journal of drug delivery science and technology. – 2022. – Vol. 76. – P. 103753.
45. Álvarez, C. M. Improvement of stability and release of (-)-epicatechin by hot melt extrusion / C. M. Álvarez, L. Restrepo-Uribe, J. A. López [et al.] // Journal of polymer engineering. – 2019. – Vol. 40. – No. 1. – P. 75-85.
46. Alzaabi, M. M. Flavonoids are promising safe therapy against COVID-19 / M.M. Alzaabi, R.Hamdy, N.S. Ashmawy [et al.] // Phytochemistry reviews. – 2022. – Vol. 21. – No. 1. – P. 291-312.
47. Anwer, M. K. Preparation of spray dried amorphous solid dispersion of diosmin in Soluplus with improved hepato-renoprotective activity: In vitro anti-oxidant and in-vivo safety studies / M. K. Anwer, M. M. Ahmed, A. Alshetaili [et al.] // Journal of drug delivery science and technology. – 2020. – Vol. 60. – P. 102101.
48. Anwer, M. K. Water soluble binary and ternary complexes of diosmin with β -cyclodextrin: Spectroscopic characterization, release studies and anti-oxidant activity / M. K. Anwer, S. Jamil, M. J. Ansari [et al.] // Journal of Molecular Liquids. – 2014. – Vol. 199. – P. 35-41.
49. Agraharam, G. Myricetin: a multifunctional flavonol in biomedicine / G. Agraharam, A. Girigoswami, & K. Girigoswami // Current pharmacology reports. – 2022. – P. 1-14.
50. Bauer D.F. Constructing confidence sets using rank statistics / D.F. Bauer // Journal of the american statistical association. – 1972. – Vol. 67. – P. 687–690.

51. Babadi, D. Nanoformulation strategies for improving intestinal permeability of drugs: A more precise look at permeability assessment methods and pharmacokinetic properties changes / D. Babadi, S. Dadashzadeh, M. Osouli [et al.] // *Journal of controlled release*. – 2020. – Vol. 321. – P. 669–709.
52. Berga, M., Flavonoids in the Spotlight: Bridging the Gap between Physicochemical Properties and Formulation Strategies / M. Berga, K. Logviss, L. Lauberte [et al.] // *Pharmaceuticals*. – 2023. – Vol. 16. – No. 10. – P. 1407.
53. Biswas, P. A comprehensive analysis and anti-cancer activities of quercetin in ROS-mediated cancer and cancer stem cells / P. Biswas, D. Dey, P. K. Biswas [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23. – No. 19. – P. 11746.
54. Brovarets', O. H. O., Hovorun, D. M. Conformational diversity of the quercetin molecule: A quantum-chemical view / O. H. O. Brovarets', D. M. Hovorun, // *Journal of biomolecular structure and dynamics*. – 2020. – Vol. 38. – No. 10. – P. 2817-2836.
55. Bühler, V. Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals: Povidone, Crospovidone and Copovidone. Berlin: Springer; 2005. 254 pp.
56. Browne, E. Physicochemical properties of poly-vinyl polymers and their influence on ketoprofen amorphous solid dispersion performance: a polymer selection case study / E. Browne, Z. A. Worku, A. M. Healy // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12. – No. 5. – P. 433.
57. Butreddy, A. Quality-by-design in hot melt extrusion based amorphous solid dispersions: An industrial perspective on product development / A. Butreddy, S. Bandari, & M.A. Repka // *European journal of pharmaceutical sciences*. – 2021. – Vol. 158. – P. 105655.
58. Chagas, M.D.S.S. Flavonols and flavones as potential anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial compounds / M. D. S. S. Chagas, M. D. Behrens, C. J. Moragas-Tellis // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2022. – Vol. 1. – P. 9966750.
59. Chaudhari, V. S. Extruded filaments derived 3D printed medicated skin patch to mitigate destructive pulmonary tuberculosis: Design to delivery / V. S. Chaudhari, T. K. Malakar, U. S. Murty [et al.] // *Expert opinion on drug delivery*. – 2021. – Vol. 18. – No. 2. – P. 301-313.
60. Chavan, R.B.R. Cellulose based polymers in development of amorphous solid dispersions / R.B.R. Chavan, S. Jyothi, N.R. Vgss Shastri // *Asian journal of pharmaceutical sciences* – 2019. – Vol. 14. – P. 248-264.
61. Chen, Z. Metabolism of flavonoids in human: a comprehensive review / Z. Chen, S. Zheng, L. Li [et al.] // *Current drug metabolism*. – 2014. – Vol. 15. – No.1. – P. 48-61.
62. Chopra, A. S. The current use and evolving landscape of nutraceuticals / A.S. Chopra, R. Lordan, O.K. Horbańczuk [et al.] // *Pharmacological research*. – 2022. – Vol. 175. – P. 106001.

