

ВИНОГРАДОВ ВЛАДИМИР ПАВЛОВИЧ

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ СИТАГЛИПТИНА С
МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

Специальность 3.4.1. Промышленная фармация
и технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Работа выполнена на кафедре общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Научный руководитель:

Блынская Евгения Викторовна

доктор фармацевтических наук

Официальные оппоненты:

Балабаньян Вадим Юрьевич

доктор фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины

Сысуев Борис Борисович

доктор фармацевтических наук, профессор, Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Евразийская академия надлежащих практик», руководитель биофармацевтического направления

Полковникова Юлия Александровна

доктор фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры фармацевтической технологии, фармацевтический факультет

Защита диссертации состоится «23» декабря 2024 года в ___:___ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.020 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г.Москва, ул. Миклухо-Маклая д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г.Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Электронная версия диссертации, автореферат и объявление о защите диссертации размещены на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ (<http://vak.ed.gov.ru/>) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.020

доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Дорофеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет занимает лидирующее место по заболеваемости в ряду эндокринных заболеваний. Среди разновидностей данного заболевания вследствие особенностей развития современного общества наибольшее распространение приобрёл сахарный диабет 2 типа (СД2) – более 90% всех случаев. В Российской Федерации число пациентов с диагнозом СД2 составляет 4,43 млн. человек. Масштабы роста заболеваемости и ухудшения качества жизни трудоспособного населения, которые присущи данному патологическому состоянию, влекут за собой значительные затраты в сфере здравоохранения и делают актуальными исследования в области разработки и совершенствования гипогликемических лекарственных препаратов (ЛП).

Медикаментозная терапия СД2 основана на применении различных по фармакологическому действию сахароснижающих ЛП. Одним из широко применяемых в клинической практике новых классов лекарственных средств (ЛС) являются ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Первым разрешенным для применения в медицине представителем иДПП-4 и наиболее широко используемым вследствие наличия благоприятного профиля безопасности, глюкозозависимого действия и применения при непереносимости метформина является ситаглиптин. Однако следует принять во внимание наличие значительного пика концентрации активной фармацевтической субстанции (АФС) после приёма ЛП, что не рекомендовано при лечении хронических заболеваний, а также такие свойства ситаглиптина, как преимущественное всасывание в верхней части тонкого кишечника и пониженная стабильность при повышенном рН. Анализ зарегистрированных ЛП описанной АФС позволил установить узкий ассортимент лекарственных форм (ЛФ), представленный таблетками, покрытыми плёночной оболочкой, со стандартным высвобождением. Совокупность представленных данных подтверждает актуальность создания пероральных ЛФ ситаглиптина с модифицированным высвобождением. Перспективность разработки новых ЛП

ситаглиптина обуславливается истечением в 2022 году патентной защиты на АФС ситаглиптина фосфат моногидрат.

Степень разработанности темы исследования. К настоящему моменту имеется ряд отечественных и зарубежных научных работ, посвящённых созданию ЛФ с модифицированным высвобождением за авторством Блынковой Е.В. (2012), Степановой Э.Ф. (2011), Полковниковой Ю.А. (2011), Сысуева Б.Б. (2014), Lopes С.М. (2016) и др. В единичных иностранных публикациях описана разработка плавающих таблеток ситаглиптина с пролонгированным высвобождением с использованием подхода к достижению флотации на основе включения в состав ЛФ газообразующей смеси. В исследовании Jahangir М.А. и соавторов (2018) описана ЛФ с замедленным высвобождением изучаемой АФС, представляющая собой наночастицы, полученные сочетанием методов удаления растворителя и нанопреципитации, демонстрирующая улучшенную биодоступность в испытаниях *ex vivo* и пролонгирование терапевтического эффекта в экспериментах *in vivo*. Разработка гастроретентивных флотирующих таблеток и капсул ситаглиптина с замедленным непрерывным высвобождением на основе альтернативных подходов ранее не проводилась.

Потенциал развития направления разработки пероральных ЛФ с модифицированным высвобождением и их применения, в том числе гастроретентивных и их разновидности – ФЛФ, представлен в многочисленных исследованиях Дёминой Н.Б. (2009), Суслиной С.Н. (2021), Siermann J. (2006), Streubel A. (2006), Bodmeier R. (2006), Moes A.J. (2006).

Цель и задачи исследования. Целью данного исследования является теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии получения ЛФ ситаглиптина с модифицированным высвобождением.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи исследования:

1. Собрать и проанализировать данные отечественных и зарубежных научных информационных источников в области разработки ЛП ситаглиптина для обоснования разработки новых ЛФ;

2. Изучить фармацевтико-технологические свойства АФС ситаглиптина фосфат моногидрат;
3. Теоретически и экспериментально обосновать состав и технологию ЛФ ситаглиптина с модифицированным высвобождением;
4. Произвести оценку качества фармацевтико-технологических характеристик образцов ЛП ситаглиптина с модифицированным высвобождением, исследовать кинетику высвобождения АФС;
5. Разработать лабораторный регламент и отчёт о фармацевтической разработке ЛП ситаглиптина с модифицированным высвобождением.

Научная новизна исследования. С использованием прямой оптической микроскопии установлена морфология частиц АФС ситаглиптина фосфат моногидрат. С помощью метода лазерной дифракции света изучено распределение частиц по размеру. Определены фармацевтико-технологические характеристики АФС ситаглиптина фосфат моногидрат.

Предложен новый подход к получению плавающих таблеток и капсул на основе инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси, а также сформулированы критерии поиска вспомогательных веществ (ВВ), применяемых в качестве флотирующих агентов (ФА) эффективных в данном методе. В группе потенциальных ФА установлены наиболее эффективные.

На основании анализа диаграмм SeDeM продемонстрирована применимость технологий прямого прессования, сухого гранулирования и влажного гранулирования для изготовления флотирующих таблеток ситаглиптина с контролируемым высвобождением, а также различных способов получения капсульных масс. С использованием метода поверхностного отклика оптимизирован количественный состав и значения параметров технологического процесса получения плавающих таблеток и капсул ситаглиптина. На основании модели Хеккеля описан процесс прессования и уплотнения таблеточных и капсульных смесей. Изучена возможность применения уравнения Гурнхэма с целью изучения флотирующей способности плавающих ЛФ.

