

На правах рукописи

М. Мася

Масленникова Мария Сергеевна

**Разработка состава и технологии производства твёрдой лекарственной
формы с ресвератролом**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата фармацевтических наук

Москва - 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

кандидат фармацевтических наук, доцент

Соловьёва Наталья Леонидовна

Официальные оппоненты:

Сливкин Алексей Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра фармацевтической технологии, заведующий кафедрой

Суслина Светлана Николаевна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» ноября 2025 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119019, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.002.02

доктор фармацевтических наук, профессор  Демина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пероральный путь введения лекарственных препаратов связан с необходимостью решения таких проблем, как недостаточная растворимость и кишечная проницаемость некоторых фармацевтических ингредиентов, которые в результате приводят к уменьшению всасывания лекарственных средств и, как следствие, его низкой биодоступности.

Биодоступность представляет собой ключевой показатель, который определяет скорость и степень всасывания активного вещества в кровь. Таким образом, задача по улучшению данного показателя является одной из важных в области фармацевтической технологии, особенно для нерастворимых веществ в твердых лекарственных формах.

Полифенольные соединения, в число которых входят такие широко распространенные группы растительных биологически активных веществ, как флавоноиды, танины, фенолокислоты, стильбены и др., обладают широким спектром фармакологической активности и являются перспективными для изучения с клинической точки зрения.

Ресвератрол (3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен) – стильбен, по биологической активности являющийся фитоалексином, естественным образом вырабатывается некоторыми растениями, как реакция на патогенную атаку бактерий или грибов. Механизм действия ресвератрола связывают с его сильным антиоксидантным эффектом, что играет важную роль в борьбе с заболеваниями, вызываемыми окислительным стрессом. Биологически активные добавки к пище и пищевые продукты, в состав которых входит ресвератрол, давно исследуют для профилактики и лечения сахарного диабета.

Однако из-за низкой растворимости пероральный приём ресвератрола мало перспективен. Поэтому одной из актуальных задач фармацевтической технологии является разработка твердой лекарственной формы (далее – ЛФ), содержащей в качестве основного действующего вещества ресвератрол с улучшенной растворимостью. Возможным путем решения данной проблемы может стать введение солюбилизаторов - представителей групп циклодекстрины, полисорбаты, полуксамеры.

Степень разработанности темы исследования

Выбранным объектом исследования является ресвератрол. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке отсутствуют лекарственные препараты с ресвератролом. Но есть

биологически активные добавки к пище, включающие ресвератрол, и ведутся его исследования *in vivo* и *in vitro*.

Результаты известных на сегодняшний день исследований свидетельствуют о перспективах разработки лекарственных препаратов с ресвератролом. Исследуемый полифенол обладает нейропротекторным, гипогликемическим и гиполипидемическим действием, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, проявляет противоопухолевую активность и перспективен для борьбы с раком пищевода и молочной железы. Поэтому разработка твёрдых лекарственных форм в виде таблеток, содержащих ресвератрол и обеспечивающих его быструю растворимость, является актуальной задачей. Исследования по созданию лекарственного препарата с ресвератрол в отечественной практике не проводились.

Цель и задачи исследования

Цель данной диссертации - разработка состава и технологии производства твердой лекарственной формы с ресвератролом, обладающим высокой растворимостью.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Обосновать на основе литературных данных возможность получения твёрдой лекарственной формы с ресвератролом, используя метод солюбилизации для улучшения его растворимости;

2. Разработать и исследовать физико-технологические свойства самодиспергирующейся композиции ресвератрола с солюбилизаторами – представителями групп циклодекстрины, полуксамеры, полисорбаты. Дать оценку стабильности композиции для определения необходимости введения в состав стабилизаторов;

3. Обосновать выбор вспомогательных веществ с учётом их физико-химических характеристик и разработать состав стабильной твёрдой ЛФ с ресвератролом в составе самодиспергирующейся композиции;

4. Предложить оптимальную технологию получения твердой ЛФ с ресвератролом в составе разработанной самодиспергирующейся композиции, а также разработать и валидировать количественное определение ресвератрола в разработанной ЛФ;

5. Отработать методики анализа, исследовать показатели качества полученной твёрдой лекарственной формы с ресвератролом;

6. Изучить стабильность разработанной ЛФ, установить сроки годности и условия хранения.

Решение задач осуществлялось на основе данных научной литературы и полученных результатов экспериментальных исследований.

Научная новизна

Получена оригинальная твёрдая ЛФ с ресвератролом, обладающая высокими биофармацевтическими показателями - таблетки, содержащие комплекс ресвератрола с метил-бета-циклодекстрином.

Разработаны и валидированы методики для оценки показателей качества таблеток, содержащих самодиспергирующую композицию ресвератрола с метил-бета-циклодекстрином.

Изучена стабильность разработанных композиций ресвератрола с метил-бета-циклодекстрином и твердой лекарственной формы, содержащих данную композицию, в условиях «ускоренного» и естественного хранения. На основе этих данных установлен срок годности и условия хранения разработанного лекарственного средства.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе проведенной работы изучены литературные данные о применении ресвератрола как антиоксидантного средства для профилактики и лечения, в том числе в составе комплексной терапии, заболеваний, вызываемых окислительным стрессом. Но в связи с низкой растворимостью ресвератрола возникают ограничения в его полномасштабных исследованиях и дальнейшей разработке лекарственных форм для перорального приема.

Таким образом, теоретическую значимость имеют представленные в работе результаты изучения солюбилизаторов на растворимость ресвератрола. Полученные самодиспергирующие композиции ресвератрола с представителями групп циклодекстринов, полисорбатов и полаксомеров, использованных в качестве солюбилизаторов, подтверждают возможность разработки лекарственных средств с низкой растворимостью для перорального приема. В ходе исследования предложена рецептура и технология получения стабильной твердой лекарственной формы с ресвератролом и метил-бета-циклодекстрином, удовлетворяющей требованиям ГФ РФ XV изд.

Описанный в работе подход может служить теоретической основой для разработки твердых ЛФ с субстанциями, обладающими низкой растворимостью.

Разработан проект нормативной документации (проект НД) на лекарственный препарат «Таблетки с ресвератролом, 60 мг». Результаты разработки и исследований опубликованы в виде научных статей, тезисов и докладов на научных конференциях. Результаты работы внедрены в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии образовательного департамента Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

Методологической базой настоящего исследования стали работа отечественных исследователей и зарубежных ученых, посвященных созданию твердых лекарственных форм с улучшенной растворимостью субстанций, относящихся по биофармацевтической классификации ко 2 и 4 группам, т.е. обладающих низкой растворимостью.

Методология исследования заключалась в последовательной реализации этапов фармацевтической разработки согласно современным международным рекомендациям ICH Q8 «Фармацевтическая разработка»: выборе действующего вещества, разработке состава и технологии готовой лекарственной формы, выборе упаковки, оценке стабильности.