63. Chuah, A. M. Enhanced bioavailability and bioefficacy of an amorphous solid dispersion of curcumin / A. M. Chuah, B. Jacob, Z. Jie [et al.] // Food chemistry. – 2014. – Vol. 156. – P. 227-233.
64. Colombo, M. Flavonoid delivery by solid dispersion: a systematic review / M. Colombo, L. R. Michels, H. F. Teixeira [et al.] // Phytochemistry Reviews. – 2022. – Vol. 21. – No. 3. – P. 783-808.
65. Darwich, M. Enhancement of itraconazole solubility and release by hot-melt extrusion with Soluplus® / M. Darwich, V. Mohylyuk, K. Kolter [et al.] // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2023. – Vol. 81. – P. 104280.
66. Dávila-Sánchez, A. Influence of flavonoids on long-term bonding stability on caries-affected dentin / A. Dávila-Sánchez, M. F. Gutierrez, J. P. Bermudez [et al.] // Dental Materials. – 2020. – Vol. 36. – No. 9. – P. 1151-1160.
67. Dedroog, S., Solid-state analysis of amorphous solid dispersions: Why DSC and XRPD may not be regarded as stand-alone techniques / S. Dedroog, T. Pas, B. Vergauwen [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2020. – Vol. 178. – P. 112937.
68. Dengale, S. J. Fabrication, solid state characterization and bioavailability assessment of stable binary amorphous phases of Ritonavir with Quercetin / S. J. Dengale, S. Hussien, B. S. M. Krishna [et al.] // European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics. – 2015. – Vol. 89. – P. 329-338.
69. Derringer, G., Suich, R. Simultaneous optimization of several response variables / G. Derringer, R. Suich // Journal of Quality Technology. – 1980. – Vol. 12. – No. 4. – P. 214-219.
70. Deshmukh, M. M. Intramolecular hydrogen bond energy and cooperative interactions in α -, β -, and γ -cyclodextrin conformers / M. M. Deshmukh, L. J. Bartolotti, S. R. Gadre // Journal of Computational Chemistry. – 2011. – Vol. 32. – No. 14. – P. 2996-3004.
71. Dhaval, M. Twin-Screw Extruder in Pharmaceutical Industry: History, Working Principle, Applications, and Marketed Products: an In-depth Review / M. Dhaval, S. Sharma, K. Dudhat [et al.] // Journal of pharmaceutical innovation – 2022. – Vol. 17. – P. 294–318.
72. Dias, M.C. Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity / M.C. Dias, D.C.G.A. Pinto, A.M.S. Silva, [et al.] // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – P. 5377.
73. Diosmin / Dietary Supplement Monographs // United States Pharmacopeia: USP-NF. Rockville, MD, 2022.
74. Diosmin // European Pharmacopeia. – 10th ed. – Strasbourg, 2019. – Monograph 01/2017:1611.

75. Diosmin // British Pharmacopoeia: Monographs. Medicinal and Pharmaceuticals substances. – London, 2009.
76. Dutta, M.S. Estimation of the reducing power and electrochemical behavior of few flavonoids and polyhydroxybenzophenones substantiated by bond dissociation energy: a comparative analysis / M.S. Dutta, P. Mahapatra, A. Ghosh [et al.] // Molecular Diversity – 2021. – V. 26. – No. 2. – P. 1101-1113.
77. Fantini, M. In Vitro and in Vivo Antitumoral Effects of Combinations of Polyphenols, or Polyphenols and Anticancer Drugs: Perspectives on Cancer / M. Fantini, M. Benvenuto, L. Masuelli, [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2015. – V. 16. – No. 5. – P. 9236-9282.
78. Fatkullin R., Use of Micronization and Complex Coacervation to Preserve Antioxidant Properties of Flavonoids /R. Fatkullin, I. Kalinina, N. Naumenko [et al.] // International Journal of Food Science. – 2023. – Vol. 2023. – No.1. – P. 9456931.
79. Garbiec, E. Genistein co-amorphous systems with amino acids: An investigation into enhanced solubility and biological activity / E. Garbiec, N. Rosiak, P. Zalewski [et al.] // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15. – No. 12. – P. 2653.
80. Gerges, S.H. Pharmacology of Diosmin, a Citrus Flavone Glycoside: An Updated Review / S.H. Gerges, S.A.Wahdan, D.A. Elsherbiny [et al.] // European journal of drug metabolism and pharmacokinetics. – 2022. – Vol. 47. – P. 1–18.
81. Gonzales, G.B. Flavonoid interactions during digestion, absorption, distribution and metabolism: a sequential structure-activity/property relationship-based approach in the study of bioavailability and bioactivity / G.B. Gonzales, G. Smagghe, C. Grootaert [et al.] // Drug metabolism reviews. – 2015. – Vol. 47. – No. 2. – P. 175-90.
82. Gordon, M., and Taylor, J. S. Ideal copolymers and the second-order transitions of synthetic rubbers. I. Non-crystalline copolymers // Journal of Applied Chemistry. – 1952. – P. 493-500.
83. Grosser, G. Transport of the soy isoflavone daidzein and its conjugative metabolites by the carriers SOAT, NTCP, OAT4, and OATP2B1 / G. Grosser, B. Döring, B. Ugele [et al.] // Archives of toxicology. – 2015. – Vol. 89. – No. 12. – P. 2253-2263.
84. Grymonpré, W. The impact of hot-melt extrusion on the tableting behaviour of polyvinyl alcohol / W. Grymonpré //International journal of pharmaceutics. – 2016. – Vol. 498. – No. 1-2. – P. 254-262.
85. Hanada, N. Preparation of a ternary amorphous solid dispersion using hot-melt extrusion for obtaining a stable colloidal dispersion of amorphous probucol nanoparticles / N. Hanada //International Journal of Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 640. – P. 122959.