В тесте «Растворение» подтверждено соответствие кинетике нулевого порядка высвобождения АФС ситаглиптин в среду 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты из разработанных ЛФ.

Приоритет исследований подтверждает заявка на патент №2024113934 «Способ получения гастроретентивных флоатирующих таблеток ситаглиптина (варианты)» (Дата приоритета: 22.05.2024).

Теоретическая значимость работы заключается в:

- анализе и обобщении имеющихся в отечественной и зарубежной научной литературе информации о современных технологических подходах в области получения флоатирующих (плавающих) лекарственных форм (ФЛФ) и плавающих таблеток и капсул в частности;
- создании на основе анализа и обобщения данных, представленных в отечественной и зарубежной научной литературе, новой классификации ФЛФ;
- создании нового подхода к получению плавающих таблеток и капсул на основе инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси;
- установлении параметров выбора ВВ, используемых в качестве ФА, при разработке плавающих таблеток и капсул, получаемых в соответствии с подходом инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси;
- определении пригодности математической модели Хеккеля для оптимизации процесса прессования плавающих таблеток и капсул, полученных в соответствии с подходом инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси;
- определении пригодности математической модели Гурнхэма для изучения флоатирующей способности плавающих таблеток и капсул, полученных в соответствии с подходом инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси.

Практическая значимость работы заключается в:

- разработке состава и технологии плавающих таблеток и капсул ситаглиптина дозировкой 100 мг, соответствующих требованиям Фармакопеи Евразийского экономического союза (Ф ЕАЭС) и Государственной Фармакопеи

Российской Федерации XV издания (ГФ XV) (лабораторный регламент на производство «гастроретентивных флоатирующих таблеток ситаглиптина, 100 мг» от 10.06.24, лабораторный регламент на производство «гастроретентивных флоатирующих капсул ситаглиптина, 100 мг» от 10.06.24);

- подготовке отчёта о фармацевтической разработке гастроретентивных флоатирующих таблеток ситаглиптина, 100 мг (от 10.06.24);
- подготовке отчёта о фармацевтической разработке гастроретентивных флоатирующих капсул ситаглиптина, 100 мг (от 10.06.24).

Результаты исследования внедрены в учебный процесс Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГБУО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (Акт внедрения в учебный процесс от 20.02.2024).

Методология и методы исследования. Методологическую основу исследования составили отечественные и зарубежные работы в области разработки научных основ получения гастроретентивных ФЛФ с модифицированным высвобождением, в том числе в виде таблеток и капсул – Алексеева К.В. (2012), Краснюка И.И. (мл.) (2017), Мустафина Р.И. (2014), Timmermans J. (1990), Moes A.J. (1990), Koziolk M. (2019) и др. В работе использованы методы анализа, включённые в Ф ЕАЭС и ГФ XV издания.

В ходе проведения исследования применены следующие методы: сравнительный анализ документов, патентно-информационный поиск; технологические методы (прямое прессование, сухая и влажная грануляция, таблетирование, наполнение капсул); химико-фармацевтические и физические методы (УФ-спектрофотометрия, оптическая микроскопия, пикнометрия); методы изучения флоатирующей способности ЛФ; оценка рисков и математические методы моделирования, планирования экспериментов и обработки результатов (метод SeDeM (метод круговых диаграмм), метод поверхностного отклика (планы Бокса-Бенкена, центральные композиционные планы), математическая модель Хеккеля, математическая модель Гурнхэма).

Объектами исследования являлись АФС, ВВ, относящиеся к потенциальным ФА, флотирующие таблетки и капсулы ситаглиптина.

Предметом исследования стало изучение подходов к созданию ФЛФ и их реализация с целью разработки ЛП ситаглиптина с модифицированным высвобождением.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты исследования физико-химических и фармацевтико-технологических свойств АФС ситаглиптина фосфат моногидрат;

2. Результаты исследований по разработке и обоснованию состава и технологии плавающих таблеток и капсул ситаглиптина, 100 мг, полученных в соответствии с подходом инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси;

3. Результаты исследований, связанных с выбором ВВ, выступающих в качестве ФА при получении плавающих капсул ситаглиптина, 100 мг, в соответствии с подходом инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси;

4. Результаты выбора технологии плавающих таблеток и капсул ситаглиптина, 100 мг на основе метода SeDeM;

5. Результаты изучения профиля растворения разработанных плавающих таблеток и капсул ситаглиптина, 100 мг.

Достоверность результатов научных положений и выводов.

Достоверность результатов исследования подтверждена объемом выполненных исследований, применением сертифицированного оборудования, чувствительностью аналитических методик; воспроизводимостью методов, применяемых для решения совокупности поставленных задач; применением современных методов планирования экспериментов и оптимизации состава и технологии ЛФ, таких как метод диаграмм SeDeM, планы Бокса-Бенкена, центральные композиционные планы, математическая модель Хеккеля, математическая модель Гурнхэма; использованием статистических методов

обработки результатов экспериментов с использованием пакетов программ Excel 2016 и MiniTab 19.

Апробация результатов исследования. Основные положения и результаты диссертационного исследования были представлены на: IV Международном симпозиуме «INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES» (25 – 27 мая 2022 г., г. Белгород), Всероссийской VII научно-практической конференции «Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности» (13 декабря 2022 г., Москва), VI Съезде фармакологов России (20 – 24 ноября 2023 г., г. Клязьма), Всероссийской VIII научно-практической конференции «Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности» (13 – 14 декабря 2023 г., Москва), XIV Всероссийской научной конференции с международным участием Молодежного научного общества «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» (28 марта – 2 апреля 2024 г., Санкт-Петербург), XI Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (11 – 13 апреля 2024 г., г. Казань), VI Международном Симпозиуме «INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES» (22 – 24 мая 2024 г., г. Белгород).