Настоящая работа выполнена с учетом требований ГФ РФ XV изд. и Фармакопеи Евразийского экономического союза (ЕАЭС), а также в соответствии с рекомендациями и правилами Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК).

Для анализа таблеток, содержащих ресвератрол, применялись фармакопейные методы и методики, разработанные в процессе исследования. Для обеспечения качества была разработана методика для количественного определения активного вещества в таблетках, использовались методы спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием (ВЭЖХ-УФ), а также газовой хроматографии (ГХ).

Статистическую обработку экспериментальных данных делали с использованием программы Microsoft Office Excel. Приводимые экспериментальные данные представляют собой среднее по результатам трех независимых измерений или приводятся в виде среднее \pm ошибка среднего.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты анализа и обобщения литературных данных о возможности создания ресвератрола в виде твердой лекарственной формы и обладающего улучшенной растворимостью с применением метода солубилизации;
2. Результаты разработки и изучения физико-технологических характеристик самодиспергирующейся композиции с ресвератролом и солубилизаторами, а так же выбор вспомогательных веществ для создания стабильной лекарственной формы;
3. Результаты выбора вспомогательных веществ для разработки рецептуры стабильной твёрдой ЛФ с ресвератролом в составе самодиспергирующейся композиции;
4. Результаты обоснования технологии получения твердой ЛФ с ресвератролом в составе самодиспергирующейся композиции;
5. Результаты исследований показателей качества и стабильности полученной твердой ЛФ с ресвератролом.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, пунктам 3, 4, 5.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена необходимым объемом экспериментального материала, однородностью выборки объектов эксперимента, применением современных методов исследования (спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра, ВЭЖХ, испытание на растворение и однородность дозированных единиц). Все разработанные в ходе проведения исследования методики количественного определения ресвератрола валидированы в соответствии с актуальными нормативными требованиями, применены методы математической статистики. В ходе экспериментов было использовано сертифицированное и поверенное оборудование. Результаты экспериментальных исследований сопоставлены с данными научной, технической и справочной литературы.

Материалы научных исследований по теме диссертации представлены на конференциях: Материалы научно-практической конференции с международным участием "Спортивное питание и спортивная медицина" (1-2 июня 2015 г., Москва); XXIII Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» (2016, г. Москва); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы современной фармацевтической технологии» (29 апреля 2016 г.), проводимая на базе Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздрава России; Материалы к конференции, проводимой в рамках Школы молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний» (23-25 ноября 2016, г. Москва); XXIV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» (2017, г. Москва); III Международная научно-практическая конференция «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» (2024, г. Томск).

Апробация результатов диссертации состоялась на кафедре фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 12 декабря 2024 года протокол №6.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в участии на каждом этапе проводимых научных исследований: от постановки задач и их реализации до обсуждения результатов в научных

публикациях. Диссертантом лично проведены следующие исследования: разработаны составы композиций с ресвератролом, солубилизаторами и вспомогательными веществами; разработаны составы таблеток с ресвератролом и определены их показатели качества; проведена обработка результатов при обосновании состава лекарственной формы и технология производства таблеток; проведено научное обоснование и обобщение всех полученных результатов исследований. Полученные результаты изложены автором в виде диссертации и автореферата, публикаций в рецензируемых изданиях.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 17 работ, в том числе 3 в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 5 иных публикаций по теме исследования; 9 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии образовательного департамента Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт внедрения №488 от 10.09.2024 г.

Научно-практические результаты исследования внедрены в работу на опытно-промышленном производстве ООО «В-МИН»:

- лабораторный регламент на производство таблеток с ресвератролом (акт о внедрении от 07 апреля 2025 года);

- НД на качество «Таблетки с ресвератролом, 60 мг».

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и является фрагментом исследования по теме: «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01.2.012.61653).

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (главы 2-4), общих выводов, списка

условных обозначений и сокращений, списка литературы из 180 источников, включающих 128 на иностранных языках, и приложений. Работа иллюстрирована 33 таблицами (в основной части 20 таблиц и 13 в Приложениях) и 19 рисунками (в основной части 12 рисунков и 7 в Приложениях).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований

Объектом исследования являлась субстанция ресвератрола (99 % транс-ресвератрола resVida, производитель DSM, Швейцария. При разработке состава и технологии твердой лекарственной формы с ресвератролом использовались следующие вспомогательные вещества, разрешённые к медицинскому применению и отвечающие требованиям соответствующей нормативной документации: полоксамеры Kolliphor® P188 (P188) и Kolliphor® 407 (P407) фирмы BASF (Германия); полисорбаты Tween 20 (T20), Tween 40 (T40), Tween 80 (T80) фирмы Sigma Aldrich (США); циклодекстрины (ЦД): альфа-ЦД (α -ЦД), бета-ЦД (β -ЦД), гамма-ЦД (γ -ЦД), гидроксипропил-альфа-ЦД (HP- α -ЦД) от Ashland Industries Europe GmbH (Швейцария); модифицированные ЦД: гидроксипропил-гамма-ЦД (гидроксипропил- γ -ЦД), метил-бета-ЦД (метил- β -ЦД), сукцинил-альфа-ЦД (сукцинил- α -ЦД) от «Кемикал Лайн» (РФ).

В качестве вспомогательных компонентов для таблетирования были использованы следующие компоненты Лудипресс®, (Ludipress®), Стеариновая кислота, Acilube®, Лактоза моногидрат + кукурузный крахмал Starlac®, Натрия крахмала гликолят, Glycolys®, Крахмал, Маннитол, Pearliton® 100 SD-Manitol.

Метанол, а также реактивы, применявшиеся для приготовления буферных растворов (были использованы 50 мМ солянокислый буфер с pH 1,2 и 50 мМ фосфатный буфер с pH 6,8), имели квалификацию химически чистый (ХЧ) и были получены от ООО «Кемикал Лайн» (С.-Петербург, РФ). Для приготовления растворов использовали воду очищенную по ФС.2.2.0020.15, полученную на установке обратного осмоса УВОИ 1812С6 «МЕДИАНА ФИЛЬТР» (РФ).

Физико-химические и технологические характеристики субстанции, вспомогательных веществ, таблеточных масс и разработанных таблеток определяли по стандартным методикам, описанным в ГФ XV РФ.

Оценку влияния различных концентраций солюбилизаторов на концентрацию ресвератрола проводили на спектрофотометре фирмы Shimadzu UV-3600 при 20°C и скорости medium.