86. Hardung, H. Combining HME & solubilization: Soluplus®—the solid solution / H. Hardung, D. Djuric, S. Ali // *Drug delivery technology*. – 2010. – Vol. 10. – No. 3. – P. 20-27.
87. Harington, J. The desirability function / J. Harington // *Industrial Quality Control*. – 1965. – No. 21. – P. 494-498.
88. Hemalatha, G. Development and optimization of a simple, robust RP-HPLC technique for analysis of diosmin and hesperidin using quality by design / G. Hemalatha, A. Sreedevi, K.S. Sruthi [et al.] // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2024. – Vol. 14. – No. 3. – P. 095-101.
89. Higuchi, T. K., Connors, A. Phase-solubility techniques // *Advanced analytical chemistry of instrumentation*. – 1965. – Vol. 4. – P. 117-212.
90. Horváth, Z. M. Quantification of Soluplus® and copovidone polymers in dissolution media: Critical systematic review / Z. M. Horváth, L. Lauberte, K. Logviss [et al.] // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2023. – P. 104998.
91. Huang, S., Williams, R.O. Effects of the Preparation Process on the Properties of Amorphous Solid Dispersions / S. Huang, R.O. Williams // *AAPS PharmSciTech*. – 2018. – Vol. 19. – P. 1971–1984.
92. Huang, H. Influence of Intermolecular Interactions on Crystallite Size in Crystalline Solid Dispersions / H. Huang, Y. Zhang, Y. Liu [et al.] / *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15. – No. 10. – P. 2493.
93. Hussan, K. S. Evaluation of the binding efficacy of flavonol derivatives on estrogen receptors (ER) with respect to ring B hydroxylation / K. S. Hussan, A. Davis, S. Lekshmi, [et al.] // *Results in Chemistry*. – 2024. – Vol. 7. – P. 101544.
94. Huzjak, T. Overcoming drug impurity challenges in amorphous solid dispersion with rational development of biorelevant dissolution-permeation method / T. Huzjak, O. Jakasanovski, K. Berginc [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2024. – Vol. 192. – P. 106655.
95. Ishimoto, K. Physicochemical and biochemical evaluation of amorphous solid dispersion of naringenin prepared using hot-melt extrusion / K. Ishimoto, Y. Shimada, A. Ohno [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 9. – P. 850103.
96. Iwashita, M. Development of nobiletin–methyl hesperidin amorphous solid dispersion: novel application of methyl hesperidin as an excipient for hot-melt extrusion / M. Iwashita, K. Hashizume, M. Umehara // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 558. – P. 215-224.

97. Jha, D. K. Thermodynamic aspects of the preparation of amorphous solid dispersions of naringenin with enhanced dissolution rate / D. K. Jha, D. S. Shah, P.D. Amin // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 583. – P. 119363.
98. Jelić, D. Thermal stability of amorphous solid dispersions / D. Jelić // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – No. 1. – P. 238.
99. Kanaze, F.I. Thermal analysis study of flavonoid solid dispersions having enhanced solubility/ F.I. Kanaze, E. Kokkalou, I. Niopas [et al.] // *J. Therm. Anal. Calorim.* – 2006. – Vol. 83. – P. 283–290.
100. Kandemir, K. et al. Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability / K. Kandemir, M. Tomas, D. J. McClements [et al.] // *Trends in Food Science & Technology*. – 2022. – Vol. 119. – P. 192-200.
101. Kaushal, N. Flavonoids: Food associations, therapeutic mechanisms, metabolism and nanoformulations / N. Kaushal, M. Singh, R.S. Sangwan // *Food research international*. – 2022. – Vol. 157. – P. 111442.
102. Kendall Rank Correlation and Mann-Kendall Trend Test [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cran.r-project.org/web/packages/Kendall/Kendall.pdf>.
103. Kim, N. A. Investigation of polymeric excipients for dutasteride solid dispersion and its physicochemical characterization / N. A. Kim, D. H. Choi, J. Y. Lim [et al.] // *Archives of pharmacal research*. – 2014. – Vol. 37. – P. 214-224.
104. Khan, K. U. Overview of nanoparticulate strategies for solubility enhancement of poorly soluble drugs / K. U. Khan, M. U. Minhas, S. F. Badshah, [et al.] // *Life Sciences*. – 2022. – Vol. 291. – P. 120301.
105. Khor, C. M. Hot-melt extrusion microencapsulation of quercetin for taste-masking / C. M. Khor, W. K. Ng, P. Kanaujia [et al.] // *Journal of microencapsulation*. – 2017. – Vol. 34. – No. 1. – P. 29-37.
106. Khougaz, K., Clas, S. D. Crystallization inhibition in solid dispersions of MK-0591 and poly (vinylpyrrolidone) polymers / K. Khougaz, S. D. Clas // *Journal of pharmaceutical sciences*. – 2000. – Vol. 89. – No. 10. – P. 1325-1334.
107. Kruskal, W. H., Wallis, W. A. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis / W. H. Kruskal, W. A. Wallis // *Journal of the American Statistical Association*. – 1952. – Vol. 47. – P. 583-621.
108. Kuhn, M. *desirability2*: Desirability Functions for Multiparameter Optimization. R package version 0.0.1 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cran.r-project.org/web/packages/desirability2> (дата обращения 10.10.2024).

