

**Кошелева Татьяна Михайловна**

**Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов,  
содержащих твёрдые дисперсии индометацина**

14.04.01 – Технология получения лекарств

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

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

**Краснюк Иван Иванович (мл.)**

**Официальные оппоненты:**

**Гузев Константин Сергеевич** - доктор фармацевтических наук, Акционерное общество Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды», отдел обеспечения качества, ведущий сотрудник, уполномоченное лицо

**Мизина Прасковья Георгиевна** - доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», заместитель директора по научной работе

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Защита состоится «16» июня 2021 г. в 13:00 на заседании Диссертационного совета ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, ул. Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации <http://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.** На фармакологический эффект действующего вещества (ДВ) влияют тип лекарственной формы (ЛФ) и её технология. Перспективно производство на основе известных ДВ новых лекарственных препаратов (ЛП) с улучшенными биофармацевтическими характеристиками. Использование различных вспомогательных веществ (ВВ) и технологических приемов позволяет получать ЛП с повышенной биодоступностью (БД) при эквивалентной дозировке. Для индометацина (представитель НПВС) актуально: снижение побочных эффектов; введение в удобную для применения ЛФ; получение ЛП с ускоренным высвобождением. Благодаря комбинации противовоспалительного, жаропонижающего и обезболивающего действий индометацин применяется с 60-х гг. и по сей день при воспалительных и ревматических заболеваниях. Быстрорастворимые ЛФ индометацина весьма перспективны, однако отсутствуют на российском фармрынке. Шипучие ЛП – удобные в применении и имеющие компактную при хранении ЛФ, позволяющие принять ДВ в виде раствора, что способствует всасыванию и снижению раздражающего действия. Существенный фактор, затрудняющий получение быстрорастворимых ЛП индометацина, – его крайне малая растворимость в воде ( $1:10^6$ ). Получение твердых дисперсий (ТД) – перспективный метод, решающий проблему низкой растворимости ДВ. ТД – это би- или поликомпонентные нано- или коллоидно-дисперсные системы из ДВ и носителя – твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя. В качестве носителя выступают различные полимеры или их комбинации. В результате анализа патентной и другой литературы не обнаружено данных о получении быстрорастворимых ЛФ индометацина противовоспалительного действия. С учетом вышеизложенного актуальной представляется проблема разработки состава и технологии быстрорастворимых ЛФ индометацина на основе его ТД.

**Степень разработанности темы исследования.** Объекты исследования – ТД индометацина с поливинилпирролидоном-10000 (ПВП) и полиэтиленгликолем-1000, -1500, -3000 и -4000 (ПЭГ) и содержащие их быстрорастворимые твердые ЛФ.

Существует ряд отдельных публикаций отечественных и зарубежных авторов, посвященных получению ТД индометацина с различными полимерными носителями, однако проблема определения оптимального состава и технологии получения быстрорастворимых ЛФ индометацина, содержащих его ТД, пока не решена.

**Цель исследования** – с учетом действующей нормативной документации (НД), современной технологии ЛФ и факторов, влияющих на терапевтическую активность ЛП, теоретически обосновать и экспериментально разработать состав и технологию изготовления быстрорастворимых ЛФ индометацина, содержащих его ТД, для приготовления растворов для внутреннего применения.

**Задачи исследования:**

1. Провести скрининг ДВ для дальнейшего включения в виде ТД в быстрорастворимые ЛФ по следующим критериям: наличие для ДВ лекарственной формы – таблетки и/или гранулы; отсутствие быстрорастворимых ЛФ на фармацевтическом рынке и малая растворимость в воде.
2. Провести выбор оптимальных носителей для приготовления ТД индометацина.
3. Научно обосновать и экспериментально разработать оптимальную в биофармацевтическом отношении технологию получения ТД индометацина, используемых далее для создания его быстрорастворимых ЛФ.
4. Выявить возможные механизмы изменения растворимости и скорости высвобождения индометацина из полученных ТД.
5. Разработать состав и технологию получения быстрорастворимых ЛФ индометацина с применением его ТД.
6. Провести стандартизацию разработанных шипучих ЛФ индометацина с применением его ТД.

**Научная новизна.** В данной работе впервые научно обоснованы и экспериментально разработаны оптимальные в технологическом и биофармацевтическом отношении состав и технология получения быстрорастворимых твердых ЛФ (гранул и таблеток) на основе ТД индометацина, а также описан и проведен комплекс исследований, направленный

на стандартизацию полученных готовых ЛФ. Новизна полученных результатов исследования подтверждена заявкой на изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма индометацина и способ ее получения (варианты)» №2020142147 от 21.12.2020 г.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Доказана и экспериментально обоснована возможность введения ТД малорастворимого ДВ – индометацина с полимерным носителем в быстрорастворимые ЛФ: шипучие гранулы и таблетки. Разработана оптимальная технология получения ТД индометацина. Обоснована возможность использования ТД (индометацин:ПВП) при получении быстрорастворимых ЛФ для дальнейшего приготовления растворов с терапевтической дозой индометацина 0,025 г (на 200 мл воды) для приема внутрь. Разработана рациональная технологическая схема получения инновационных быстрорастворимых ЛФ индометацина. Разработанная технология с отдельным влажным гранулированием раствором компонентов ТД (ДВ:ПВП) или (ДВ:ПЭГ) является успешным продолжением перспективного научно-практического направления – ТД в медицине.

**Методология и методы исследования.** Методологическую основу исследования составили труды авторитетных российских и зарубежных учёных, посвященные разработке и опыту применения метода ТД для повышения растворимости ДВ. В диссертационном исследовании применены информационно-аналитический поиск и библиографический анализ, комплекс фармакопейных методов анализа: установление подлинности, УФ-спектрофотометрия, оптическая микроскопия, рентгеновская порошковая дифрактометрия, исследование стабильности, статистический анализ, а также ряд других валидированных методов анализа таблетированных ЛФ и гранул.

**Достоверность научных положений и выводов.** Для осуществления экспериментальных исследований использовалась совокупность современных физико-химических методов исследования, специализированное оборудование. Будучи полученными различными независимыми методами, результаты полностью согласуются между собой, взаимно дополняя друг друга, что является обоснованием достоверности выводов и положений, выносимых на защиту.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

- результаты скрининга ДВ и полимерных носителей с целью дальнейшего включения в виде ТД в быстрорастворимые ЛФ;
- результаты исследования влияния ТД на растворимость и характер высвобождения индометацина, выявленные механизмы, лежащие в основе изменения растворимости и скорости растворения индометацина из ТД;
- разработанные состав и технология быстрорастворимых ЛФ (гранул и таблеток), содержащих ТД индометацина;
- результаты оценки качества разработанных быстрорастворимых ЛФ;
- результаты исследований стабильности полученных ЛФ при хранении;
- разработанная технологическая схема получения быстрорастворимых ЛФ индометацина (гранул и таблеток).

