

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, профессор
Пятигорская Наталья Валерьевна

Москва – 2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Роль глутаматных рецепторов в проведении импульсов центральной нервной системы.....	14
1.2 Терапевтический потенциал лигандов глутаматных рецепторов	15
1.3 Перспективность разработки лекарственных средств, оказывающих влияние на рецепторы глутаматергической системы.....	19
1.4 Преимущества суппозиторий в качестве лекарственной формы	25
1.5 Биофармацевтические факторы, влияющие на разработку состава суппозиторий.....	27
1.6 Современные достижения фармацевтической разработки ректальных суппозиторий.....	32
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1 Объекты исследования: действующие и вспомогательные вещества	39
2.2 Методы исследования.....	43
ГЛАВА 3. ФАРМАЦЕВТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ СУППОЗИТОРИЕВ	52
3.1 Изучение физико-химических свойств фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана	52
3.2 Определение биофармацевтической растворимости фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана	57
3.3 Прогнозирование биодоступности триазатрициклотетрадекана	62
3.4 Влияние дисперсности фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана на высвобождение из суппозиторных основ	64
3.5 Выбор метода и разработка методики определения высвобождения триазатрициклотетрадекана из суппозиторий	65
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «СУППОЗИТОРИИ РЕКТАЛЬНЫЕ, ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ» НА ОСНОВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ТРИАЗАТРИЦИКЛОТЕТРАДЕКАНА.....	73
4.1 Теоретическое и экспериментальное обоснование выбора основы и состава ректальных суппозиторий.....	73
4.2 Построение пространства проектных параметров в фармацевтической разработке лекарственной формы «Суппозитории ректальные, обезболивающие».....	73

4.3 Оценка влияния и выбор ПАВ в процессе фармацевтической разработки ректальных суппозиторияев.....	85
4.4 Выбор перспективного состава лекарственной формы «Суппозитории ректальные, обезболивающие»	92
4.5 Изучение структурно-механических свойств суппозиторных масс с триазатрициклотетрадеканом	94
4.6 Изучение микробиологической чистоты суппозиторияев.....	100
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «СУППОЗИТОРИИ РЕКТАЛЬНЫЕ, ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ».....	105
5.1 Разработка технологического процесса получения лекарственной формы....	105
5.2 Разработка аналитических методик определения показателей качества лекарственного средства.....	113
5.3 Определение валидационных характеристик и критериев оценки методики подлинности триазатрициклотетрадекана в лекарственном средстве	121
5.4 Определение валидационных характеристик и критериев оценки методики количественного определения фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана в лекарственном средстве.....	123
5.5 Разработка проекта спецификации на лекарственное средство «Суппозитории ректальные, обезболивающие»	132
5.6 Исследование влияния условий и сроков хранения суппозиторияев на их стабильность	134
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	154
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	180
Приложение А	180
Приложение Б	181
Приложение В.....	182
Приложение Г	186

ВВЕДЕНИЕ

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 суппозиториев 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 – суппозиториев.

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 суппозиторий 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 суппозиториях 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 таблицами, 30 рисунками и 23 формулами. Библиографический указатель включает 187 источников, из них 114 на иностранных языках.

В приложениях вынесена заявка на патент, титульный лист ОПР получения ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие», Акт внедрения ОПР получения ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие», Акт внедрения методик контроля качества ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие», Акты внедрения научных результатов в учебный процесс, титульный лист проекта НД на ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль глутаматных рецепторов в проведении импульсов центральной нервной системы

По современным представлениям, глутамат, как возбуждающий нейротрансмиттер, играет важную роль в физиологии и патологии центральной нервной системы (ЦНС) [105,166]. Проблеме функциональной роли глутамата в физиологии ЦНС, в частности, в процессах обучения и памяти посвящено много исследований [36,154,180]. Большое внимание в последние годы уделяется участию глутамата в патогенезе многих неврологических и нейропсихических заболеваний (ишемия мозга, инсульт, эпилепсия, шизофрения и болевые синдромы) [150,170,185]. Данные о связи процессов обучения и памяти с функционированием глутаматергической передачи в ЦНС послужили поводом для расширения исследований в этой области по изучению механизма действия ноотропных препаратов, в частности, производных пирролидона - пирацетама, анирацетама, оксирацетама и др. [136]. В 1990 г. было описано свойство анирацетама вызывать аллостерическую модуляцию AMPA глутаматных рецепторных ответов на рекомбинантных структурах AMPA [115]. За этим последовали обширные исследования, приведшие к созданию нового класса физиологически активных веществ, способных потенцировать функцию AMPA рецепторов путем модуляции сопряженных с ними ионных каналов [168].

Глутаматные рецепторы представляют собой мультиплетные структуры, связанные с G-белком, которые участвуют в модуляции синаптической передачи и возбудимости нейронов по всей центральной нервной системе [147,149]. Большой прогресс был достигнут в определении механизмов их активации, конкретизации категории белков, с которыми они взаимодействуют, а также аллостерических лигандов, которые могут модулировать активность рецепторов [177, 125]. Широко распространенная экспрессия делает эти рецепторы особенно привлекательными мишенями для ЛС, и многочисленные непрекращающиеся исследования

продолжают подтверждать терапевтическую активность лигандов семейства данных рецепторов при неврологических и психических расстройствах, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, тревога, депрессия и шизофрения [157, 80, 42].

Открытие способности веществ потенцировать функцию AMPA рецепторов, усиливая тем самым глутаматергическую нейротрансдукцию в структурах мозга, положило начало новому направлению нейрофармакологии [121, 135]. Принимая во внимание принципиально важную роль AMPA рецепторов в осуществлении многих физиологических функций нервной системы, включая процессы нейрональной пластичности, обучения и памяти, а также широко известные данные об участии глутаматергических систем мозга в генезе патологических состояний ЦНС, создание и изучение механизма действия веществ, являющихся модуляторами AMPA рецепторов, представляет несомненную актуальность. Избирательная модуляция глутаматергической нейротрансдукции путем изменения функциональной активности AMPA рецепторов иллюстрирует открытие новой, перспективной в терапевтическом плане фармакологической «мишени». Полученные к настоящему времени данные позволяют наметить новые подходы к регуляции фундаментальных физиологических и патологических процессов [157, 135]. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что позитивная модуляция AMPA рецепторов может оказаться терапевтически эффективной стратегией лечения депрессивных состояний и нейродегенеративной проводящей системы головного мозга [113,174].

1.2 Терапевтический потенциал лигандов глутаматных рецепторов

Современные исследования подтверждают идею и о том, что модуляция образующейся цепочки связей возбуждательной передачи с рецепторов глутамата может иметь терапевтическое применение при лечении боли [178]. Глутамат действует на два основных типа рецепторов: ионотропные рецепторы, которые представляют собой ионные каналы, управляемые лигандами и метаботропные рецепторы, связанные с внутриклеточными вторичными мессенджерами через

сигнальный каскад G-белка [110, 120]. В таблице 1 представлены подтипы семейства глутаматных рецепторов.

Таблица 1 – Подтипы рецепторов, ориентированных на глутамат

Функциональный класс	Ионотропные			Метаботропные		
	NMDA	AMPA	Каинатные	Класс 1	Класс 2	Класс 3
Семейство генов	GluN1 GluN2A GluN2B GluN2C GluN2D GluN3A GluN3B	GluA1 GluA2 GluA3 GluA4	GluK1 GluK2 GluK3 GluK4 GluK5	mGlu1 mGlu5	mGlu2 mGlu3	mGlu4 mGlu6 mGlu7 mGlu8
Функциональная активность	Лиганд-управляемые ионные каналы			Метаботропные рецепторы, которые сопряжены с молекулами вторичных мессенджеров инозитолфосфатной и аденилатциклазной системами внутриклеточной регуляции		

NMDA, AMPA и каинатные рецепторы являются членами лиганд-зависимого неселективного ионотропного класса глутаматных рецепторов, позволяющие проходить сквозь мембраны K^+ , Na^+ и Ca^{2+} в ответ на связывание глутамата. Благодаря многим фармакологическим исследованиям с помощью животных моделей идентифицировали ионотропные рецепторы при стойких болевых состояниях [87,148]. Модуляторы AMPA, такие как NBQX и CNQX показали эффективность в блокаде развития гипералгезии на модели ожогов у крыс первой степени [54].

Однако выборочный таргетинг на разные сайты связывания рецептора NMDA может быть получен с помощью определенных индикаторных соединений, которые затем позволят исследователям блокировать определенные аспекты деятельности канала. Ориентация на альтернативный модуляторный сайт глицина, находящегося на рецепторе NMDA, с использованием антагониста - L-701324 уже доказала свою эффективность на доклинических моделях животных в купировании боли [138]. Иное соединение – Ro 25-6981 было эффективно для облегчения механической аллодинии, противодействуя одному типу субъединицы, но оказывая влияние на другую субъединицу рецептора NMDA [100].

Подобные исследования в изыскании новых ЛС в терапии болевых синдромов открывают границы в создании ЛС с принципиально иными механизмами действия, устанавливается и демонстрируется функциональная важность инотропного глутаматного рецептора боли. Следует отметить, что фиксация ответной реакции от избирательного нацеливания на определенные подтипы или сайты связывания одного и того же рецептора, могут привести к различным функциональным специфичностям в медикаментозной терапии [41, 187].

Также были идентифицированы глутаматные метаботропные рецепторы (mGluR, R-различный номер в позиции класса) в качестве терапевтических мишеней для лечения боли. Они сопряжены с G-белками рецепторами, которые делятся на три класса: mGlu I-III группы [179, 181]. Связывание глутамата с внеклеточной областью mGluR активирует G-белки, связанные с внутриклеточной областью, вследствие этого происходит активация рецептора механизмом фосфорилирования, который затем встраивается в участие множества внутриклеточных путей в клетке. Соединения, которые выборочно нацелены на подтипы mGluR продемонстрировали способность заблокировать болевые пути. К ним относятся селективный mGlu1 антагонист рецептора, LY 367385 и мощный антагонист класса II LY 341495. Также данные свидетельствуют о том, что агонисты рецептора mGluR, такие как агонист рецептора mGlu2 LY 379268 [184] и агонист mGlu3 L-AP4 [140] могут обратить «вспять» болевые пути, которые заблокированы в сенситизированном состоянии, демонстрируя совершенно иной подход для борьбы с постоянной болью. Успехи в выявлении соединений, которые являются подтип-селективными и системно активными позволили исследователям приступить к определению терапевтического потенциала глутаматных рецепторов при постоянных болевых состояниях [143,186].

Конкурентные антагонисты AMPA рецепторов способны оказывать нейротропные свойства. В частности, соединение NBQX, оказывает нейропротекторное действие на модели ишемии мозга, а также обладает противосудорожными свойствами на моделях экспериментальной эпилепсии [54].

Было обнаружено, что ампакины при хроническом введении (3 нед.), подобно антидепрессантам флуоксетину и дезипрамину, дозозависимо снижают субмиссивное (депрессивно-подобное) поведение животных. Причем, эффект ампакинов проявляется раньше, чем действие эталонных антидепрессантов сравнения. Было сформулировано предположение о наличии взаимосвязи между когнитивными расстройствами и депрессивными состояниями, на что указывает терапевтическая эффективность веществ с ноотропной активностью при моделировании депрессивных состояний [21].

Как и кетамин, антагонисты mGluR2, по-видимому, вызывают быстрые антидепрессивные эффекты на животных моделях, которые опосредованы повышенным высвобождением глутамата и стимуляцией рецепторов AMPA. Агонисты mGlu2 проявляли анксиолитическую активность в процессе доклинических и клинических исследований [137]. Антагонисты рецептора GluA5, известные как потенцирующие психотигенные эффекты антагонистов рецептора NMDA, также оказывали анальгетическое действие, споряженное с антидепрессивной активностью на животных моделях [142]. Также можно прогнозировать, что потенциаторы рецептора AMPA быстро проявляют антидепрессантные эффекты в соответствии с их быстрыми «антидепрессивными» эффектами на животных моделях благодаря их способности компенсировать дефицит функции синаптических рецепторов AMPA [97,176].

Показано, что ампакины способны угнетать психостимулирующие эффекты метамфетамина и наряду с этим усиливать специфическое нейролептическое действие антипсихотиков клозапина и галоперидола. Предполагается, что указанный эффект имеет аддитивный характер [119]. Исследования, выполненные на здоровых добровольцах и больных шизофренией второй фазы клинических испытаний [88], свидетельствуют об улучшении когнитивных функций у страдающих заболеванием группы пациентов.

Соединениям на основе 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанового каркаса посвящено большое количество научно-исследовательских работ [121,135,157,158]. Более ранними исследованиями были получены данные о том,

что активация AMPA рецепторов может сопровождаться увеличением экспрессии нейротрофических факторов, в частности, BDNF, в мозге [134, 118]. Приведенные данные о способности модуляторов AMPA рецепторов усиливать экспрессию ростовых факторов представляют интерес в плане возможного использования этих веществ в терапии целого ряда заболеваний ЦНС. Известно, что экспрессия BDNF может оказывать влияние на моноаминергические системы мозга [124, 116, 84], функционирование которых тесно связано с патогенезом депрессивных состояний, с одной стороны, и механизмом действия антидепрессантов и других психотропных препаратов - с другой. В ряде работ показано, что уровень экспрессии BDNF может быть снижен при депрессии [92], но в процессе лечения антидепрессантами наблюдается его нормализация. На основании этих данных возникло предположение о том, что активация экспрессии BDNF может иметь терапевтическое значение при лечении депрессии [119]. В экспериментах на крысах показано, что введение антидепрессантов, а также воздействие электрошока увеличивает уровень экспрессии BDNF и его рецептора TrkB [175]. В то же время прямая инфузия BDNF в мозг животных сопровождается развитием эффекта, подобного вызываемому антидепрессантами на моделях депрессии у животных [81, 83, 128].

1.3 Перспективность разработки лекарственных средств, оказывающих влияние на рецепторы глутаматергической системы

Сегмент анальгетиков является одним из крупнейших и быстрорастущих на фармацевтическом рынке. По данным PharmaProjects в мире на разных стадиях (доклинических и клинических исследований находится 461 проект разработки новых анальгетиков – это пятый по величине сегмент в области фармацевтических разработок) [114]. Среди представленных на рынке анальгетиков, практически отсутствуют инновационные препараты (на основе новых фармацевтических субстанций), и основная конкурентная борьба ведется между хорошо известными торговыми марками за счет внедрения новых формуляций и комбинаций с использованием одних и тех же действующих веществ. 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.