109. Kulkarni, C. Application of hot melt extrusion for improving bioavailability of artemisinin a thermolabile drug / C. Kulkarni, A. L. Kelly, T. Gough [et al.] // Drug Development and Industrial Pharmacy – 2017. – Vol. 44. – No.2. – P. 206–214
110. Kumar, S. Plant secondary metabolites: Their food and therapeutic importance / R. Saini, P. Suthar, V. Kumar, R. Sharma. – Singapore: Springer Nature Singapore, 2022. – pp. 371-413.
111. Lascala, A., Analysis of proautophagic activities of Citrus flavonoids in liver cells reveals the superiority of a natural polyphenol mixture / A. Lascala, C. Martino, M. Parafati, [et al.] // The journal of nutritional biochemistry. – 2018. – Vol. 58. – P. 119-130.
112. Lazic, S. E. Ranking, selecting, and prioritising genes with desirability functions / S. E. Lazic // PeerJ. – 2015. – Vol. 3. – P. e1444.
113. Lee, J. T. Development and validation of an LC-MS/MS method for simultaneous quantification of hesperidin and hesperetin in rat plasma for pharmacokinetic studies / J. T. Lee, L. H. Pao, C. D. Hsieh [et al.] // Analytical methods. – 2017. – Vol. 9. – No. 22. – P. 3329–3337.
114. Lee, S.H. Improved *in vivo* effect of chrysin as an absorption enhancer via the preparation of ternary solid dispersion with Brij®L4 and aminoclay / S.H. Lee, Y.S. Lee, J.G. Song [et al.] // Current drug delivery. 2019. – Vol. 16. – No. 1. – P. 86-92.
115. Leonova, G.N. Inhibitory activity of *Scutellaria baicalensis* flavonoids against tick-borne encephalitis virus / G.N. Leonova, A.L. Shutikova [et al.] // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2020. – Vol. 168. – No. 5. – P. 665-668.
116. Lewis, J. A. Structural and interactional analysis of the flavonoid pathway proteins: chalcone synthase, chalcone isomerase and chalcone isomerase-like Protein/ J. A. Lewis, E. P. Jacobo, N. Palmer [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2024. – Vol. 25. – No. 11. – P. 5651.
117. Lewandowski, A., Wilczyński, K. Modeling of twin screw extrusion of polymeric materials / A. Lewandowski, K. Wilczyński // Polymers. – 2022. – Vol. 14. – No. 2. – P. 274.
118. Li, J. Role of Poloxamer 188 in preventing ice-surface-induced protein destabilization during freeze–thawing / J. Li, J. Sonje, R. Suryanarayanan // Molecular pharmaceutics. – 2023. – Vol. 20. – No. 9. – P. 4587-4596.
119. Li, P. Development of clinical dosage forms for a poorly water-soluble drug II: Formulation and characterization of a novel solid microemulsion preconcentrate system for oral delivery of a poorly water-soluble drug / P. Li, S. R. Hynes, T. F. Haefele [et al.] // Journal of pharmaceutical sciences. – 2009. – Vol. 98. – No. 5. – P. 1750-1764.

120. Lidose® – техническая информация [Электронный ресурс] / Официальный сайт разработчика SMB Group. Режим доступа – <https://www.smlab.be/international/lidose/> (дата обращения: 02.09.2024).
121. Lin, Z. Y. Exploring the inclusion interaction of estradiol with β -CD and HP- β -CD with the help of molecular dynamics simulation as well as multi-spectroscopic approaches / Z. Y. Lin, X. X. Wang, S. B. Kou [et al.] // *Spectrochimica Acta Part A: molecular and biomolecular spectroscopy*. – 2022. – Vol. 269. – P. 120764.
122. Liu, Y. Evaluation of microstructure, dissolution rate, and oral bioavailability of paclitaxel poloxamer 188 solid dispersion / Y. Liu, Y. Zhang, Q. Yan [et al.] // *Drug delivery and translational research*. – 2024. – Vol. 14. – No. 2. – P. 329-341.
123. Liu, Y. Antioxidative Activity Evaluation of High Purity and Micronized Tartary Buckwheat Flavonoids Prepared by Antisolvent Recrystallization / Y. Liu, X. Sui, X. Zhao X. [et al.] // *Foods*. – 2022. – Vol. 11. – No. 9. – P. 1346.
124. Losi, E. Binary phase diagrams between ascorbic acid and PEG 1500, 4000 and 6000 / E. Losi, V. Ianno, N. Guiblin [et al.] // *Journal of molecular liquids*. – 2025. – P. 127141.
125. Luca, S.V. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites / S.V. Luca, I. Macovei, A. Bujor [et al.] // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2020. – Vol. 60. – No. 4. – P. 626-659.
126. Matić, J. Towards predicting the product quality in hot-melt extrusion: Pilot plant scale extrusion / J. Matić, C. Alva, S. Eder [et al.] // *International journal of pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 10. – No. 3. – P. 100084.
127. McCallum, G., Tropini, C. The gut microbiota and its biogeography / G. McCallum, C. Tropini // *Nature reviews microbiology*. – 2022. – Vol. 22. – No. 2. – P. 105-118.
128. MeltDose® [Электронный ресурс] / Официальный сайт разработчика ProInvestor. Режим доступа – <https://proinvestor.com/uploads/boards/11019.pdf> (дата обращения: 02.09.2024).
129. Monschke, M. Influence of Particle Size and Drug Load on Amorphous Solid Dispersions Containing pH-Dependent Soluble Polymers and the Weak Base Ketoconazole / M. Monschke, K. Kayser, K.G. Wagner // *AAPS PharmSciTech*. – 2021. – Vol. 22. – P. 44.
130. Moseson, D. E. Amorphous solid dispersions containing residual crystallinity: Influence of seed properties and polymer adsorption on dissolution performance / D. E. Moseson, A. S. Parker, S. P. Beaudoin [et al.] // *European journal of pharmaceutical sciences*. – 2020. – Vol. 146. – P. 105276.
131. Mureşan-Pop, M. Solid dispersions of Myricetin with enhanced solubility: Formulation, characterization and crystal structure of stability-impeding Myricetin monohydrate

crystals / M. Mureşan-Pop, M. M. Pop, G. Borodi [et al.] // Journal of molecular structure. – 2017. – T. 1141. – C. 607-614.

