

На правах рукописи

Зырянов Олег Анатольевич

**Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе
триазатрициклотетрадекана потенциального модулятора АМРА-рецептора**

14.04.01 – Технология получения лекарств

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2021

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:

доктор фармацевтических наук, профессор

Пятигорская Наталья Валерьевна

Официальные оппоненты:

Орлова Тамара Васильевна – доктор фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической технологии, профессор кафедры

Петров Александр Юрьевич – доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармации, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» ноября 2021 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy b-p., d. 37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.002.01

доктор фармацевтических наук, профессор

Дёмина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Долгосрочная государственная политика в области фармацевтической и медицинской промышленности, продекларированная в Государственной программе Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» от 15.04.2014 г. № 305, направлена на эффективное использование научных разработок и инноваций в соответствующих областях промышленности для устойчивого роста экономики и повышения качества жизни населения Российской Федерации. В Указе Президента РФ от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» поставлена цель по ускорению технологического развития России, в том числе за счет увеличения организаций, осуществляющих технологические инновации. Разработка оригинальных по структуре и механизму действия лекарственных средств относится к приоритетным направлениям реализации Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021 - 2030 годы), утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2020 г. № 3684-р.

Показателем уровня качества жизни являются физическое и эмоциональное состояние человека, интеллектуальная деятельность, чувство благополучия и удовлетворенности жизнью. В соответствии с Резолюцией 32/15 (принятой Советом по правам человека 01.07.2016 г.), доступ к лекарственным средствам является одним из основополагающих элементов обеспечения права каждого человека на наивысший достижимый уровень физического и психического здоровья. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), болевые синдромы составляют одну из основных причин (от 11 до 40%) обращения к врачу в системе первичной медицинской помощи, что подтверждает актуальное направление медицинской и фармацевтической науки в поиске и разработке эффективных и безопасных болеутоляющих лекарственных средств (ЛС).

Управление знаниями о лекарственном средстве и процессе его получения следует осуществлять, начиная с фармацевтической разработки, содействуя тем самым непрерывному совершенствованию качества на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства. Ключевой подход на этапе фармацевтической разработки, включающий определение пространства проектных параметров, способствует углубленному пониманию процесса получения и стратегии контроля, основываясь на надежных научных данных и оценке рисков. Данный подход минимизирует возможные риски для качества лекарственного средства не только в будущем в промышленном производстве, но и на протяжении жизненного цикла ЛС.

Актуальные тенденции развития фармацевтической технологии сфокусированы на совершенствовании различных методов разработки состава и технологии получения лекарственных форм, в частности суппозиториев. Применение в качестве инструмента

многомерной комбинации «пространство проектных параметров», ведет к внедрению перспективных направлений технологических и технических решений на всех уровнях организации процессов разработки и промышленного производства лекарственных средств в условиях надлежащей практики.

Многочисленными исследованиями установлено, что триазатрициклотетрадекан является положительным аллостерическим модулятором (с англ. positive allosteric modulator – PAM) глутаматных α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (с англ. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid – AMPA) рецепторов, которые экспрессируются на синапсах нейронов и активируются под действием глутаминовой кислоты – наиболее распространенного нейромедиатора, передающего сигналы, возбуждающие нервные клетки. Роли нейромедиаторов, в частности глутаминовой кислоты, в центральной нервной системе, посвящены многочисленные исследования о степени их вовлеченности в развитие мозга и его синаптической пластичности, а также ее влияния на развитие острых и хронических неврологических заболеваний, и психических расстройств.

У многих пациентов с хронической болью возникают симптомы депрессии, что утяжеляет состояние и требует комплексного лечения, направленного не только на устранение болевого симптома, но и сопутствующего психомоторного расстройства, поскольку оно значительно изменяет картину течения заболевания, эмоциональный статус, а также способно привести к затяжному течению.

Отсутствие действительно «прорывных» решений в области анальгетиков в мире и России, усиливает интерес российских разработчиков и производителей к выводу на рынок инновационного отечественного анальгетика с высоким профилем безопасности. Направлением исследований являлась разработка ЛФ – ректальные суппозитории на основе ФС триазатрициклотетрадекана, являющегося трициклическим производным 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана.

Степень разработанности темы исследования

На основании изучения данных базы патентов Российской Федерации и зарубежных патентных ведомств, российской и иностранной научной литературы было установлено, что отсутствует информация о разработке состава и технологии получения инновационного ЛС на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана – триазатрициклотетрадекана для лечения болевых симптомов.

В Центре фармацевтических технологий Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) был впервые разработан, теоретически и экспериментально обоснован

рациональный состав и оптимальная технология получения ЛС в виде ректальных суппозиториях на основе ФС триазатрициклотетрадекана.

Целью исследования является научно-обоснованная разработка состава и технологии получения лекарственной формы (ЛФ) на основе триазатрициклотетрадекана потенциального модулятора АМРА рецептора для купирования болевых симптомов различной этиологии.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Проанализировать области разработок лекарственных средств, обладающих активностью по отношению к глутаматергической системе, и современные тенденции в технологии получения ректальных лекарственных форм – суппозиториях.

2. Изучить физико-химические, фармацевтико-технологические и биофармацевтические свойства фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана для разработки оптимального состава лекарственной формы.

3. На основании многофакторного планирования эксперимента – построения пространства проектных параметров научно обосновать и разработать состав лекарственной формы «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

4. Изучить структурно-механические свойства суппозиторных масс лекарственной формы «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

5. Разработать технологию получения лекарственной формы «Суппозитории ректальные, обезболивающие» с учетом переменных (технологических) факторов.

6. Разработать методики анализа лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

7. Исследовать стабильность и срок годности лекарственного средства в процессе хранения и разработать проект спецификации для нормативной документации на лекарственное средство «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

Научная новизна исследования

Инновационная фармацевтическая субстанция (ФС) триазатрициклотетрадекана, исследования которой проводились в Центре фармацевтических технологий Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), была впервые использована для разработки ректальной лекарственной формы для купирования болевых симптомов. Возможности использования ФС в ЛФ ректальные суппозитории были подтверждены путем изучения биофармацевтической растворимости ФС; фракционный анализ частиц по их размеру, структуре и форме был проведен методом световой микроскопии. Изучены основополагающие фармацевтико-технологические свойства ФС триазатрициклотетрадекана, необходимые для дизайна, проектирования и разработки состава и технологии получения ректальных

суппозиториях, обеспечивающие соответствие показателей качества ЛФ требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ).

Учитывая ряд преимуществ ректального способа введения (относительная быстрота действия, минимум побочных эффектов, доступность и др.) была проведена фармацевтическая разработка ЛФ триазатрициклотетрадекана – суппозиториях. Методом построения пространства проектных параметров теоретически обосновано и экспериментально доказано изменение физико-химических и структурно-механических показателей суппозиториях триазатрициклотетрадекана в зависимости от вида основы, что позволило выбрать оптимальный состав для создания ЛФ.

Изучено влияние степени измельчения порошка ФС и концентрации поверхностно-активных веществ (ПАВ) на высвобождение триазатрициклотетрадекана из суппозиториях. Проведена фармацевтическая разработка ЛС: научно и экспериментально подтверждены выбор вспомогательных веществ и состав ЛФ, разработана технология получения, разработаны методики анализа и изучена стабильность ЛС на основе инновационной субстанции. Разработаны и унифицированы методики качественного и количественного определения триазатрициклотетрадекана в суппозиториях, позволяющие анализировать данные показатели с достаточной точностью. Изучена стабильность ЛС.