Апробация результатов диссертации состоялась на заседании кафедры Общей фармацевтической и биомедицинской технологии РУДН, протокол №2 от 18 сентября 2024 года.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в разработке программы исследований, в постановке цели и задач исследования, их реализации в качестве экспериментальной части работы и публикации в научных изданиях. Лично проведён анализ литературы по тематике работы и патентный поиск. Автором выполнен комплекс исследований по изучению физико-химических и фармацевтико-технологических свойств АФС ситаглиптина, научное обоснование выбора ЛФ, их технологии и подхода к достижению флотирующих свойств, а также выбор соответствующих ВВ, осуществлена разработка и оптимизация состава и технологии флотирующих таблеток и капсул ситаглиптина с применением методов математического

планирования. Результаты исследований, обобщённые и представленные в работе, получены автором лично и внедрены в практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам 2, 3 и 4.

Публикации материалов исследования. По материалам работы опубликовано 13 печатных работ, в том числе 3 статьи, входящие в международные базы цитирования, и 2 статьи в журналах, входящих в библиографическую базу данных RSCI.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 175 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, экспериментальной части, выводов к главам, общих выводов, библиографического списка и приложений. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 43 рисунками. Библиографический список содержит 132 ссылки на литературные источники, из них 56 – отечественные и 76 – иностранные.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Обзор литературы

Широкое распространение, которое приобретает СД2, сопутствующее ему ухудшение качества жизни и необходимости, длительного или пожизненного применения гипогликемических ЛС делает актуальными работы в области совершенствования медикаментозной терапии данной патологии и соответственно применяемых в ходе неё ЛП.

Ситаглиптина фосфат моногидрат – первый представитель группы иДПП-4, применяемый для терапии хронического заболевания – СД2. Особенности фармакокинетики, физико-химических свойств и стабильности данной АФС позволяют предположить, что ЛФ, обеспечивающая замедленное непрерывное высвобождение и направленную доставку ситаглиптина к зоне всасывания в области тонкого кишечника, потенциально способна обеспечить

совершенствование терапии СД2. Совокупность данных свойств обеспечивают гастроретентивные ЛФ, способные удерживаться в полости желудка в течение длительного времени и осуществлять модифицированное высвобождение АФС в зоне всасывания или непосредственно над ней, в случае если она находится в верхней части тонкого кишечника. Среди стратегий гастроретенции флотация обладает наибольшим потенциалом вследствие разработанности концепции, наличия на рынке ЛП, использующих данный способ удержания в желудке, а также его адаптируемости к стандартным типам ЛФ и процессам их производства.

Глава 2. Объекты и методы исследования

Ситаглиптина фосфат моногидрат ((3R)-3-Амино-1-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-она фосфат (1:1) моногидрат) (Віосон, Индия) (рисунок 1).

Брутто формула:
 $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$.
 Молекулярная масса: 523,32
 г/моль.

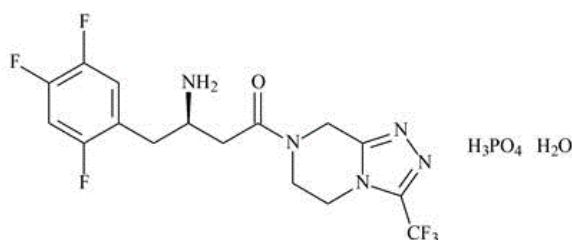


Рисунок 1 – Структурная формула АФС ситаглиптин

Источник: ФС.2.1.0571 Ситаглиптин ГФ XV

В ходе разработки таблеток и капсул ситаглиптина применялись следующие вспомогательные вещества, разделённые по группам в соответствии с назначением: 1) **ФА**: кросповидон (Kollidon[®] CL, Kollidon[®] CL M, PolyKoVidone[®] 10), поливинилпирролидон (Kollidon[®] 25), низкозамещённая гидроксипропилцеллюлоза (L-НРС LH-21), этилцеллюлоза (ЕС N14, N22), натрия кроскармеллоза (Vivasol[®]), микрокристаллическая целлюлоза (Microcel MC-102), лактозы моногидрат, кальция фосфат двухосновный безводный, коповидон (Kollidon[®] VA 64), изомальт, маннитол, гидрогенизированное растительное масло (Lubritab[®]), глицерола дибегенат (Compritol[®] 888 АТО), карнаубский воск (Cerapharm[®] Carnauba Wax 1106), стеариновая кислота,

привитой сополимер полиэтиленгликоля (ПЭГ) и поливинилового спирта (Kollicoat[®] IR), ко-процессное ВВ 80% поливинилацетата и 19% поливинилпирролидона (Kollidon[®] SR), сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) (Kollicoat[®] MAE 100 P), сополимер этилакрилата метилметакрилата и триметиламмоний-этилметакрилата хлорида (1:2:0,1), сополимер этилакрилата метилметакрилата и триметиламмоний-этилметакрилата хлорида (1:2:0,2), 2) **МО**: карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) (Sekol[®] 2000), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) (Methocel[®] E50, K100 LV, K4 M, K15 M, K100 M), натрия альгинат (Vivapharm[®] Alginate PH-175-S-FR), гидроксипропилцеллюлоза, 3) **лубрикант**: ПЭГ (Polyglykol[®] 1500, 4000, 6000), 4) **опудривающий агент**: магния стеарат.

Изучение свойств АФС, таблеток, капсул, таблеточных и капсульных масс производилось согласно показателям и методам, описанным в Ф ЕАЭС и ГФ XV. Высвобождение АФС ситаглиптин оценивалось спектрофотометрически в тесте «Растворение» согласно требованиям статьи 201090003-2019 Ф ЕАЭС в среде 0,1 Н раствора хлористоводородной кислоты. Профиль высвобождения АФС соотносился с моделью кинетики нулевого порядка. Плавуемость ЛП оценивалась на основе показателей: «время задержки всплытия» (время, необходимое ЛФ для того, чтобы полностью подняться на поверхность среды растворения после достижения ею дна сосуда), «время достижения поверхности среды растворения» (время с момента касания ЛФ поверхности среды растворения при погружении до достижения её в процессе всплытия), «полное время флотации» (время, в течение которого ЛФ способна оставаться на поверхности среды растворения до потери ею флотации или разрушения), выработанных научным сообществом, с использованием оборудования и материалов, применяемых для проведения теста «Растворение»: сосуд тестера «Растворение», прибор 2 (лопастная мешалка), среда – 900 мл 0,1 Н раствора хлористоводородной кислоты, нагретого до $37 \pm 0,5$ °С. При планировании исследования применялись методы оценки рисков в соответствии с руководствами ICH Q9 «Управление рисками для качества» и

ICH Q8 «Фармацевтическая разработка». Пригодность таблеточных и капсульных смесей к прессованию определялась методом SeDeM. С целью изучения взаимосвязей критических параметров процесса (КПП) и материалов (КПМ) с критическими показателями качества (КПК), а также оптимизации ЛФ использовался метод поверхностного отклика в соответствии с планами Бокса-Бенкена и центральными композиционными планами (ЦКП), с последующим применением функции обобщённой желательности. Статистический анализ результатов осуществлялся с помощью программ Excel 2016 и Minitab 19. С целью изучения процесса прессования флотирующих таблеток и капсул использованы уравнения Хеккеля и Гурнхэма.