**Апробация результатов исследования.** Основные положения диссертационной работы доложены на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016), XIX международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2017). Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр: аналитической, физической и коллоидной химии; фармацевтической технологии и фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, 12.01.2021).

**Личный вклад автора.** Автором лично подобрана и изучена научная литература по теме проводимого исследования, осуществлен патентный поиск, поставлены цели и задачи работы. Диссертантом установлен оптимальный состав и технология, получены и изучены ТД индометацина. Получены быстрорастворимые ЛФ на основе ТД индометацина, разработана соответствующая технологическая схема. Эксперимент реализован лично автором. Изучены физико-химические, технологические характеристики разработанных быстрорастворимых ЛФ и научно обоснованы, обобщены и проанализированы полученные результаты; проведена статистическая обработка экспериментальных данных. Результаты исследования изложены в диссертации и автореферате,

публикациях в рецензируемых изданиях. Автором оформлена заявка на изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма индометацина и способ ее получения (варианты)» №2020142147 от 21.12.2020 г.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Полученные результаты относятся к пунктам 3 и 4 области исследования в паспорте специальности.

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе медико-биологических исследований». Номер государственной регистрации 01.2.006.06352.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 8 работ, в том числе 4 статьи в изданиях, входящих в «Перечень рецензируемых изданий», рекомендуемых ВАК РФ, из них 2 статьи в научных изданиях, индексируемых в Scopus. Подана заявка на изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма индометацина и способ ее получения (варианты)» №2020142147 от 21.12.2020 г.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 161 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (главы 2–4), общих выводов, списка используемых сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 134 источника (46 отечественных и 88 зарубежных), и приложений. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 23 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В ходе скрининга литературных данных из числа ДВ, составляющих группу НПВС, в качестве объекта изучения был выбран индометацин (SIWEI DEVELOPMENT GROUP LTD, Китай). Данный объект мало растворим в воде и представлен в виде твёрдых ЛФ, однако его быстрорастворимые ЛФ отсутствуют на российском фармрынке, что соответствует требованиям, приведённым в задачах исследования. В качестве носителей ТД использованы ПЭГ с молекулярными массами 1000, 1500, 3000, 4000 (фирма MERCK, Германия) и ПВП с молекулярной массой 10000 (фирма Sigma-Aldrich, США). Как ВВ применяли: воду очищенную, этанол 95%, винную, яблочную и лимонную кислоты, карбонат и гидрокарбонат натрия, бензоат натрия. Образцы ТД готовили методом «удаления растворителя». Рассчитанные количества ДВ и ПВП или ПЭГ растворяли в общем растворителе – этаноле 95%, который в дальнейшем выпаривали под вакуумом (вакуумный мембранный насос фирмы KNF Neuberger GmbH, Германия) на водяной бане (магнитная мешалка RCT basic фирмы ИКА, Германия) при температуре  $75 \pm 2^\circ\text{C}$ . Смеси ДВ с полимерами готовили совместным измельчением компонентов в аналитической мельнице (Analytical mill) ИКА А 11 basic при скорости помола 25000 оборотов в минуту. Время измельчения – 1 сек.

Полученные ТД индометацина с ПВП внешне представляют собой белую стекловидную массу с желтоватым оттенком; ТД с ПЭГ – трудноизмельчаемые, липкие, вязкие массы желтоватого цвета. Основная проблема эксперимента заключалась в невозможности использования теста «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» согласно методике ОФС 1.4.2.0014.15 (ГФ XIV). Модифицированная методика изучения растворимости и скорости растворения ДВ и ТД включает использование магнитной мешалки. Навески образцов для изучения растворения брали с расчетом, чтобы образовался насыщенный раствор ДВ. Температура опыта составила  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Образцы растворяли в 150 мл воды очищенной при перемешивании (скорость оборотов магнитной мешалки 200 об/мин). Для исследования кинетики растворения ДВ через интервалы времени 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 мин отбирали по 5 мл раствора



с последующим восполнением среды водой очищенной до 150 мл. В случае необходимости пробу фильтровали через шприцевые насадки Minisart® (Sartorius) с размером пор 0,45 мкм; фильтрующий материал – нейлон. Концентрацию ДВ в растворах определяли методом УФ-спектрофотометрии на базе кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), используя однолучевой сканирующий спектрофотометр UNICO 2800 (США) в кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 10,0 мм. Микрористаллоскопию проводили на цифровом микроскопе Levenhuk D50L NG (Китай). Рентгенофазовый анализ проводили на базе ФГУП Всероссийского НИИ авиационных материалов на рентгеновском дифрактометре ДРОН-4 (Россия). Получение гранулятов осуществляли на установке для грануляции BOSCH «Mucrolab» (Германия). Качество полученных быстрорастворимых ЛФ определяли на базе кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### Влияние состава и технологии ТД на растворение индометацина

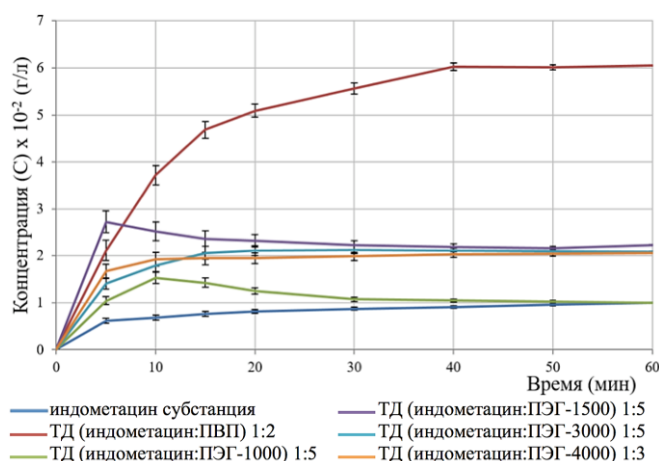


Рисунок 1 – Влияние полимерного носителя на растворимость индометацина

В большинстве случаев установлено, что получение ТД приводит к повышению растворимости и скорости растворения индометацина в воде по сравнению с порошком субстанции. Увеличение растворимости определяли как отношение концентрации насыщенного раствора полученной ТД к концентрации насыщенного раствора ДВ через 60 мин ( $1,000 \times 10^{-2}$  г/л) от момента начала растворения (Рисунок 1). Увеличение

скорости растворения ДВ устанавливали как отношение концентрации раствора, полученного в результате растворения изучаемой ТД, к концентрации раствора порошка субстанции через одинаковые заданные временные интервалы от начала

растворения. Результаты эксперимента свидетельствуют о медленном растворении исходной субстанции индометацина в воде и плавном росте концентрации до максимального значения  $1,000 \times 10^{-2}$  г/л через 60 мин от момента начала процесса растворения.