Теоретическая и практическая значимость исследований

На основании физико-химических и биофармацевтических исследований разработана стабильная в процессе хранения ЛФ триазатрициклотетрадекана в виде суппозиториях.

Проведена апробация технологии получения и методик контроля качества ЛС на ООО «Тульская фармацевтическая фабрика». Результаты исследований вошли в комплексный отчет о проделанной работе в рамках конкурса «Аспиранты» Российского фонда фундаментальных исследований – Договор № 20-315-90034\20 от 20.08.2020 г. о предоставлении гранта по теме: «Фундаментальные основы моделирования разработки готовой лекарственной формы на основе фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана для купирования болевых синдромов различной этиологии», а также в комплексный отчет о проделанной работе в рамках конкурса «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (УМНИК) гранта при поддержке Фонда содействия инновациям – Договор №16595ГУ/2021 от 02.06.2021 г. по теме: «Разработка системы контроля качества лекарственного препарата в форме ректальных суппозиториях на основе ФС триазатрициклотетрадекана для лечения болевых синдромов».

Методология и методы исследования

Методологическую основу исследования составили работы зарубежных, советских и российских ученых в области фармацевтической технологии, в частности, в вопросах фармацевтической разработки инновационных ЛС И.И. Краснюка, С.А. Кедика, Н.Б. Дёминой,

В.В. Береговых, Н.Д. Бунятян, Т.В. Орловой, Р.А. Абрамович, А.Ю. Петрова и др. Были учтены рекомендации, представленные в руководствах под редакцией В.В. Береговых: «Валидация аналитических методик для производителей лекарств. ВЭЖХ, ТСХ, титрование и ГЖХ. Обоснование референтных стандартов. Тесты пригодности системы, перенос методов, ревалидация» и «Валидация в производстве лекарственных средств».

Основными методами исследования, которые использованы в работе, являются: литературный поиск, контент-анализ, патентный поиск, официальный дизайн эксперимента, определение пространства проектного поля, метод моделирования, метод «крутого подъема», стратегия контроля, методы анализа ЛС, фармацевтико-технологические испытания ЛФ, физико-химические исследования ЛС, методы планирования экспериментов и проведения валидации, статистическая обработка и систематизация результатов. Фармацевтическая разработка проведена согласно руководству ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development, Решениям Коллегии ЕЭК от 07.09.2018 г. № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата», от 10.05.2018 г. № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций», от 03.11.2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты изучения физико-химических, биофармацевтических и технологических свойств ФС триазатрициклотетрадекана;
- результаты исследований по выбору суппозиторных основ путем построения пространства проектных параметров;
- оценка влияния ПАВ на высвобождение ФС триазатрициклотетрадекана и изучение структурно-механических свойств суппозиторных масс для определения оптимального состава лекарственной формы;
- результаты по разработке технологии получения лекарственной формы «Суппозитории ректальные, обезболивающие»;
- результаты разработки методик контроля качества лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

Достоверность результатов научных положений и выводов

Достоверность полученных результатов обусловлена необходимым объемом экспериментального материала, однородностью выборки объектов эксперимента, применением современных методов исследования, сертифицированного оборудования, валидацией разработанных методик, применением методов математической статистики, теоретическим обоснованием полученных экспериментальных данных.

При проведении экспериментальной работы использовано сертифицированное современное оборудование, методами статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

Апробация результатов исследования

Основные положения работы и результаты диссертационного исследования доложены на конференциях: Science in the modern information society XVII: Proceedings of the Conference (04-05.03.2019 г., Норт-Чарлстон, США); Academic science - problems and achievements XXI: Proceedings of the Conference (05-06.11.2019 г., Норт-Чарлстон, США); Международная Научно-практическая конференция (14.11.2019 г., Москва); Международная Научно-практическая конференция: «Актуальные проблемы науки XXI века» (18.11.2019 г., Москва); Proceedings of the 1st International Symposium Innovations in Life Sciences (ISILS 2019, 25.11.2019 г., Белгород); Конференция «Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ и готовых форм» «Бутлеровские сообщения» (26 мая 2020 г. Москва, РХТУ им. Д.И. Менделеева); Международный научный форум «Наука и инновации – современные концепции» (22.05.2020 г., Москва).

Апробация результатов диссертации состоялась на межкафедральной конференции кафедры промышленной фармации Института профессионального образования, кафедр организации и экономики фармации, фармацевтической технологии, фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, Центра фармацевтических технологий Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 06 от 10.06.2021 года.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в постановке задач и их реализации в экспериментальной части. Автором лично проведены исследования физико-химических, биофармацевтических и технологических характеристик инновационной ФС, проведена разработка состава и технологии получения инновационного ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие». Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно и внедрены в практику.

Внедрение результатов исследования

Научно-практические результаты исследования – опытно-промышленный регламент (ОПР) на производство ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие» (Акт внедрения от № 36 от 28.05.2021 г.) и методики контроля качества (Акт внедрения № 35 от 28.05.2021 г.) ЛС внедрены в работу ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»; результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре промышленной фармации Института профессионального

образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт внедрения от 24.05.2021 г.) и на кафедре Биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Акт внедрения от 12.05.2021 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4 и 6 паспорта специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертационная работа выполнена в рамках Государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации», является результатом проделанной работы в рамках конкурса «Аспиранты» гранта Российского фонда фундаментальных исследований – Договор № 20-315-90034\20 от 20.08.2020 г. по теме: «Фундаментальные основы моделирования разработки готовой лекарственной формы на основе ФС триазатрициклотетрадекана для купирования болевых синдромов различной этиологии», а также является результатом проделанной работы в рамках конкурса «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (УМНИК) гранта при поддержке Фонда содействия инновациям – Договор №16595ГУ/2021 от 02.06.2021 г. по теме: «Разработка системы контроля качества лекарственного препарата в форме ректальных суппозиторий на основе ФС триазатрициклотетрадекана для лечения болевых синдромов».

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении ЛС» (номер государственной регистрации 01.2.012.61653).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, из них 4 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science, 1 учебно-методическое пособие в соавторстве.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (материалы и методы, результаты исследований и их обсуждение), выводов, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 52

Эмульгатор №1 (ООО НПП «Электрогазохим», Украина), Эмульгатор Т-2 (ООО НПП «Электрогазохим», Украина), Твин-80 (Полисорбат-80, Pancreas), Фосфатидный концентрат (жидкий лецитин, AppliChem), Натрия лаурилсульфат (AppliChem), Lanette® 0 (BASF, Германия), вода очищенная (Система водоподготовки ДЭ-10М, Россия), ацетонитрил (ThermoFisher Scientific, Великобритания, серия 1910542), трифторуксусная кислота (Merck (Sigma-Aldrich), серия A038623476-05-1), целлюлозная пленка марки MF (Millipore, США), представляющая собой смесь ацетилцеллюлозы и нитроцеллюлозы с размерами пор 0,45 мкм и толщиной 150 мкм.