Боль — это сложная многомерная концепция, которая способствует запуску сигнального каскада в ответ на любые получаемые раздражители. Генерация потенциала действия в периферическом ноцицепторе терминала, его передача через различные типы ноцицепторов, соответствующие механическим, химическим или тепловым стимулам, приводят к активации рецепторов. Дальнейшая обработка информации нейронами вызывает ощущение боли [171]. При болевом ощущении активируются многочисленные типы рецепторов, которые различаются по сигнальному пути [82]. Для разработки анальгетических ЛС эти сигнальные пути можно рассматривать как место модуляции боли путем нацеливания на молекулы, передающие сигналы. В зависимости от анатомического расположения, переходными участками — «транспортёрами» сигналов болевой сенсibilизации являются ионные каналы рецепторов (TRPV1, TRPV2 и TRPM8), Piezo 2, кислоточувствительные ионные каналы (ASIC), пуринергические (P2X и P2Y), брадикинин (B1 и B2), рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовой кислоты (AMPA), N-метил-D-аспартата (NMDA), метаботропный рецептор глутамата (mGlu), нейрокинин 1 (NK1) и пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP). Различные ингибиторы и модуляторы рецепторов TRPV1, TRPV2, TRPM8, Piezo 2, ASIC, P2X, P2Y, B1, B2, AMPA, NMDA, mGlu, NK1 и CGRP показали высокую терапевтическую ценность в экспериментальных моделях боли [83,103,123,162,171]. Точно также местная ингибирующая регуляция за счет активации опиоидных, адренергических, серотонинергических и каннабиноидных рецепторов продемонстрировала анальгетические свойства, модулируя центральное и периферическое восприятие болезненных стимулов [111, 116, 159].

Первичные параметры, которые отличают боль от ноцицепции — это осознание стимула, повреждающего ткань [99, 77]. Ноцицепция — это поражение нервных волокон (ноцицепторов), распознавание потенциальных тепловых, механических или химических раздражителей [101]. Сенсорное восприятие событий — это

преобразование стимульных событий в химические тканевые превращения, ведущие к активации афферентных путей [155].

Ноцицепторы – это специфические первичные афферентные нейроны, участвующие в передаче вредных раздражителей в высшие центры мозга [152]. Свободные нервные окончания ноцицептора находятся на телах клеток, расположенных в ганглиях задних корешков, аксонах, которые образуют синапсы первого порядка с клетками спинного мозга и на периферии [82]. Ноцицепторы подразделяются на два основных класса [167]. Первый включает в себя миелинизированные Аδ-волокна среднего порога, которые опосредуют «первую» или быструю боль, диаметром 1-6 мкм [77]. Они имеют скорость передачи 5-36 м/с [167]. Аδ-волокна являются механическими и тепловыми ноцицепторами [77]. Ко второй группе относятся немиелинизированные С-волокна с высоким порогом чувствительности, которые опосредуют «вторую» или медленную боль, имеющие диаметр 0,2–1 мкм [163]. Они имеют скорость передачи сигналов 0,2–1 м/с [167] и обладают ноцицептивным действием [163]. Аδ- и С-волокна заканчиваются в самой поверхностной пластинке I и II дорсального рога [167]. Волокна Аδ подразделяются на 2 основных класса [77].

Тип I (НТМ: механические ноцицепторы с высоким порогом) опосредует первая боль и реагирует как на химические, так и на механические стимулы, но имеют высокие тепловые пороги [163]. Тип II Аδ ноцицепторы имеют гораздо более низкую тепловую стимуляцию, но имеют очень высокий механический порог [77].

Различные типы боли, представленные в таблице 2 развиваются в результате реакции этих волокон на активацию ионных каналов / рецепторов или индукцию высвобождения нейротрансмиттеров [89, 172].

Таблица 2 – Различные типы боли

Тип боли	Следствие
Физиологическая	Поверхностная боль, вызванная раздражением кожных рецепторов вредными стимулами
Воспалительная	Возникающая в ответ на повреждение ткани
Дисфункциональная	Вызванная неисправностью самого соматосенсорного аппарата без идентифицируемого вредного стимула
Нейропатическая	Вызвана первичным поражением или дисфункцией в периферической или центральной нервной системе

Медиаторы воспаления в организме высвобождаются в ответ на травму и воспаление [169]. Как следствие, медиаторы воспаления действуют на специфические рецепторы в первичных ноцицептивных нейронах [78]. Это инициирует внутриклеточные сигнальные каскады вторичных мессенджеров (Ca^{2+} , ц-АМФ и протеинкиназа А), ведущих к периферической сенсibilизации (первичной гипералгезии и аллодинии) [82]. Повышенная активность ноцицепторов приводит к открытию ионных каналов и стимуляции рецепторов, вызывающих высвобождение нейромедиаторов из центральных окончаний спинного мозга, что приводит к центральной сенсibilизации (вторичной гипералгезии и аллодинии) [90].

Необычная экспрессия рецепторов и ионных каналов при хронических патофизиологических состояниях приводит к ненормальной передаче сигналов боли, таким образом вызывая стойкую боль [83]. Модуляция или изменение функций ноцицепторов в результате воспаления или травмы нацелены на понимание молекулярных действий, которые передают эти события, как показано на рисунке 1 [104].

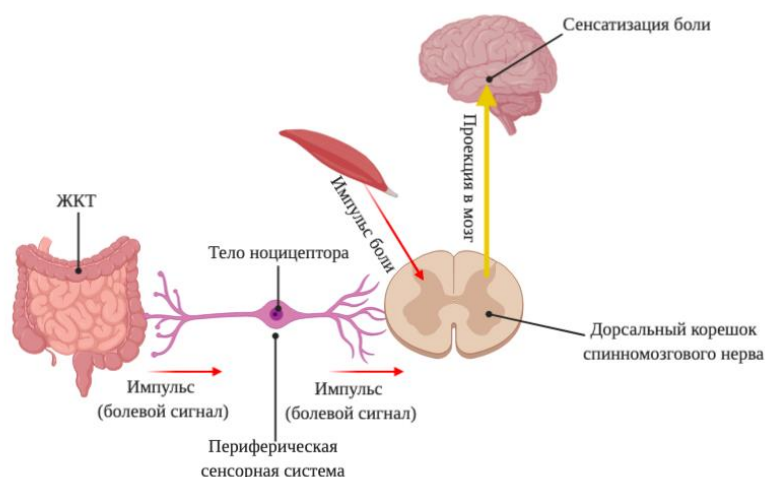


Рисунок 1 – Комплекс ноцицептивной системы в равной степени сбалансирован в организме комплексом антиноцицептивной системы, обеспечивающей контроль за активностью структур, участвующих в восприятии, проведении и анализе болевых сигналов. Составлено автором по материалам: [104].

В выборе терапии боли преобладают несколько классов ЛС, направленных на профилактику развития центральной сенситизации, фармакодинамические свойства которых проявляются на разных уровнях ноцицептивной системы (Таблица 3) [5, 28, 36, 132].

Таблица 3 – Предполагаемые основные механизмы действия ряда ключевых ЛС в терапии боли

Участок ноцицептивной системы	Группы ЛС
Нисходящий поток сигналов от гиппокампа	Трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов, опиоиды
Спинной мозг	Ингибиторы изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ-1, ЦОГ-2), блокаторы Na^+ каналов, блокаторы Ca^{2+} каналов Толперизон, Баклофен, Тизанидин и др.
Периферическая сенситизация (ноцицептивное афферентное волокно)	Блокаторы Na^+ каналов, миорелаксанты, инъекционное введение глюкокортикостероидов Карбамазепин, Ламотриджин и др.
Рецепторы поверхности (кожа, мышцы)	Блокаторы Na^+ каналов Лидокаин, капсаицин, ингибиторы изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ-1, ЦОГ-2)

В течение последних двух десятилетий значительное внимание уделялось их безопасности по отношению к сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системе. После ранних исследований, указывающих на связь между использованием НПВС и повышенным риском развития сердечной

недостаточности и артериальной гипертензии, последующее изучение обнаружили связь между использованием НПВС и повышенным риском тромботических явлений. Все чаще со стороны медицинских работников отмечается применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (также известных как коксибы), сопряженное с возникновением побочных эффектов со стороны сосудистой системы крови [37]. Более того, обеспокоенность со стороны врачей вызвана частым проявлением эффекта «риск, превышающий пользу» и с применением неселективных ингибиторов ЦОГ-2, такими как диклофенак [34]. По мере роста обеспокоенности по поводу недостатков альтернатив НПВС (таких как опиоиды) для обезболивания, использование НПВС, вероятно, будет расти [58].

Следует отметить, что существующие НПВС ингибируют в зависимости от своей специфичности не только ферменты разных классов, но и уменьшают возникающую центральную сенситизацию ЦНС на уровне задних рогов спинного мозга [41].

Поиск перспективных мишеней-рецепторов сопряжен с глубоким процессом по изучению множественных клеточных процессов, приводящих к центральной сенситизации. Центральная сенситизация не определяется активацией одного молекулярного пути, а скорее представляет собой измененное функциональное состояние ноцицептивных нейронов. Во время центральной сенситизации эти нейроны проявляют одно или все из следующих аспектов:

1. Развитие или усиление спонтанной активности;
2. Снижение порога активации;
3. Увеличение площади полей ноцицептивных нейронов.

Эти характеристики могут быть вызваны несколькими различными клеточными процессами, включая увеличение возбудимости мембраны, облегчение синаптической силы и снижение тормозящей передачи (эффект «растормаживание»). Точно также эти механизмы могут управляться различными молекулярными эффекторами, включая протеинкиназы C и A, Ca^{2+} / кальмодулин-зависимую протеинкиназу II и MAP киназный каскад. Эти киназы участвуют в изменениях порога и кинетики активации рецепторов AMPA, а также в их

транспортировке в мембраны, вызывают изменения в ионных каналах, которые увеличивают входящие токи и уменьшают исходящие токи, а также уменьшают высвобождение медиаторов [83,84,151].

Рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионата – AMPA рецепторы, участвующие в химической возбуждающей нейротрансмиссии, являются трансмембранными белками, состоящими из тетрамеров [95]. Эти рецепторы экспрессируются по всей площади ЦНС [178], но более обильно встречаются в гиппокампе и мозжечке [42, 110].

Определение того, как различные состояния определяют функцию AMPA в центральных синапсах и открытие механизмов, контролирующих их биогенез, является ключом к пониманию фундаментальной функции мозга - передаче импульсов. На данный момент накоплены многочисленные исследования об участии AMPA рецепторов в запуске патологических механизмов, вызванных повреждением, а также при различных неврологических состояниях и травмах головного мозга [79].

Проведенный информационно-аналитический обзор демонстрирует терапевтическую перспективность для AMPA рецепторов в качестве мишеней для регуляции центральной сенситизации.

Проанализированные исследования по изучению глутаматергической системы позволили выявить потенциал триазатрициклотетрадекана, обладающего модулирующим механизмом действия на AMPA рецепторы, в качестве действующего лекарственного вещества для разработки ЛС на его основе.

1.4 Преимущества суппозиторий в качестве лекарственной формы

Большинство ЛС в форме суппозиторий, обладающих болеутоляющим эффектом, представлены нестероидными противовоспалительными препаратами [5, 34]. Использование лекарственных препаратов (ЛП) в виде суппозиторий обладает рядом неоспоримых преимуществ, которые объясняют их широкое применение [76]. Так, следует отметить:

1) подобная лекарственная форма позволяет действующему лекарственному веществу быстро попасть непосредственно в системный кровоток через лимфатическую и венозную систему малого таза минуя печень, что характеризуется быстрым достижением максимальной концентрации (C_{msx}) за короткий промежуток времени (T_{max}). По указанным фармакокинетическим параметрам ректальный путь введения сопоставим с инъекционным, поэтому для достижения требуемого фармакодинамического эффекта требуется меньшая доза действующего лекарственного вещества при сопоставлении с другими способами введения;

2) при использовании суппозитория, в силу использования меньшего количества действующего лекарственного вещества, значительно уменьшается и количество побочных эффектов в общем, а также снижается степень и частота развития возможных аллергических реакций в частности;

3) в случае использования ректальных суппозитория устраняется инактивирующее действие пищеварительных соков, поэтому в данной лекарственной форме возможно введение лекарственных веществ, подвергающихся разрушению в пищеварительном тракте;

4) ректальные суппозитории могут широко использоваться у лиц с возможным нарушением процесса глотания различной этиологии (в педиатрии, гериатрии, психиатрии), при наличии заболеваний, изменяющих фармакокинетику препаратов (болезни печени с нарушением печеночной функции, болезни желудочно-кишечного тракта с нарушением процессов всасывания, онкологические заболевания и т.д.);

5) в виде суппозитория можно вводить вещества с неприятными органолептическими свойствами, несовместимые в других лекарственных формах, а также совмещать ингредиенты с различными физико-химическими и фармакологическими свойствами;

6) и совсем немаловажный аспект в современных условиях – соответствие требованиям надлежащих практик – доступность как для промышленного производства, так и аптечного изготовления.

Однако, именно анальгетики центрального действия в форме ректальных суппозиториях представлены весьма ограниченным ассортиментом препаратов [34]. Более того, имеющиеся в настоящее время ЛП в форме суппозиториях обладают широким перечнем нежелательных побочных эффектов. Так, например, Трамадол, который наиболее часто используется в медицинской практике, может вызывать нежелательные побочные реакции, такие как головокружение, тошноту, головную боль и тяжелые расстройства ЦНС [50]. Также следует отметить, что все представленные на сегодняшний день на рынке лекарственные средства центрального действия в виде ректальных суппозиториях не обладают антидепрессивным эффектом, который в свою очередь вносит колоссальный вклад в «эмоциональную окраску» болевого синдрома, в отличие от лигандов АМРА-рецепторов, которые обладают подобными свойствами [86].

1.5 Биофармацевтические факторы, влияющие на разработку состава суппозиториях

На интенсивность и полноту высвобождения ФС из суппозиториях существенное влияние оказывают вид основообразующего материала, его температура плавления, а также физико-химические и структурно-механические свойства компонентов ЛФ [39]. Кроме этих факторов, на процесс высвобождения ФС большое влияние оказывает природа и количество поверхностно-активного вещества, вводимого в состав суппозиториях [121, 60, 68].

Наличие большого числа качественных и количественных факторов, а также критериев, по которым проводят контроль суппозиториях, требует принятия компромиссного решения в отношении оптимального состава и технологии при получении суппозиториях. В такой ситуации рационально использовать математическое планирование эксперимента. Формирование стратегии эксперимента предполагает поиск рациональной последовательности получения всесторонних данных о свойствах изучаемой субстанции [57].