132. Naeem, A. The fate of flavonoids after oral administration: A comprehensive overview of its bioavailability / A. Naeem, Y. Ming, H. Pengyi [et al.] // Critical reviews in food science and nutrition. – 2022. – Vol. 62. – No. 22. – P. 6169-6186.

133. Newman, A., Zografi, G. Considerations in the development of physically stable high drug load API-polymer amorphous solid dispersions in the glassy state / A. Newman, G. Zografi // Journal of pharmaceutical sciences. – 2023. – Vol. 112. – No. 1. – P. 8-18.

134. Paczkowska-Walendowska, M. Hot melt extrusion as an effective process in the development of mucoadhesive tablets containing *Scutellariae baicalensis* radix extract and chitosan dedicated to the treatment of oral infections / M. Paczkowska-Walendowska, A. Miklaszewski, D. Szymanowska [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24. – No. 6. – P. 5834.

135. Patil, H. Hot-melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation—where are we now? / H. Patil, S. K. Vemula, S. Narala [et al.] // AAPS PharmSciTech. – 2024. – Vol. 25. – No. 2. – P. 37.

136. Paudel, A., Van den Mooter, G. Influence of solvent composition on the miscibility and physical stability of naproxen/PVP K 25 solid dispersions prepared by cosolvent spray-drying / A. Paudel, G. Van den Mooter // Pharmaceutical research. – 2012. – Vol. 29. – P. 251-270.

137. Pielorz, S. Quantitative Determination of Diosmin in Tablets by Infrared and Raman Spectroscopy / S. Pielorz, M. Węglińska, S. Mazurek [et al.] // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – P. 8276.

138. R Core Team (2021) [Электронный ресурс] / R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. – Режим доступа: <https://www.R-project.org/>.

139. Rasmi, Y. Emerging point-of-care biosensors for rapid diagnosis of COVID-19: current progress, challenges, and future prospects / Y. Rasmi, X. Li, J. Khan [et al.] // Analytical and bioanalytical chemistry. – 2021. – Vol. 413. – No. 6. – P. 4137-4159.

140. Rosiak, N. Amorphous solid dispersion of hesperidin with polymer excipients for enhanced apparent solubility as a more effective approach to the treatment of civilization diseases / N. Rosiak, K. Wdowiak, E. Tykarska [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2022. – V. 23. – No. 23. – P. 15198.

141. Russo, M. Roles of flavonoids against coronavirus infection / M. Russo, S. Moccia, C. Spagnuolo [et al.] // *Chemico-biological interactions*. – 2020. – Vol. 328. – P. 109211.
142. Saboo, S. Congruent release of drug and polymer from amorphous solid dispersions: insights into the role of drug-polymer hydrogen bonding, surface crystallization, and glass transition / S. Saboo, U.S. Kestur, D.P. Flaherty [et al.] // *Molecular pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 17. – No. 4. – P. 1261-1275.
143. Sandoval, V. Metabolic Impact of Flavonoids Consumption in Obesity: From Central to Peripheral / V. Sandoval, H. Sanz-Lamora, G. Arias [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – No. 8. – P. 2393.
144. Sarabia-Vallejo, Á. Cyclodextrin Inclusion Complexes for Improved Drug Bioavailability and Activity: Synthetic and Analytical Aspects / Á. Sarabia-Vallejo, M. D. M. Caja, A. I. Olives [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15. – No. 9. – P. 2345.
145. Schmied, F. P. Preparation of solid self-nanoemulsifying drug delivery systems (S-SNEDDS) by co-extrusion of liquid SNEDDS and polymeric carriers—A new and promising formulation approach to improve the solubility of poorly water-soluble drugs / F. P. Schmied, A. Bernhardt, S. Klein // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 15. – No. 9. – P. 1135.
146. Schmied, F.P. A Novel Aminomethacrylate-Based Copolymer for Solubility Enhancement—From Radical Polymer Synthesis to Manufacture and Characterization of Amorphous Solid Dispersions / F.P. Schmied, A. Bernhardt, C. Moers [et al.] // *Polymers*. – 2022. – Vol. 14. – P. 1281.
147. Shah, D. S., Amin, P. D. Thermodynamic aspects of the preparation of amorphous solid dispersions of Naringenin with enhanced dissolution rate / D. S. Shah, P. D. Amin, // *International journal of pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 583. – P. 119363.
148. Shete, G. Oral bioavailability and pharmacodynamic activity of hesperetin nanocrystals generated using a novel bottom-up technology / G. Shete, Y. B. Pawar, K. Thanki [et al.] // *Molecular pharmaceutics*. – 2015. – Vol. 12. – No. 4. – P. 1158-1170.
149. Shi, S. A comprehensive review: Biological activity, modification and synthetic methodologies of prenylated flavonoids / S. Shi, J. Li, X. Zhao [et al.] // *Phytochemistry*. – 2021. – Vol. 191. – P. 112895.
150. Shi, X. Quercetin amorphous solid dispersions prepared by hot melt extrusion with enhanced solubility and intestinal absorption / X. Shi, N. Fan, G. Zhang [et al.] // *Pharmaceutical development and technology*. – 2020. – Vol. 25. – No. 4. – P. 472-481.