Размер частиц и дисперсность порошка устанавливали микроскопически с помощью оптического светового микроскопа Микромед-1 (Китай). Для изучения биофармацевтических свойств ФС триазатрициклотетрадекана проводили *определение биофармацевтической растворимости* согласно методике FDA и вычисление коэффициента распределения октанол-вода ($\log P$), рассчитанного с помощью программного обеспечения Bio-Loom-Biobyte (версия 1.6; Biobyte Corp.). Для разработки методики растворения суппозитория было проведено сравнительное изучение высвобождения ФС из модельных ЛФ на приборе Л. Кривчинского и на приборе «Проточная ячейка» серии DT 1410 (фирма Erweka, Германия) согласно ОФС.1.4.2.0015.15 «Растворение для суппозитория на липофильной основе». С целью построения пространства проектных параметров изучали следующие параметры: *время полной деформации* согласно методике, приведенной в ГФ РФ ОФС.1.4.2.0010.15 «Определение времени полной деформации суппозитория на липофильной основе», на приборе 1, РМ 30 (фирма Erweka, Германия) и *температуру плавления* суппозитория согласно ОФС.1.2.1.0011.15 «Температура плавления» на приборе 1, SSP (фирма Erweka, Германия). С целью уточнения состава, исследовали следующие показатели качества суппозиторных композиций: *температуру затвердевания*, которую определяли на приборе Жукова, представляющем собой лабораторный стеклянный сосуд Дьюара, оснащенный ртутным термометром; *кислотное, йодное и перекисное числа* определяли согласно методикам, представленным в ГФ РФ; *структурно-механические свойства и значения показателя «Вязкость»* суппозитория изучали при помощи ротационного вискозиметра с коаксильными цилиндрами Реотест RN4.1 (Реотест, Германия) согласно ОФС.1.2.1.0015.15 «Вязкость».

Разработаны методики анализа подлинности и количественного определения ФС в ЛФ методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1260 infinity II с диодно-матричным детектором и программным обеспечением OpenLab ChemStation. Проведена валидация разработанных методик, используя характеристики – специфичность, аналитическая область, линейность, сходимоссть, внутрилабораторная прецизионность, правильность согласно общим требованиям к методологии валидации аналитических методик Решения Коллегии ЕЭК № 113 от 17.07.2018 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения

испытаний лекарственных средств» и требованиям ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик». В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил (подвижная фаза А) и раствор трифторуксусной кислоты 0,1 % (подвижная фаза В) в отношении (40:60). Расход подвижной фазы 1 мл/мин. Хроматографическая колонка Zorbax Eclipse Plus 5 μm C18 100 Å (USA). Объем вводимой пробы - 25 мкл. Время анализа 10 минут. Время удерживания ФС составило 3,924 мин. Определение ФС проводили при помощи диодно-матричного детектора в ультрафиолетовой области при длине волны 233 нм – максимум поглощения ФС. *Изучение микробиологической чистоты* суппозиторияев проводили согласно методикам ГФ РФ XIV, а также Фармакопеи ЕАЭС, утвержденной решением ЕЭК № 100 от 11.08.2020 г. Для *определения срока годности* была использована методика расчета, согласно ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» методом «Ускоренного старения».

Результаты исследования

В рамках выполняемой диссертационной работы в соответствии с международными требованиями и подходами были изучены параметры, оказывающие влияние на критические характеристики качества и разработаны подходы к технологии получения лекарственной формы в виде суппозиторияев.

Для моделирования состава лекарственной формы был применен официальный дизайн исследований - структурированный, организованный метод определения связи между факторами, влияющими на процесс, и результатом данного процесса. Наличие большого числа качественных и количественных факторов требует применения математического планирования эксперимента, проведение которого предполагает рациональную последовательность получения данных о свойствах изучаемой ФС.

На первом этапе исследования проводили изучение физико-химических свойств ФС, в более широком диапазоне свойств, что дало возможность уточнить варианты выбора процессов и их параметров при разработке лекарственной формы. ФС триазатрициклотетрадекана имела размеры частиц 10–650 мкм, неоднородной структуры. Средний размер частиц составлял 90–150 мкм, средний размер мелких частиц порошка ФС – 40–70 мкм. Была построена гистограмма распределения порошка по размеру частиц (Рисунок 2). На построенных гистограммах распределения точки пересечения суммарных кривых отвечают самым вероятным величинам частиц в полученном порошке ФС. Преобладающей фракцией для порошка ФС триазатрициклотетрадекана различной степени дисперсности является величина частиц 40–60 мкм.

На втором этапе проводили разработку методики теста «Растворение» на модельных основах.

Полученные данные на основании результатов высвобождения ФС триазатрициклотетрадекана из модельных основ были использованы для построения

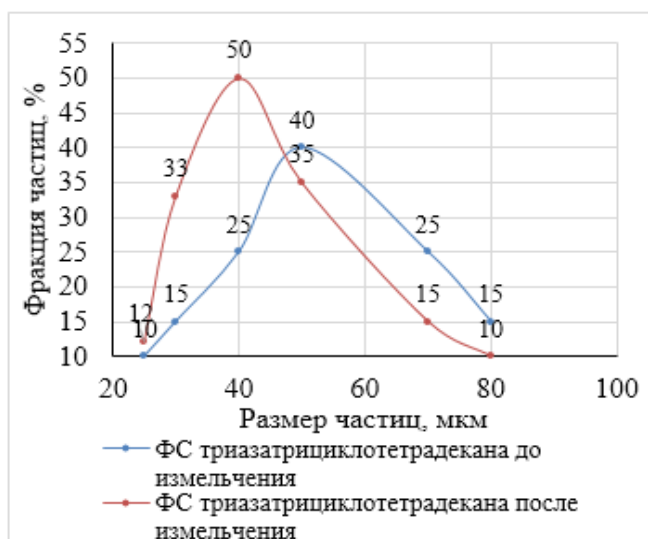


Рисунок 2 – Гистограмма распределения триазатрициклотетрадекана по размерам частиц неизмельченный порошок триазатрициклотетрадекана; 2 – измельченный порошок триазатрициклотетрадекана с размером частиц 40–50 мкм; 3 – измельченный порошок триазатрициклотетрадекана с размером частиц 30–40 мкм; 4 – измельченный порошок триазатрициклотетрадекана с размером частиц 20–30 мкм. Полученные профили растворения из суппозитория, содержащих различные фракции триазатрициклотетрадекана, представлены на рисунках 3 и 4. Значения параметров биофармацевтической растворимости (0,40; 0,45 и 0,43 мг/мл), дозового числа ($D_0 = 1,00–1,12$), показывающего вероятное значение фракции ФС, которая может содержаться в «растворяющей среде», а также значение теоретически рассчитанного $\log P = 0,89$, свидетельствуют о высокой степени ионизации вещества, а, следовательно, его всасываемости в среде ректальной жидкости. Акцепторной средой растворения был выбран фосфатный забуференный физиологический раствор со значением $pH 7,40 \pm 0,05$, наиболее подходящий по химическим качествам к естественной слизи нижнеампулярного отдела эпителия кишечника.

Графическое изображение кинетики высвобождения триазатрициклотетрадекана из суппозитория показывает, что скорость и количество высвобождающейся ФС зависит от степени дисперсности порошка. По мере увеличения дисперсности значительно возрастает интенсивность его высвобождения из суппозитория. Диализ через полупроницаемую мембрану по методу Л. Кривчинского показал себя как метод проведения теста «Растворения» с низкой результативностью.