Количественный анализ ресвератрола проводили на хроматографе фирмы Agilent Technologies 1200 Infinity с автоматическим пробоотборником Agilent 1200, вакуумным микродегазатором, градиентным насосом и термостатом той же серии. Хроматографическое разделение проводили на колонке Agilent Poroshell 120 EC-C18 2.7 μm 4.6x50mm, с составом подвижной фазы водный раствор муравьиной кислоты 0,1% – ацетонитрил в соотношении 70:30, при температуре колонки $t=30^{\circ}\text{C}$, скорости подачи подвижной фазы 0,7 мл/мин; объем вводимой пробы составил 2 мкл, детектирование осуществлялось при 307 нм. Калибровочная кривая в диапазоне концентраций 0,004-0,4 мг/мл имела линейный характер. Для регистрации и обработки спектральных данных и хроматограмм использовали программное обеспечение «Agilent ChemStation».

Исследования *in vivo* проводили в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России № 708н от 23.08.2010 "Об утверждении Правил лабораторной практики" и руководством Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (8 the ed.) / Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute for Laboratory Animal Research (ILAR); Division on Earth and Life Studies (DELS); National Research Council of the national academies. Washington: The National Academies Press, 2011 - 248 p.

Валидацию аналитических методик количественного определения ресвератрола в лекарственной форме проводили по следующим показателям: специфичность, правильность, прецизионность (сходимость), линейность, диапазон применения.

Статистическую обработку экспериментальных данных делали с использованием программы Microsoft Office Excel. Приводимые экспериментальные данные представляют собой среднее по результатам трех независимых измерений или приводятся в виде среднего \pm ошибка среднего

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе исследований определялось влияние солюбилизаторов на спектрофотометрические характеристики ресвератрола. Исследование проводили в буферных растворах, содержащих 1 мМ солюбилизатора и ресвератрола в концентрации 0,025 мМ, существенно меньшей его собственной растворимости в воде. Использованный многократный избыток солюбилизатора обеспечивал нахождение всего ресвератрола в солюбилизированной форме.

При определении параметров солюбилизации к 10 мг ресвератрола в круглодонных герметично закрывающихся стеклянных пробирках объемом 5 мл добавляли по 1,5 мл буферных растворов, содержащих от 2 до 10 мМ солюбилизаторов. Указанное количество ресвератрола обеспечивало наличие его осадка во всех экспериментах.

Таблица 1 – Коэффициенты молярной солюбилизации RSV при pH 1,2 и 6,8 отделов ЖКТ и оптимальные составы самодиспергирующихся композиций с солюбилизаторами

Солюбилизатор	Молярная масса солюбилизатора, г/моль	Молярный коэффициент солюбилизации ресвератрола		Содержание ресвератрола в оптимальной самодиспергирующейся композиции, %	
		pH 1,2	pH 6,8	pH 1,2	pH 6,8
P188	8400	0,35	0,42	1,0	1,1
P407	12600	3,98	5,68	6,7	9,3
T20	1227	0,33	0,45	5,8	7,7
T40	1277	0,40	0,57	6,6	9,2
T80	1310	0,42	0,58	6,8	9,2
α -ЦД	972	0,08	0,13	1,9	3,0
β -ЦД	1135	0,16	0,23	3,2	4,4
γ -ЦД	1297	0,08	0,12	1,4	2,1
гидроксипропил- α -ЦД	1185	0,32	0,22	5,8	4,1
гидроксипропил - γ - ЦД	1576	0,15	0,29	2,2	4,0
метил- β -ЦД	1312	0,58	0,77	9,2	11,9
сукцинил- α -ЦД	1572	0,10	0,12	1,4	1,7

Примечание. *Погрешность метода полученных результатов составляет $\pm 5\%$.
 ** В расчете содержания ресвератрола в самодиспергирующейся композиции по уравнению (10) использовалась значение молярной массы 228 г/моль. Молекулярные массы солюбилизаторов приведены в соответствии с данными производителей.

Согласно полученным данным, представленным в таблице 1, в кислой среде практически все солюбилизаторы характеризуются несколько меньшими молярными коэффициентами солюбилизации $K_{мс}$ ресвератрола по сравнению с нейтральной средой, кроме гидроксипропил- α -ЦД, у которого в кислой среде (pH 1,2) этот параметр немного выше (0,32), чем при pH 6,8 (0,22). Мицеллообразующие солюбилизаторы, в основном, проявляют более высокую солюбилизующую способность по сравнению с ЦД не зависимо от pH. При этом обращает на себя внимание очень большое значение $K_{мс}$ у полоксамера P407 (>1). Немодифицированные ЦД и модифицированный янтарной кислотой сукцинил- α -ЦД обладают низкой способностью солюбилизировать ресвератрол, тогда как модифицированные гидроксипропил- и метил-ЦД характеризуются существенно более высокой солюбилизующей способностью. Особо выделяется метил- β -ЦД, у которого значение $K_{мс}$ не только самое большое среди ЦД (0,58 и 0,77 при pH 1,2 и 6,8, соответственно), но и превосходит значения, полученные для всех мицеллообразующих солюбилизаторов, кроме P407.

Переход к имеющему большее практическое значение оптимальному содержанию ресвератрола в самодиспергирующейся композиции, которое рассчитывается с использованием полученных значений $K_{мс}$, ставит особо выделяющийся по значению $K_{мс}$ Р407 на один уровень с полисорбатами. Одновременно другой полоксамер Р188 оказывается солюбилизатором с самым низким оптимальным содержанием ресвератрола в композиции. Описанное снижение положения полоксамеров в ряду привлекательности солюбилизаторов в значительной степени отражает их большие молекулярные массы. Использование в качестве характеристики солюбилизатора оптимального содержания ресвератрола в самодиспергирующейся композиции сохраняет положение ЦД как уступающих мицеллообразующим солюбилизаторам, за исключением метил- β -ЦД. Последний не только сохраняет положение лучшего солюбилизатора ресвератрола среди ЦД, но становится лучшим среди всех исследованных солюбилизаторов.

В результате этого исследования была отобрана композиция с ресвератролом, содержащая метил- β -циклодестрин. При наличии данного солюбилизатора в буфере содержание ресвератрола является наиболее оптимальным по сравнению с остальными исследованными солюбилизаторами.

На втором этапе проводился выбор общего растворителя для получения комплекса включения, который обеспечивал бы переход солюбилизата в мицеллы, а так же вспомогательных веществ для улучшения стабильности композиции.

В качестве общего растворителя для получения самодиспергирующихся композиций выбран метанол. Выбор обусловлен его способностью растворять как солюбилизатор, так и стабилизаторы (аскорбиновую и лимонную кислоты), в отличие от ацетона, в котором хорошо растворим RSV. Метанол предпочтительнее этанола благодаря большей гидрофильности, более низкой температуре кипения (65°C) и меньшей взрывоопасности, что оптимизирует процесс удаления растворителя и безопасность проведения технологических операций.