*Влияние природы полимерного носителя на процесс растворения индометацина из ТД.* Выявлено, что максимальное повышение растворимости индометацина из ТД (в 6 раз) происходит в случае использования ПВП (1:2 по массе), при котором концентрация ДВ достигает  $6,047 \times 10^{-2}$  г/л. Выраженной зависимости растворимости индометацина от молекулярной массы ПЭГ не наблюдается. Среди ПЭГ различных молекулярных масс наибольшее увеличение растворимости (в 2,2 раза) индометацина до значения  $2,223 \times 10^{-2}$  г/л наблюдалось из ТД с ПЭГ-1500 (1:5). Растворимость индометацина из ТД с ПЭГ-3000 (1:5) и ПЭГ-4000 (1:3) возросла в 2 раза – до  $2,079 \times 10^{-2}$  г/л и  $2,061 \times 10^{-2}$  г/л соответственно. Получение ТД с ПЭГ-1000 (1:5) не оказало существенного влияния на растворимость индометацина ( $1,001 \times 10^{-2}$  г/л), а в случае соотношений ДВ:ПЭГ-1000 1:1 и 1:3 по массе наблюдалась концентрация меньшая, чем в случае раствора исходной субстанции (Рисунок 1).

*Влияние соотношения индометацина и полимерного носителя на высвобождение из ТД.* Для изучения зависимости растворения ДВ из ТД от соотношения ДВ:полимер изучены ТД индометацина, полученные с различным содержанием ДВ:ПВП-10000: 1:1, 1:2, 1:3 и 1:5 (по массе). Экспериментально установлено, что соотношение ДВ:ПВП влияет на повышение растворимости, однако увеличение содержания ПВП в составе ТД не всегда ведёт к аналогичному росту растворимости ДВ из ТД. Таким образом, из ТД с ПВП в соотношениях 1:1, 1:2, 1:3, 1:5 растворимость индометацина возрастает до  $2,419 \times 10^{-2}$  г/л,  $6,047 \times 10^{-2}$  г/л,  $5,324 \times 10^{-2}$  г/л и  $3,780 \times 10^{-2}$  г/л соответственно, из чего видно, что соотношение 1:2 является наилучшим. Повышение содержания ПВП в ТД с оптимального соотношения ДВ:полимер 1:2 (при котором растворимость возрастает в 6 раз) до 1:3 и 1:5 приводит к менее выраженному росту растворимости через 60 мин от начала эксперимента – в 5,3 и 3,8 раза соответственно. В отличие от прочих соотношений, получение ТД с ПВП 1:2 наиболее ускоряет процесс растворения.

Таким образом, концентрация в растворе ТД с ПВП 1:2 уже к 15 минуте растворения составляет  $4,683 \times 10^{-2}$  г/л, что в 6,2 раза превышает концентрацию в растворе субстанции ( $0,759 \times 10^{-2}$  г/л) в аналогичный момент времени (Рисунок 2). Получение ТД с ПЭГ-1500 положительно влияет на растворение индометацина. В растворе ТД с данным полимером отмечается резкий (за первые 5–10 мин) рост концентраций ДВ до своего максимального значения, что соответствует ускорению растворения от 3 до более чем 4 раз. Так, через 5 мин от начала эксперимента концентрация индометацина в растворе ТД с ПЭГ-1500 в соотношении 1:5 достигает наивысшего значения  $2,725 \times 10^{-2}$  г/л, превышая в 4,44 раза концентрацию ДВ в растворе субстанции в аналогичный момент времени ( $0,614 \times 10^{-2}$  г/л), а спустя 60 мин содержание индометацина в растворе данной ТД составляет  $2,223 \times 10^{-2}$  г/л, что в 2,2 раза выше относительно чистой субстанции. Подобная картина наблюдается в случае ТД с остальными соотношениями. Изменение содержания ПЭГ-1500 в составе ТД до 1:1 и 1:3 приводит к увеличению скорости растворения индометацина на момент времени 5 мин до 3,09 ( $1,898 \times 10^{-2}$  г/л) и 4,06 ( $2,495 \times 10^{-2}$  г/л) раз соответственно. Концентрация индометацина спустя 60 мин максимальна в случае соотношения ДВ:полимер 1:5 и составляет  $2,223 \times 10^{-2}$  г/л. В случае ПЭГ-1500 во всех исследуемых соотношениях наблюдается явление пересыщения. Дальнейшее незначительное снижение концентрации и выход графика на плато связаны с высаливающим действием ПЭГ-1500 и рекристаллизацией ДВ (Рисунок 3).

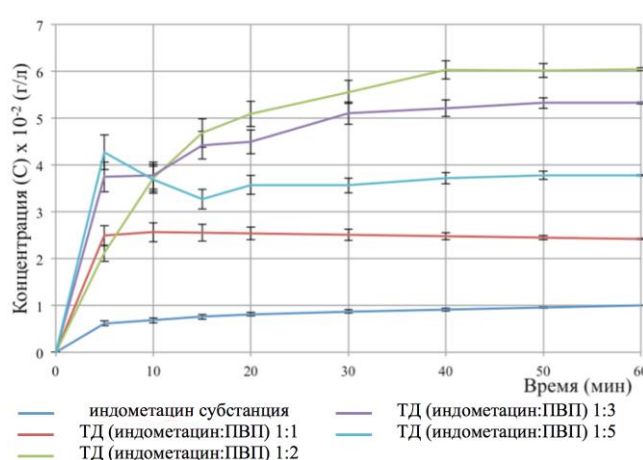


Рисунок 2 – Влияние ПВП-10000 на растворимость индометацина из ТД

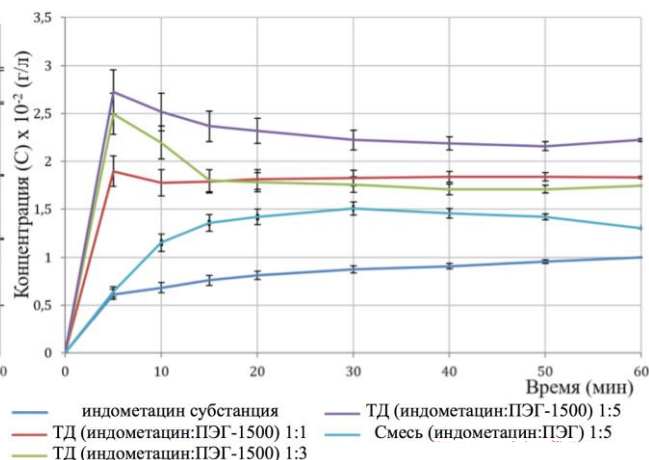


Рисунок 3 – Влияние ПЭГ-1500 на растворимость индометацина из ТД

Использование в качестве полимерного носителя ПЭГ-3000 и ПЭГ-4000 повышает растворимость индометацина при всех исследуемых соотношениях ДВ:ПЭГ. Растворимость повышается с увеличением содержания ПЭГ в ТД от 1,5 до 2,1 раза. Скорость растворения индометацина на разных этапах эксперимента возрастает от 1,9 до 3,3 раза. Проведенные исследования позволяют предложить оптимальные состав и технологию ТД: использование в качестве полимерного носителя ПВП; соотношение ДВ:ПВП – 1:2 (по массе), общий растворитель – этанол 95%, получение ТД методом «удаления растворителя» при температуре  $75\pm 2^\circ\text{C}$ .