Выбор рационального состава суппозитория проводили с помощью построения пространства проектных параметров методом факторного эксперимента. В качестве исходных

данных для построения модели служили результаты экспериментов, которые представляют собой совокупность нескольких измерений, выполненных по определённому плану. Для статистического плана эксперимента использовалась аппроксимированная функция отклика.

Для построения пространства проектных параметров были приготовлены модельные суппозиторные композиции по следующей методике: в предварительно расплавленную в фарфоровой чашке основу при температуре 45–50 °С вводили 100,00 мг ФС триазатрициклотетрадекана с размерами частиц 20–30 мкм.

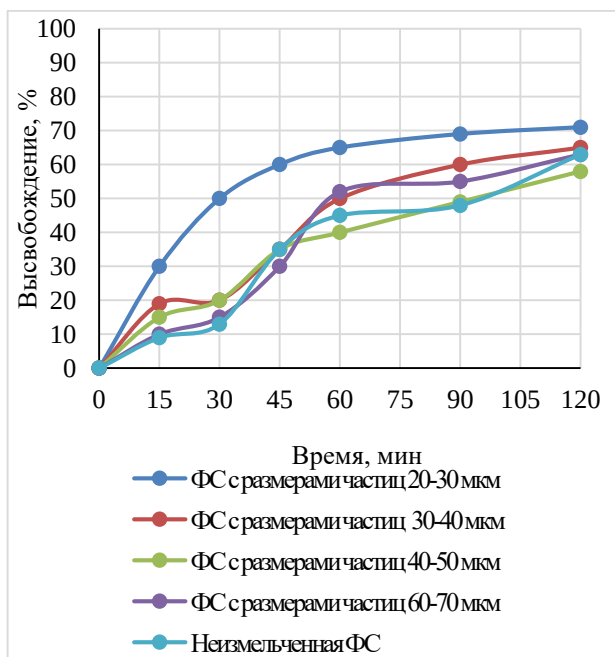


Рисунок 3 – Профиль растворения триазатрициклотетрадекана из модельных суппозиториях, полученный на приборе Л. Кривчинского

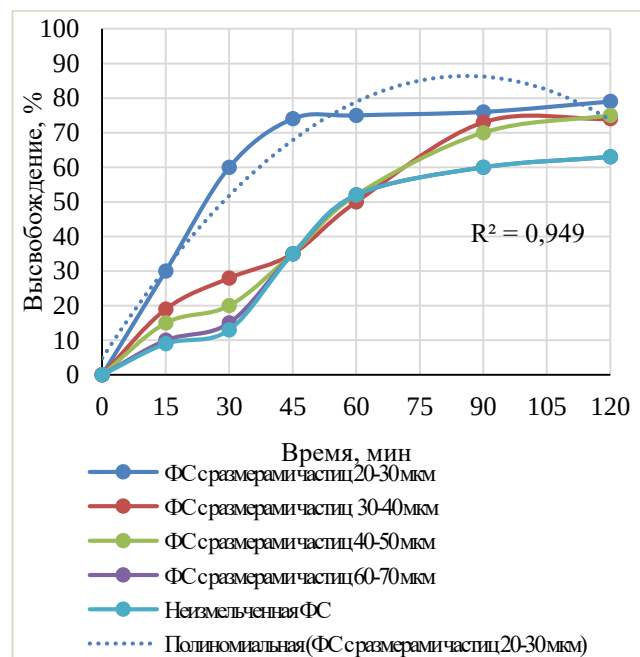


Рисунок 4 – Профиль растворения триазатрициклотетрадекана из модельных суппозиториях, полученный на приборе «Проточная ячейка»

Учитывая целесообразность высокой степени дисперсности ФС в суппозиториях и физико-химические свойства триазатрициклотетрадекана, его вводили во все основы после предварительного измельчения. Масса суппозиторий не превышала 2,00 г, что соответствует требованиям ГФ РФ. Концентрация твердой фазы (ФС) не превышала 5 %. Температура плавления и время полной деформации – параметры, которые зависят от основы, поэтому с целью ее эффективного выбора для ФС триазатрициклотетрадекана они были включены в модель эксперимента. Для включения в модель пространства проектных параметров образцы были выбраны исходя из наименьшего изменения времени полной деформации после получения и после 3 месяцев хранения.

На рисунке 5 представлена 3D модель-отображение функции отклика, называемой также графиком пространства проектных параметров. На рисунке 5 визуальнo отражена зависимость высвобождения

ФС
триазатрициклотетрадекана
от
температуры плавления основы и времени
полной деформации суппозиториев.

Следует отметить, что проектное поле для фармацевтической разработки ЛФ суппозиторий триазатрициклотетрадекана включает показатели времени полной деформации и температуры плавления в кодированных величинах от минус 0,5 до 1,0 и от 0,2 до 1,0, что составляет в пределах натуральных величин ($6,5 \pm 0,04$ – $8,5 \pm 0,04$ минут и $36,5 \pm 0,03$ – $40 \pm 0,03$ °C

соответственно). На основании построения области проектных параметров были установлены основы для дальнейшей фармацевтической разработки: Witepsol® W 35, Witepsol® H15, Suppocire® BM Pellets и Suppocire® BS2X Pellets, Estaram® H15, которые обеспечивают высвобождение субстанции в установленном интервале согласно фармакопейным требованиям (более 75 %). Также визуальнo отражено влияние времени полной деформации и температуры плавления на высвобождение ФС из состава ЛФ.

На третьем этапе был осуществлен выбор вида и концентрации ПАВ. Для этого была применена концепция изучения фактора различия (f1) в тесте растворения с возрастающими значениями концентрации. Определение высвобождения ФС из ЛФ было проведено согласно разработанной методике растворения на приборе «Проточная ячейка». Результаты выполненных исследований представлены на рисунке 6 и в таблице 1.

Допустимая концентрация ПАВ для данной ЛФ должна иметь значение, позволяющее получить значимый прирост фактора подобия и повысить высвобождение. Концентрации ПАВ (Эмульгатор Т-2 и Фосфатидный концентрат) в количестве 5 % на основах Witepsol® H15 и W35 имели высокие значения высвобождения ФС, соответствующие требованиям ГФ РФ.

Таблица 1 – Факторы различия для основ для выбора вида ПАВ

№	Основа	Фактор различия f1
1.	Witepsol® H15 + ПАВ Эмульгатор Т-2 5 %	22
2.	Witepsol® H15 + ПАВ Фосфатидный концентрат 5 %	16
3.	Witepsol® W35 + ПАВ Эмульгатор Т-2 5 %	21
4.	Witepsol® W35 + ПАВ Фосфатидный концентрат 5 %	14