Изучению влияния фармацевтических факторов на терапевтическую эффективность ЛС посвящено значительное количество работ [68, 45, 30].

Согласно биофармацевтическим представлениям, лекарственная форма всей совокупностью своих свойств оказывает значительное влияние на действие включенной в нее ФС. В условиях эксперимента и клинических исследований получены результаты, подтверждающие роль ЛФ по отношению к ряду ФС, относящихся к различным химическим и фармакологическим группам [27,59].

Многие анальгетические лекарственные средства (ибупрофен, ортофен, диклофенак, после введения в суппозитории обнаруживались в биологических жидкостях человека в более ранние сроки и в достаточной концентрации, которая длительно удерживалась на высоком уровне [59, 26].

При изучении роли ЛФ и путей введения на стадии фармацевтической разработки дисульфирама и инсулина обнаружено, что скорость поступления и содержание их в крови пациентов при инъекционном и ректальном введении почти не различалось. Более того, при ректальном введении частота проявления побочных эффектов была значительно меньше в отличие от инъекционного введения [26].

В свою очередь экспериментальная фармакология, акцентируя внимание на путях введения ЛС в организм, косвенно подтверждает роль ЛФ в процессах всасывания и распределения ЛС в организме, так как вид ЛФ связан со способом введения в организм [51,131,56].

Биофармация считает важнейшими характеристиками при изучении физического состояния ЛС степень его измельчения, характер кристаллической структуры и растворимость, в том числе существенно – биофармацевтическую растворимость. Установлено, что скорость и полнота всасывания ЛС, его концентрация и время пребывания в организме в значительной степени зависят от размера частиц [23, 27, 27]. Различия в величине частиц могут привести к неодинаковым скоростям всасывания и содержанию в биологических жидкостях одного и того же ЛС [27]. Было установлено, что чем мельче твердые частицы, тем выше терапевтическая ценность ЛС, особенно для труднорастворимых и практически нерастворимых ФС [24]. Наряду с повышением фармакологической активности микронизация порошков может привести к снижению

терапевтического действия [30, 27]. Согласно данным [25, 62], чрезмерное измельчение резко снижает терапевтический эффект. Поэтому степень измельчения ФС в каждом конкретном случае должна быть научно обоснована и регламентирована.

Комбинирование спазмолитических, обезболивающих и жаропонижающих средств в суппозиториях способствует быстрому проявлению терапевтической эффективности, снижению нежелательных побочных эффектов отдельных компонентов [25]. Более того, ректальное применение существующих обезболивающих ЛП способно значительно предупредить нежелательное ulcerогенное воздействие на ЖКТ, наблюдаемое при пероральном приеме [31,50].

Однако, значительное число субстанций, представленных на фармацевтическом рынке, для купирования болевого синдрома являются преметаболитами и требуют для положительного проявления фармакотерапии – эффект первичного прохождения через печень, что затрудняет их разработку в форме суппозитория и делает ее практически невозможной. Расширение ассортимента обезболивающих средств остается важной задачей и заключается в поиске мишеней и создании новых молекул. Однако, после синтеза и изучения физико-химических свойств новой молекулы предполагаемого ЛС, необходимо провести теоретический анализ и подбор вспомогательных веществ для разработки состава и технологии получения ЛФ. Будучи своеобразной матрицей ФС, постоянно контактируя с ними, вспомогательные вещества сами обладают определенными физико-химическими свойствами, которые в различных условиях могут проявляться по-разному. Вспомогательные вещества не являются индифферентными и во всех случаях их применения воздействуют на систему ФС-макроорганизм [71]. С биофармацевтической точки зрения вспомогательные вещества, являясь неотъемлемыми компонентами ЛФ, несут определенную и значительную ответственность за терапевтический эффект. Эта ответственность, в основном, проявляется не столько в поддержании стабильности ЛФ (хотя и в этом аспекте роль вспомогательных веществ может быть весьма существенной), но

преимущественно в изменении процессов всасывания ФС, характера их распределения в организме и элиминации, конечным итогом которых и является изменение терапевтической активности ЛС [23, 67, 65].

Одна из основных задач на этапе фармацевтической разработки заключается в исследовании зависимости между физико-химическими свойствами основы и стабильности субстанции в суппозиториях для создания ЛП, отвечающего всем требованиям нормативной документации (НД) [4, 55].

Многие работы посвящены изучению влияния степени дисперсности частиц ФС на скорость высвобождения из основы суппозитория. Было установлено, что уменьшение размеров частиц, растворимых в воде ЛС с 0,25-0,3 мм до 0,63-0,09 мм (анальгин, ибупрофен, диклофенак) приводит к снижению констант скорости растворения на 21-30 %. Уменьшение в этих же границах размеров частиц малорастворимых в воде ЛС (анестезин) и практически нерастворимых в воде ЛС (индометацин) не оказывает влияния на скорость их высвобождения из суппозитория [65, 131].

Существенно влияет на терапевтическую эффективность и растворимость ЛС, например, хорошо растворимые в воде (атропина сульфат, эфедрин гидрохлорид) лучше высвобождаются из жировых основ. Для некоторых труднорастворимых веществ в воде (кислота ацетилсалициловая) лучшей будет основа, в которой она образует суспензию. Поэтому может изменяться способ введения ЛС в основы: зачастую нет смысла растворять ФС, прописанный в количестве до 5 %, в соответствующем растворителе, так как многие субстанции лучше высвобождаются после их введения в виде тончайшей суспензии, а не раствора. Это объясняется тем, что большинство молекул органических веществ способно к комплексообразованию с молекулами вспомогательных веществ, поэтому меняется терапевтическая эффективность ЛФ [22, 61].

Для возможности корреляции биодоступности ЛС наряду с технологическими факторами в процессе фармацевтической разработки ЛФ следует учитывать особенности места потенциального всасывания действующего вещества. Совмещение этих знаний с химическим строением компонентов ЛФ

способствуют выбору вероятных кандидатов вспомогательных веществ в ЛФ и сокращению пересмотра огромного числа их.

Для повышения растворимости различных болеутоляющих и противовоспалительных ЛС существует способ получения комплексов исходных соединений с природными или синтетическими фосфолипидами, которые вводят как в состав суппозиториев, так и пероральных ЛФ [65].

В качестве основ для суппозиториев используется обширная группа веществ природного и синтетического происхождения, насчитывающая в общей сложности более 100 основ как липофильного, так и гидрофильного характера [15]. В большинстве случаев в фармацевтической разработке останавливаются на нерастворимых основах, формирующих композицию суппозиторий: жиры или продукты их переработки, характеризующиеся достаточно хорошими структурно-механическими свойствами и беспрепятственно высвобождающие включенные в них ФС резорбтивного действия [65].

Суппозитории, полученные на нежировых основах, по сравнению с жировыми быстрее и полнее, высвобождают труднорастворимые в полярных растворителях ФС. Из гидрофильных основ всасывание ЛС, растворимых в воде, повышается за счет гидратирования молекул ФС жидкостью слизи, за счет чего они могут оказать раздражающее воздействие.

Для замедленного высвобождения ФС из суппозиториев и местного воздействия в прямой кишке предложены мицеллярные растворы, содержащие в качестве вспомогательных веществ жирные кислоты и их соли [182].

При выборе основ учитывается светозащитный эффект, который увеличивается при сближении максимума абсорбции красителя с максимумом абсорбции ФС, содержащегося в суппозитории.

Несмотря на многочисленные публикации о получении суппозиториев, в литературе не встречаются данные о поэтапном подборе и стратегии выбора основы и вспомогательных веществ для ФС с заданными технологическими характеристиками для исключения вероятности возникновения несоответствий требованиям НД на поздних этапах фармацевтической разработки.

Характер основы оказывает определяющее влияние на процесс всасывания ЛС, поэтому должен проводиться на базе изучения биофармацевтической доступности *in vitro* на этапе фармацевтической разработки. Реальная эффективность ЛС в суппозиториях во многом зависит от правильного выбора основ [38].

Различие в высвобождении ЛС из жировой и углеводородной основ определяется изменением межмолекулярной структуры, которая зависит от свойства ЛС и реакционной способности основы [29, 65].

Кроме того, на степень резорбции ЛС из суппозитория влияют температура плавления, время полной деформации, поверхностное натяжение основы, полярность и концентрации действующих лекарственных веществ, природа и концентрация поверхностно-активных веществ [45].

Работами [173, 182] установлено, что из суппозитория с гидрофильными основами, содержащими в своем составе нерастворимые в воде соединения, ЛС резорбируются лучше, чем из суппозитория с липофильными основами, причем с увеличением молекулярной массы ПЭГ резорбция веществ уменьшается. К такому мнению пришли также авторы исследования [91] при изучении высвобождения суппозитория с пироксикамом. В результате дисперсионного анализа было доказано, что вид основы существенно влияет на интенсивность высвобождения нестероидного противовоспалительного средства.

Следовательно, в каждом конкретном случае получения суппозитория в зависимости от свойств ФС должны быть подобраны специфические переменные факторы (вспомогательные вещества, методы получения, а также вид ЛФ) с учетом изучения всестороннего их влияния на фармакологическую активность [23].

1.6 Современные достижения фармацевтической разработки ректальных суппозитория

В настоящее время исследования ректальных форм в виде суппозитория состоят в основном в усовершенствовании существующих композиций, а также в разработке ректальных ЛС с содержанием ФС, классически используемых в ЛС

другого способа введения. Очевидно, что при создании ЛФ, содержащих ФС «классических форм», разработчикам необходимо проводить их «адаптирование» к особенностям ректального пути введения, в частности, к способности растворения и высвобождения в небольшом количестве жидкости.

Принципиально новые подходы по фармацевтической разработке суппозиториев проводятся по трем основным направлениям: способность к адгезии, контроль высвобождения ФС и улучшение стабильности в процессе хранения при высоких температурах.

Способность к слизистой адгезии. В исследованиях по добавлению мукоадгезивных наполнителей в состав суппозиториев обеспечивало адгезию ЛФ в нижней части прямой кишки и, следовательно, предотвращало дренаж ФС по верхним геморроидальным венам (что чаще так или иначе приводит к эффекту первого прохождения через печень). Использование Карбомера (Carbopol®) описано в нескольких исследованиях по реализации подобных мукоадгезивных свойств. Например, ассоциация этого полимера (2 % марки 934-Р) с твердым жиром позволяет получать суппозитории Рамозетрон с биодоступностью, сравнимой с внутривенным введением препарата [183]. Кроме того, этот процент карбомера не вызывал раздражения слизистой оболочки прямой кишки у кроликов. Различные натуральные камеди, включая ксантановую камедь и производные альгината, изменяли вязкость ректальной жидкости, в то время как мукоадгезия увеличивала среднее время пребывания и предотвращала чрезмерное распределение расплавленного состава в колоректальной области [75]. Двухфазные мукоадгезивные суппозитории также были описаны в двух других составах, содержащих лидокаин или диклофенак натрия в качестве активных ингредиентов. Эти исследования были выполнены на крысах и кроликах [160].

Как две фазы, такие суппозитории могут предотвращать взаимодействие между молекулой ЛС и основой суппозитория за счет исключения стадии совместного нагрева и, таким образом, могут вмещать термолабильные ФС в своей полый части. Другое преимущество подобных суппозиториев заключается в том, что лекарство может быть включено как в оболочку, так и в полую часть, что может

обеспечить быстрое высвобождение ЛС из ядра с последующим замедленным высвобождением из оболочки [75].

Двухфазные суппозитории состоят из мукоадгезивного переднего слоя, содержащего природные воски, и концевой слоя, содержащего ФС. Как было показано в исследованиях фаза закрепления (адгезия и пространственная конфигурация суппозитория в прямой кишке) строго ограничивала абсорбцию ЛС в нижней части прямой кишки, а такой состав терминального слоя модулировал свойства высвобождения ФС. Подобный подход по созданию двухфазных суппозитория может быть полезен для улучшения биодоступности ФС со значительным снижением терапевтического эффекта в результате первичного прохождения через печень [165].

Контроль высвобождения ФС. Добавление поверхностно активных веществ в состав суппозитория также может способствовать увеличению высвобождения ЛС при условии, что они не способны вызвать раздражение слизистой прямой кишки [108]. Поверхностно активные вещества, такие как полисорбат 80 (2 %) и лаурилсульфат натрия (0,75 %), увеличивают скорость растворения сальбутамола из суппозитория. Однако лаурилсульфат натрия может вызвать большее повреждение слизистой оболочки, чем полисорбат 80, поскольку он является анионным поверхностно-активным веществом. Суппозитории с замедленным высвобождением представляют собой новую платформу, разработанную с использованием в качестве гелеобразующих агентов альгината натрия, полиакрилата натрия или сополимера полиакрилата натрия. Гелеобразующий агент либо объединяется с ФС внутри полый части суппозитория, либо смешивается с оболочкой. Исследование суппозитория с подобной структурой, содержащих аминафиллин, проведенное на кроликах, показало, что такие суппозитории можно использовать для ректального введения различных ЛС, требующих достижения пролонгированной концентрации в плазме крови [165]. Самоэмульгирующиеся суппозитории были разработаны для β -артемизина и индометацина. Эти формы вызывают замедленное высвобождение β -артемизина, что требуется для проявления его терапевтического эффекта, по сравнению с суппозиториями на

основе полиэтиленгликоля, и аналогичное увеличение биодоступности индометацина по сравнению с пероральным введением [106].

Улучшение стабильности в процессе хранения. Суппозитории, способные выдерживать тропический климат могут быть разработаны в комплексе со вспомогательными веществами, имеющими температуру плавления выше 50 °С. Такие суппозитории могут быть приготовлены с высокомолекулярным ПЭГ, таким как ПЭГ 4000 и ПЭГ 1500. Использование этих водорастворимых основ с азитромицином позволило получить суппозитории с хорошей биодоступностью на моделях кроликов по сравнению с другими ректальными формами (гели и масляная суспензия) [122].