151. Simões, M.F. Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application / M.F. Simões, M.A. Rui, S. Pinto [et al.] // *Drug discovery today*. – 2019. – Vol. 24. – No. 9. – P. 1749-1768.
152. Simões, M. F. Hot-melt extrusion: a roadmap for product development / M. F. Simões, R. M. Pinto, S. Simões // *AAPS PharmSciTech*. – 2021. – Vol. 22. – No. 5. – P. 184.
153. Suryawanshi, D. Application of quality by design approach for hot-melt extrusion process optimization / D. Suryawanshi, U. Shinde, D. K. Jha [et al.] // *Pharmaceutical Quality by Design*. – Academic Press, 2019. – pp. 209-228.
154. Szeleszczuk, L. Spectroscopic and structural studies of the diosmin monohydrate and anhydrous diosmin / L. Szeleszczuk, D.M. Pisklak, M. Zielińska-Pisklak [et al.] // *International journal of pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 529. – P. 193–199.
155. Taherkhani, A. Flavonoids as strong inhibitors of MAPK3: a computational drug discovery approach / A. Taherkhani, P. Khodadadi, L. Samie [et al.] // *International journal of analytical chemistry*. – 2023. – Vol. 2023. – No. 1. – P. 8899240.
156. Tan, D.K. Innovations in Thermal Processing: Hot-Melt Extrusion and KinetiSol® Dispersing / D.K. Tan, D.A. Davis, D.A. Miller [et al.] // *AAPS PharmSciTech*. – 2020. – Vol. 21. – P. 312.
157. Tekade, A. R., Yadav, J. N. A review on solid dispersion and carriers used therein for solubility enhancement of poorly water-soluble drugs / A. R. Tekade, J. N. Yadav // *Advanced pharmaceutical bulletin*. – 2020. – Vol. 10. – No. 3. – P. 359.
158. Teng, H. Enhancement of bioavailability and bioactivity of diet-derived flavonoids by application of nanotechnology: A review / H. Teng, Y. Zheng, H. Cao [et al.] // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2023. – Vol. 63. – No. 3. – P. 378-393.
159. Tong, M. Application of TPGS as an efflux inhibitor and a plasticizer in baicalein solid dispersion / M. Tong, X. Wu, S. Zhang [et al.] // *European journal of pharmaceutical sciences*. – 2022. – Vol. 168. – P. 106071.
160. 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. – P. 132.
161. Tran, T. T., Tran, P. H. Molecular interactions in solid dispersions of poorly water-soluble drugs / T. T. Tran, P. H. Tran // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12. – No. 8. – P. 745.
162. Truzzi, F. An overview on dietary polyphenols and their biopharmaceutical classification system (BCS) / F. Truzzi, C. Tibaldi, Y. Zhang [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2021.- Vol. 22. – No. 11. – P. 5514.

163. Tsiptsias, C., Tsivintzelis, I. On the thermodynamic thermal properties of quercetin and similar pharmaceuticals / C. Tsiptsias, I. Tsivintzelis // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – No. 19. – P. 6630.
164. Türk, M. Micronization of pharmaceutical substances by the rapid expansion of supercritical solutions (RESS): a promising method to improve bioavailability of poorly soluble pharmaceutical agents / M. Türk, P. Hils, B. Helfgen [et al.] // *The journal of supercritical fluids*. – 2002. – Vol. 22. – No. 1. – P. 75-84.
165. Ueda, K. Inhibition mechanism of hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate on drug crystallization in gastrointestinal fluid and drug permeability from a supersaturated solution / K. Ueda, K. Higashi, M. Kataoka [et al.] // *European journal of pharmaceutical sciences*. – 2014. – Vol. 62. – P. 293-300.
166. Ullah, A. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent / A. Ullah, S. Munir, S. L. Badshah [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – P. 5243.
167. U.S. Food and Drug Administration (FDA) Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Guidance for Industry. – URL: <https://www.fda.gov/media/70936/download> (дата обращения: 06.02.2024).
168. Wang, W. Enhanced dissolution rate and oral bioavailability of *Ginkgo biloba* extract by preparing solid dispersion via hot-melt extrusion / W. Wang, Q. Kang, N. Liu, [et al.] // *Fitoterapia*. – 2015. – Vol. 102. – P. 189-197.
169. Wang, X. Flavonoids and saponins: What have we got or missed? / X. Wang, Y. Ma, Q. Xu [et al.] // *Phytomedicine*. – 2023. – Vol. 109. – P. 154580.
170. Wdowiak, K. Hot-Melt Extrusion as an Effective Technique for Obtaining an Amorphous System of Curcumin and Piperine with Improved Properties Essential for Their Better Biological Activities / K. Wdowiak, R. Pietrzak, E. Tykarska [et al.] // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – No. 9. – P. 3848.
171. Wdowiak, K. Sweeteners Show a Plasticizing Effect on PVP K30—A Solution for the Hot-Melt Extrusion of Fixed-Dose Amorphous Curcumin-Hesperetin Solid Dispersions / K. Wdowiak, L. Tajber L, A. Miklaszewski [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2024. – Vol. 16. – No. 5. – P. 659.
172. Wei, D., Song, Y. The significance of flavonoids in the process of biological nitrogen fixation / D. Wei, Y. Song // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21. – No. 16. – P. 5926.
173. Wu, J., Van den Mooter, G. The influence of hydrogen bonding between different crystallization tendency drugs and PVPVA on the stability of amorphous solid dispersions / J.