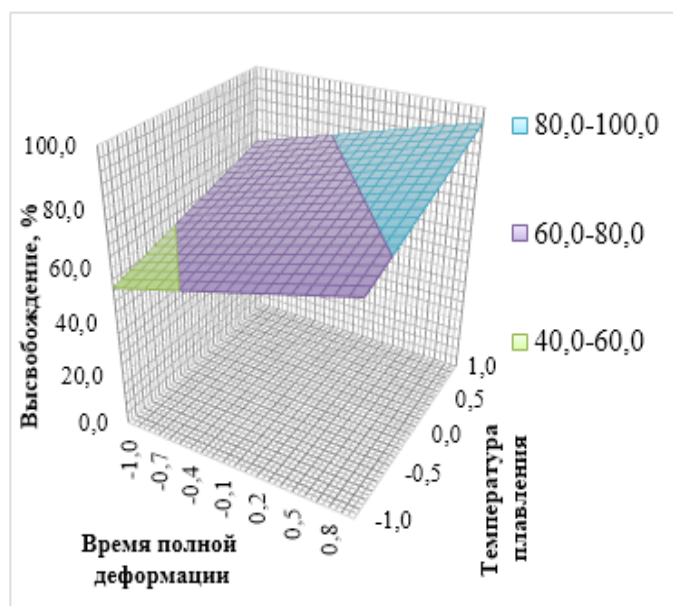


Рисунок 5 – График пространства проектных параметров

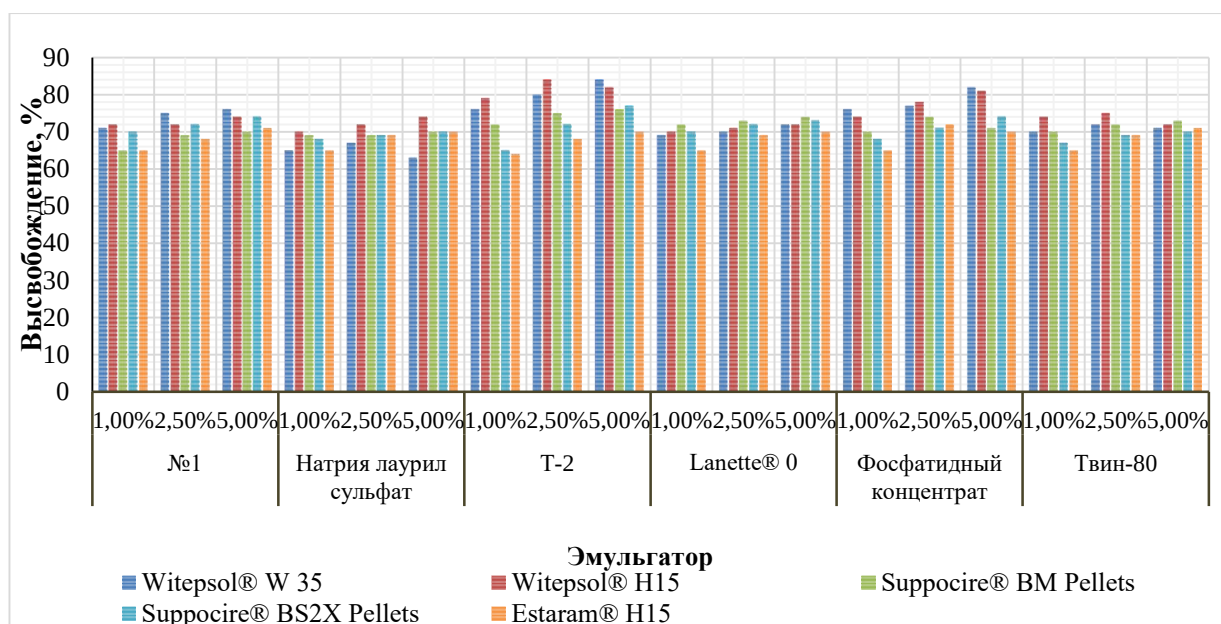


Рисунок 6 – Влияние ПАВ на процесс высвобождения ФС из различных композиций основ

На основании посчитанных факторов различия (f_1), представленных в таблице 1, значения были максимальными у композиций 1 и 3 (Witepsol® H15 + ПАВ Эмульгатор Т-2 5 % и Witepsol® W35 + ПАВ Эмульгатор Т-2 5 %).

На четвертом этапе исследования для уточнения выбора основы были определены значения следующих параметров: время полной деформации, температура плавления, температура затвердевания, перекисное, кислотное и йодное числа на 6 образцах ЛФ, рекомендуемые ГФ РФ для данной ЛФ. Значения представлены в таблице 2.

На основании проведенных исследований, было установлено, что обе композиции соответствовали необходимым показателям для ЛФ, однако состав Witepsol® H15 + Эмульгатор Т-2 имел существенное отличие по показателю температуры плавления. Его более низкое значение ($(33,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$) может вызвать резкий подъем концентрации действующего вещества в системном кровотоке при нахождении в просвете толстой кишки с более быстрым образованием точки экстремума концентрации ФС на кривых высвобождения.

Для изучения структурно-механических свойств суппозитория триазатрициклотетрадекана на различных основах на пятом этапе исследования была проведена оценка ряда реологических параметров – предельного напряжения сдвига, эффективной вязкости и пластической прочности. Показатель пластической прочности суппозиторных расплавов определяли на лабораторном пластометре XNR-400B (Китай) путем определения индекса текучести суппозитория, расплавленного при соответствующей температуре плавления.

Таблица 2 – Температуры плавления и затвердевания, время полной деформации, температура плавления, перекисное и йодное числа композиций суппозиторийев

Суппозиторная основа	Температура плавления, °С	
	Требования НД	Результаты
Witepsol® H15 + Эмульгатор Т-2	33,0-37,0	33,0±0,5
Witepsol® W35+ Эмульгатор Т-2	33,0-37,0	36,5±0,4
Температура затвердевания, °С		
Witepsol® H15 + Эмульгатор Т-2	31,1 ± 0,5	
Witepsol® W35+ Эмульгатор Т-2	32,5 ± 0,6	
Время полной деформации, с		
Witepsol® H15 + Эмульгатор Т-2	450	
Witepsol® W35 + Эмульгатор Т-2	490	
Результаты определения кислотного числа, мг		
Witepsol® H15 + Эмульгатор Т-2	0,290 ± 0,007	
Witepsol® W35+ Эмульгатор Т-2	0,200 ± 0,007	
Результаты определения йодного числа, мг		
Witepsol® H15 + Эмульгатор Т-2	9,300 ± 0,300	
Witepsol® W35+ Эмульгатор Т-2	9,100 ± 0,200	
Результаты определения перекисного числа, мг		
Witepsol® H15 + Эмульгатор Т-2	0,024 ± 0,001	
Witepsol® W35+ Эмульгатор Т-2	0,017 ± 0,001	

Реограммы вязкости представлены на рисунке 7. Значения структурно-механических свойств суппозиторных композиций представлены в таблице 3.