### Изучение возможных механизмов изменения растворения из ТД

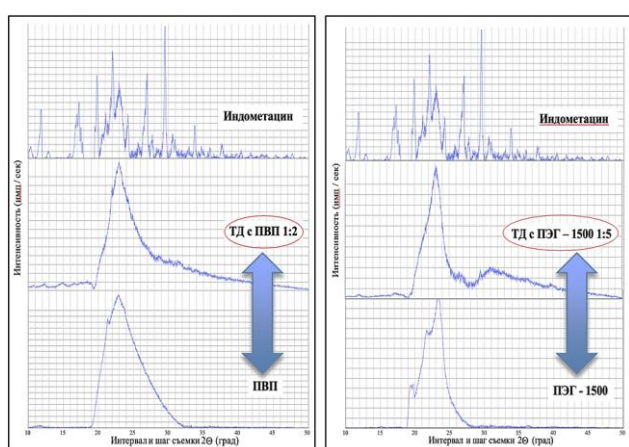


Рисунок 4 – Дифрактограммы индометацина, полимеров и их ТД

**Результаты рентгенофазового анализа.** В задачи исследования входило выявление механизмов растворимости и скорости растворения индометацина из ТД. Рентгенограммы ТД с полимерами фиксируют снижение (или исчезновение) дифракции на кристаллах индометацина и схожи с рентгенограммами для ПВП и ПЭГ, что свидетельствует о значительной потере индометацином кристаллической структуры в ТД (Рисунок 4).

**Результаты микрокристаллоскопического анализа** согласуются и дополняют результаты рентгенофазового. По результатам микрокристаллоскопии (Рисунок 5) установлено, что субстанция индометацина – полидисперсный порошок в виде бесцветных, прозрачных обломков аморфного характера с шершавой поверхностью, что, вероятно, вызвано предшествующим измельчением порошка. Характерное кристаллическое строение не наблюдается (фото А). Индометацин после удаления растворителя представляет твёрдую плёнку аморфного характера без признаков чёткого кристаллического строения (Фото Б). ТД с ПВП и ПЭГ-1500 (Фото Г, Д, Е, З) выглядят идентично соответствующим полимерам после рекристаллизации (фото В, Ж), кристаллы индометацина и их обломки отсутствуют.

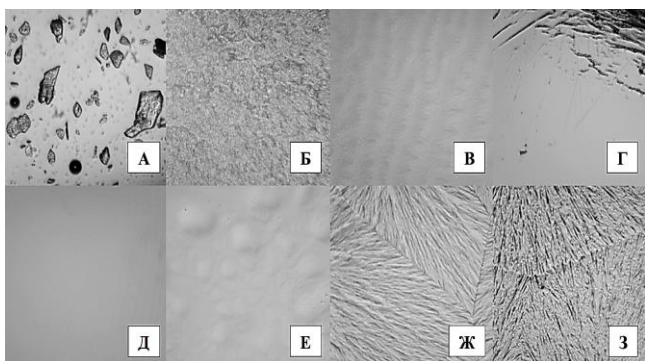


Рисунок 5 – Результаты микрокристаллоскопического анализа:  
 А – индометацина исходная субстанция;  
 Б – индометацин рекристаллизованный;  
 В – ПВП после удаления этанола;  
 Г – ТД (индометацин:ПВП) 1:2 (по массе);  
 Д – ТД (индометацин:ПВП) 1:3 (по массе);  
 Е – ТД (индометацин:ПВП) 1:5 (по массе);  
 Ж – ПЭГ-1500 после удаления этанола;  
 З – ТД (индометацин:ПЭГ-1500) 1:5 (по массе)

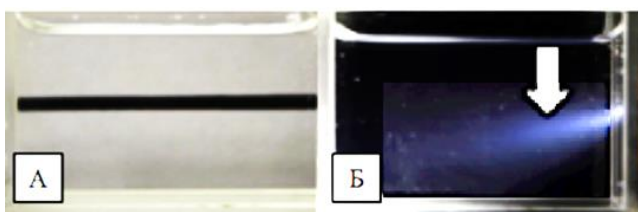


Рисунок 6 – Наблюдение эффекта Фарадея-Тиндаля в водных растворах  
 А – исходный, фильтрованный раствор;  
 Б – рассеивание света

## *Изучение рассеивания света в водных растворах индометацина*

Одной из возможных причин увеличения растворимости может быть образование коллоидного раствора ДВ при растворении его ТД. Исследовали рассеивание света растворами: индометацина, его ТД, а также растворами полимерных носителей – ПВП и ПЭГ. До фильтрования растворы мутные; после фильтрования через поры 0,45 микрометра все изучаемые растворы выглядели прозрачными (Рисунок 6). Опалесценция и «конус Фарадея-Тиндаля» в растворах ТД подтверждают предположение о коллоидном состоянии индометацина. В растворах субстанции ДВ, ПЭГ и ПВП аналогичного явления не наблюдается. Таким образом, можно предположить,

что причинами улучшения высвобождения индометацина из ТД являются: снижение кристалличности, повышение аморфности ДВ и образование его коллоидных растворов.

## **Разработка состава и технологии быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих ТД индометацина**

Ключевой задачей исследования являлась разработка технологии быстрорастворимых ЛФ индометацина с применением его ТД. Перспективными в данном случае являются твердые ЛФ – гранулы и таблетки. Экспериментально установлено оптимальное отношение индометацина и ПВП для вводимой

в гранулят ТД – 1 к 2 (по массе). В ходе скрининга кислотного и щелочного компонентов в качестве газообразующих ВВ выбраны широко применяемые в технологии кислоты: винная, яблочная, лимонная и основания: гидрокарбонат и карбонат натрия (Таблица 1).