Глава 3. Разработка методологических основ получения флотирующих таблеток и капсул на примере ситаглиптина

Выбор ЛФ проектируемого ЛП исходил из совокупности данных об оригинальном и воспроизведённых ЛП, присутствующих на фармацевтическом рынке. С целью обеспечения удобства пациентов, исключения отторжения вследствие различий между исходным и новым ЛП, а также для ограничения круга технологических методов в качестве ЛФ выбраны таблетки и капсулы. В соответствие с необходимостью обеспечения наибольшей эффективности ЛФ совместно с минимально необходимой сложностью технологии и состава сформулированы основные требования к разрабатываемым ЛФ (таблица 1).

Таблица 1 – Требования к ЛФ ситаглиптина с модифицированным высвобождением

Модифицированное высвобождение		Технология		Состав
Направленная доставка	Высвобождение	Полупродукт (таблеточная или капсульная масса)		
В желудок (гастроретенция)	Замедленное непрерывное (контролируемое)	Смешивание Сухое гранулирование (брикетирование) Влажное гранулирование (увлажнение водой очищенной)		АФС (в дозировке 128,5 мг (100 мг основания)) ФА (в количестве необходимом для обеспечения плавучести) МО (в количестве, обеспечивающим структурную целостность ЛФ) Опудривающий агент (1 % от массы ЛФ)
Подход	Время, ч	ЛФ		
Флотация (немедленная флотация)	4 (таблетки)	Таблетки	Капсулы	
	8 (таблетки) 6 (капсулы)	Прессование	Наполнение (дозирование вдавливанием)	

Источник: составлено автором

Методами оптической микроскопии и лазерной дифракции установлено, что АФС ситаглиптин представляет собой порошок со средним размером частиц $64,05 \pm 0,65$ мкм и состоит из двух фракций: крупные призматические (100–200 мкм) и мелкие агломерирующихся игольчатые частицы (10–90 мкм), распределение неоднородно (0,5–200 мкм). Изучение технологических свойств АФС показало «очень плохую» сыпучесть порошка на основании свойств: сыпучести ($0,0375 \pm 0,020$ г/с), коэффициента прессуемости (55,86 %), коэффициента Хауснера (2,27), угла естественного откоса ($45,0 \pm 1,0^\circ$). Сделан вывод о необходимости получения таблеточных и капсульных масс путём гранулирования или смешивания, с использованием ВВ с улучшенной сыпучестью.

В соответствии с подходом проектирования качества сформирован целевой профиль качества ЛП ситаглиптина, на основании которого обоснованы КПК ЛФ: растворение, однородность дозирования и массы, сыпучесть, прессуемость, время задержки всплытия, полное время флотации, истираемость, прочность на раздавливание. Методом предварительного анализа опасностей выбраны КПП и КПМ, требующие изучения: 1) **параметры, оказывающие влияние на этапе получения полупродуктов:** размер частиц, сыпучесть и прессуемость АФС, концентрация, гигроскопичность, сыпучесть и прессуемость ВВ, концентрация ФА и МО, метод получения полупродуктов, 2) **параметры, оказывающие влияние на показатели качества ЛФ:** концентрация и гигроскопичность ВВ, концентрация ФА и МО, давление прессования/ уплотнения.

Анализ и систематизация существующих подходов к достижению немедленной флотации таблеток и капсул и вариантов их исполнения (рисунок 2), показал отсутствие технологии, позволяющей добиться выполнения поставленных требований. В результате предложен новый подход, основанный на подборе ВВ, – получение таблеточных и капсульных масс, которые в процессе уплотнения способны сопротивляться уменьшению объёма и сохранять высокую пористость и низкую объемную плотность.