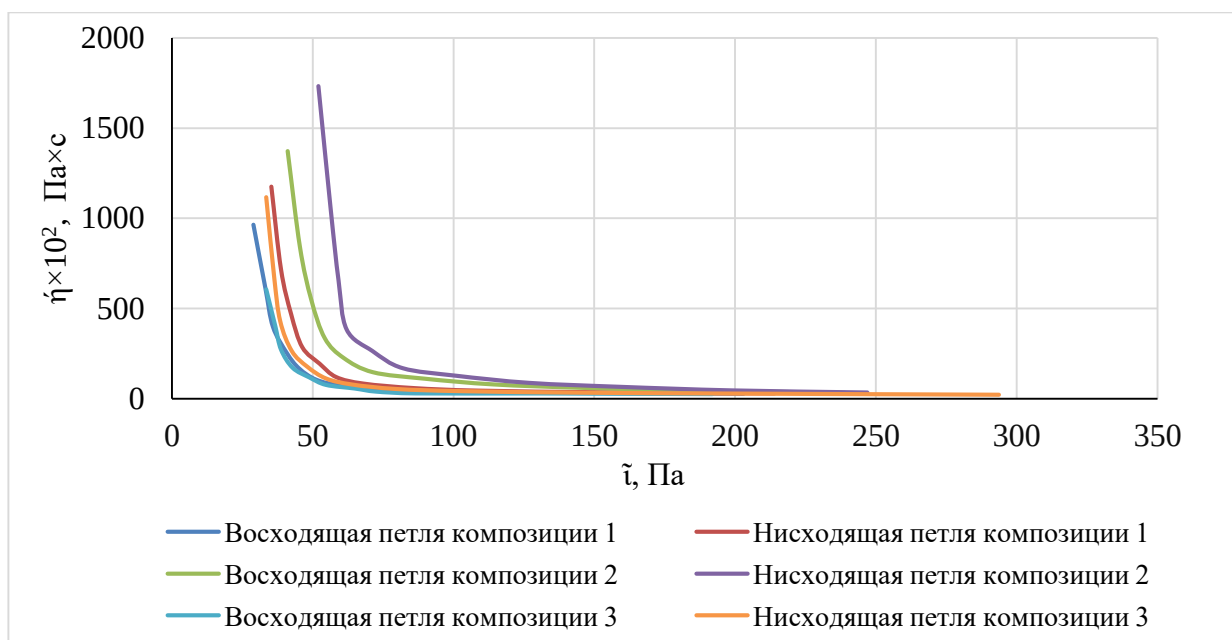


Рисунок 7 – Реограммы суппозиторной массы с триазатрициклотетрадеканом на различных основах. 1 – Твердый жир тип А + 2 % Эмульгатор Т-2; 2 – Witepsol® H15 + 5 % Эмульгатор Т-2; 3 – Witepsol® W35+ 5 % Эмульгатор Т-2

Таблица 3 – Структурно-механические свойства изучаемых систем

Система	Пластиче ская прочн. P_m (Па)	Статистический предел текучести		Начальная вязкость η_0 (Па×с)	Конечная вязкость η_m (Па×с)	Разность вязкости $\eta_0 - \eta_m$
		P_{K1} (Па)	P_{K2} (Па)			
1. Твердый жир тип А + 2 % эмульгатор Т-2	$7,7 \times 10^{-1}$	35,28	28,95	11,76	0,23	11,53
2. Witepsol® Н15 + 5 % эмульгатор Т-2	$18,3 \times 10^{-1}$	52,00	41,15	17,22	0,25	16,97
3. Witepsol® W35+ 5 % эмульгатор Т-2	$7,8 \times 10^{-1}$	33,50	18,20	11,16	0,22	10,94

Как следует из таблицы 3 и реологических кривых значений вязкости на рисунке 7 поведение суппозиторных композиций на основе Твердый жир тип А + 2 % Эмульгатор Т-2 ($\eta_0=11,76$ Па×с) и на основе Witepsol® W35 + 5 % Эмульгатор Т-2 ($\eta_0=11,16$ Па×с) практически одинаковы. Это свидетельствует о том, что разрушение суппозитория на вышеуказанных основах будет проходить с одинаковой интенсивностью. Эти суппозитории подвергаются деформации при равных нагрузках, что показывают значения статистического предела текучести ($P_{K1} = 35,28$ и $P_{K1}=33,50$ Па соответственно). С точки зрения реологии суппозитории на основе Witepsol® W35+ 5 % Эмульгатор Т-2 предпочтительнее к выбору, так как разность их начальной и конечной вязкости составляет ($\eta_0 - \eta_m = 10,94$ Па×с).

При добавлении эмульгатора к основе Witepsol® W35 величина пластической прочности (P_m) снижается до значения $7,8 \times 10^{-1}$ Па. На основании этого был сделан вывод, что Эмульгатор Т-2 в количестве 5 % является хорошим структурообразователем основы и изменяет характер ее течения.

Вязкость биологической жидкости пристеночной среды кишечника у здорового человека имеет значения 1,5-5 сПа, что соответствует 0,0015 – 0,005 Па×с. Хороший контакт со слизистой кишечника, равномерное смешение и распределение расплавленной основы, а, следовательно, и ФС, будет возможно для состава, который имеет большую степень приближения значения конечной вязкости к реологическому значению слизи кишечника, т.е. состава 3 – Witepsol® W35 + 5 % Эмульгатор Т-2.

Принимая во внимание ранее проведенные исследования для создания высокоэффективной ректальной ЛФ было решено использовать основу Witepsol® W35 с добавлением 5 % Эмульгатора Т-2. Вследствие этого, был предложен оптимальный состав ректальных суппозитория с ФС триазатрициклотетрадекана, представленный в таблице 4.

Таблица 4 – Состав ректальных суппозиториев

Компонент	Количество
ФС триазатрициклотетрадекана	0,100 г
Эмульгатор Т-2	0,105 г
Witepsol® W35	Достаточное количество для получения суппозиториев массой $2,100 \pm 0,050$ г

Разработка технологического процесса получения лекарственной формы

Технология получения ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие» с содержанием в качестве действующего вещества ФС триазатрициклотетрадекана состоит из последующих основных и вспомогательных стадий, которые представлены на рисунке 8.