Также следует отметить, что на стадии разработки ЛФ возможное внесение различных вспомогательных веществ может изменить степень высвобождения и абсорбции ФС из ректальных суппозиториях. В таблице 4 приведены различные используемые вспомогательные вещества и их функции в составе ректальных ЛФ. Таблица 4 – Краткое описание различных вспомогательных веществ и их функций в рецептуре суппозиторий ректального применения

Тип вещества	Название	Функция	Ссылка
Природные полимеры	Коллаген	Биосовместимость, помогает восполнить поврежденную слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта	[161]
	Ксантановая камедь	Биосовместимость, удлиняет высвобождение ФС	[127]
	Альгинат натрия	Биодеградируемость, способствует мукоадгезивности, удлиняет высвобождение ФС	[165]
	Геллановая камедь	Биоразлагаемость, термочувствительность, удлиняет высвобождение ФС	[98]
Полусинтетические полимеры	Гидроксипропилметил-целлюлоза	Способствует мукоадгезивности, помогает замедлить высвобождение ФС	[145]
	Метилцеллюлоза	Замедляет высвобождение ФС	[153]
	Гидроксипропилцеллюлоза	Замедляет высвобождение ФС	[85]
Синтетические полимеры	Полиакрилат и полиакрилат натрия	Удлиняет высвобождение ФС	[165]

Продолжение таблицы 4

	Поливинилпирролидон	Удлиняет высвобождение ФС	[153]
	Поликарбофил	Удлиняет высвобождение ФС и увеличивает мукоадгезивность	[85]
	Carbopol®	Способствует мукоадгезивности, удлиняет высвобождение ФС	[153]
	Полоксамеры (блок-сополимеры полиоксипропилена и полиоксиэтилена)	Термочувствительность, увеличивают высвобождение ФС	[93]
ПАВы	Твин-80	Снижает поверхностное натяжение, улучшает проницаемость и биодоступность	[93]
	Таурохолат натрия	Увеличивает проницаемость и биодоступность	[126]
	Лаурат натрия	Улучшают абсорбцию	[144]
	Капрат натрия		
	Полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир	Улучшает абсорбцию, увеличивает биодоступность	[112]
Липиды	Compritol®	Удлиняет высвобождение ФС	[146]
	Imwitor®	Удлиняет высвобождение ФС	[74]
	Трикарпин и триэтаноламин	Удлиняет высвобождение ФС	[93]
Иные	Таурин	Усиливает абсорбцию ФС, оказывает цитопротекторное действие	[144]
	Альфа-циклодекстрин	Повышает вязкость и проницаемость ФС	[127]

Примечательно, что при комбинированном подходе использования вспомогательных веществ возможно добиться заданных результатов высвобождения ФС и требуемых физико-химических характеристик ЛФ, таким образом, оптимизируя терапевтические результаты.

Выводы к главе 1

Фундаментальные аспекты проекции боли находятся не только на уровне регуляции систем болевой чувствительности, но и возложены на функции проводников болевых сигналов – нейронных белков-рецепторов, изменяющих их

реакцию. Проанализированные исследования по изучению глутаматергической системы позволили выявить потенциал триазатрициклотетрадекана, обладающего модулирующим механизмом действия на AMPA рецепторы, в качестве действующего лекарственного вещества для разработки ЛС на его основе.

Значительная распространенность применения нестероидных противовоспалительных препаратов, сопряженная с тяжелыми побочными эффектами, а также отсутствие «прорывных решений» в терапии болевых синдромов делает проблему создания инновационного ЛС особенно актуальной.

Большинство ЛС в форме суппозитория, обладающих болеутоляющим эффектом, представлены нестероидными противовоспалительными препаратами. Установлены преимущества для разработки ЛФ в виде суппозитория. Осуществлен теоретически-обоснованный выбор вида ЛФ.

Проанализированы многочисленные исследования по оценке влияния биофармацевтических факторов на разработку состава суппозитория. Выявлены ключевые технологические аспекты, которые необходимо учитывать для разработки ректальных суппозитория.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Центре фармацевтических технологий ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В соответствии с разработанным дизайном исследований проводили оценку факторов, влияющих на процесс разработки ЛС для ректального применения (Рисунок 2).

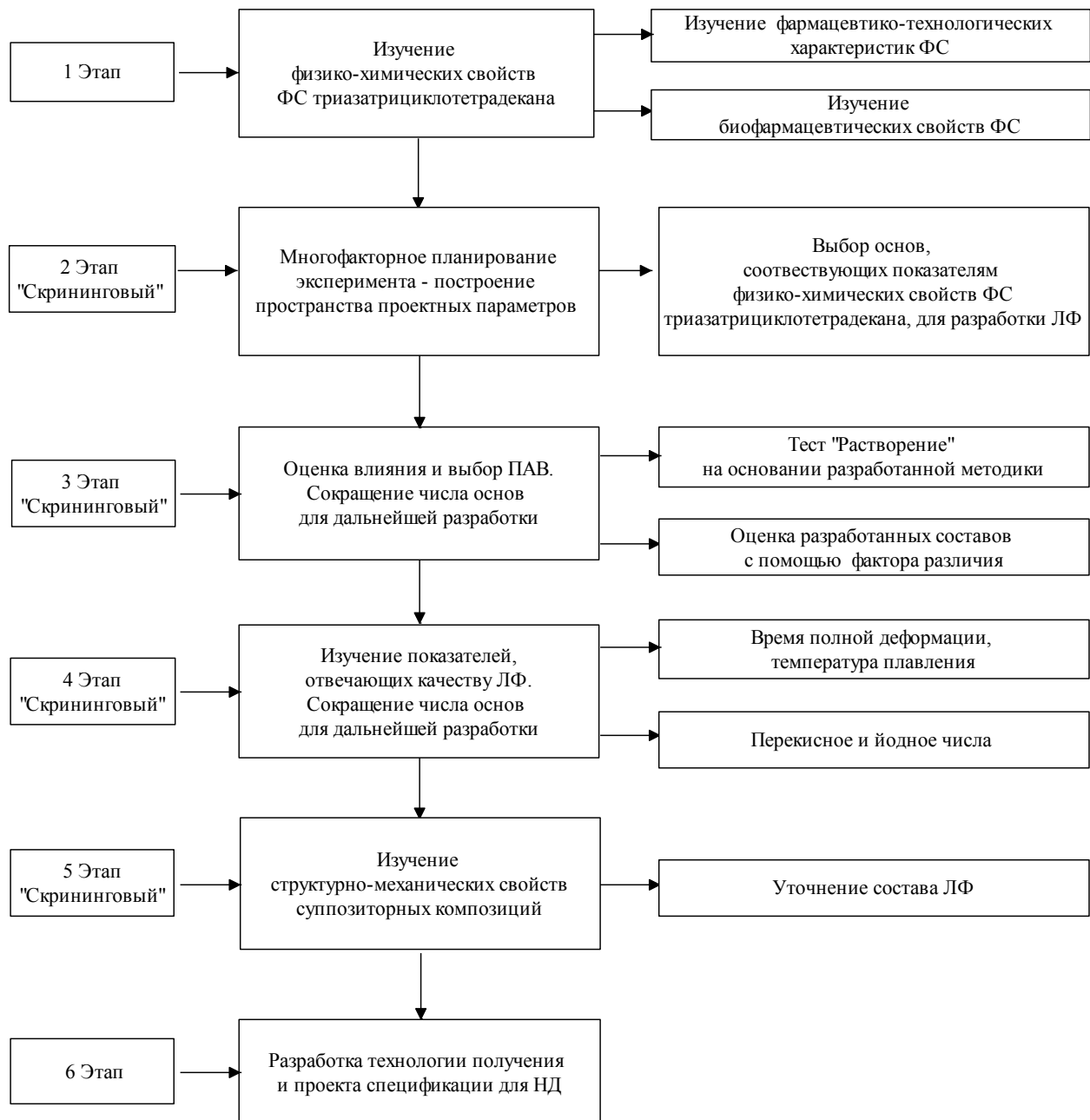


Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.1 Объекты исследования: действующие и вспомогательные вещества

При разработке состава суппозиториев в качестве объекта исследования использовался порошок ФС триазатрициклотетрадекана, по качественным и количественным показателям соответствующий требованиям разработанной спецификации.

Объектом исследования была ФС триазатрициклотетрадекана (6-[4метокси-3-(1Н-пиразол-1-илметил) бензил]-1,11диметил-3,6,9-триазатрицикло[7.3.1.1]тетрадекан-4,8,12-триона), являющаяся производным 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана [19]. Результаты исследований физико-химических свойств ФС, полученные в Центре фармацевтических технологий ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), были использованы для разработки состава и технологии получения ректальной ЛФ. Структурная формула ФС представлена на рисунке 3.

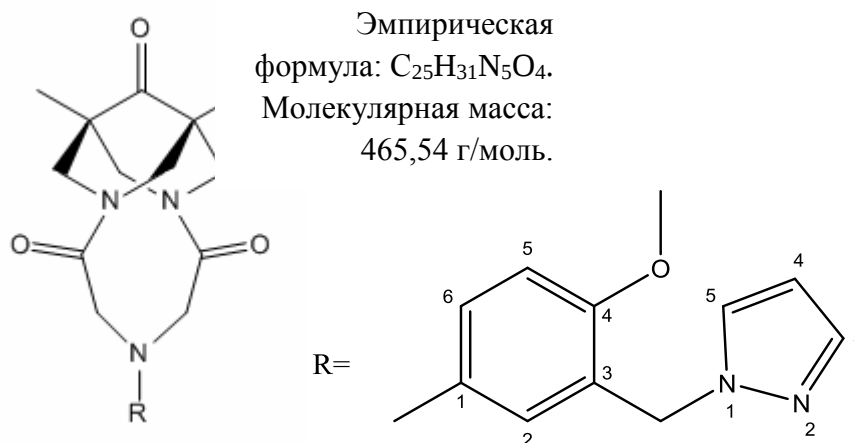


Рисунок 3 – Структурная формула радикала R = (4-метокси-3-(1Н-пиразол-1-илметил) бензил

Содержание триазатрициклотетрадекана по спецификации на ФС: 99,70 %.

Описание. ФС представляет собой желтовато-белого цвета аморфный порошок, без запаха.

Растворимость. Хорошо растворима в этиловом спирте. Очень мало растворима в воде очищенной.

Температура плавления: 94-96 °С.

Максимум поглощения при длине волны 233 нм.

В экспериментальных исследованиях по разработке ЛФ суппозитории были использованы основы, применяемые в фармацевтической промышленности:

Witepsol® H15 (IOI Oleo GmbH, Германия) (USP-NF) [14] – белая, твердая, легко плавящаяся масса без вкуса и запаха. Твердый жир. В химическом отношении это смесь моно-, ди-, три- замещенных глицеридов растительных кислот с длиной цепей C36-C54 в основной части представляющих собой лауриновую кислоту. Температура плавления составляет: 33,5-35,5 °С, гидроксильное число: 10 мгКОН/г.

Witepsol® W35 (IOI Oleo GmbH, Германия) (USP-NF) [14] – белая с кремовым оттенком твердая, легко плавящаяся масса без вкуса и запаха. Твердый жир. В химическом отношении это смесь моно-, ди-, три- замещенных глицеридов растительных кислот с длиной цепей C12-C18 в основной части представляющих собой лауриновую кислоту. Температура плавления составляет: 30,0-40,0 °С, гидроксильное число находится в интервале: 40-50 мгКОН/г.

Estaram® H15 (Croda, Великобритания) (USP-NF) [14] – белая с желтоватым оттенком твердая, легко плавящаяся масса без вкуса, специфического запаха. Твердый жир. В химическом отношении это смесь моно-, ди-, три- замещенных глицеридов природных жирных кислот. Относительное содержание три-замещенных глицеридов природных жирных кислот выше, чем моно- и ди-замещенных глицеридов [55]. Температура плавления составляет: 32,0-42,0 °С, гидроксильное число находится в интервале: 5-15 мгКОН/г.

Estaram® W35 (Croda, Великобритания) (USP-NF) [14] – кремового цвета твердая, легко плавящаяся масса без вкуса, специфического запаха. Твердый жир. В химическом отношении это смесь моно-, ди-, три- замещенных полусинтетических глицеридов. Температура плавления: 31,0-40,0 °С, гидроксильное число находится в интервале: 40-50 мгКОН/г.

Suppocire® BS2X Pellets (Gattefosse, Франция) (USP-NF) [14] – частицы твердого жира различной формы и размера, проходящие сквозь сито диаметром 1,5 мм, от белого до светло-кремового цвета, хрупкие, легко плавящиеся без вкуса, специфического запаха. Состоит из моно-, ди- и три - глицеридных эфиров жирных

кислот (от C10 до C18), причем преобладает фракция триэфиров, содержит Твин-65 (Полисорбат-65). Температура плавления составляет: 35,0-39,0 °С, гидроксильное число находится в интервале: 15-25 мгКОН/г.

Suppocire® BM Pellets (Gattefosse, Франция) (USP-NF) [14] – частицы твердого жира различной формы и размера, проходящие сквозь сито диаметром 1,5 мм, от белого до светло-кремового цвета, хрупкие, легко плавящиеся без вкуса, специфического запаха. Состоит из моно-, ди- и три - глицеридных эфиров жирных кислот (от C10 до C18), причем преобладает фракция триэфиров. Подходит для ФС кислотного характера. Температура плавления составляет: 35,0-37,0 °С, гидроксильное число находится в интервале: менее 10 мгКОН/г.

Твердый жир типа А (ЭФКО, Россия) (ГОСТ 28414-89) [2] – однородная, твердая, колющаяся масса от светло-желтого оттенка, возможен серовато-кремовый оттенок, с запахом, свойственным жировым саломассам. Продукт переработки пальмоядровой основы и основы пластифицированного саломаса, без присутствия эмульгатора [17]. Температура плавления составляет не более 36 °С, гидроксильное число находится в интервале: 125-150 мгКОН/г.

Кондитерский жир (ООО СолПро, Россия) (ГОСТ 28414-89) [2] – высокотвердый пищевой саломас, полученный в результате переработки хлопкового и арахисового масел. Температура плавления составляет: 34,0-36,0 °С, гидроксильное число: 0,4 мгКОН/г.

Для фармацевтической разработки и изучения ЛФ были использованы следующие вспомогательные материалы:

Эмульгатор №1 (ООО НПП «Электрогазохим», Украина) (USP-NF) [14]– представляет собой сплавленную смесь 70-73 % высокомолекулярных жирных спиртов фракций цепей C16-C20 с натриевой солью сульфэфиров этих же спиртов. Твердая воскоподобная масса буровато-желтого цвета, с ароматическим запахом. Практически нерастворим в воде, растворим в эфире, легко растворим в хлороформе. Температура плавления находится в интервале 50-58 °С.

Эмульгатор Т-2 (ООО НПП «Электрогазохим», Украина) (ТУ У 22942814.001-2001) – твердая при 20 °С, воскоподобная масса от желтого до светло-коричневого

цвета с привкусом и запахом стеарина и глицерина [16]. Продукт процесса этерификации стеариновой кислоты полиглицерином.

Твин-80 (Полисорбат-80, Pancreac) (USP-NF) [14] – маслянистая жидкость от лимонного до янтарного цвета, слабого характерного запаха и горького вкуса. Легко растворима в воде, образуя желтоватый раствор. Растворима в спирте, этилацетате, метаноле, толуоле [46]. Представляет собой продукт оксиэтилирования сложного эфира моноолеата сорбитана.