С целью изучения стабильности были проведены ускоренные исследования в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0009.15 ГФ XIII изд. (хранение при температуре $51 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$). Исследованию подвергались как базовая композиция ресвератрола (RSV) с солюбилизатором, так и составы с добавлением стабилизаторов: лимонной кислоты (2,5% масс.) и аскорбиновой кислоты в двух концентрациях – 2,5% масс. и 8% масс. (эквивалентно ресвератролу).

Критериями оценки служили изменения органолептических показателей (цвет, консистенция) и количественное содержание RSV, определяемое аналитическими методами. Полученные данные (таблица 2) демонстрируют, что введение стабилизаторов статистически значимо повышает стабильность действующего вещества в сравнении с базовой композицией.

Таблица 2 – Свойства композиций ресвератрола с метил-β-циклодекстрином с добавлением вспомогательных веществ и без них

Состав №	Композиция	Внешний вид	Цвет	pH 1% водного раствора при 22°C
1	RES + CD	Мелкодисперсный порошок карамелеподобного вещества	С желтоватым оттенком	5,1
2	RES + CD + CA		С розоватым оттенком	3,1
3	RES + CD + 2,5% AA		Белый	3,5
4	RES + CD + 8% AA		С коричневатым оттенком	3,3

В ходе работы установлено, что композиция ресвератрола с метил-β-циклодекстрином без стабилизаторов обладает неудовлетворительной органолептической стабильностью (желтоватый оттенок). Для её повышения в состав была введена аскорбиновая кислота (2,5% масс.), что позволило стабилизировать органолептические свойства и обеспечить белый оттенок композиции.

Исследование стабильности ресвератрола проводили в условиях, имитирующих различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), используя солянокислый и фосфатный буферные растворы без ферментов. Стабильность оценивали по динамике снижения концентрации действующего вещества во времени.

Образцы композиций (25 мг) диспергировали в 5 мл буферного раствора, перемешивали в течение 15 минут на шейкере и инкубировали в темноте при комнатной температуре. Для сравнения параллельно изучали стабильность чистого ресвератрола в виде раствора с концентрацией 10 мкг/мл.

Отбор проб (100 мкл) для ВЭЖХ-анализа проводили через 1, 6, 24 и 48 часов. Пробы соответствующим образом разбавляли и сразу анализировали.

Исследование стабильности в средах, моделирующих ЖКТ, показало, что в кислых условиях (желудок) содержание ресвератрола остаётся неизменным в течение 48 часов. В нейтральной среде (кишечник) стабильность ниже, при этом введение аскорбиновой кислоты в концентрации 8% масс. приводит к снижению содержания RSV до 90% от исходного уровня через 48 часов.

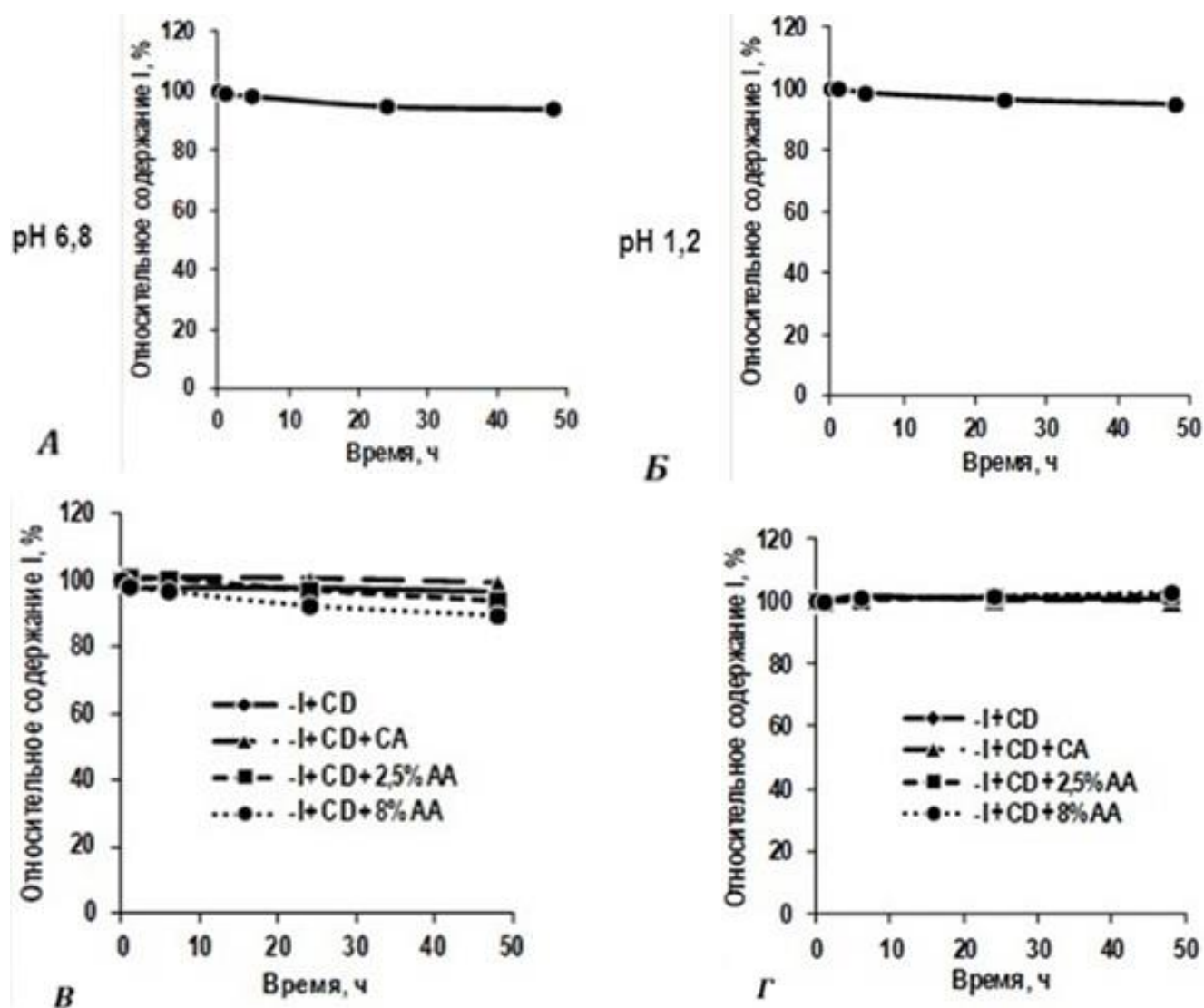


Рисунок 1 – Устойчивость I в водных растворах с pH разных отделов ЖКТ после растворения композиций I с метил- β -ЦД. По оси ординат отложено относительное содержание I к его содержанию, измеренному сразу после приготовления раствора.