Таблица 1 – Составы разработанных быстрорастворимых гранулятов

Компонент	Содержание на 100 г шипучего гранулята (г)			
	Состав №1	Состав №2	Состав №3	Состав №4
гранулирующая жидкость	<i>для основного гранулята</i> спиртовой раствор компонентов ТД (ДВ и ПВП) <i>для кислотного гранулята</i> спиртовой раствор ПВП (1–2%)			
индометацин	0,596	0,638	0,614	1,907
ПВП-10000	$1,193+0,525$ =1,718	$1,276+0,485$ =1,761	$1,228+0,516$ =1,744	$3,814+0,229$ =4,043
индометацин:ПВП	1:2			
карбонат натрия	44,012	47,102	45,332	–
гидрокарбонат натрия	–	–	–	70,557
кислота винная	51,718	–	–	21,510
кислота яблочная	–	48,532	–	–
кислота лимонная	–	–	50,344	–
натрия бензоат	1,956	1,967	1,966	1,983
кислота : основание	1,175:1,000	1,030:1,000	1,111:1,000	1,000:3,280
отношение кислотного и основного гранулятов	1,141:1,000	1,000:1,000	1,078:1,000	1,000:3,509
основной гранулят	45,801	49,016	47,174	76,278
кислотный гранулят ( <i>1% ПВП</i> )	52,243	49,017	50,860	21,739

Грануляты получали отдельным влажным гранулированием. Основной и кислотный компоненты составов №1–4 отдельно гранулировали нагретым спиртовым раствором индометацина и ПВП в случае основного гранулята и 1% спиртовым раствором ПВП в случае кислотного гранулята. Применение в качестве гранулирующей жидкости (ГЖ) спиртового раствора компонентов ТД и ПВП более предпочтительно, так как всецело реализует «метод удаления растворителя». В каждом случае соотношение кислотного и основного гранулятов определялось экспериментально. При растворении шипучих смесей получают растворы с комфортным для внутреннего применения  $pH \approx 6,0 \pm 0,5$ .

## Оценка качества полученных гранулятов

Проводилась по следующим показателям: внешний вид (Рисунок 9), подлинность, содержание ДВ, насыпной объем, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, остаточная влажность, распадаемость, значение рН водного раствора (Таблица 2), фракционный состав.

Таблица 2 – Показатели качества гранул, на момент изготовления

		Состав №1	Состав №2	Состав №3	Состав №4	
Внешний вид		смесь светло-жёлтых и белых гранул			основной	кислотный
					жёлтые гранулы	белые гранулы
Подлинность		1. Фиолетово-розовое окрашивание с раствором гидроксиламина гидрохлорида в среде натрия гидроксида с добавлением хлороводородной кислоты разведенной и железа (III) хлорида; 2. УФ-спектр – максимум 320±2 нм (индометацин).				отсутствие аналитического эффекта
Содержание ДВ в одной дозе гранулята, n=5, (г)		0,025±0,001	0,025±0,001	0,025±0,001	0,025±0,001 <sup>1</sup>	-
Содержание ДВ в р-рах, n=5	(г/л)	0,125±0,005	0,125±0,005	0,125±0,005	0,125±0,005 <sup>1</sup>	-
	(%) <sup>2</sup>	100,02±3,56	100,22±3,32	100,31±3,15	100,61±3,28 <sup>1</sup>	-
Насыпной объем, (мл)	V <sub>0</sub>	96,0±0,86	98,0±0,87	98,0±0,88	92,0±0,82	100,0±0,91
	V <sub>10</sub>	94,0±0,84	92,0±0,81	96,0±0,87	90,0±0,82	96,0±0,87
	V <sub>500</sub>	92,0±0,82	88,0±0,78	94,0±0,85	88,0±0,78	94,0±0,85
	V <sub>1250</sub>	90,0±0,80	86,0±0,76	94,0±0,84	86,0±0,75	92,0±0,80
Способ-ть к уплотн., (мл)		2,0±0,02	4,0±0,03	2,0±0,02	2,0±0,04	2,0±0,02
Насыпная плотность, n=6 (г/мл)	до	0,78±0,023	0,76±0,022	0,80±0,026	0,79±0,026	0,76±0,024
	после	0,84±0,028	0,86±0,029	0,84±0,028	0,84±0,027	0,83±0,025
Сыпучесть, n=5 (г/с)		12,1±0,4	13,2±0,4	16,3±0,5	10,3±0,3	11,1±0,2
Угол ест. откоса, n=5 (°)		22±2	20±2	23±2	21±2	25±2
Влажность, n=6 (%)		0,656±0,053	0,755±0,250	0,667±0,017	0,531±0,014	1,040±0,110
Распадаемость, n=6, (с)		75,0±23,0	111,0±30,0	160,0±35,0	151,0±23,0 <sup>1</sup>	
рН, n=5 (ед.)		6,00±0,50	6,00±0,50	6,00±0,50	6,00±0,50 <sup>1</sup>	
<sup>1</sup> – после растворения смеси кислого и основного гранулятов состава №4; <sup>2</sup> – от массы ДВ, содержащейся в растворяемой навеске гранулята.						

На основании проведённых исследований можно сделать вывод о том, что основные технологические характеристики полученных гранулятов удовлетворяют предъявляемым требованиям.



## Технология быстрорастворимых таблеток

В ходе дальнейшей работы принято решение об изготовлении шипучих таблеток на основе полученных гранул. В состав смесей вводили скользящее – бензоат натрия в количестве 1–2%. В результате к таблетированию были подготовлены шипучие грануляты, представленные в Таблице 3.

Таблица 3 – Состав разработанных шипучих таблеток

Ингредиент	Состав №1		Состав №2		Состав №4	
	на 1 табл.					
	(г)	(%)	(г)	(%)	(г)	(%)
индометацин	0,025	0,596	0,025	0,638	0,025	1,907
ПВП-10000	0,050+	1,193+	0,050+	1,276+	0,050+	3,814+
	<u>0,022=</u> 0,072	<u>0,525=</u> 1,718	<u>0,019=</u> 0,069	<u>0,485=</u> 1,761	<u>0,003=</u> 0,053	<u>0,229=</u> 4,043
карбонат натрия	1,845	44,012	1,845	47,102	–	–
гидрокарбонат натрия	–	–	–	–	0,925	70,557
кислота винная	2,168	51,718	–	–	0,282	21,510
кислота яблочная	–	–	1,901	48,532	–	–
натрия бензоат	0,082	1,956	0,077	1,966	0,026	1,983
масса таблетки	4,192	100,000	3,917	100,000	1,311	100,000
основной гранулят	1,920		1,920		1,000	
кислотный гранулят (1% ПВП)	2,190		1,920		0,285	
pH	6,00		6,00		6,00	
время растворения	2 мин 15 сек		3 мин 35 сек		2 мин 30 сек	

Для выявления оптимального режима таблетирования изучали зависимость основных характеристик таблеток от величины давления прессования. Исследовали влияние давления прессования на механическую прочность и на распадаемость (Рисунок 7). Установлено, что оптимальное давление прессования для составов №1, 2 и 4 составляет 18, 13 и 8 кН соответственно. Распадаемость шипучих таблеток составов №1, №2 и №4 при указанном давлении соответствует  $135,0 \pm 23,0$ ,  $215,0 \pm 30,0$  и  $150,0 \pm 30,0$  секундам, что удовлетворяет требованиям ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» (до 5 мин).