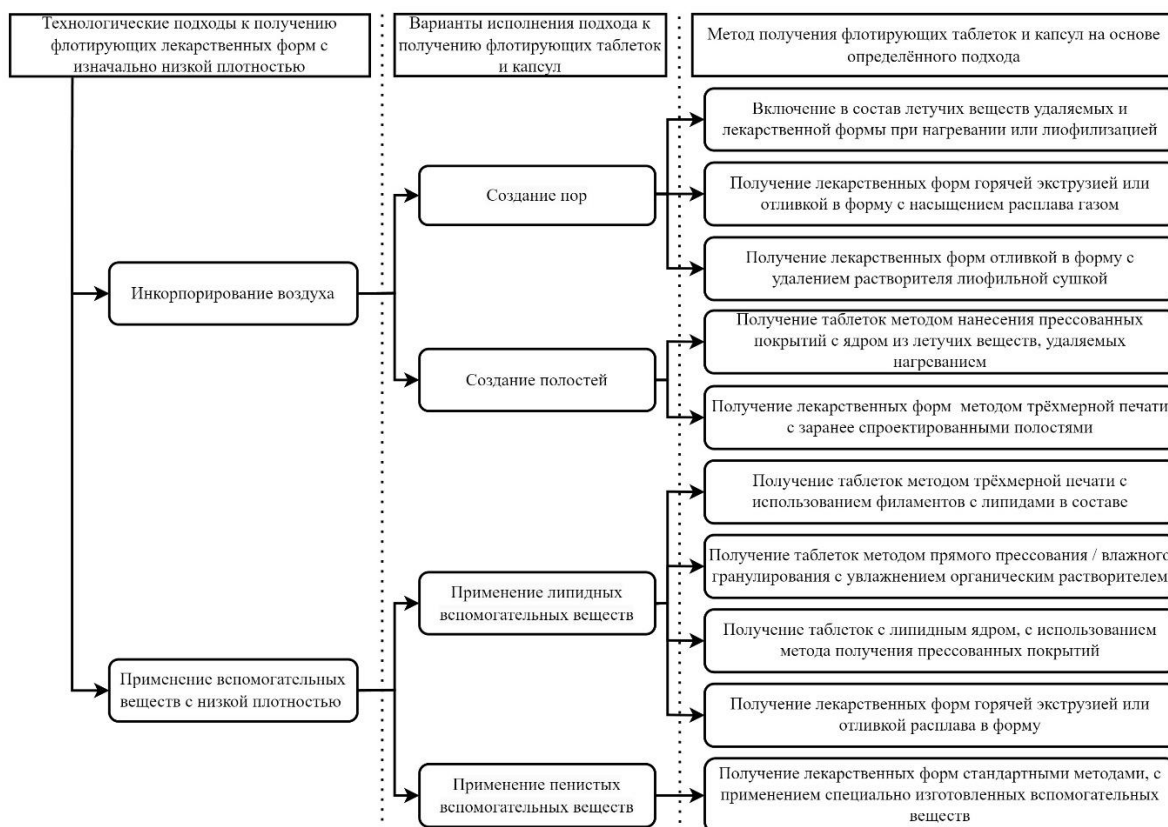


Рисунок 2 – Варианты технологии флотирующих таблеток и капсул с изначально низкой плотностью

Источник: составлено автором

Сформулированы принципы первичного отбора ВВ для получения ЛФ в соответствие с разработанным подходом: отсутствие гидрофобных свойств, потеря плавучести после разрушения ЛФ, насыпная плотность и плотность после уплотнения ниже 1 г/мл. Выбор ФА из совокупности ВВ, отвечающих критериям к потенциальным ФА, производился исходя из результатов изучения изменения объемной плотности при наложении давления (рисунок 3).

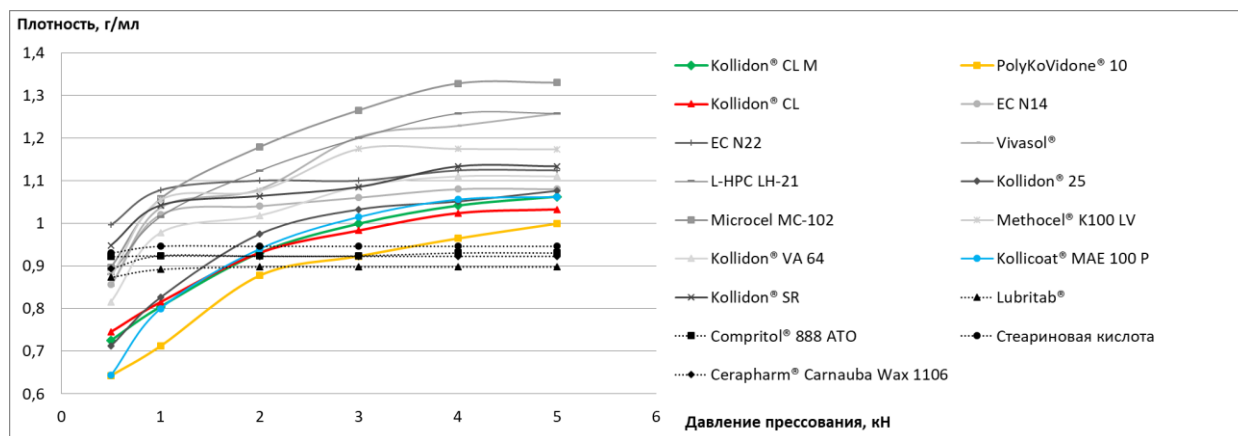


Рисунок 3 – Объемная плотность потенциальных ФА после уплотнения

Источник: составлено автором

В качестве наиболее перспективных ФА выбран кросповидон марок Kollidon[®] CL M, PolyKoVidone[®] 10 для получения флоатирующих таблеток, а также Kollicoat[®] MAE 100 – для капсул. На основании вышеперечисленных критериев отобраны МО из группы гидрофильных гелеобразующих полимеров: КМЦ Sekol[®] 2000, ГПМЦ Methocel[®] K100 LV и E50, а также лубрикант ПЭГ 6000. Опудривающий агент – магния стеарат.

Глава 4. Разработка состава и технологии флоатирующих таблеток и капсул ситаглиптина с модифицированным высвобождением

С использованием исходных параметров таблеток: диаметр 11 мм, фиксированная масса 500 мг, двояковыпуклая форма, дозировка 100 мг, количество лубриканта (3,3 %) и опудривающего агента (1,0 %), и капсул: размер «1» и масса содержимого (250 мг), дозировка АФС – 100 мг и доля магния стеарата (1 %), произведён поиск диапазона значений доли ФА, внутри которого ЛП обладает удовлетворительными значениями КПК: суммарное высвобождение в конечной точке отбора проб (не менее 90 ± 5 %), пролонгированное высвобождения АФС, время задержки всплытия (менее 5 минут), полное время флотации (в течение заданного времени высвобождения АФС ± 5 минут). Среди методов получения капсульных и таблеточных масс использованы смешивание, влажное и сухое гранулирование. В результате экспериментов установлены искомые диапазоны количества ФА в составе флоатирующих таблеток с высвобождением в течение 4 и 8 часов составившие 55% – 40% и 33,8% – 13,8% для капсул с высвобождением в течение 6 часов. На основе анализа предкомпрессионных характеристик таблеточных и капсульных масс методом SeDeM построены круговые диаграммы (рисунок 4). На основании графических данных и значений индексов приемлемости сделано заключение о наибольшей пригодности технологии влажного гранулирования. По результатам испытаний установлен низкий риск влияния КПП и КПМ связанных с воздействием АФС, ВВ и метода получения на КПК полупродуктов, при использовании выбранной технологии.