а, б – чистый I; в – композиции с CD при pH 1,2; г – композиции с CD при pH 6,8

На основании полученных данных сделан вывод о целесообразности создания лекарственных форм, обеспечивающих максимальное высвобождение и всасывание ресвератрола в желудке. Для разработки таблеток был отобран оптимальный состав: ресвератрол (10% масс.), аскорбиновая кислота (2,5% масс.) и метил- β -циклодекстрин.

Были проведены исследования разработанной композиции (ресвератрол + метил- β -циклодекстрин + 2,5% аскорбиновая кислота) по физико-технологическим показателям согласно ГФ РФ XV изд. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Физико-технологические характеристики композиции

Показатели	Результаты
Масса, г	30,0
Фракционный (гранулометрический состав)	Мелкий порошок
Сыпучесть, г/с	8,0
Угол естественного откоса, градус	32
Насыпная плотность без уплотнения, г/мл	0,61
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	0,68
Коэффициент Хауснера	1,11
Коэффициент прессуемости, %	10,3
Примечание: В таблице приведено среднее значение. Количество проб n=10	

Полученные результаты свидетельствуют о хорошей сыпучести разработанной лекарственной композиции. Этот показатель является ключевым критерием, позволяющим выбрать в качестве основного метода производства таблеток – прямое прессование и сделать акцент на выборе вспомогательных веществ, подходящих для данного метода.

На следующем этапе работы были разработаны и предложены 8 составов таблеток массой 700 мг (представлены в таблице 4), где ресвератрол находился в солубилизованном состоянии в композиции с метил- β -циклодекстрином и стабилизирован аскорбиновой кислотой. Дозировка ресвератрола была установлена на уровне 60 мг на одну таблетку, что соответствует верхней границе его среднего порогового значения (40-60 мг) и обеспечивает необходимый терапевтический эффект.

Таблица 4 - Составы таблеточных масс

Наименование вспомогательного вещества	Ингредиенты на 1 таблетку, мг (m=700)							
	№ состава							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Композиция с ресвератрол	600	600	600	600	600	600	600	600
Лудипресс	93	80	-	-	-	-	-	-
Лактозы моногидрат+кукурузный крахмал	-	-	93	80	-	-	-	-
Крахмал	-	-	-	-	93	80	-	-
Маннитол	-	-	-	-	-	-	93	80
Натрия крахмала гликолят	-	13	-	13	-	13	-	13
Стеариновая кислота	7	7	7	7	7	7	7	7

В таблице 5 представлены результаты исследований физико-технологических характеристик разработанных таблеточных смесей.

Таблица 5 - Физико-технологические характеристики смесей для таблетирования

Показатели	№ состава							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Угол естественного откоса, градус	36±2	32±2	28±2	30±2	36±2	34±2	40±2	35±2
Сыпучесть, г/с	7,1±0,11	7,1±0,11	7,1±0,11	7,3±0,12	7,0±0,10	7,2±0,11	7,2±0,11	7,0±0,10
Насыпная плотность, г/мл								
- до уплотнения	0,57±0,06	0,60±0,06	0,55±0,06	0,60±0,06	0,55±0,06	0,54±0,05	0,55±0,06	0,55±0,06
- после уплотнения	0,69±0,07	0,70±0,07	0,61±0,06	0,65±0,07	0,67±0,07	0,63±0,06	0,66±0,07	0,64±0,06
Коэффициент Хауснера	1,21	1,17	1,11	1,08	1,22	1,17	1,20	1,16
Коэффициент прессуемости, %	17,39	14,29	9,83	7,69	17,91	14,29	16,67	14,06
Примечание: * - % от введенного в состав ресвератрола, погрешность метода определения составляет 10%								

Как видно из таблицы 5 составы № 3 и № 4 обладают отличной сыпучестью, № 2, № 6 и № 8 - хорошей сыпучестью, составы №1, № 5, № 7 - приемлемой сыпучестью. Все разработанные составы могут быть предложены для изготовления таблеток методом прямого прессования.

Таблетки массой 700 мг диаметром 10 мм изготавливали на ручном таблеточном прессе при давлении 25 кгс /см². Технологические характеристики модельных таблеток с ресвератролом представлены в таблице 6.

Для всех составов было проведено изучение однородности дозирования ресвератрола с использованием валидированной методики ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием. Результаты данного анализа подтверждают соответствие требованиям к качеству готовой лекарственной формы (таблица 6).

Таблица 6 - Оценка показателей качества полученных таблеток

Показатели	№ состава							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Описание	Таблетки круглой формы, белого цвета или со слегка желтоватым оттенком. Поверхность гладкая, однородная, с риской. Ø 10 мм							

Продолжение таблицы 6

Показатели	№ состава							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Прочность на истирание, %	95,3 ±0,43	99,2 ±0,52	99,9 ±0,22	98,8 ±0,25	99,8 ±0,26	99,9 ±0,44	99,3 ±0,32	99,3 ±0,35
Прочность на раздавливание, Н	39,45 ±0,11	43,1 ±0,09	63,7 ±0,12	48,4 ±0,21	51,4 ±0,12	48,9 ±0,50	45,0 ±0,7	40,0 ±0,22
Распадаемость, мин	7,2 ±0,13	9,17 ±0,09	- ₁	15,41 ±0,15	- ₂	10,23 ±0,11	15,35 ±0,17	9,32 ±0,06
Однородность дозирования, %*	99,98	99,97	99,21	99,73	99,82	99,87	99,95	99,69
Примечание: 1 - не распались 13 таблеток из 18; 2- не распались 14 таблеток из 18								
Примечание: * - % от введенного в состав ресвератрола, погрешность метода определения составляет 10%								

Проведена комплексная оценка технологических свойств 8 разработанных составов таблеток. Все образцы соответствовали критерию «Описание». По результатам испытаний, регламентированных ГФ РФ XV, были выявлены несоответствия:

Составы № 1 и № 4 – истираемость >1%.

Состав № 1 – прочность на раздавливание 39,45 Н при норме ≥ 40 Н.

Составы № 3, № 4, № 5 и № 7 – не соответствовали требованиям к распаде (время распада >15 мин. или количество нераспавшихся таблеток превышало допустимое).

Для изучения профиля высвобождения (рисунок 2) и количественного анализа (таблица 7) были отобраны три состава (№ 2, 6, 8), успешно прошедшие все предыдущие испытания (таблица 6). Содержание RSV в отобранных таблетках контролировалось с использованием валидированной методики ВЭЖХ-УФ.

Таблица 7 – Содержание ресвератрола в полученных таблетках

Таблеточная смесь №	Масса таблетки, мг	Содержание ресвератрола, мг/таб (% от массы таблетки)
10.2	700,22	59,83 (8,54)
10.6	699,32	59,95 (8,50)
10.8	699,08	60,12 (8,60)
Примечание: В таблице приведено среднее значение. Количество проб n=10		

Сравнительный анализ кинетики растворения показал, что только таблетки состава № 2 (Лудипресс, натрия крахмала гликолят) обеспечивают высвобождение 85% ресвератрола за 45 минут, что полностью соответствует требованиям ГФ РФ XV (не менее 80%). Составы № 6 и № 8 продемонстрировали недостаточную степень высвобождения (77% и 78% соответственно).