Фосфатидный концентрат (жидкий лецитин, AppliChem) (USP-NF) [14] – жироподобное вещество, в состав которого входят фосфолипиды, триглицериды с минимальным содержанием фосфатидилхолина – 60 %. Вязкая масса янтарного цвета с характерным запахом.

Натрия лаурилсульфат (AppliChem) (USP-NF) [14] – порошок, представляющий собой игольчатые частицы различного размера белого цвета с содержанием натрия лаурилсульфата не менее $95,00 \pm 2,00$ %.

Lanette® 0 (BASF, Германия) (USP-NF) [14] – продукт сочетания цетилового и стеарилового спиртов в пропорции 50:50.

Вода очищенная (Система водоподготовки ДЭ-10М, Россия) – соответствует требованиям ФС.2.2.0020.18 «Вода очищенная» [4]. Использовали в качестве приготовления сред растворения и иных технологических процедур.

Ацетонитрил (ThermoFisher Scientific, Великобритания, серия 1910542) (USP-NF) [14] – бесцветная жидкость эфирного запаха. Используется в методе ВЭЖХ в качестве элюента подвижной фазы.

Трифторуксусная кислота (Merck (Sigma-Aldrich), серия A038623476-05-1) (USP-NF) [14] – бесцветная жидкость с ароматическим запахом. Используется в методе ВЭЖХ в качестве элюента подвижной фазы.

2.2 Методы исследования

Методы планирования эксперимента включают в себя выбор рационального состава суппозиториев, который 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 [73], описанному в главе 3.

Для статистического плана эксперимента использовалась аппроксимированная функция отклика. Прежде всего, функциональная связь между откликом «у» и входными переменными $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_n$ описывается уравнением:

$$y = f(\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_n) + \Omega, (1)$$

где, $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_n$ – естественные переменные,

Ω – значение изменчивости.

Двухфакторная модель главных эффектов описывалась уравнением:

$$y = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \mathcal{Z}, (2)$$

где β_0, β_1 и β_2 – коэффициенты для каждого фактора (искомые параметры процессов);

X_1, X_2 – переменные функции;

β_0 – свободный член уравнения (общий отрезок, отсекаемый кривой на оси ординат)

Для расчета коэффициентов $\beta_0, \beta_1, \beta_2$ и $\mathcal{Z}$ в системе были использованы интервалы факторов показателей качества ЛФ – время полной деформации и температура плавления суппозиториев.

Определение биофармацевтической растворимости проводили согласно методике FDA путем встряхивания ФС в термостатируемой колбе в течение 48 ч при значениях интервала pH: 6,8 – 7,4 – 8,0 [107].

Для определения биофармацевтической растворимости ФС триазатрициклотетрадекана в соответствующем буферном растворе проводили расчет значений дозы к растворимости, согласно формулам, рекомендуемым FDA и ВОЗ:

$$D/S = D_{\max}/S, (3)$$

где D/S – отношение дозы к растворимости, мл;

S – биофармацевтическая растворимость ФС, мг/мл;

$D_{\max}$ – максимальная дозировка ФС, зарегистрированная на территории РФ и разрешенная к медицинскому применению, мг. В нашем случае терапевтически установленная дозировка на этапе доклинических исследований.

Дисперсность порошка ФС триазатрициклотетрадекана определяли микроскопически с помощью оптического светового микроскопа Микромед-1 (Китай).

Расчет фактора замещения для суппозиторных основ не проводился, так как количество триазатрициклотетрадекана, содержащееся в 1 суппозитории, составляло 5 %, а также ввиду высокой растворимости ФС в веществах липофильного характера.

Время полной деформации суппозитория и суппозиторных основ определяли по методике, приведенной в ГФ РФ ОФС.1.4.2.0010.15 «Определение времени полной деформации суппозитория на липофильной основе» на приборе 1, фирмы Erweka, РМ 30 [4].

Температуру плавления суппозитория определяли согласно ОФС.1.2.1.0011.15, «Температура плавления» прибор 1, фирмы Erweka «SSP» [4].

Температуру затвердевания суппозитория определяли на приборе Жукова, представляющем собой лабораторный стеклянный сосуд Дьюара, оснащенный ртутным термометром. Основы подвергали нагреванию до 45-50 °С на водяной бане. Затем расплавленную массу наливали в центральную емкость прибора до заполнения не более чем на 2/3 объема колбы. Колбу закрывали резиновой крышкой с отверстием, через которое устанавливали ртутный термометр, зафиксированный в середине расплавленной основы. Внешний контур сосуда

заполняли водой комнатной температуры. Температуру затвердевания фиксировали по показанию значения ртутного термометра, которое сохранялось и не изменялось в течение процесса застывания основы.

Кислотное число определяли согласно методике, указанной в ОФС.1.2.3.0004.15 «Кислотное число» [4] путем нейтрализации свободно радикальных кислотных групп, содержащихся в 1 г исследуемого образца по формуле:

$$Kч = A \times 5,61 / b, (4)$$

где А – количество мл раствора едкого натрия 0,1 М, израсходованного на процесс титрования;

б – навеска образца, г;

5,61 – эквивалент гидроксида калия, соответствующее 0,1 М раствору едкого натрия объемом 1 мл, мг.

Йодное число определяли согласно методике ГФ РФ ОФС.1.2.3.0005.15 «Йодное число» [4] путем расчета количества граммов йода, необходимого для связывания 100 г исследуемого образца по формуле:

$$J = (a - b) \times 0,01269 \times 100 / v, (5)$$

где J – йодное число, г;

а – количество раствора натрия тиосульфата в мл, затраченное на титрование в контрольном опыте;

б – количество раствора натрия тиосульфата в мл, затраченное на титрование исследуемого образца;

в – масса навески образца, г.

Перекисное число определяли согласно методике 1 ГФ РФ ОФС.1.2.3.0007.15 «Перекисное число» [4] путем расчета количества перекисных соединений, выраженных в миллиэквивалентах активного кислорода, содержащееся в 100 г исследуемого образца по формуле:

$$I_p = 10 \times (V - V_0) \times c / a, (6)$$

где I_p – перекисное число, мЭкв;

V_0 – количество раствора натрия тиосульфата в мл, затраченное на титрование в контрольном опыте;

V – количество раствора натрия тиосульфата в мл, затраченное на титрование исследуемого образца;

C – концентрация (молярная) раствора натрия тиосульфата, моль/мл;

m – масса навески образца, г.

Расчет количества основы, требуемое для получения суппозитория методом выливания проводился по формуле:

$$M = n \times (V \times d + 0,05), \quad (7)$$

где M – необходимое количество основы, г;

n – количество суппозитория;

d – вместимость ячейки, см^3 ;

0,05 – коэффициент потерь.

Среднюю массу определяли путем взвешивания 20 суппозитория с точностью до 0,01 г.

Разработку методик анализа подлинности и количественного определения ФС в ЛФ осуществляли одновременно с валидацией методики подлинности и количественного определения методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1260 infinity II с диодно-матричным детектором и программным обеспечением OpenLab ChemStation.

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 с типом сорбента C18 100 Å. 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. Методика определения указана в экспериментальной части исследования. Для проведения качественного и количественного анализов использовался первичный стандартный образец триазатрициклотетрадекана, полученный путем доочистки ФС.

Содержание триазатрициклотетрадекана в одном суппозитории в мг рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times 2 \times M}{S_0 \times a_1 \times 4}, (8)$$

где S_1 – площадь пика триазатрициклотетрадекана на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – средняя площадь пика триазатрициклотетрадекана на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – масса первичного стандартного образца триазатрициклотетрадекана, в пересчете на безводное вещество, мг;

a_1 – масса образца суппозитория, г;

M – средняя масса суппозитория, г.

Структурно-механические свойства и значения показателя «Вязкость» суппозиторий изучали при помощи ротационного вискозиметра с коаксильными цилиндрами «Реотест RN4.1», Германия при температуре $37 \pm 0,5$ °C во всех диапазонах шкалы градиента скорости сдвига с помощью измерительной системы «Цилиндр-S1», с подключенным термостатом. Определение показателя «Вязкость» осуществлена согласно ОФС.1.2.1.0015.15 «Вязкость» [4]. Величина предельного напряжения сдвига находилась в интервале 0-300 Па, что соответствует величине перистальтического давления аноректальной области [139].

На основании полученных данных рассчитывали по формулам величины предельного напряжения сдвига:

$$\tilde{\tau} = \lambda \times \alpha, (9)$$

где $\tilde{\tau}$ – предельное напряжение сдвига (Па);

λ – константа цилиндра (Па);

α – показание шкалы индикаторного прибора.

Значение эффективной вязкости определяли согласно формуле:

$$\eta = \tilde{\tau} / D \times 100, (10)$$

η – вязкость (Па×с);

$\tilde{\tau}$ – предельное напряжение сдвига (Па);

D – скорость сдвига (с^{-1}).

Для всех исследуемых дисперсных систем строили реологические кривые вязкости, отражающие зависимость вязкости (η) от предельного напряжения сдвига.

Показатель пластической прочности суппозиторных расплавов определяли на лабораторном пластометре XNR-400, Китай путем определения предела текучести суппозитория, расплавленного при соответствующей температуре плавления.

Для разработки методики растворения суппозитория было проведено сравнительное изучение высвобождения ФС из ЛФ на приборе Л. Крувчинского [129] и на приборе «Проточная ячейка» серии DT 1410, Erweka согласно ОФС.1.4.2.0015.15 «Растворение для суппозитория на липофильной основе».

Изучение высвобождения ФС из ЛФ на приборе Л. Крувчинского (диализ через полупроницаемую мембрану):

Для оценки высвобождения ФС из суппозитория методом *in vitro* проводили диализ через полупроницаемую мембрану (целлофан по ГОСТ 7730-89) [3]. В качестве полупроницаемой мембраны была использована целлюлозная пленка марки MF (Millipore, США), представляющая собой смесь ацетилцеллюлозы и нитроцеллюлозы с размерами пор 0,45 мкм и толщиной 150 мкм. В термостатируемые стаканы помещали 10 мл акцепторной среды. В качестве акцепторной среды использовали буферный раствор с поддержанием температуры в интервале $37,0 \pm 0,5$ °С. На полупроницаемую мембрану, которая закрепляется на диализной трубке, помещали суппозиторий, а трубку погружали на 2 мм ниже уровня диализной среды. Отбор проб диализата производили через 0; 15; 30; 45; 60; 90 и 120 минут по 10 мл, одновременно добавляя такое же количество акцепторной среды. Взятые пробы упаривали досуха, а сухой остаток растворяли в 5 мл 95 % этанола, фильтровали. В отобранных пробах определяли содержание триазатрициклотетрадекана методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием.

Изучение высвобождения ФС из ЛФ на приборе «Проточная ячейка»:

Для оценки высвобождения суппозитория на приборе «Проточная ячейка» серии DT 1410, Erweka первая точка отбора проб соответствовала надежному уровню хроматографического определения методом ФС в среде растворения. Продолжительность эксперимента определялась полноценным выходом ФС по меньшей мере из нескольких основ.

Прокачка акцепторной среды в проточной ячейке через образцы ЛФ проводилась по открытому кругу (система с открытым контуром). Принято утверждать, что данная система считается более совершенной с точки зрения имитации механики растворения *in vivo* [69, 63]. Гидродинамика потока составляла 8,0 мл/мин. Акцепторная среда поддерживалась в интервале температуры $37 \pm 0,5$ °С, равной температуре в прямой кишке. Октаэдрический многогранник, установленный на дне ячейки, препятствовал блокированию входящего канала ячейки стеклянными шариками, которые использовались для создания ламинарного потока среды, сходного с движением слизистых веществ вдоль стенки эпителия кишечника. Отбор проб производили через 0; 15; 30; 45; 60; 90 и 120 минут по 10 мл, одновременно добавляя такое же количество акцепторной среды после каждого отбора (за исключением последнего). Пробоподготовку образцов проводили по методике диализа, описанной выше.

Количественное содержание триазатрициклотетрадекана проводили методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием.

Изучение высвобождения ФС из ЛФ на приборе «Проточная ячейка» проводили на приборе серии DT 1410, Erweka согласно ОФС.1.4.2.0015.15 «Растворение для суппозитория на липофильной основе» [4]. Средой растворения служил фосфатный забуференный физиологический раствор со значением pH $7,4 \pm 0,05$. Среда растворения были приготовлены согласно ОФС.1.3.0003.15 «Буферные растворы» [4].

Пробоподготовку образцов для оценки высвобождения проводили по методике диализа через полупроницаемую мембрану.

Количественное содержание триазатрициклотетрадекана проводили методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием.

Изучение микробиологической чистоты проводили по правилам асептики, с применением методик и питательных сред для контроля показателя качества всех видов нестерильных ЛС согласно ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота», а также Фармакопеи ЕАЭС, утвержденной решением ЕЭК № 100 от 11.08.2020 г. [4,11].

Аналитический образец готовили в виде эмульсии следующим образом: суппозитории с ФС триазатрициклотетрадекана массой 10,0 г смешивали с минимальным количеством стерильного ПАВ – Твина-80 (Полисорбата-80) (в количестве 0,09 г) в стерильной круглодонной колбе. Смесь нагревали на водяной бане до температуры не выше 40 °С. Затем в колбу добавляли предварительно доведенный до температуры 40 °С стерильный фосфатный буферный раствор с асептически чистыми стеклянными бусами диаметром 6 мм. Объем колбы доводили до 90 мл. Смесь осторожно перемешивали до образования гомогенной эмульсии.

Приготовленную эмульсию вносили по 1 мл в каждую из двух пробирок с 10 мл стерильного фосфатного буферного раствора до разведения в соответствующих значениях 1:100 и 1:1000, затем по 1 мл из каждого разведения вносили в стерильные пробирки, содержащие 4 мл среды № 1 (мясопептонный агар), охлажденной до температуры 45-50 °С. Быстро перемешивали и вносили в чашки Петри диаметром 90 мм, содержащие 15-20 мл застывшей агаровой питательной среды №1, равномерно распределяя по поверхности. Чашки Петри переворачивали и инкубировали после застывания среды в течение 5 суток при температуре от 30 до 35 °С. Подсчитывали число выросших колоний на двух чашках через 48 и окончательно через 5 суток, находили их среднее значение, затем путем умножения полученных данных на показатель разведения, вычисляли число бактерий в 1 мл образца.