Wu, G. Van den Mooter // International journal of pharmaceutics. – 2023. – Vol. 646. – P. 123440.

174. Wu, H. Effect of different seed crystals on the supersaturation state of ritonavir tablets prepared by hot-melt extrusion / H. Wu, Z. Wang, Y. Zhao [et al.] // European journal of pharmaceutical sciences. – 2023. – Vol. 185. – P. 106440.

175. Xie, Y. Phytic acid enhances the oral absorption of isorhamnetin, quercetin, and kaempferol in total flavones of *Hippophae rhamnoides* L. / Y. Xie, H. Luo, J. Duan [et al.] // Fitoterapia. 2014. – Vol. 93. – P. 216–225.

176. Yang, R. Phase separation in surfactant-containing amorphous solid dispersions: Orthogonal analytical methods to probe the effects of surfactants on morphology and phase composition / R. Yang, G. G. Zhang, K. Kjoller [et al.] // International journal of pharmaceutics. – 2022. – Vol. 619. – P. 121708.

177. Yang, R. Release mechanisms of amorphous solid dispersions: role of drug-polymer phase separation and morphology / R. Yang, G.G. Zhang, D.Y. Zemlyanov [et al.] // Journal of pharmaceutical sciences. – 2023. – Vol. 112. – No. 1. – P. 304-317.

178. Yuan, D. Opportunities and challenges in enhancing the bioavailability and bioactivity of dietary flavonoids: A novel delivery system perspective / D. Yuan, Y. Guo, F. Pu [et al.] // Food chemistry. – 2024. – Vol. 430. – P. 137115.

179. Zahir, M. H. Shape-stabilized phase change materials for solar energy storage: MgO and Mg (OH) 2 mixed with polyethylene glycol / M. H. Zahir, M. M. Rahman, K. Irshad [et al.] // Nanomaterials. – 2019. – Vol. 9. – No. 12. – P. 1773.

180. Zhang, J. Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers / J. Zhang, M. Guo, M. Luo [et al.] // Asian journal of pharmaceutical sciences. – 2023. – Vol. 18. – No. 4. – P. 100834.

181. Zhang, M. The biological fate and bioefficacy of citrus flavonoids: Bioavailability, biotransformation, and delivery systems / M. Zhang, S. Zhu, W. Yang [et al.] // Food & Function. – 2021. – Vol. 12. – No. 8. – P. 3307-3323.

182. Zhang, Y. Application of carrier and plasticizer to improve the dissolution and bioavailability of poorly water-soluble baicalein by hot melt extrusion / Y. Zhang, R. Luo, Y. Chen [et al.] // AAPS PharmSciTech. – 2014. – Vol. 15. – No. 3. – P. 560-568.

183. Zhao, P. Revealing the roles of polymers in supersaturation stabilization from the perspective of crystallization behaviors: A case of nimodipine / P. Zhao, G. Hu, H. Chen [et al.] // International journal of pharmaceutics. – 2022. – Vol. 616. – P. 121538.

184. Zhao, Y. Effect of plasticizers on manufacturing ritonavir/copovidone solid dispersions via hot-melt extrusion: Preformulation, physicochemical characterization, and

pharmacokinetics in rats / Y. Zhao, X. Xie, Y. Zhao [et al.] // European journal of pharmaceutical sciences. – 2019. – Vol. 127. – P. 60-70.

185. Zhou, D. Dietary flavonoids and human top-ranked diseases: The perspective of in vivo bioactivity and bioavailability / D. Zhou, Z. Bai, T. Guo [et al.] // Trends in food science & technology. – 2022. – Vol. 120. – P. 374-386.

186. Zhu, W. Sustained-release solid dispersion of high-melting-point and insoluble resveratrol prepared through hot melt extrusion to improve its solubility and bioavailability / W. Zhu, W. Fan, X. Zhang [et al.] // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – No. 16. – P. 4982.

187. Zhuang, W.-B. The Classification, Molecular Structure and Biological Biosynthesis of Flavonoids, and Their Roles in Biotic and Abiotic Stresses / W.-B. Zhuang, Y.-H. Li, X.-C. Shu [et al.] // Molecules. – 2023. – Vol. 28. – No.8. – P. 3599.

188. Zingale, E. Optimization of Lipid Nanoparticles by Response Surface Methodology to Improve the Ocular Delivery of Diosmin: Characterization and In-Vitro Anti-Inflammatory Assessment / E. Zingale, S. Rizzo, A. Bonaccorso [et al.] //Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 14. – No. 9. – P. 1961.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Алгоритм подбора полимеров-носителей при разработке твёрдых дисперсий флавоноидов

1. Оценка критических свойств АФС

Критические свойства АФС

Химическая структура
Кристалличность
Физическая/химическая стабильность
Log P
Свойства растворимости
Гигроскопичность
Температурные характеристики

2. Оценка взаиморастворяющей способности полимера-носителя и целевой АФС

Есть ли необходимость создания аморфной ТДС?