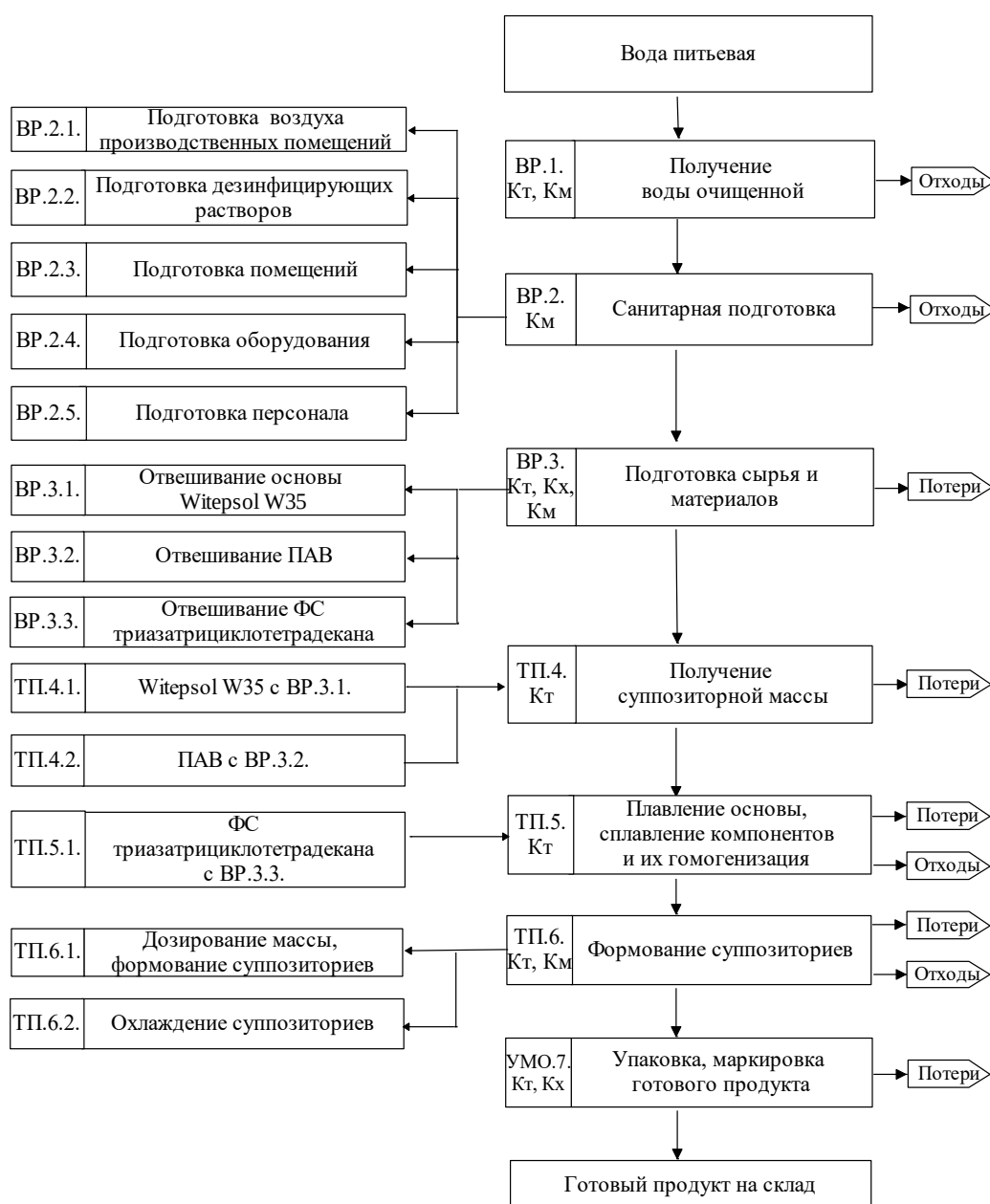


Рисунок 8 – Технологическая схема получения ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие»

Для разработки проекта спецификации на лекарственное средство были проведены информационно-аналитические исследования требований как зарубежных, так и отечественных фармакопей.

Таблица 5 – Проект спецификации на ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие»

Наименование показателя качества	Метод	Требования
Описание	Органолептический ОФС.1.1.0001.18	Суппозитории от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета, со слабым ароматическим запахом, торпедообразной формы
Подлинность	ОФС.1.2.1.2.0005.15 Высокоэффективная жидкостная хроматография	На хроматограмме испытуемого раствора должен наблюдаться основной пик, соответствующий по времени удерживания пику триазатрициклотетрадекана на хроматограмме стандартного раствора
Размер частиц	ОФС.1.2.1.0009.15 Оптическая микроскопия	В поле зрения микроскопа должны отсутствовать частицы, размер которых превышает 30 мкм
Температура плавления	ОФС.1.2.1.0011.15 Температура плавления, метод 2	Должна быть не выше 37,0 °С
Однородность массы	ОФС.1.4.2.0009.15 Однородность массы дозированных лекарственных форм	Допустимое отклонение массы единичного суппозитория – 5 % от средней массы; не более 2 суппозитория из 20 – от 5 % до 10 % от средней массы
Однородность дозирования	ОФС.1.4.2.0008.18 Однородность дозирования	Результат удовлетворительный, если при $n = 10$ первый показатель приемлемости $AV \leq L1$)
Время полной деформации	ОФС.1.4.2.0010.15 Определение времени полной деформации суппозитория на липофильной основе	Величина времени полной деформации не должна превышать 15 мин
Микробиологическая чистота	ОФС.1.2.4.0002.18 Микробиологическая чистота	Категория 3А
Количественное определение	ОФС.1.2.1.2.0005.15 Высокоэффективная жидкостная хроматография	Содержание $C_{25}H_{31}N_5O_4$ (триазатрициклотетрадекана) должно составлять 99,00-101,00 %
Упаковка	По 5 суппозитория в контурных ячейках из двухслойной пленки ПВХ. Две контурные ячейки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	Хранить в сухом, защищённом от света, недоступном для детей месте при температуре от 2 до 8 °С.	
Срок годности	2 года	

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Анализ исследований по изучению глутаматергической системы позволил выявить потенциал триазатрициклотетрадекана, обладающего модулирующим механизмом действия на АМРА рецепторы, в качестве действующего лекарственного вещества для разработки ЛС на его основе. Изучены многочисленные исследования по оценке влияния биофармацевтических факторов на разработку состава суппозитория и выявлены ключевые технологические аспекты, которые необходимо учитывать для разработки ректальных суппозитория.

2. На основании результатов физико-химических, фармацевтико-технологических и биофармацевтических исследований свойств ФС триазатрициклотетрадекана были определены критерии для создания оптимального состава ЛФ. Данные биофармацевтической растворимости и прогноза биодоступности, рассчитанных *in silico*, ФС триазатрициклотетрадекана позволили установить возможность их использования для разработки ректальных суппозитория. Подтверждено влияние некоторых основ, ПАВ, их концентрации и степени дисперсности ФС триазатрициклотетрадекана на показатели качества суппозитория. Выявлено, что стадия измельчения порошка ФС является необходимым этапом в технологии получения ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие», а величина частиц ФС должна находиться в пределах 20–30 мкм.

3. На основании многофакторного планирования эксперимента – построения пространства проектных параметров были установлены основы для дальнейшей разработки технологии получения, а также визуально продемонстрировано влияние времени полной деформации и температуры плавления на высвобождение ФС из состава ЛФ. На основании выполненных исследований и рассчитанных факторов различия был разработан оптимальный состав суппозитория с ФС триазатрициклотетрадекана: основа Witepsol® W35 с добавлением 5 % Эмульгатора Т-2.

4. Изученные структурно-механические свойства суппозитория позволили установить, что ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие», содержащие триазатрициклотетрадекан, являются дисперсными системами со структурами коагуляционного типа, что характеризует их упруго-вязко-пластичные свойства. Суппозитории на основе Witepsol® W35 обладают необходимыми реологическими свойствами с добавлением Эмульгатора Т-2 в количестве 5 %.

5. По результатам изучения физико-химических свойств основы ЛФ, а также влияния компонентов на качество ЛС предложена оптимальная технологическая схема получения суппозитория из ФС триазатрициклотетрадекана. В процессе разработки установлен перечень важнейших контрольных точек производства ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие» для контроля сырья, полупродукта и конечного продукта, обеспечивающих соблюдение

установленного технологического процесса. Интеграция результатов биофармацевтических исследований, а также структурно-механических свойств суппозиторных масс с контролем переменных (технологических) факторов позволила обеспечить выход продукта надлежащего качества.

6. По результатам проведенной разработки аналитических методик определения показателей качества триазатрициклотетрадекана в ЛС были рассчитаны валидационные характеристики и критерии оценки методик подлинности и количественного определения. Метрологические характеристики анализов свидетельствуют о правильности и воспроизводимости разработанных методик.

7. На основании исследований влияния условий и сроков хранения ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие» на их стабильность установлен срок годности при температурном хранении от 2 до 8 °С – не более 2 лет. Разработан проект спецификации для НД на ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие». Проведена оценка качества ЛС по следующим показателям: описание; подлинность; размер частиц; температура плавления; однородность массы; однородность дозирования; время полной деформации; микробиологическая чистота; количественное определение.

Практические рекомендации

Проведенные исследования позволили разработать технологию получения ЛФ – суппозитории, содержащие в качестве действующего вещества инновационную ФС триазатрициклотетрадекана модулятора AMPA-рецептора, которая может быть масштабирована для промышленного производства с дальнейшей подачей документов на государственную регистрацию в качестве лекарственного препарата для лечения болевых симптомов различной этиологии.