С использованием среды № 2 (среда Сабуро) проводили испытание на общее количество грибковых колоний двуслойным методом, описанным выше. Посевы инкубировали в течение 5 суток, подсчитывая общее число колоний дрожжевых и плесневых грибов на двух чашках Петри, находили их среднее значение, затем

путем умножения полученных данных на показатель разведения, вычисляли число бактерий в 1 мл образца.

Испытания на определение количества *Escherichia coli*: образцы суппозитория в количестве 10,0 г переносили в среду №11 (лактозный бульон), эмульгировали с небольшим количеством стерильного ПАВ – Твина-80 (Полисорбата-80), проводили инкубирование в течение 4 часов при температуре 32,5 °С. Засеянную среду №11 в количестве 10 мл переносили в 100 мл среды №3 (среда для роста сем. Enterobacteriaceae). Инкубирование проводили при 32,5 °С в течение 24 ч. После этого совершали пересев выросших колоний с помощью бактериальных петлей на среду №4 (агар Эндо). Бактерии *Escherichia coli* образовывали характерные колонии малинового цвета диаметром 0,2-0,3 см с металлическим налетом или без него. Отрицательный результат определяли при отсутствии роста колоний *Escherichia coli* в образце. Контролем служили пробирки с питательными средами, в которые вместо ЛС вносили аналогичное количество воды очищенной. Оценка показателя качества «Микробиологическая чистота» ЛФ проводилась как сразу после получения ЛФ, так и по истечению года хранения при температуре 2–8 °С.

ЛФ должна выдерживать требования по Категории 3А.

Прогнозирование биодоступности ФС из ЛФ было проведено согласно вычислению коэффициента распределения октанол-вода ($\log P$), рассчитанного с помощью программного обеспечения Bio-Loom-Biobyte (версия 1.6; Biobyte Corp.).

Испытания специфической фармакологической активности проводили в Центре доклинических исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Проект спецификации для НД на ЛФ составлен в соответствии с требованием ГФ РФ [4].

Обработку результатов исследований проводили статистически с помощью программного обеспечения Microsoft Excel с использованием коэффициентов Стьюдента.

ГЛАВА 3. ФАРМАЦЕВТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ СУППОЗИТОРИЕВ

Наличие большого числа качественных и количественных факторов, а также критериев, по которым проводят контроль качества суппозитория, требует принятия решения в отношении оптимального состава и технологии получения ЛФ. В такой ситуации рационально использовать математическое планирование эксперимента, проведение которого предполагает рациональную последовательность получения данных о свойствах изучаемой ФС. По результатам проведенных фармакокинетических исследований ФС триазатрициклотетрадекана дозировка в 1 единице ЛФ составила 100 мг [20].

3.1 Изучение физико-химических свойств фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана

Структура кристаллической решетки определяет форму и размер кристаллических частиц. Форму порошка определяли с помощью оптического светового микроскопа Микромед-1(Китай). Порошок ФС, в количестве 6,0 г, тщательно перемешивали и распределяли на стекле в виде полосок длиной 8 см и шириной 1 см. Полоску делили на 8 равных частей и повторяли отбор проб методом квадратирувания до тех пор, пока в пробе не оставалось 0,50 – 0,75 г ФС, из которой готовили пробу для анализа.

Небольшое количество порошка ФС помещали на предметное стекло, добавляли каплю глицерина и рассматривали частицы под микроскопом. В результате микроскопического исследования было установлено, что триазатрициклотетрадекан является полидисперсным порошком и состоит, в основном, из частиц удлиненной и игольчатой формы.

Замер частиц порошка ФС проводили по максимальным и минимальным размерам длины и ширины. Количество таких измерений составило 200 единиц. Затем вычисляли средние показатели из пяти определений. Результаты

дисперсионного анализа представлены в таблице 5. Микрофотография частиц ФС при 250 кратном увеличении представлена на рисунке 4.

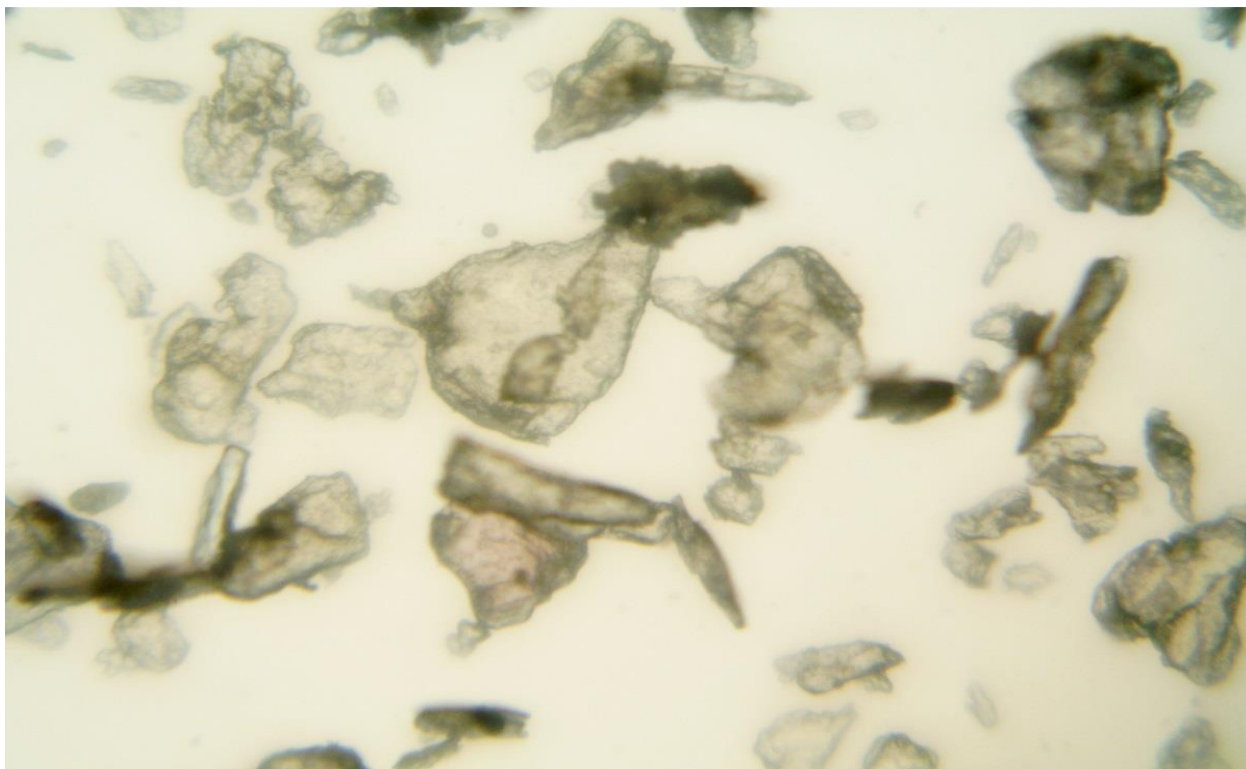


Рисунок 4 – Микрофотография частиц ФС при 250 кратном увеличении

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.

Дисперсионный анализ позволил рассчитать фактор формы ($F_{\text{ср.}}$), который был равен соответственно для крупной фракции 3,2 – 3,9, для мелкой фракции 2,5 – 2,8.

Полученный экспериментальным путем фактор формы частиц показывает вероятное обтекание частиц материалом основы, чем выше его значение, тем хуже однородность распределения частиц в материале основы.

Таблица 5. Дисперсионный анализ порошка триазатрициклотетрадекана

Фракции, мкм	Число частиц	Содержание фракции в %	Фактор формы
1	2	3	4
Размер частиц до 100 мкм			
До 10	40	20,0	F _{ср.} = 3,2
10 – 20	29	14,5	
20 – 30	16	8,0	
30 – 40	13	6,5	
40 –50	9	4,5	
50 – 60	11	5,5	
60 –70	11	5,5	
70 – 80	7	3,5	
80 – 90	14	7,0	
90 – 100	50	25,0	
Размер частиц до 250 мкм			
До 10	17	8,5	F _{ср.} = 3,6
10 – 20	5	2,5	
20 – 30	6	3,0	
30 – 40	2	1,0	
40 – 50	5	2,5	
50 – 60	6	3,0	
60 – 70	5	2,5	
70 – 80	2	1,0	
80 – 90	2	1,0	
90 – 100	32	16,0	
100 – 150	60	16,0	
150 – 200	52	26,0	
200 – 250	6	3,0	
Размер частиц до 650 мкм			
До 10	3	1,5	F _{ср.} =3,9
10 – 20	3	2,5	
20 – 30	5	2,5	
30 – 40	7	3,5	
40 – 50	7	3,5	
50 – 60	3	4,0	
60 – 70	6	3,0	
70 – 80	4	2,0	
80 – 90	4	2,0	
90 – 100	30	15,0	
100 – 150	32	16,0	
150 – 200	40	20,0	
200 – 250	23	11,5	
250 – 300	13	6,5	
300 – 350	3	1,5	
350 – 400	1	0,5	
400 – 450	3	1,5	
450 – 500	1	0,5	
500 – 550	1	0,5	
550 – 600	2	1,0	

Продолжение таблицы 5

600 – 650	2	1,0	
Размер частиц до 200 мкм			
До 10	12	6,0	F _{ср.} =2,7
10 – 20	2	1,0	
20 – 30	4	2,0	
30 – 40	5	2,5	
40 – 50	53	26,5	
50 – 60	56	28,0	
60 – 70	56	26,5	
70 – 80	6	3,0	
80 – 90	2	1,0	
90 – 100	4	2,0	
100 – 150	2	1,0	
150 – 200	1	0,5	
Размер частиц до 350 мкм			
До 10	5	2,5	F _{ср.} =2,3
10 – 20	3	1,5	
20 – 30	2	1,0	
30 – 40	4	2,0	
40 – 50	48	24,0	
50 – 60	49	24,5	
60 – 70	52	26,0	
70 – 80	21	10,5	
80 – 90	3	1,5	
90 – 100	1	0,5	
100 – 150	4	2,0	
150 – 200	3	1,5	
200 – 250	3	1,5	
250 – 300	1	0,5	
300 – 350	1	0,5	

Анализируя результаты дисперсионного анализа, прослеживается следующая зависимость данных: с увеличением степени дисперсности порошка ФС, изменяется фактор формы частиц, который может оказать влияние на биологическую доступность [27].

Принимая во внимание, что величина частиц дисперсного материала оказывает существенное влияние на растворимость, а, следовательно, на всасываемость, также был исследован гранулометрический состав измельченного порошка ФС на ультрацентрифужной мельнице Retsch (ZM 200, Швейцария). После измельчения порошок ФС был разделен на фракции путем просеивания через лабораторную систему просеивания Cisa (BA 200N, Испания).

Фракцию, прошедшую через сито определенного размера, взвешивали и вес в процентном выражении обозначали со знаком (–), а оставшуюся на данном сите – со знаком (+).

Средние показатели вычисляли из пяти определений. Фракционный состав порошка ФС представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Фракционный состав порошка ФС

Наименование Размер частиц, мкм	Содержание фракций, %					
	Фракция – 80 + 70	Фракция – 70 + 60	Фракция – 60 + 50	Фракция – 50 + 40	Фракция – 40 + 30	Фракция – 30 + 20
Триазатрицикло тетрадекан до измельчения	15	25	40	25	15	10
Триазатрицикло тетрадекан после измельчения	10	15	35	50	33	12

На основании полученных данных, строили гистограмму распределения порошка по размеру частиц (Рисунок 5). На построенных гистограммах распределения точки пересечения суммарных кривых отвечают самым вероятным величинам частиц в полученном порошке ФС.

Как видно из таблицы 6 и рисунка 5, преобладающей фракцией для порошка ФС триазатрициклотетрадекана после измельчения различной степени дисперсности является величина частиц 40 – 50 мкм.

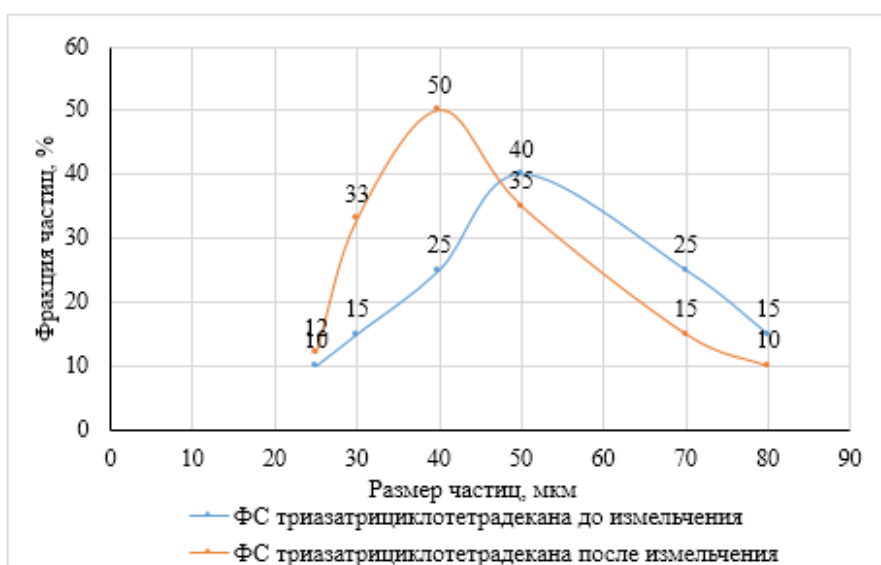


Рисунок 5 – Гистограмма распределения триазатрициклотетрадекана по размерам частиц

3.2 Определение биофармацевтической растворимости фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана

Принятая агентством по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA), ВОЗ и Европейским агентством (ЕМА) в 1995 г. Биофармацевтическая классификационная система (БКС) ФС, является качественным и удобным решением многих задач, возникающих на этапе фармацевтической разработки как оригинальных, так и «дженериковых» ЛП [56, 64]. Данная система, разработанная в 1995 году G.L. Amidon с соавторами изначально была составлена на двух основополагающих стадиях поведения ФС *in vivo*: биофармацевтической растворимости и степени проницаемости через мембрану ФС [56, 141].

Постепенно с развитием и внедрением высокотехнологичных инструментов анализа для определения класса БКС исследуемые показатели были расширены до наиболее вероятных интервалов значений основных фармакокинетических характеристик поведения ЛС *in vivo* – время растворения, эффективная кишечная проницаемость и абсорбируемая доза [69]. Введение дополнительного параметра оценки ФС – степени интенсивности метаболизма, позволило увеличить количество уровней оценки БКС для создания мощного и эффективного инструмента оценки физико-химических свойств ФС *in vitro*. Эти установленные химико-фармакокинетические параметры возможно использовать для построения пространства проектных параметров в концепции QbD «Качество через разработку» [66].