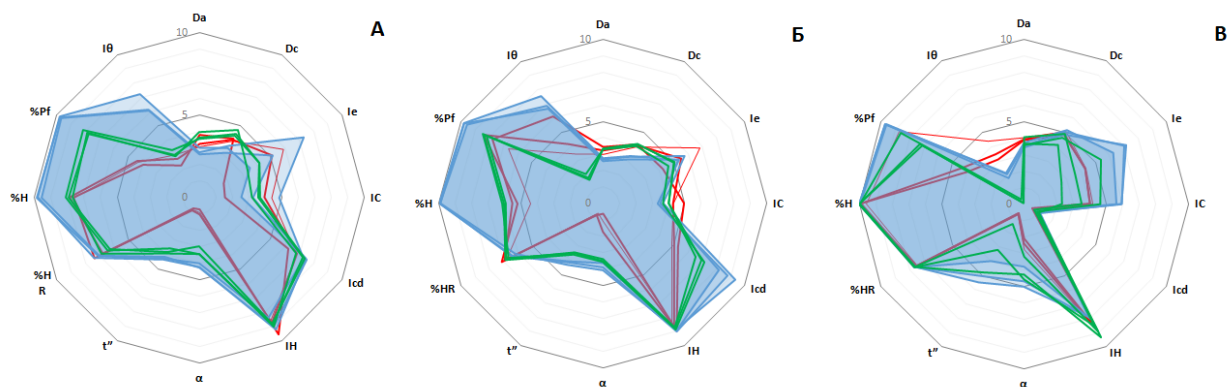


Рисунок 4 – Диаграммы SeDeM параметров полупродуктов ЛФ со временем высвобождения 8 (А), 4 (Б) и 6 часов (В), полученных смешиванием (красный), сухим (зеленый) и влажным гранулированием (синий)

Источник: составлено автором

Экспериментально установлены более узкие диапазоны значений доли ФА в составе флозирующих таблеток, обеспечивающих высвобождение АФС в течение 8 часов – 51 % – 49 %, 4 часов – 50 % – 48 %, и капсул – 28,8 % – 18,8 %. С целью оптимизации состава и технологии флозирующих таблеток и капсул применён метод поверхностного отклика, в рамках которого среди КПП и КПМ выбраны наиболее значимые независимые переменные и отображены оптимизируемые зависимые показатели (таблица 2). С помощью регрессионного анализа и функции обобщённой желательности определены значения входных параметров, при которых достигаются оптимальные характеристики ЛФ.

Таблица 2 – Зависимые и независимые параметры оптимизации ЛФ

Независимый показатель	Уровни варьирования		
	Таблетки (8 ч)	Таблетки (4 ч)	Капсулы (6 ч)
Доля флолирующего агента, %	49 ± 1	50 ± 1	23,8 ± 5
Влажность флолирующего агента, %	5 ± 2,5	5 ± 2,5	-
Давление прессования, кН	8 ± 1	7 ± 1	2 ± 1
Зависимый показатель	Направление оптимизации		Значимость
Среднее время достижения поверхности среды растворения, с	минимизация		10,0
Коэффициент R ² соответствия модели кинетики высвобождения нулевого порядка	максимизация		9,0
Суммарное высвобождение в конечной точке отбора проб, %	максимизация		8,0
Прочность таблеток на раздавливание, кгс	максимизация		7,0
Истираемость таблеток, %	минимизация		3,0

Источник: составлено автором

Оптимизированные составы флотирующих таблеток, обеспечивающих высвобождение АФС в течение 8 (О8.1) и 4 часов (О4.1) и капсул (О6.1), а также параметры процесса их получения представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Оптимизированные составы флотирующих таблеток и капсул

Компонент		Состав		
		О8.1	О.4.1	О6.1
АФС	Ситаглиптин	128,5 мг	128,5 мг	128,5 мг
ФА	Kollidon® CL M	-	252,7 мг	-
	PolyKoVidone® 10	250 мг	-	-
	Kollicoat® MAE 100 P	-	-	61,1 мг
МО	Cekol® 2000	-	97,3 мг	-
	Methocel® K100 LV	100 мг	-	-
	Methocel® E 50	-	-	57,9 мг
Лубрикант	Polyglykol® 6000	16,5 мг	16,5 мг	-
Опудривающий агент	Магния стеарат	5 мг	5 мг	2,5 мг
Итого		500 мг	500 мг	250 мг
Диаметр таблеток, мм		11	11	-
Размер капсул		-	-	1
Влажность флотирующего агента, %		4,27	4,47	-
Давление прессования, кН		8,09	7,07	1,90

Источник: составлено автором

Профиль высвобождения АФС и его соответствие кинетике нулевого порядка из разработанных ЛФ исследована в тесте «Растворение» (рисунок 5).

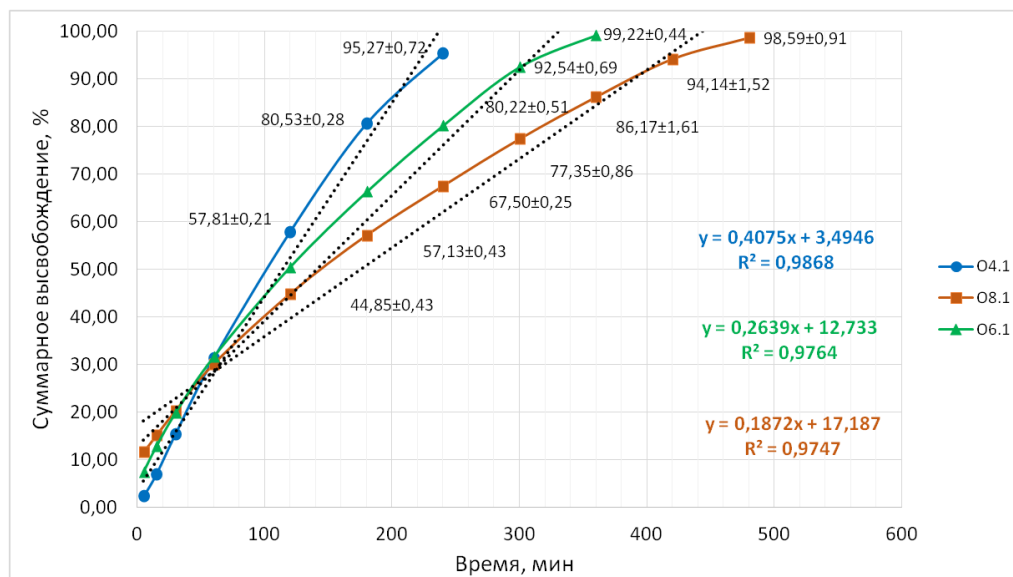


Рисунок 5 – Профиль высвобождения АФС ситаглиптин из ФЛФ оптимизированных составов в среду 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты

Источник: составлено автором

Результаты испытаний технологических характеристик таблеточных и капсульных смесей составов О4.1, О8.1 и О6.1. представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Технологические характеристики полупродуктов и оптимизированных ЛФ

Показатель	Значение / Интерпретация		
	Состав О4.1	Состав О8.1	Состав О6.1
Таблеточная / Капсульная масса			
Сыпучесть, г/с	4,39 ± 0,32 «удовлетворительная»	4,73 ± 0,36 «удовлетворительная»	6,60 ± 0,49 «хорошая»
Угол естественного откоса, °	35,70 ± 0,84 «хорошая» сыпучесть	34,20 ± 0,84 «хорошая» сыпучесть	27,40 ± 2,07 «отличная» сыпучесть
Коэффициент прессуемости, %	14,685 «приемлемая» сыпучесть	9,211 «отличная» сыпучесть	11,905 «отличная» сыпучесть
Коэффициент Хауснера	1,172 «приемлемая» сыпучесть	1,101 «отличная» сыпучесть	1,135 «хорошая» сыпучесть
Потеря в массе при высушивании, %	1,62 ± 0,13	1,44 ± 0,21	1,73 ± 0,24
Таблетки / Капсулы			
Прочность на раздавливание, Н	105,81 ± 1,18	75,31 ± 1,96	-
Истираемость, %	0,069 ± 0,010	0,081±0,015	-
Время достижения поверхности среды растворения, с	37,45 ± 4,36	29,31 ± 2,23	15,79 ± 2,53
Время задержки всплытия, с	0 («немедленная» флотация)	0 («немедленная» флотация)	0 («немедленная» флотация)
Время полной флотации, мин	Более 240	Более 480	Более 360

Источник: составлено автором

Показатели качества разработанных ЛФ соответствовали требованиям Ф ЕАЭС и ГФ XV, а также значениям, представленным в ЦПК.

Исследован процесс прессования полученных ЛФ с помощью модели Хеккеля, установлена пригодность уравнения для планирования исследований с целью первичного отбора центральных точек (давления прессования) эксперимента. Установлен низкий потенциал применения уравнения Гурнхэма для предварительной оценки флотирующей способности ЛФ.

По результатам исследования разработаны и утверждены лабораторные регламенты на производство и отчёты о фармацевтической разработке гастроретентивных флотирующих таблеток и капсул ситаглиптина дозировкой

100 мг. Принята и зарегистрирована заявка на патент №2024113934 «Способ получения гастроретентивных флотирующих таблеток ситаглиптина (варианты)» (Дата приоритета: 22.05.2024).

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Анализ отечественных и зарубежных научных информационных источников показал, что вследствие хронического течения СД2 и особенностей физико-химических свойств АФС ситаглиптина фосфат моногидрат таких как: пониженная стабильность в кишечнике, высокая растворимость в среде желудка, а также преимущественного всасывания в тонком кишечнике, значительным потенциалом обладает разработка гастроретентивных ФЛФ.
2. В результате изучения фармацевтико-технологических свойств АФС ситаглиптина фосфат моногидрат установлено, что АФС обладает низкими показателями сыпучести (сыпучесть = $0,0375 \pm 0,020$ г/с, коэффициент прессуемости = 55,86, коэффициент Хауснера = 2,27 – «очень плохая сыпучесть») и состоит из двух фракций 100 – 200 мкм и 10 – 90 мкм, в соответствии с данными, полученными методом лазерной дифракции, распределении частиц неоднородно (от 0,5 до 200 мкм), преобладает более мелкая фракция, средний размер частиц составляет $64,05 \pm 0,65$ мкм. Сделан вывод о необходимости коррекции фармацевтико-технологических свойств АФС с использованием технологических подходов или применения специальных ВВ.
3. Экспериментально установлены ВВ, способные обеспечить плавучесть ЛФ за счёт сохранения в уплотнённой массе порошка значительного количества воздуха. Анализ свойств модельных таблеточных и капсульных масс полученных смешиванием, сухим и влажным гранулированием с помощью метода SeDeM продемонстрировал пригодность использования метода влажного гранулирования для коррекции технологических свойств АФС. С использованием метода поверхностного отклика проанализированы зависимости между такими параметрами состава и технологического процесса как доля ФА, влажность ФА и давление прессования / уплотнения и КПК ЛФ.

На основе полученных данных с применением функции желательности предложены оптимизированные составы флозирующих таблеток ситаглиптина, обеспечивающих высвобождение АФС в течение четырёх часов: ситаглиптин – 25,7 %, кросповидон (Kollidon® CL M) – 50,608 %, КМЦ (Sekol® 2000) – 19,392 %, ПЭГ (Polyglykol® 6000) – 3,3 %, магния стеарат – 1 %, масса ЛФ – 500 мг, давление прессования – 7,1 кН, флозирующих таблеток ситаглиптина, обеспечивающих высвобождение АФС в течение восьми часов: ситаглиптин – 25,7 %, кросповидон (PolyKoVidone® 10) – 50 %, ГПМЦ (Methocel® K100 LV) – 20 %, ПЭГ (Polyglykol® 6000) – 3,3 %, магния стеарат – 1 %, масса ЛФ – 500 мг, давление прессования – 8,1 кН, флозирующих капсул ситаглиптина, обеспечивающих высвобождение в течение шести часов: 51,4 %, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) (Kollicoat® MAE 100 P) – 24,44 %, ГПМЦ (Methocel® E 50) – 23,16 %, магния стеарат – 1 %, масса ЛФ – 250 мг, давление уплотнения – 1,90 кН.

4. Результаты оценки фармацевтико-технологических характеристик образцов ЛП ситаглиптина с модифицированным высвобождением и кинетики высвобождения АФС продемонстрировали соответствие параметров установленным в ЦПК значениям. Таблеточные и капсульные массы обладали надлежащими показателями сыпучести и прессуемости, обеспечивали немедленную флотацию, время сохранения плавучести превышало время высвобождения АФС, профиль высвобождения обладал высокой степенью соответствия кинетике нулевого порядка.