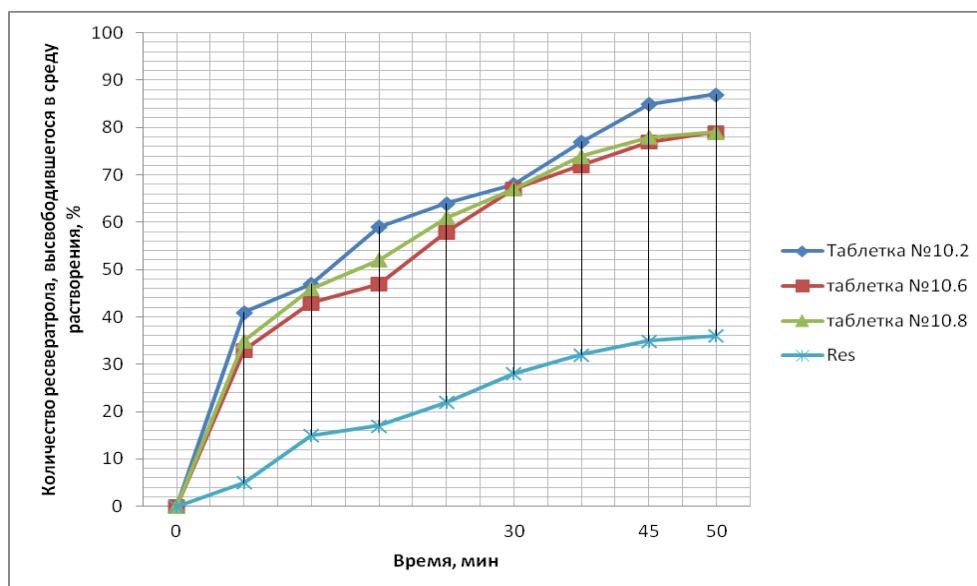


Рисунок 2 – Количество ресвератрола, %, высвободившегося из таблеток в среду растворения за 45 мин

На заключительном этапе работы была изучена физико-химическая совместимость ресвератрола с комплексом вспомогательных веществ в разработанной твердой лекарственной форме. Проведенные исследования, включая термический анализ и ВЭЖХ, не выявили признаков взаимодействия, что свидетельствует о стабильности композиции и отсутствии негативного влияния на качество субстанции.

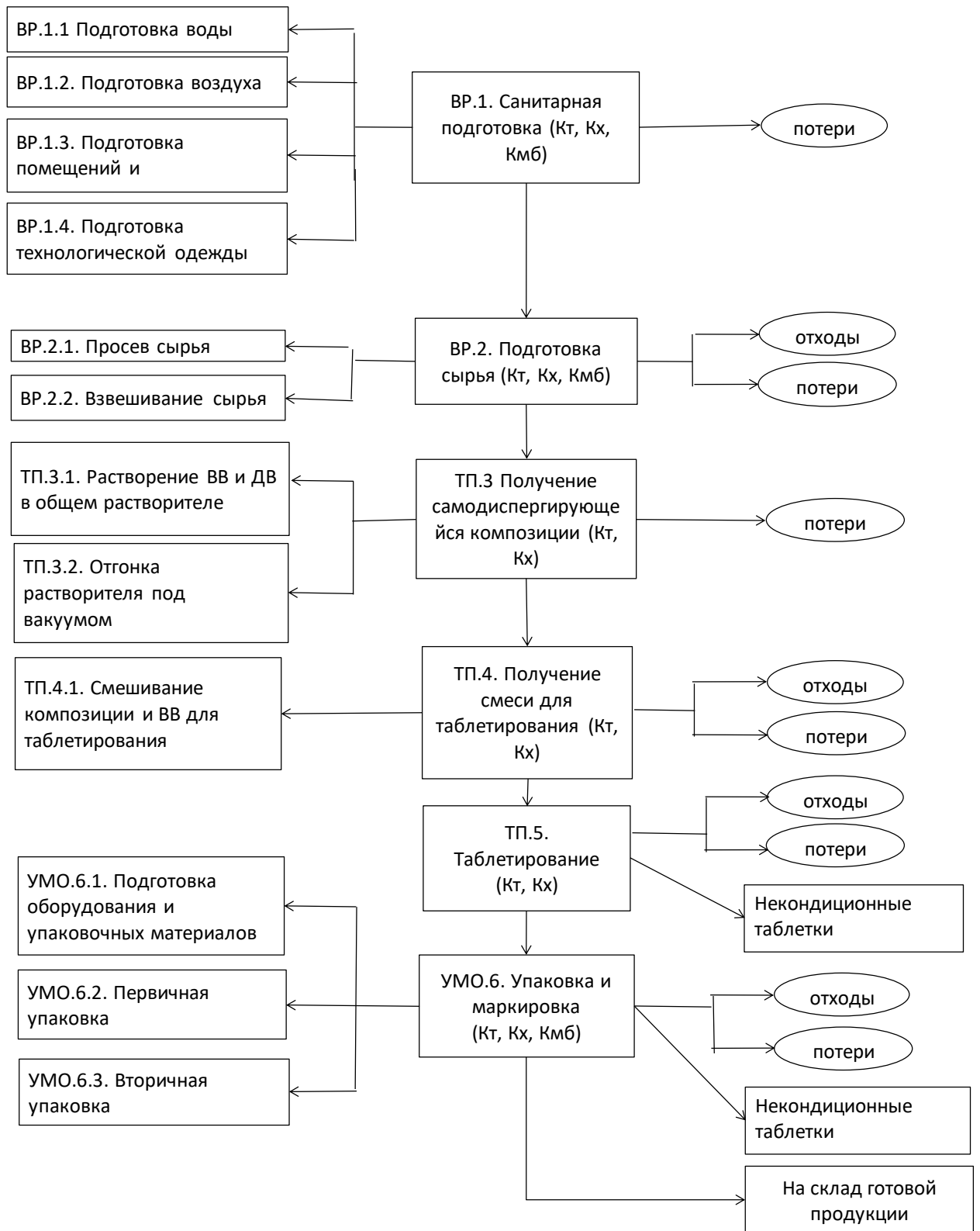
На основании полученных экспериментальных данных был разработан комплект нормативной и технологической документации, необходимый для внедрения препарата в производство: технологическая схема (рисунок 3), спецификация на готовое лекарственное средство «Таблетки с ресвератролом, 60 мг» (таблица 8). Для обеспечения контроля качества была разработана и валидирована методика количественного определения ресвератрола методом УФ-ВЭЖХ.