Перспективой дальнейшей разработки темы является наработка образцов ЛП «Суппозитории ректальные, обезболивающие» для проведения клинического исследования терапевтической эффективности и безопасности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Brkich, G.E. Scientific and methodical approach to developing the formulation of an innovative medicinal product based on a derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (hydrindane) / G.E. Brkich, N.V. Pyatigorskaya, N.B. Demina, **O.A. Zyryanov**, I.I. Krasnyuk // **Research Journal of Pharmacy and Technology**. – 2019. – Vol. 12 – Issue 12 – P. 5752-5756. [Scopus].

2. Brkich, G.E. The effect of the bicyclononan derivative on the conditioned reflex of passive avoidance in rats with cerebral ischemia / G.E. Brkich, N.V. Pyatigorskaya, A.A. Nedorubov, **O.A. Zyryanov**, O.V. Filippova // Proceedings of the 1st International Symposium Innovations in Life Sciences (ISILS 2019). – Atlantis Press. - Belgorod, 2019. - Vol. 7. - P. 62-67. – ISBN 978-94-6252-840-6.

3. Бркич, Г.Э. Фармакокинетические свойства вещества на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана / Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская, В.В. Береговых, А.А. Недорубов, О.В. Филиппова, **О.А. Зырянов** // **Биомедицинская химия**. – 2020. – Т. 66 (1). – С. 71-76. [Scopus, ВАК]
4. Бркич, Г.Э. Изучение физико-химических свойств нового оригинального ноотропного средства ТСТ–9/ Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская, В.В. Береговых, **О.А. Зырянов**, Н.Б. Дёмина, Е.О. Бахрушина // **Биомедицинская химия**. – 2020. – Т.66 (3) – С. 257-264. [Scopus, ВАК]
5. Бркич, Г.Э. Технологические аспекты создания лекарственной формы оригинальной субстанции 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана / Г. Э. Бркич, Н. В. Пятигорская, **О. А. Зырянов**, Н. Б. Дёмина, Е. О. Бахрушина, И. И. Краснюк// **Разработка и регистрация лекарственных средств**. – 2020. Т.9 (4). – С. 44-52. [Scopus, ВАК]
6. **Зырянов, О.А.** Перспективное расширение номенклатуры лекарственных средств, применяемых при лечении болевых синдромов, на основе производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана / **О.А. Зырянов**, Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская // **Современные проблемы науки и образования**. –2019. – № 6.
7. Бркич, Г.Э. Исследование репродуктивной токсичности у крыс инновационного лекарственного средства на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана / Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская, А.А. Недорубов, О.В. Филиппова, **О.А. Зырянов** // **Современные проблемы науки и образования**. – 2020. – №3. [ВАК]
8. Бркич, Г.Э. Изучение технологических свойств фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана// Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская, **О.А. Зырянов** // **Медико-фармацевтический журнал «Пульс»**.– 2020.– Т.22 (3) – С. 18-23. [ВАК]
9. Бркич, Г.Э. Перспективы применения производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана для коррекции нейродегенеративных состояний//Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская, **О.А. Зырянов**// **Медико-фармацевтический журнал «Пульс»**.– 2020.– Т.22 (4). – С.22-28. [ВАК]
10. Бркич, Г.Э. Исследование стабильности инновационной фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана//Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская, **О.А. Зырянов** // **Медико-фармацевтический журнал «Пульс»**.– 2020.– Т.5 – С.32-38. [ВАК]
11. Brkich, G.E. Search strategy for new drugs for the treatment of cognitive impairment and patient rehabilitation / G.E. Brkich, **O.A. Zyryanov**, N.V. Pyatigorskaya, M.I. Lavrov, Palyulin V. A. // Process Management and Scientific Developments, November 14, 2019. – Scientific publishing house Infinity, Group of authors. - Birmingham, United Kingdom. - Part 1. - P.153-158.
12. Бркич, Г.Э. Инновационное лекарственное средство на основе производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана для реабилитации пациентов после нарушения мозгового кровообращения / Г.Э. Бркич, **О.А. Зырянов**, Н.В. Пятигорская, М.И. Лавров, Палюлин В.А. // Academic science - problems and achievements XXI: Proceedings of the Conference. North Charleston, 5-6.11.2019 — Morrisville, NC, USA: Lulu Press, 2019, P.102-108 ISBN: 978-1-79474-455-4.
13. **Зырянов, О.А.** Обзор обезболивающих лекарственных средств, применяемых при различных болевых синдромах / **О.А. Зырянов**, Н.В. Пятигорская, Г.Э. Бркич // Science in the modern information society XVII: Proceedings of the Conference. North Charleston, 4-5.03.2019, Vol. 2 — Morrisville, NC, USA: Lulu Press, 2019, P.63-67.
14. **Зырянов, О.А.** Научно-методический подход к изучению групп лекарственных средств, применяемых при лечении болевых синдромов / **О.А. Зырянов**, Н.В. Пятигорская, Г.Э.

Бркич // Материалы XXXXIII международной научно-практической конференции: «Актуальные проблемы науки XXI века», г. Москва: сборник со статьями. – М.: Международная исследовательская организация «Cognitio», 2019. – С.13-17.

15. **Зырянов, О.А.** Изучение производных на основе 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана для расширения группы обезболивающих лекарственных средств / **О.А. Зырянов**, Н.В. Пятигорская, Г.Э. Бркич // Гармонизация подходов к фармацевтической разработке: сборник тезисов II Международной научно-практической конференции. Москва, РУДН, 14 ноября 2019 г. – Москва: РУДН, 2019. – С.128-131. ISBN 978-5-209-09704-4.

16. **Зырянов, О.А.** Концепция дизайна пространства проектных параметров – ключевое звено фармацевтической разработки/ **О.А. Зырянов**, Г.Э Бркич, Н.В. Пятигорская// Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума «Наука и инновации- современные концепции», г. Москва, 22 мая 2020: Издательство Инфинити, 2020. – С. 101-105.

17. Валидация аналитических методик. Учебно-методическое пособие для обучающихся по программе Промышленная фармация / Н.В. Пятигорская, Ж.И. Аладышева, Г.Э. Бркич, В.В. Береговых, В.В. Беляев, Н.С. Николенко, **О.А. Зырянов**, А.М. Пятигорский. Сеченовский университет. – Москва, 2021 г. – 70 с.

Список сокращений и условных обозначений

ВВ	–	Вспомогательные вещества
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ	–	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГОСТ	–	Межгосударственный стандарт
ЕЭК	–	Евразийская экономическая комиссия
ГФ	–	Государственная фармакопея
ЛП	–	Лекарственный препарат
ЛС	–	Лекарственное средство
ЛФ	–	Лекарственная форма
НД	–	Нормативная документация
ОПР	–	Опытно-промышленный регламент
ОФС	–	Общая фармакопейная статья
ПАВ	–	Поверхностно-активное вещество
ПВХ	–	Поливинилхлорид
СО	–	Стандартный образец
ТСХ	–	Тонкослойная хроматография
ФС	–	Фармацевтическая субстанция
ICH	–	(англ. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) – Международная конференция по гармонизации требований к регистрации лекарственным средствам для медицинского применения
USP	–	(англ. The United States Pharmacopeia) – фармакопейной (сборник лекарственных средств информации) для Соединенных Штатов Америки
EP	–	(англ. European Pharmacopoeia) – фармакопея Европейского сообщества (ЕС)