5. По результатам исследования ЛП разработаны лабораторные регламенты и отчёты о фармацевтической разработке флолирующих таблеток и капсул с замедленным непрерывным (контролируемым) высвобождением АФС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Научные статьи, опубликованные в журналах, индексируемых в международных базах научного цитирования:

1. Polymeric Excipients in the Technology of Floating Drug Delivery Systems / E. V. Blynskaya, S. V. Tishkov, **V. P. Vinogradov** [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14, No. 12. – P. 2779.
2. Modern Approaches to Obtaining Floating Drug Dosage Forms (A Review) / E. V. Blynskaya, **V. P. Vinogradov**, S. V. Tishkov [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2022. – Vol. 56, No. 9. – P. 1277-1284.
3. Peculiarities of the Application of Mathematical Models Describing Mass-Transfer Processes in Film Coating Technology for a Biconvex Tablet / S. V. Tishkov, D. I. Gavrilov, E. V. Blynskaya, K. V. Alekseev, V. V. Bueva, **V. P. Vinogradov** // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2022. – Vol. 56, No. 4. – P. 503-508.

2. Научные статьи, опубликованные в журналах, входящих в библиографическую базу данных RSCI:

4. Перспективные нелипидные флотирующие агенты для технологии гастроретентивных систем доставки лекарственных средств / **В. П. Виноградов**, С.В. Тишков, Е.В. Блынская, К.В. Алексеев // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2023. – Т. 86, № 11S. – С. 28.
5. Использование аддитивной (3D-печати) для получения персонализированных флотирующих систем / С. В. Тишков, Е. В. Блынская, **В. П. Виноградов**, К. В. Алексеев // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2023. – Т. 86, № 11S. – С. 145а.

3. Работы в иных изданиях:

6. Потенциальные вспомогательные вещества в технологии пористых плавающих таблеток и капсул / **В. П. Виноградов**, В. Б. Маркеев, С. В. Тишков [и др.] // *Известия ГГТУ. Медицина, фармация*. – 2024. – № 2. – С. 78-84.
7. **Виноградов, В. П.** Разработка и Оптимизация состава и технологии плавающих таблеток ситаглиптина с модифицированным высвобождением / В. П. Виноградов, Е. В. Блынская, А. И. Марахова // *Известия ГГТУ. Медицина, фармация*. – 2024. – № 3. – С. 105-114.
8. **Виноградов, В. П.** Оптимизация состава и технологии получения флотирующих таблеток ситаглиптина с модифицированным высвобождением /

В. П. Виноградов, Е. В. Блынская // Фармацевтическое дело и технология лекарств. – 2024. – № 4(28). – С. 19-30.

9. **Виноградов, В. П.** Особенности выбора оборудования для испытания «Растворение» флотирующих лекарственных форм / В. П. Виноградов, Е. В. Блынская, С. Н. Суслина // Роль науки и образования в процессах развития современного общества : Сборник научных трудов. – Казань : Общество с ограниченной ответственностью "САНТРЕМ", 2022. – С. 68-70.

4. Конференции:

10. Разработка этапа влажного гранулирования для технологии получения газообразующих систем / Е. В. Блынская, **В. П. Виноградов**, С. В. Тишков [и др.] // Innovations in life sciences : Сборник материалов IV международного симпозиума, Белгород, 25–27 мая 2022 года / Отв. редактор А.А. Присный. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2022. – С. 203-205.

11. **Виноградов, В. П.** Показатели качества флотирующих таблеток применяемые в процессе разработки и внутрипроизводственного контроля / В. П. Виноградов, А. Х. Эльван // Молодая фармация – потенциал будущего : Сборник материалов XIV всероссийской научной конференции с международным участием Молодежного научного общества СПХФУ, Санкт-Петербург, 28 марта – 02 2024 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 2024. – С. 768-769.

12. **Виноградов, В. П.** Преимущества и недостатки *in vivo* методов оценки гастроретентивной способности лекарственных препаратов / В. П. Виноградов, А. Х. Эльван // Белые Цветы : Сборник материалов : 30-ая Международная научно-практическая конференция молодых ученых, Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2024. – С. 1592-1593.

13. Определение плотности и пористости после прессования потенциальных флотирующих агентов / **В. П. Виноградов**, Е. В. Блынская, В. Б. Маркеев, С. В. Тишков // Innovations in life sciences : Сборник материалов VI международного симпозиума, Белгород, 22–24 мая 2024 года / Отв. редактор А.А. Присный. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2024. – С. 304-205.

Виноградов Владимир Павлович (РФ)
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ СИТАГЛИПТИНА С
МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Обоснована целесообразность разработки состава и технологии ЛП ситаглиптина с направленной доставкой и модифицированным высвобождением АФС в виде флоатирующих ЛФ. Исследованы различные подходы к обеспечению плавучести, предложена новая система их классификации. Разработан метод получения флоатирующих таблеток и капсул путём инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси. Установлены критерии поиска ВВ, используемых для придания ЛФ плавучести, применяемых в соответствии с предложенным методом, выбраны оптимальные флоатирующие агенты. Разработаны состав и технология гастроретентивных плавающих таблеток и капсул ситаглиптина с замедленным непрерывным высвобождением, исследована кинетика высвобождения АФС из полученных ЛФ. Исследованы технологические показатели ЛФ ситаглиптина с модифицированным высвобождением.

Vinogradov Vladimir Pavlovich (Russian Federation)
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF
SITAGLIPTIN MODIFIED RELEASE DOSAGE FORMS

The expediency of developing the composition and technology of sitagliptin DFs with targeted delivery and modified release of the API in the form of floating DFs is substantiated. Various approaches to ensuring buoyancy are studied, a new system of their classification is proposed. A method for obtaining floating tablets and capsules by incorporating air during pressing or compaction of the mixture is developed. The criteria for searching for excipients used to impart buoyancy to the DFs used in accordance with the proposed method are established, and optimal floating agents are selected. The composition and technology of sitagliptin gastroretentive floating tablets and capsules with modified continuous release are developed, the kinetics of the API release from the obtained DFs is studied. The technological parameters of the sitagliptin DF with modified release are studied.