Ограничение испытаний *in vivo*, требующих колоссальных затрат, делает внедрение и широкое применение БКС в исследования отечественных разработок чрезвычайно актуальным, предоставляя возможность экономии бюджета и ускорения проведения испытаний фармацевтической разработки [96].

Термины «фармакопейная растворимость» и «биофармацевтическая растворимость» не синонимичны и не равнозначны.

Для точного выбора состава и вспомогательных веществ для модели ЛФ необходимо проведение теста «Растворимость» для фармацевтической субстанции по ОФС.1.2.1.0005.15 [4]. Данное испытание является «приблизительным» и не позволяет спрогнозировать степень ионизации молекулы, определить поведение кислотных-основных центров и таутомерных превращений ФС, влияющих на осмолярность среды растворения. Следует отметить, что эти параметры являются критическими характеристиками в выборе вспомогательных веществ и основы ЛФ, так как технологическая ошибка на данном этапе способна вызвать межмолекулярное взаимодействие действующего вещества с компонентами ЛФ в бинарной разрабатываемой системе «ФС/основа ЛФ» и ослабить ожидаемый терапевтический эффект. Однако это не исключает необходимость проведения теста «фармакопейной растворимости», так как с его помощью также возможно сократить число комбинаций составов ЛФ и вероятных сред растворения в разработке методики с учетом природы ФС и места введения ЛФ.

Полученные значения биофармацевтической растворимости следует интерпретировать следующим образом. Если отношение D/S (максимальной дозировки D , (по FDA), или высшая разовая доза (по ВОЗ) к растворимости S) меньше или равно 250 мл, то такая ФС характеризуется значением высокой растворимости. Если же это отношение составляет более 250 мл, то такая ФС характеризуется низкой растворимостью [63,94, 164].

Использовать фармакопейную растворимость в период фармацевтической разработки ЛФ вместо биофармацевтической недопустимо, поскольку данные параметры могут существенно различаться [63, 72].

Определение биофармацевтической растворимости проводили путем перемешивания среды с навеской ФС триазатрициклотетрадекана в колбе с возможностью термостатирования в течение 24 – 72 ч. Среды для растворения были выбраны на основании химического скелета триазатрициклотетрадекана, имеющего основной третичный азот и амидную группировку способные к ионизации. На основании этих теоретических данных, места введения принятой к разработке ЛФ – ректальные суппозитории, а также руководства FDA были

установлены три интервала pH: 6,8 – 7,4 – 8,0 что отражает значения pH нижеампулярного, среднеампулярного и вышеампулярного отделов прямой кишки и не превышало допустимо разрешенные значения pH согласно руководству FDA [94].

Среды растворения были приготовлены согласно ОФС.1.3.0003.15 «Буферные растворы» ГФ РФ [4]. Значение pH в готовом растворе определяли с помощью pH-метра Mettler Toledo. При необходимости доводили значения pH до нужного значения потенциометрически 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты или 0,1 М раствором гидроксида натрия. Состав буферных растворов представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Состав буферных растворов на 1 л

Буферный раствор	Компоненты
Фосфатный забуференный физиологический раствор pH 6,8	1,0 г калия дигидрофосфата 2,0 г дикалия гидрофосфата 8,5 г натрия хлорида
Фосфатный забуференный физиологический раствор pH 7,4	2,38 г динатрия гидрофосфата 0,19 г калия дигидрофосфата 8,00 г натрия хлорида
Фосфатный буферный раствор pH 8,0	0,523 г калия дигидрофосфата 16,730 г дикалия гидрофосфата

Определение биофармацевтической растворимости триазатрициклотетрадекана проводили на приборе – термошейкере Electrolab в течение 24 ч при 1000 об/мин. С поддержанием температуры в области 37 °С в трёх средах и трёх повторностях для каждой среды растворения. В пробирку Eppendorf вместимостью 10 мл со средой растворения в объёме 9 мл помещали по 0,1 г исследуемой субстанции. По истечении 24 ч после начала испытания пробы подвергали центрифугированию при скорости 5000 об/мин.

Взятые пробы супернатанта в объёме 1000 мкл упаривали досуха, а сухой остаток растворяли в 5 мл 95 % этанола, фильтровали. В отобранных пробах определяли содержание триазатрициклотетрадекана методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием.

Стандартный раствор триазатрициклотетрадекана. Ход исследования унифицирован с результатами автора [72] и общепринятыми подходами к проведению лабораторных исследований.

Около 100,00 мг (точная навеска) стандартного образца ФС триазатрициклотетрадекана переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 25 мл ацетатного буферного раствора с pH 6,8, доводили объем раствора до метки тем же растворителем и тщательно перемешивали (концентрация полученного раствора триазатрициклотетрадекана составила 1 мг/мл).

Для определения биофармацевтической растворимости ФС триазатрициклотетрадекана в соответствующем буферном растворе проводили расчет отношения значений дозы к растворимости, согласно формулам, рекомендуемым FDA и ВОЗ:

$$D/S = D_{\max}/S, (11)$$

где:

D/S – отношение дозы к растворимости, мл;

S – биофармацевтическая растворимость, определенная методом ВЭЖХ, мг/мл;

$D_{\max}$ – максимальная дозировка ФС, зарегистрированная на территории РФ к медицинскому применению, мг. Критерий приемлемости соответствует – $D_0 \geq 1$. В нашем случае терапевтически установленная дозировка на этапе доклинических исследований.

Растворимость ФС принято считать «высокой», если величина D/S принимала значение менее 250 мл. Расчет дозового числа (D_0 , мг) осуществлялся по формуле:

$$D_0 = 250 \times S / D_{\max}, (12)$$

Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Полученные данные в результате изучения биофармацевтической растворимости

Образец	Среда растворения	Биофармацевтическая растворимость S, мг/мл	Дозовое число D ₀ , мг	Отношение дозы к растворимости D/S, мл	Растворимость
Триазатрициклотетрадекан	Фосфатный забуференный физиологический раствор pH 6,8	0,40	1,00	250,06	«низкая»
	Фосфатный забуференный физиологический раствор pH 7,4	0,45	1,12	220,45	«высокая»
	Фосфатный буферный раствор pH 8,0	0,43	1,07	230,26	«высокая»

Полученные данные в таблице 9 интерпретировали следующим образом. Принимая во внимание полученные значения параметров – биофармацевтическую растворимость и дозовое число (D_0), показывающее вероятное значение фракции дозы ФС, которая может содержаться в «растворяющей среде», свидетельствуют о высокой степени ионизации вещества, а, следовательно, его всасываемости в среде ректальной жидкости. Полученные результаты исследований позволили утвердить принятую к фармацевтической разработке ЛФ – суппозитории, а также, опираясь на эти данные, возможно сократить в дальнейшем число основ в фармацевтической разработке ЛФ.

Рассмотренные и исследованные параметры включены в качестве дескрипторных единиц в БКС для прогнозирования фармакокинетических характеристик, в том числе и показателя биодоступности ФС в организме человека [141,43].

Следует отметить, что триазатрициклотетрадекан является «относительно» липофильным и растворимым соединением с низким значением D/S, поэтому растворонасыщение *in vivo* будет одним из определяющих факторов всасываемости, данной ФС в системный кровоток [96]. Такая структура молекулы определяет его «положительную» фармакокинетическую способность

распределения *in vivo*, так как более высокий уровень липофильности определяет более значительную тканевую аффинность ФС (то есть способность оказывать свое терапевтическое действие не только в кровотоке, но и непосредственно в тканях) [133]. Для прогнозирования всасываемости был осуществлен прогноз биодоступности ФС.

3.3 Прогнозирование биодоступности триазатрициклотетрадекана

Для прогнозирования определения зависимости между структурой ФС и его биодоступностью широкое распространение нашло применение «правило пяти», разработанное Lipinski [109].

Согласно этому подходу, биодоступность прогнозируют на основании следующих показателей ФС: молекулярной массы, коэффициента распределения октанол-вода ($\log P$), количества доноров протонов (групп $-\text{NH}$, $-\text{OH}$ и $-\text{CH}$ кислотные центры) и количества акцепторов протонов (атомов N- и O-).

На основании этого подхода была осуществлена оценка этих показателей для прогноза биодоступности ФС триазатрициклотетрадекана (таблица 9).

Коэффициент распределения, определенный экспериментально, имеет высокую степень корреляции, между таковым, определенным путем компьютерного моделирования с использованием методов QSAR (quantitative structure-activity relationship - качественные отношения между структурой и активностью соединений). Коэффициент распределения, рассчитанный при помощи программы BioLoom (Biobyte Corp., Claremont, США), называется $C \log P_{\text{TM}}$ (calculated $\log P$) и является «золотым стандартом» для прогнозирования липофильности *in silico* [40, 70].

Коэффициент распределения октанол-вода ($\log P$) был рассчитан с помощью Bio-Loom-Biobyte (версия 1.6; Biobyte Corp.). Очень высокая корреляция ($r = 0,98$) многочисленных исследований [102] между экспериментальным $\log P$ и $C \log P_{\text{TM}}$ дает уверенность в использовании теоретически рассчитанных значений $C \log P$ во время экспериментов, когда показатели $\log P$ недоступны, в частности в

фармацевтической разработке инновационных ЛС. Полученные данные представлены на рисунке 6.

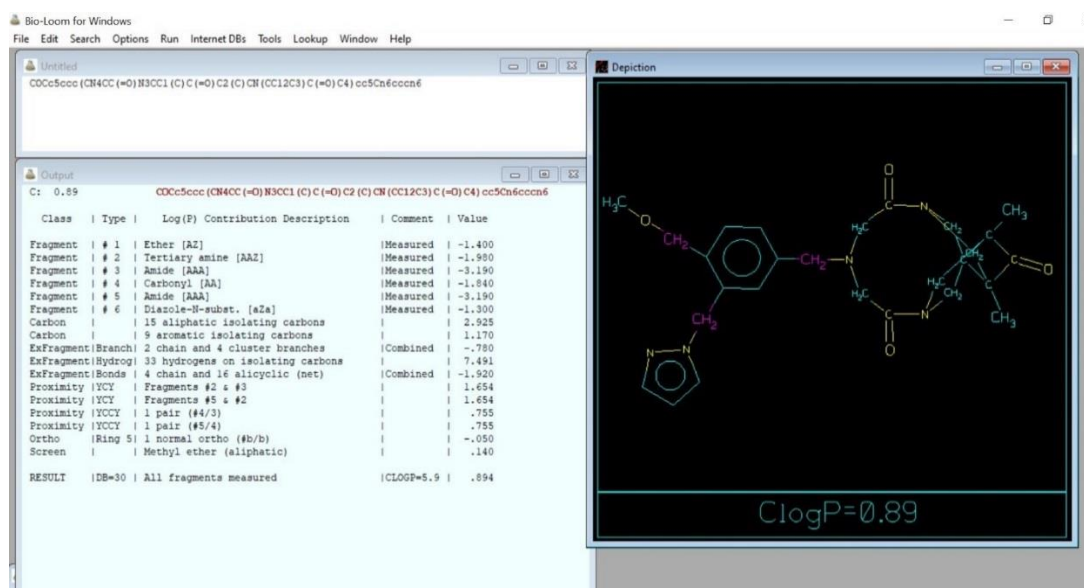


Рисунок 6 – Расчет коэффициента распределения с помощью программы Bio-Loom-Biobyte

Таблица 9 – Оценка показателей для прогноза биодоступности ФС триазатрициклотетрадекана

Фактор	Оптимальное значение по «правилу пяти»	Значение ФС триазатрициклотетрадекана
Молекулярная масса ФС	< 500 г/моль	465,54 г/моль
Коэффициент распределения октанол-вода (log P)	≤ 5	0,89
Количество доноров протонов (групп –NH, –OH и –CH кислотные центры)	< 5	2
Количество акцепторов протонов (атомов N- и O-)	< 10	6

Полученные данные об изучении прогноза поведения триазатрициклотетрадекана *in silico* свидетельствует о высоких значениях проницаемости и соответственно биодоступности ФС.

Отраженная закономерность оценивает взаимосвязь физико-химических свойств ФС с её биодоступностью, обеспеченной проникновением в системный кровоток, осуществляемым механизмом простой диффузии. Однако на проницаемость также может оказать влияние рельеф поверхности ФС, поэтому с учетом аморфной структуры триазатрициклотетрадекана, было принято решение о

необходимости введения стадии микроинизации ФС в технологическую схему производства ЛФ для увеличения площади контакта частиц, что повлечет за собой повышение процента растворонасыщения.

3.4 Влияние дисперсности фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана на высвобождение из суппозиторных основ

Дисперсность труднорастворимых ФС оказывает существенное влияние на биологическую доступность создаваемых на их основе ЛФ [96]. Особенно этот фактор необходимо учитывать при разработке суппозиторий, так как скорость седиментации твердой дисперсной фазы зависит от степени дисперсности порошка и вязкости основы, что главным образом оказывает влияние на фармакокинетические процессы [27].

С помощью однофакторного эксперимента с одинаковым числом повторных наблюдений было изучено влияние степени измельчения порошка ФС на скорость его высвобождения из суппозиторий.

Результаты статистического анализа представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения триазатрициклотетрадекана из суппозиторий с учетом влияния дисперсности частиц

Источник изменчивости	Число степеней свободы (F)	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат отклонений (MS)	F эксп.	F табл.
Дисперсность частиц	3	46,19	15,39	10,40	3,49
Ошибка	12	17,78	1,48	-	-
Общая сумма	15	63,97	-	-	-

Исходя из полученных данных видно, что $F_{\text{эксп.}} > F_{\text{табл.}}$, следовательно, дисперсность частиц ФС влияет на высвобождение триазатрициклотетрадекана из суппозиторий. Для подтверждения данных статистических результатов и дальнейшего проведения фармацевтической разработки был проведен модельный тест «Растворение» для ЛФ.

3.5 Выбор метода и разработка методики определения высвобождения триазатрициклотетрадекана из суппозиториев

Одним из значимых критериев оценки корректности фармацевтической разработки суппозиториев являются результаты определения высвобождения ФС, согласно тесту «Растворение». Для дальнейшего выбора типа суппозиторной основы было необходимо выбрать метод оценки высвобождения ФС. Профиль высвобождения ФС из ЛФ может существенно повлиять на эффективность *in vivo*, поэтому в процессе разработки необходимо точно измерить данную характеристику. Более того, на этапах разработки, испытания растворения полезны для того, чтобы определить, как технология получения и составы могут потенциально повлиять на эффективность *in vivo*.