В целях установления срока годности готового препарата были проведены исследования стабильности в условиях ускоренного и долгосрочного хранения. Исследования проводились на образцах, упакованных во флаконы из темного стекла с завинчивающейся крышкой. По совокупности полученных данных для таблеток был установлен предварительный срок годности, составляющий 2 года, при условии хранения в холодильнике при температуре $5 (\pm 3) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности воздуха $60 (\pm 5) \%$.

В результате проведенных исследований по показателям качества состав таблеток № 2 идентифицирован как оптимальный, поскольку он является единственным, удовлетворяющим всем требованиям ГФ РФ XV к технологическим свойствам и высвобождению действующего вещества, и могут быть рекомендованы для проведения исследований *in vivo*.

Таблица 8 – Проект спецификации на ЛС «Ресвератрол в таблетках, 60 мг»

Показатель	Метод	Нормы
Описание	Визуальный ГФ РФ XV	Круглые, гладкие, плоские, с риской, цвет белый. Ø 12 мм.
Подлинность (ресвератрола)	ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием	Растворы водного раствора должны иметь характерное для чистой субстанции транс-ресвератрола время удерживания
	УФ-СФМ ОФС.1.2.1.1.0003 «СФМ в УФ и видимой областях»	Спектры водного раствора от 230 до 400 нм должны соответствовать пикам стандарта транс-ресвератрола
Однородность массы	ОФС.1.4.2.0009 «Однородность массы дозированных лекарственных форм»	700 мг Допустимое отклонение по массе не более 5%
Истираемость	ОФС.1.1.1.0017 «Истираемость таблеток»	Допустимое отклонение по массе не более 1%. Не должно быть сколов, трещин
Распадаемость	ОФС.1.4.2.0013 «Распадаемость таблеток и капсул»	Не допускается присутствие фрагментов таблетки
Растворение	ОФС.1.4.2.0014 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»	Суммарное количество ресвератрола, перешедшего в среду буферного раствора с рН 1,2 должно составлять через 45 мин – не менее 80%
Остаточные органические растворители (метанол)	Газовая хроматография ОФС.1.1.0008 «Остаточные органические растворители»	Предельное содержание 3000 ppm (30,0 мг/сут)
Однородность дозирования	ОФС.1.4.2.0008 «Однородность дозирования»	ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием. 60 мг/табл. Объём выборки 10.
Количественное определение	ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием	60 мг/табл. ±10%
Упаковка	ОФС.1.1.0035 «Упаковка лекарственных средств»	Первичная упаковка: флаконы из темного стекла с завинчивающейся крышкой Вторичная упаковка: картонная коробка и вкладыш-инструкция по применению
Маркировка	ОФС.1.1.0036 «Маркировка лекарственных средств»	В соответствии с НД
Хранение	ОФС.1.1.0010 «Хранение лекарственных средств»	В сухом, защищённом от света месте, при температуре 5 (±3) °С
Срок годности	ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»	2 года



Кт, Кх, Км – технологический, химический и микробиологический контроль соответственно

Рисунок 3 – Технологическая схема получения таблеток с ресвератролом

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Анализ литературы показал актуальность, перспективность и возможность разработки твердой лекарственной формы с ресвератролом, обладающим улучшенной растворимостью, при помощи метода солюбилизации;

2. Разработаны самодиспергирующиеся композиции ресвератрола с солюбилизаторами – циклодекстринами, полоксамерами и полисорбатами. Композиции были получены путем растворения солюбилизатора и ресвератрола в общем растворителе с дальнейшей его отгонкой. Изучены спектрофотометрические, физико-химические свойства разработанных композиций и их стабильность. Теоретически и экспериментально обоснован выбор вспомогательных веществ, улучшающих стабильность композиций. На основе проведенных исследований выбрана самодиспергирующаяся композиция, содержащая 10% ресвератрола (от массы композиции), 2,5% аскорбиновой кислоты (стабилизатор) и метил-бета-циклодекстрин;

3. На основании проведенных физико-технологических свойств выбранной композиции выявлена возможность получения таблеток методом прямого прессования. Теоретически и экспериментально обоснован выбор вспомогательных веществ для таблеток, получаемых прямым прессованием;

4. Разработана оптимальная технология получения таблеток с ресвератролом в составе композиции методом прямого прессования, а также разработана и валидирована методика количественного определения ресвератрола в таблетках методом ВЭЖХ с УФ-детектированием;

5. Разработаны методики анализа твердой лекарственной формы с ресвератролом в составе композиции. Проведена оценка качества разработанных таблеток согласно требованиям ГФ XV по показателям: описание, истираемость, прочность, распадаемость, однородность массы, однородность дозирования, тест «Растворение». Таблетки, содержащие в качестве вспомогательных веществ Лудипресс и натрия крахмала гликолят, продемонстрировали лучший результат из всех исследованных составов. По результатам теста «Растворение» 85% ресвератрола высвободилось за 45 мин, что соответствует требованиям ГФ XV РФ (более 80%);

6. Исследована стабильность разработанных таблеток в условиях «ускоренного» и естественного хранения. На основе этих данных установлен срок годности 2 года в условиях пониженной температуры $5 (\pm 3) ^\circ\text{C}$ и влажности $60 (\pm 5) \%$ в оригинальной упаковке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе экспериментальных исследований проведена фармацевтическая разработка ресвератрола в таблетках с улучшенной растворимостью: за счет введения в состав солюбилизатора метил-бета-циклодекстрина растворимость ресвератрола увеличилась и высвобождение ресвератрола из таблеток согласно тесту растворения составляет 85%.

По результатам проведенных исследований выбран оптимальный состав и технология таблеток, содержащих ресвератрол.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты, представленные в работе, являются базой для дальнейшего масштабирования технологии и оптимизации разработанных таблеток с ресвератролом с целью проведения исследований *in vivo* и дальнейшим его внедрением в промышленное производство, а также включения в состав комплексной терапии заболеваний, связанных с окислением свободных радикалов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведение комплекса доклинических и клинических исследований с целью дальнейшей государственной регистрации лекарственного препарата в Министерстве Здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Сокуренок, М.С.** Полифенольные соединения в спортивном питании: биохимия и направленность действия / **М.С. Сокуренок, В.В. Бессонов, Н.Л. Соловьёва** // Спортивное питание и спортивная медицина: сборник материалов Научно-практической конференции с международным участием. - Москва, - 2015. – С. 69-70.
2. **Сокуренок, М.С.** Полифенольные соединения: биохимия и способы улучшения биодоступности в лекарственном препарате / Н.Л. Соловьёва, В.В.Бессонов, **М.С. Сокуренок** // Материалы Региональной научно-практической конференции «Лечебное питание: актуальные вопросы». - Казань, - 2015. - С. 74-75.
3. **Сокуренок, М.С.** Источники полифенольных антиоксидантов растительного происхождения. Виноград культурный (*Vitis vinifera*) / **М.С. Сокуренок, Н.Л. Соловьёва** // Сборник материалов XXIII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство», - Москва. - 2015. – С. 262.