нет

Поиск других стратегий

да

Выбор полимера-носителя

Определение фазовой растворимости АФС в растворах полимеров (СФ/ВЭЖХ)

Полимер улучшает растворимость АФС?

нет

Поиск альтернативного носителя

7-10 кандидатов

да

Выбор наиболее перспективного полимера (полимеров)

Определение температуры стеклования (ТГА/ДСК)

Термические свойства полимера удовлетворяют требованиям экструзионной обработки АФС?

да

Полимеры-кандидаты

Являются ли полимер/смесь экономически пригодными?

нет

Выбор другого носителя

да

нет

Выбор другого носителя

Возможна ли модификация состава (введение ВВ)?

нет

Технология ЭГР не применима, выбор другого метода

да

3-5 кандидатов

Полимеры-кандидаты

Приготовление модельных составов ТДС

1-2 кандидата

УТВЕРЖДАЮ

Главный технолог

ООО «ФармаДжет»



Ю.Н. Баранов

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

Наименование предложения для внедрения: подходы к выбору полимера-носителя для активных фармацевтических субстанций на этапе ранней разработки технологии твердых дисперсий, получаемых методом экструзии горячего расплава.

Автор разработки: Данилова Александра Артёмовна, аспирант кафедры технологии лекарственных форм, младший научный сотрудник лаборатории аддитивных технологий ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Где и куда внедрено: использовано в деятельности службы разработки, отдела контроля качества ООО «ФармаДжет» (142432, Московская область, Г.О. Черноголовка, ул. Техническая, 4а).

Результаты внедрения: предложенный автором алгоритм подбора полимерного носителя для конкретной активной фармацевтической субстанции на основе метода фазовой растворимости и оценке термических свойств был использован на этапе разработки состава твердых дисперсий.

Ведущий технолог

ООО «ФармаДжет»

Екатерина Николаевна

Ожован

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора ФГБОУ ВО СПХФУ

Минздрава России,

д.фарм.н., профессор



И.А. Наркевич

2026 г.

**Акт внедрения
результатов научно-исследовательской работы
в научно-исследовательский процесс**

Комиссия в составе:

Председателя:	и.о. проректора по научной работе, доктор фармацевтических наук, профессора	Е.В. Флисюк
и членов комиссии:	директора департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров, кандидата биологических наук, доцента	И.А. Титович
	заведующего аспирантурой, кандидата технических наук	Н.Е. Шашкиной

назначенная приказом ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России от «08» декабря 2025 г. № 589, составила акт о нижеследующем:

Результаты диссертационной работы Даниловой Александры Артёмовны на тему «Разработка технологии экструзии расплава твердых дисперсий флавоноидов для улучшения биофармацевтических свойств», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а именно: «Оценка свойств взаимной растворимости субстанций и полимеров-носителей на этапе ранней разработки состава твердых дисперсий», 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.

Выписка из протокола заседания кафедры прилагается. (Протокол № 9 от 20.04.2026 г.).

Председатель:	и.о. проректора по научной работе, доктор фармацевтических наук, профессор	Е.В. Флисюк
члены комиссии:	директор департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров, кандидат биологических наук, доцент	И.А. Титович
	заведующий аспирантурой, кандидат технических наук	Н.Е. Шашкина

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора ФГБОУ ВО СПХФУ
Минздрава России,
д.фарм.н., профессор

И.А. Наркевич

«...» 2026 г.

**Акт внедрения
результатов научно-исследовательской работы
в образовательный процесс**

Комиссия в составе:

Председателя:	и.о. проректора по учебной работе	А.В. Храброва
и членов комиссии:	заведующего аспирантурой, кандидата технических наук	Н.Е. Шашкиной
	и.о. декана фармацевтического факультета, кандидата фармацевтических наук	Д.М. Медведевой
	декана факультета промышленной технологии лекарств, кандидата фармацевтических наук, доцента	Е.В. Куваевой

назначенная приказом ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России от «08» декабря 2025 г. № 589, составила акт о нижеследующем.

Результаты диссертационного исследования Даниловой Александры Артёмовны на тему «Разработка технологии экструзии расплава твердых дисперсий флавоноидов для улучшения биофармацевтических свойств», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, 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 по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология», профиль: «Химическая технология индивидуальных органических веществ».

Факт внедрения подтверждается следующими документами: календарно-тематическим планом по дисциплине «Биофармацевтические основы технологии лекарственных препаратов, БАД и косметических средств» на весенний семестр 2025/2026 учебного года для магистрантов 1 года курса обучения (МО-1852), разработанными методическими указаниями к практическому занятию по теме: «Подходы к повышению растворимости лекарственных веществ растительного происхождения и биофармацевтическая оценка качества модифицированных продуктов». Выписка из

протокола заседания кафедры прилагается. (Протокол № 9 от 20.04.2026 г.).

Председатель:

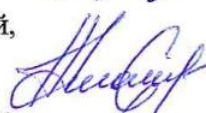
и.о. проректора по учебной работе



А.В. Храброва

члены комиссии:

заведующий аспирантурой,
кандидат технических наук



Н.Е. Шашкина

и.о. декана фармацевтического
факультета, кандидат
фармацевтических наук



Д.М. Медведева

декан факультета промышленной
технологии лекарств, кандидат
фармацевтических наук, доцент



Е.В. Куваева