### Оценка качества полученных таблеток

Проводилась по следующим показателям: внешний вид (Рисунок 8), подлинность, содержание индометацина, отклонение от средней массы, механическая прочность на сжатие, коэффициент прессуемости, истираемость, остаточная влажность, распадаемость, значение pH водного раствора. Согласно результатам, представленным в Таблице 4, показатели качества разработанных таблеток, в целом, являются удовлетворительными.



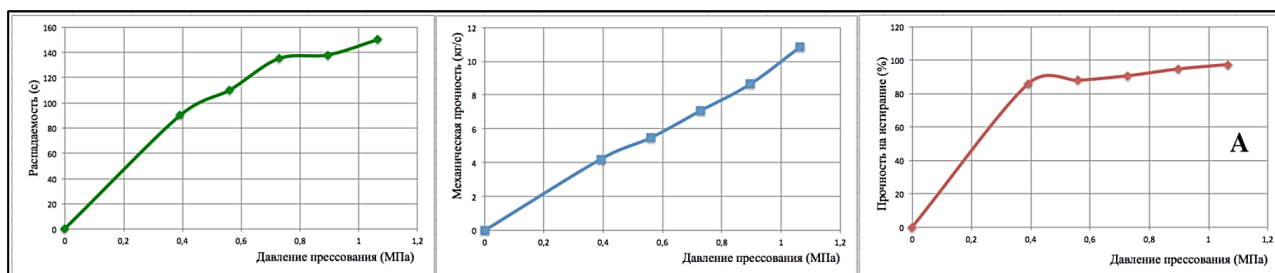


Рисунок 7 – Зависимость распадаемости и механической прочности на сжатие и истираемости разработанных таблеток состава №1 от давления прессования



Рисунок 8 – Внешний вид быстрорастворимых таблеток:  
1 – «шипучие» таблетки состава №1;  
2 – «шипучие» таблетки состава №2



Рисунок 9 – Общий вид полученных гранулятов:  
1 – кислотный гранулят;  
2 – основной гранулят

Таблица 4 – Результаты анализа разработанных шипучих таблеток

Наименование показателя	Состав №1	Состав №2
Внешний вид	таблетки светло-жёлтого цвета с едва заметной жёлтой мраморностью	
Определение подлинности	Аналогично соответствующим гранулируемым ЛФ (см. таблицу 2)	
Ср. масса, n=5 (г)	4,192±0,014	3,917±0,103
Содержание (дозировка) ДВ, n=5 (г)	0,025±0,001	0,025±0,001
Концентрация индометацина в готовом растворе, n=6	(г/л)	0,125±0,005
	(%) <sup>1</sup>	100,00±3,20
Прочность (сжатие), n=10 (Н) <sup>2</sup>	99,18±2,87	103,36±3,05
Кэфф. прессуемости, n=5 (г/мм)	0,697±0,004	0,653±0,016
Истираемость, n=10 (%)	97,66±0,01	99,00±0,10
Остаточная влажность, n=6 (%)	0,670±0,069	0,770±0,077
Распадаемость, n=6, (с)	135,0±23,0	215,0±30,0
pH, n=5, (ед.)	6,00±0,50	6,00±0,50

<sup>1</sup> – от массы ДВ, перешедшая в раствор;  
<sup>2</sup> – нагрузка, разрушающая таблетку, на боковую грань.

*Изучение стабильности разработанных ЛФ при хранении.* В ходе эксперимента разработанные образцы быстрорастворимых ЛФ были заложены на хранение. Испытание осуществляли на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского

Университета согласно ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» (ГФ XIV, том I). Изучаемые образцы быстрорастворимых ЛФ поделили на две группы. Образцы хранили в термостате Bio TDB-100 (фирма Biosan, Латвия), где для первой группы температура составляла 25°C, а для второй – 40°C. С момента получения образцов и далее в процессе хранения [в естественных условиях: первый год – каждые 3 мес; второй год – каждые 6 мес; метод «ускоренного старения» – каждые 48 суток (эквивалентно 6 мес)] оценивали показатели: внешний вид, однородность, подлинность, рН водного раствора, количественное содержание ДВ, средняя масса, остаточная влажность, распадаемость. Для таблеток в дополнение к вышеназванным испытаниям определяли: механическую прочность на сжатие, прочность на истирание, коэффициент прессуемости. Образцы характеризовались постоянством основных характеристик в течение всего срока хранения. Рекомендуемый срок хранения в указанных условиях составляет 2 года.

### **Сравнительный анализ высвобождения индометацина из разработанных и промышленных таблеток**

Растворение разработанных шипучих таблеток и существующих на рынке заводских таблеток проводили в одинаковых условиях – в стакане воды без перемешивания; время наблюдения – 5 мин. В случае нешипучих промышленных таблеток [Индометацин, таб., 25 мг N30 (Sopharma)] высвобождение ДВ (в 0,2 л воды при 25°C) происходит медленно, не превышая спустя 60 мин концентрации  $1,0 \times 10^{-2}$  г/л, что согласуется с данными о малой растворимости индометацина. В тех же условиях разработанные шипучие составы высвобождали индометацин полностью и быстро, обеспечивая менее чем через 5 мин получение прозрачного раствора (Рисунок 10) с терапевтической концентрацией  $12,5 \times 10^{-2}$  г/л, готового к употреблению (Рисунок 11).