4. **Сокуренок, М.С.** Методы повышения стабильности и биодоступности ресвератрола / **М.С. Сокуренок, Н.Л. Соловьёва, С.П. Кречетов** // Сборник Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы современной фармацевтической технологии». - Пятигорск, - 2016. – С. 145-149.
5. **Сокуренок, М.С.** Действие ресвератрола при лечении сахарного диабета 2 типа / **М.С. Сокуренок, Н.Л. Соловьёва** // Материалы XVI Всероссийского конгресса нутрициологов и диетологов с международным участием, посвященного 100-летию со дня рождения основателя отечественной нутрициологии А.А. Покровского "Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. - Москва, - 2016. – С. 123-124.
6. **Сокуренок, М.С.** / Биологически активные вещества: факторы, влияющие на их поступление в организм и биодоступность / **М.С. Сокуренок, Н.Л. Соловьёва** // Материалы международной конференции Школа молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний». - Москва, - 2016. – С. 235-240.
7. Полифенолы: классификация, физико-химические свойства, содержание в лекарственных пищевых растениях. / В.В. Бессонов, **М.С. Сокуренок, А.А. Кочеткова** // Растительные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов антидиабетического действия. Ред. Тутельян В.А., Киселёва Т.Л., Кочеткова А.А. М.: Библио-Глобус. 2016 – 421 с.
8. **Сокуренок, М.С.** Технологии повышения стабильности полифенольных соединений в лекарственных препаратах / Н.Л. Соловьёва, **М.С. Сокуренок**, // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. - №4 (17). – С. 82-91.
9. **Сокуренок, М.С.** Разработка самодиспергирующейся смеси ресвератрола / **М.С. Сокуренок, Н.Л. Соловьёва, С.П. Кречетов, С.А. Бруновленский-Богоявленский** // Сборник материалов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» - Москва, - 2017. – С. 107.
10. **Сокуренок, М.С.** Исследование технологических свойств таблеточных масс и таблеток ресвератрола / **М.С. Сокуренок, С.П. Кречетов, С.А. Олифер, И.И. Краснюк, В.В. Кугач, Н.Л. Соловьёва**.// Вестник фармации. – 2019. - № 2 (84). – С. 69-73.
11. **Сокуренок, М.С.** Разработка состава и технологии капсул с ресвератролом / **М.С. Сокуренок, С.П. Кречетов, С.А. Олифер, И.И. Краснюк, Н.Л. Соловьёва, М.А. Макаренко, Н.Б. Демина** // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2019. - №8 (4). – С. 16-19. [Scopus]
12. **Сокуренок, М.С.** Полифенольные соединения класса стильбеноидов: классификация, представители, содержание в растительном сырье, особенности структуры, использование в пищевой промышленности и фармации / **М.С. Сокуренок, Н.Л. Соловьёва, В.В. Бессонов, В.К. Мазо** // Вопросы питания. – 2019. - №1 (88). – С. 17-25.
13. **Сокуренок, М.С.** Изучение влияния ресвератрола и его композиций с солюбилизаторами на перекисное окисление липидов (пол) у крыс линии Wistar и мышей линии C57black/6j / **М.С. Сокуренок, С.А. Апрятин, М.А. Макаренко, В.В. Бессонов, И.В. Гмошинский, С.П.Кречетов, В.А.Саркисян, С.Х.Сото, Н.Л. Соловьёва.** // Сборник Материалов

II Всероссийской научно-практической конференции «Питание и здоровье». - Москва, -2019. – С. 60-62.

14. **Масленникова, М.С.** Обоснование оптимального состава композиций ресвератрола с солюбилизаторами / С.П. Кречетов, **М.С. Масленникова**, Н.Л. Соловьёва, И.И. Краснюк // **Российский биотерапевтический журнал.** – 2021. - №3 – С. 57-65. [Scopus]

15. **Масленникова, М.С.** Получение и исследование свойств композиций ресвератрола с солюбилизаторами / С.П. Кречетов, **М.С. Масленникова**, А.Ю. Куксин, А.Д. Малинкин, Н.Л. Соловьёва, И.И. Краснюк Получение и исследование свойств композиций ресвератрола с солюбилизаторами // **Российский биотерапевтический журнал.** – 2023. - №2 – С. 65-73. [Scopus]

16. **Масленникова, М.С.** Разработка таблеток с ресвератролом и метил-бета-циклодекстрином // **М.С. Масленникова**, Н.Л. Соловьёва, А.И. Бардаков // Сборник Материалов III Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы». - Томск, - 2024. – С. 48-50.

17. **Масленникова М.С.** Разработка состава и технологии таблеток с ресвератролом / **М.С. Масленникова**, Ж.М. Козлова, И.И. Краснюк, Н.Л. Соловьёва // Естественные и технические науки. – 2024. - №9(196) – С. 74-80.

СПИСОК СОК РАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СА	- citric acid (лимонная кислота)	D_L	- оптическая плотность раствора свободного ресвератрола
CD, ЦД	- cyclodextrins (циклодекстрины)	D_{Lc}	- оптическая плотность раствора свободного ресвератрола в составе солюбилизатора
RSV	- resveratrol (ресвератрол)	ϵ_L	- молярный коэффициент поглощения свободного ресвератрола
ВЭЖХ	- высокоэффективная жидкостная хроматография	ϵ_{Lc}	- молярный коэффициент поглощения свободного ресвератрола в составе солюбилизатора
ГФ	- государственная фармакопея Российской Федерации	K_c	- константа комплексообразования
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт	K_m	- коэффициент распределения ресвератрола между мицеллярной и водной фазами
ЛП	- лекарственный препарат	K_{mc}	- молярный коэффициент солюбилизации
ЛС	- лекарственное средство	l	- длина оптического пути в кювете спектрофотометра
ЛФ	- лекарственная форма	[L]	- концентрация несолюбилизированной части БАВ
МКЦ	- микрокристаллическая целлюлоза	[L] _c	- молярная концентрация БАВ в солюбилизированной форме
ОФС	- общая фармакопейная статья	LS	- концентрация комплексов включения, где S – молекула солюбилизатора
СФМ	- спектрофотометрия	μ_s	- молярная масса солюбилизатора
УФ	- ультрафиолетовый (спектр,	μ_L	- молярная масса БАВ

ФС	спектрофотометрия) - фармацевтическая субстанция	$[S]_{\text{ккм}}$	- критическая концентрация мицеллообразования солюбилизатора
C_c	- молярная концентрация солюбилизатора	t_R	- время удерживания
$C_c - [S]_{\text{ккм}}$	- концентрация мицеллярной фазы	λ	- длина волны