Рисунок 10 – Раствор 0,025 г индометацина в 200 мл воды, полученный из разработанных шипучих ЛФ с ТД

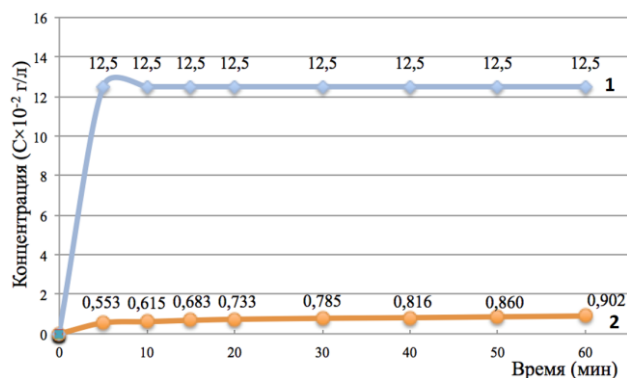


Рисунок 11 – Высвобождение индометацина из разработанных шипучих таблеток (1) и таблеток промышленного производства (2)

### Технологическая схема производства быстрорастворимых ЛФ

На основании результатов проведенных исследований предложена технологическая схема производства шипучих гранул и таблеток методом отдельного влажного гранулирования, в которых индометацин представлен в виде ТД с ПВП (Рисунок 12). Данный вариант интересен и перспективен тем, что стадия получения ТД отсутствует как отдельный процесс, протекая с получением гранулята одновременно в рамках одного прибора – в продуктивном контейнере установки для грануляции, куда компоненты ТД поступают в виде раствора индометацина и ПВП. Предложенная схема способствует организации технологичного производства с высокой производительностью, результатом которого является новая, удобная для приема, ЛФ – шипучие таблетки или гранулы индометацина. В основе разработанной схемы лежит технология изготовления составов №1–4 для шипучих гранулятов и составов №1 и 2 для шипучих таблеток. Технологический процесс получения быстрорастворимых (шипучих) ЛФ, содержащих ТД индометацина, включает следующие стадии:

**ВР 1. Санитарная подготовка производства** (подготовка помещений и оборудования; персонала и его технической одежды; воздуха, воды очищенной, дезинфицирующих растворов).

**ВР 2. Подготовка сырья.** Дозируют и просеивают, собирая в отдельные контейнеры, основные и кислотные компоненты шипучей пары (натрия карбонат или натрия гидрокарбонат; винную, яблочную или лимонную кислоту);

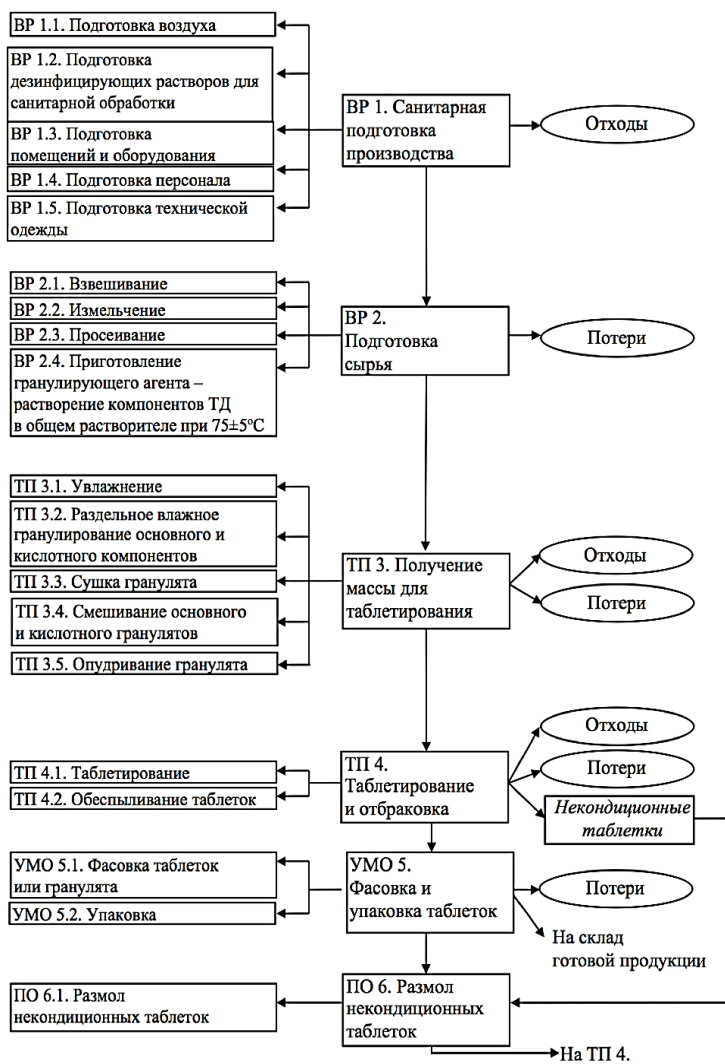


Рисунок 12 – Технологическая схема производства быстрорастворимых ЛФ, содержащих ТД

**ТП 3. Получение массы для таблетирования.** Основной и кислотный компоненты шипучей системы, подготовленные для гранулирования, поочередно загружают в контейнер сушилки-гранулятора, проводя гранулирование соответствующей ГЖ. Полученные грануляты сушат и просеивают (диаметр отверстий сита 1 мм). В случае карбоната натрия смешивают в соответствующем соотношении. В случае гидрокарбоната натрия не смешивают. Опудривают скользящим ВВ (натрия бензоат в количестве 1–2% от опудриваемой массы). В пробе, отобранной из полученной смеси, определяют количественное содержание индометацина. В случае положительных результатов пробы опудренный гранулят передают на таблетирование или фасование в водонепроницаемые упаковки (саше).

компоненты ТД (индометацин и ПВП), а также остальные ВВ (например, скользящее – натрия бензоат). Фракции частиц более 250  $\mu$  и менее 45  $\mu$  не подлежат гранулированию. Готовят гранулирующую жидкость (ГЖ): в случае компонентов основного гранулята – рассчитанные количества индометацина и ПВП (1:2 по массе) растворяют в минимальном объеме спирта этилового (или иного общего растворителя) при температуре, не вызывающей деструкцию компонентов ТД:  $75 \pm 2^\circ\text{C}$ ; в случае кислотного гранулята – ГЖ представляет 1% раствор ПВП в спирте этиловом при  $75 \pm 2^\circ\text{C}$ .

**ТП 4. Таблетирование и отбраковка.** Таблетирование смеси кислотных и основных гранулятов осуществляют при соответствующем давлении прессования на плоскоцилиндрических пуансонах диаметром 25 мм. Контроль качества получаемых таблеток проводят на основании оценки точности дозирования – определение средней массы и содержания индометацина в растворах, разработанных шипучих таблеток, измерения показателя рН полученного раствора, а также по результатам тестов на распадаемость, истираемость, механическую прочность на сжатие и остаточную влажность. По окончании таблетирования полученные таблетки отсеивают от пыли и возможного брака при помощи сит с размером отверстий 5 мм. Некондиционные таблетки передают на операцию ПО 6.

**УМО 5. Фасовка и упаковка.** Таблетки упаковывают по 10 штук в пропиленовый тубус с защелкивающейся пробкой-колпачком из полиэтилена низкой плотности, содержащей высушивающий агент. Грануляты фасуют в водонепроницаемые упаковки. На упаковки наклеивают этикетки. В случае использования гидрокарбоната натрия упаковку кислотного и основного гранулятов в саше проводят отдельно.

**ПО 6. Размол некондиционных таблеток.** Размол некондиционных таблеток с передачей полученного порошка на ТП 4. Предложенная схема получения быстрорастворимых шипучих ЛФ индометацина (таблеток и гранулятов) технически наиболее совершенна и перспективна, так как совмещает получение ТД, смешивание компонентов, грануляцию, сушку, опудривание в одном аппарате и организует непрерывное производство с высокой производительностью. Особенностью данной технологической схемы является то, что в технологии получения шипучих ЛФ можно использовать как безводные компоненты, так и компоненты, содержащие кристаллизационную воду. В случае безводных компонентов возможно изготовление шипучих ЛФ, содержащих одновременно смесь кислотных и основных гранулятов в одной таблетке или одной дозе гранулята. В случае компонентов, содержащих кристаллизационную воду (грануляты с гидрокарбонатом), упаковка кислотного и основного гранулята в саше производится отдельно, через перегородку. Таким образом, производство открыто для использования более широкой сырьевой базы. Разработанная технология быстрорастворимых ЛФ с ТД индометацина позволяет повысить его растворимость, снизить раздражающее действие на слизистую ЖКТ и упростить способ применения, сделав его более удобным.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен скрининг ДВ для дальнейшего включения в виде ТД в быстрорастворимые ЛФ. В качестве ДВ выбран индометацин: для данного ДВ имеются ЛФ – таблетки и/или гранулы, отсутствуют быстрорастворимые ЛФ на российском фармацевтическом рынке и ДВ обладает малой растворимостью в воде –  $1:10^6$ .
2. Предложен оптимальный полимерный носитель для создания ТД индометацина – ПВП-10000 $\pm$ 2000, обеспечивающий максимальное увеличение растворимости и скорости растворения индометацина в воде.
3. Научно обоснована и экспериментально разработана оптимальная в биофармацевтическом отношении технология получения ТД индометацина, используемых далее для создания его быстрорастворимых ЛФ. Определено оптимальное для повышения растворимости и скорости растворения индометацина соотношение компонентов ТД (ДВ:ПВП) для введения в состав гранул и таблеток – 1:2 (по массе). Признано перспективным получение ТД методом «удаления растворителя».
4. Выявлены возможные механизмы изменения растворимости и скорости высвобождения индометацина из полученных ТД. Комплексом физико-химических методов анализа доказаны: потеря кристаллической структуры ДВ в ТД, повышение аморфности и получение твёрдых растворов ДВ в матрице полимера и высвобождение части ДВ в виде коллоидного раствора при растворении ТД с ПВП.
5. Разработан состав и технология получения быстрорастворимых ЛФ индометацина с применением его ТД. Разработана технологическая схема быстрорастворимых ЛФ – гранул и таблеток, получаемых с применением ТД индометацина в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.
6. Проведена стандартизация разработанных шипучих ЛФ индометацина с применением его ТД и исследована их стабильность в процессе хранения.

## Практические рекомендации

Разработанная технология получения таблеток и гранул, содержащих ТД индометацина, позволяет получить твердые ЛФ с улучшенными биофармацевтическими характеристиками, отвечающими требованиям НД, однако предложенная технология не исключает иных ВВ, например носителей ТД вместо ПВП-10000 при условии сохранения основных показателей качества получаемых ЛФ.

## Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспектива дальнейшей разработки темы – модификация предложенной рецептуры с применением альтернативного комплекса ВВ и технологических приёмов, направленных на возможное включение наряду с основным ДВ (индометацином) других ДВ, назначаемых в ряде патологий совместно с индометацином. Дальнейшие биофармацевтические исследования могут быть направлены на введение ТД индометацина в другой тип ЛФ (мази, свечи и т.д.).

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Краснюк И.И. (мл) Применение твёрдых дисперсий с нестероидными противовоспалительными средствами в фармации / И.И. Краснюк (мл), Л.В. Овсянникова, О.И. Степанова, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, Ю.Я. Харитонов, В.В. Грих, **Т.М. Кошелева**, Л.А. Король // **Разработка и регистрация лекарственных средств**. – 2016. – № 2 (15). – С. 40–44.
2. Краснюк И.И. (мл) Перспективы применения твёрдых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации / И.И. Краснюк (мл), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Л.В. Овсянникова, В.В. Грих, **Т.М. Алленова (Т.М. Кошелева)**, Е.Б. Одинцова // **Фармация**. – 2016. – № 6. – С. 7–11.
3. **Кошелева Т.М.** Повышение растворимости противовоспалительного средства из твёрдых дисперсий / **Т.М. Кошелева**, И.И. Краснюк (мл), И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая, О.И. Степанова // Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 11–14 апреля 2016 г. Тезисы докладов / Главный редактор Чучалин А.Г. – М.: Видокс, 2016. – 185 с.

4. **Кошелева Т.М.** Влияние твёрдых дисперсий на растворение нестероидного противовоспалительного средства / И.И. Краснюк (мл), **Т.М. Кошелева**, И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая, О.И. Степанова // Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 11–14 апреля 2016 г. Тезисы докладов / Главный редактор Чучалин А.Г. – М.: Видокс, 2016. – 186 с.
5. **Кошелева Т.М.** Изучение твёрдых дисперсий индометацина методом рентгенофазового анализа / **Т.М. Кошелева**, И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, О.И. Степанова // Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 12. – С. 157–158.
6. **Кошелева Т.М.** Изучение микрокристаллической картины твёрдых дисперсий индометацина / **Т.М. Кошелева**, И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, О.И. Степанова // Национальная ассоциация учёных (НАУ). – 2017. – № 66 (33). – С. 47–48.
7. Краснюк И.И. (мл) Аспекты применения индометацина в медицине и фармации / И.И. Краснюк (мл.), **Т.М. Кошелева**, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Ю. Сковпень, А.Н. Воробьёв В.В. Грих, Л.В. Овсянникова // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2018. – Т. 73. – № 2. – С. 130–134 [Scopus].
8. Краснюк И.И. (мл) Влияние твердых дисперсий с полиэтиленгликолем на растворимость индометацина / И.И. Краснюк (мл), **Т.М. Кошелева**, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Y.V. Skovpen, В.В. Грих, Л.В. Овсянникова // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2018. – Т. 52. – № 3. – С. 46–49 [Scopus].

### Список использованных сокращений

БД – биологическая доступность	НД – нормативная документация
ВВ – вспомогательное вещество	НПВС – нестероидное противовоспалительное средство
ГЖ – гранулирующая жидкость	ОФС – общая фармакопейная статья
ГФ – государственная фармакопея	ПВП – поливинилпирролидон
ДВ – действующее вещество	ПЭГ – полиэтиленгликоль
ЛП – лекарственный препарат	ТД – твёрдая дисперсия
ЛФ – лекарственная форма	УФ – ультрафиолетовый