Тест «Растворение» – это испытание, обеспечивающее некоторую гарантию эффективности ЛФ посредством демонстрации массопереноса ФС в среду растворителя.

При анализе изменений на графиках профилей растворения, необходимо следить за тем, чтобы эти изменения являлись следствием технологических процессов получения и компонентного состава ЛФ в отличие от проблем, вызванных проведением испытания теста «Растворение». Поэтому необходимо точно и достоверно осуществить разработку технологии проведения и условий методики для соответствующего профиля ЛФ.

Тест «Растворение» имеет четкую корреляцию с фармацевтико-технологическими свойствами ФС, составом и характеристиками ЛФ, в некоторых случаях и с поведением ФС в условиях *in vivo*. Данные неоспоримые свойства качественно разработанной методики позволяют эффективно проводить посерийный контроль ЛП, подтверждение стабильности технологии производства и стабильности ЛП, а в некоторых случаях – биоаналогичности и биоэквивалентности [40, 96].

Системная абсорбция ФС из просвета ЖКТ состоит из следующих этапов: распад ЛФ под воздействием структурно-механических и физико-химических

свойств физиологического строения и среды ЖКТ, растворение ФС, диффузия через мембраны клеточных контактов. Модель поведения первых двух процессов воспроизводится путем проведения ключевого теста «Растворение» в разработке ЛФ. Вследствие этого одной из основных задач является достоверное воспроизведение данных этапов поведения ЛФ *in vitro*. Параметр дискриминаторности является важным характеристическим показателем в методике проведения теста «Растворение», что предполагает возможность установить при проведении испытания *in vitro* различия в поведении нескольких этапов абсорбции ЛС в условиях *in vivo* [63, 72].

При разработке методик проведения теста «Растворение» необходимо стремиться к «золотой медиане» - достижению оптимальных значений дискриминаторности, то есть на основании ее проведения возможно определить физико-химические изменения в ЛФ в процессе производства, а также те изменения, которые способны оказывать влияние на эффективность и безопасность ЛС [69, 72].

В соответствии с физико-химическими свойствами, а также с результатами определения биофармацевтической растворимости ФС для обеспечения однородности дозирования, достижения высоких значений высвобождения активной ФС резорбтивного действия для разработки ЛФ были выбраны липофильные основы.

Фармакопейным способом определения высвобождения ФС является тест «Растворение» на приборе «Проточная ячейка» для суппозиторий на липофильной основе [4]. Нефармакопейным методом является метод диализа.

Для подтверждения данных статистических результатов влияния дисперсности частиц ФС на высвобождение триазатрициклотетрадекана из суппозиторий, а также для дальнейшей фармацевтической разработки ЛФ были проведены модельные тесты «Растворения» двумя методами: с помощью приборов «Проточная ячейка» и Л. Кривчинского для проведения диализа.

Для разработки суппозиторий были использованы 4 фракции порошка ФС:

1 – 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.

Принимая во внимание физико-химические свойства ФС, а также кислотно-основные центры молекулы триазатрициклотетрадекана в качестве модельной основы использовали Твердый жир типа А с добавлением 2,5 % Эмульгатора Т-2.

На основании проведенного многофакторного эксперимента доклинических исследований терапевтически установленная дозировка единичной ЛФ составила 100,00 мг. Суппозитории с содержанием триазатрициклотетрадекана 100,00 мг и массой 2,00 г готовили методом выливания в формы.

Акцепторная среда растворения была выбрана с целью приближения условий определения к физиологическим условиям процессов всасывания действующих веществ в кишечнике [48]. Принимая во внимание природу ФС, её минимальную ионизацию и участок ЖКТ, в котором будет проходить растворение ЛФ, а также всасывание триазатрициклотетрадекана, средой растворения служил фосфатный забуференный физиологический раствор со значением $pH\ 7,40 \pm 0,05$, наиболее подходящий по реологическим и химическим качествам к естественной слизи нижнеампулярного отдела эпителия кишечника. Объем среды растворения превышал объем, необходимый для получения насыщенного раствора ФС в 3 раза. При этом тест «Растворение» должен отражать поведение ЛС в условиях *in vivo*, поэтому при проведении исследований стремились подобрать баланс между достаточной дискриминаторностью методики (профиль растворения, а не высвобождение более чем 80 % в течение 15 минут) и условиями предельного растворения (выход на фазу плато на уровне более чем 80 % высвобождения) согласно исследованиям [72]. Среда растворения была приготовлена согласно ОФС.1.3.0003.15 «Буферные растворы» ГФ РФ и использовалась в обоих методах [4].

Для получения стабильных результатов теста «Растворение» акцепторная среда фосфатного забуференного физиологического раствора была изготовлена и деаэрирована с помощью мобильной системы для приготовления среды объема Electrolab EMP-21. Способ деаэрации прибора предусматривает нагревание среды до 41 °С при аккуратном перемешивании и затем фильтрование под вакуумом через фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Методики проведения анализов представлены в главе 2.

Полученные профили растворения из суппозиторий, содержащих различные фракции триазатрициклотетрадекана представлены на рисунках 7 и 8.

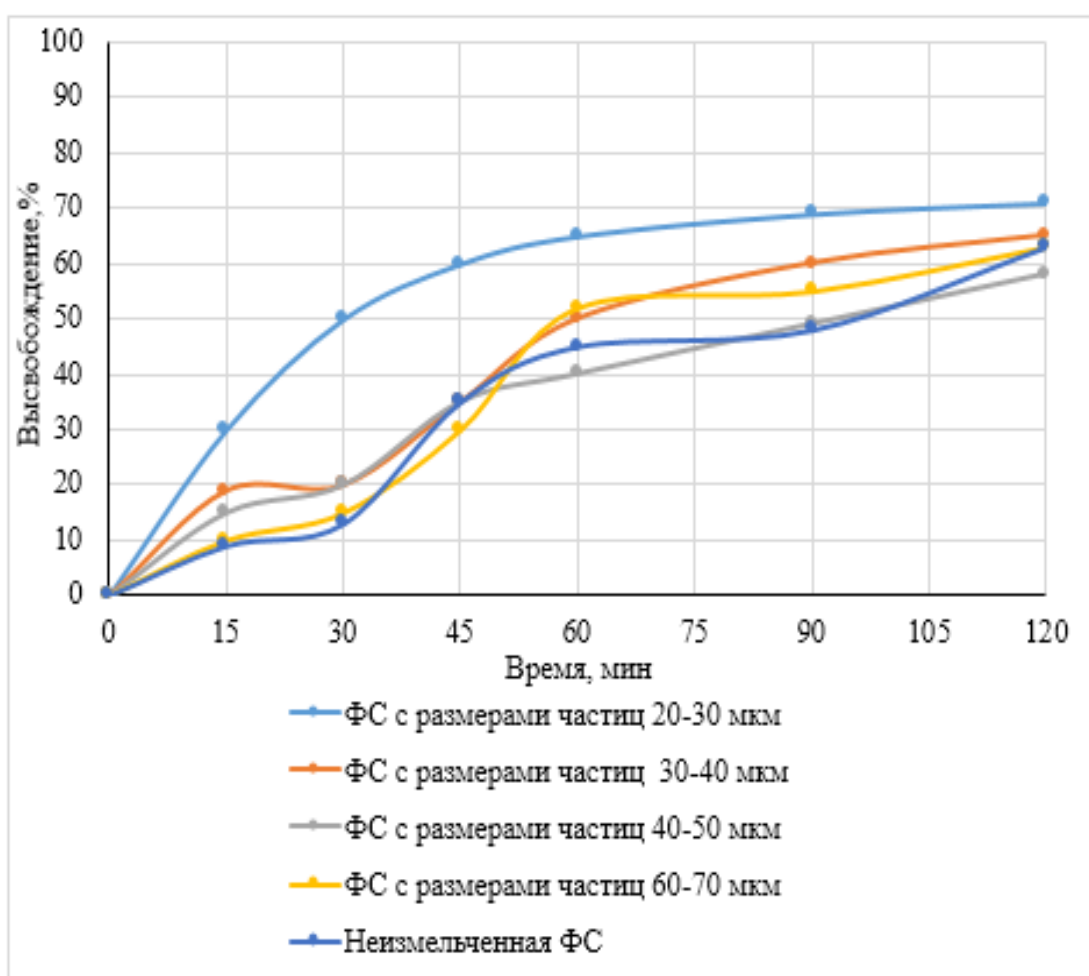


Рисунок 7 – Профиль растворения триазатрициклотетрадекана из модельных суппозиторий, полученный на приборе Л. Кривчинского

На основании полученных данных наблюдаются низкие значения высвобождения ФС из ЛФ, не проходящие по критериям ГФ [4]. Плавное поведение кривых растворения вероятно вызвано структурно-физическим

устройством прибора и несовершенством метода. Более того, в подобных условиях проведения возможно возникновение взаимодействия «распад-растворение» ФС вследствие гидродинамически «мёртвой зоны», которая не наблюдается в условиях *in vivo*.

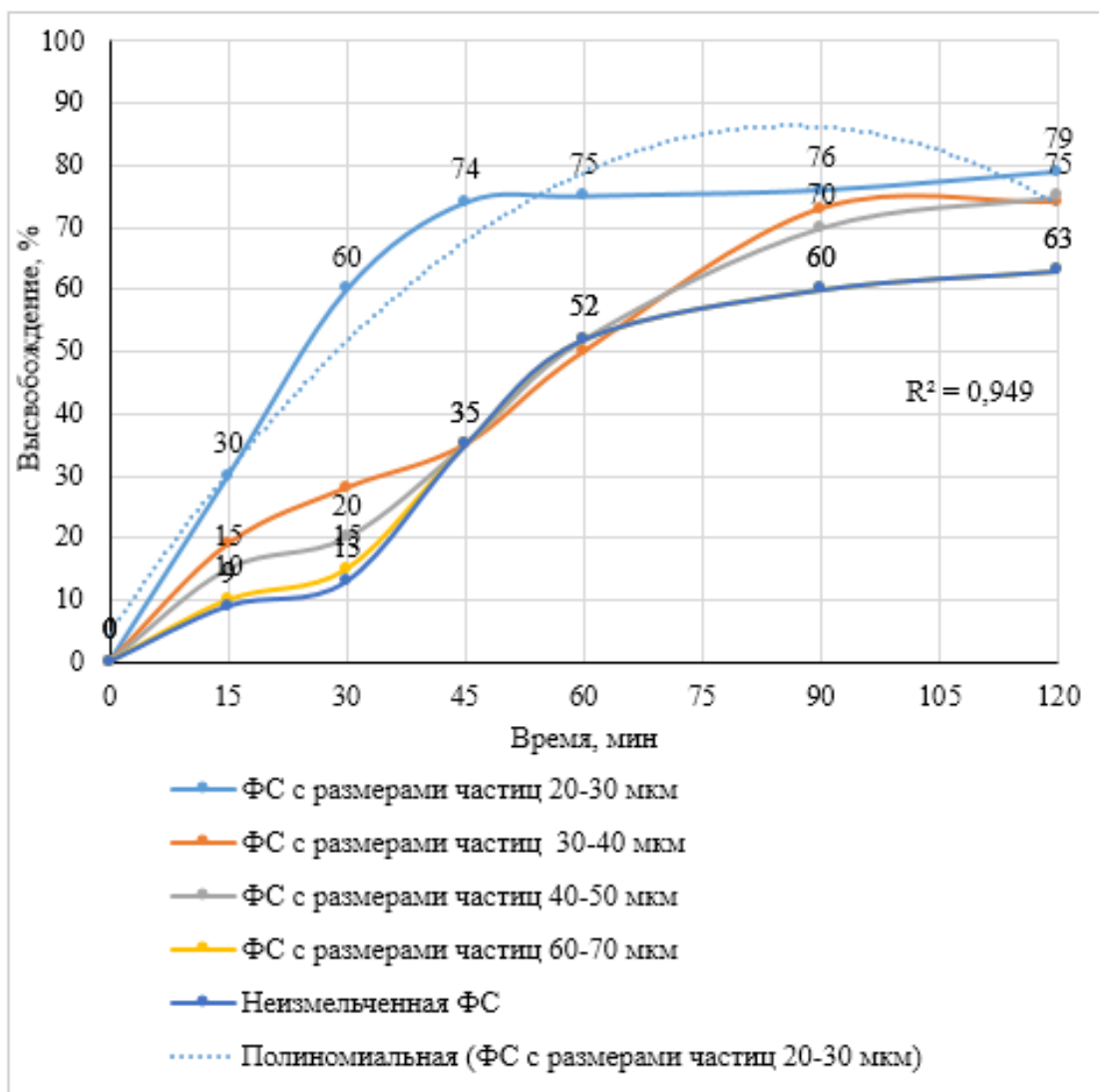


Рисунок 8 – Профиль растворения триазатрициклотетрадекана из модельных суппозиториях, полученный на приборе «Проточная ячейка»

Графическое изображение кинетики высвобождения триазатрициклотетрадекана из суппозиториях показывает, что скорость и количество высвобождающейся ФС зависит от степени дисперсности порошка. По мере увеличения дисперсности значительно возрастает интенсивность его высвобождения из суппозиториях.

Программное обеспечение Microsoft Office Excel 2016 было использовано для построения графиков и линии трендов к профилям растворения. Условием выбора величины достоверности данных являлся коэффициент корреляции R^2 , значение которого должно было составлять не ниже 0,97.

Было установлено, что построенная линия тренда для профиля растворения триазатрициклотетрадекана с размером частиц 20-30 мкм из модельных суппозиторий свидетельствовала о ступенчатом высвобождении на установленных временных точках.

Полином второй степени линии тренда имел одну точку максимуму на графике с замедлением к концу высвобождения (выход на фазу «плато»), что характеризует ФС с высоким значением абсорбцией. Более того, подобное поведение высвобождения ФС из ЛФ свойственно при проведении методики на приборе «Проточная ячейка».

Диализ через полунепроницаемую мембрану показал себя как метод проведения теста «Растворения» с низкой результативностью. В процессе подбора суппозиторных основ ЛФ, а также для разработки методик определения показателей качества на ЛП триазатрициклотетрадекана необходимо использовать метод «Проточная ячейка».

Разработанная методика и рекомендуемые условия проведения испытания «Растворение» суппозиторий триазатрициклотетрадекана отражены в таблице 11.

Таблица 11 – Рекомендуемые условия проведения теста «Растворение» для разрабатываемой ЛФ

Условия	Суппозитории ректальные триазатрициклотетрадекана
Тип аппарата	Проточная ячейка
Режим	Система с открытым контуром
Гидродинамика потока	8,0 мл/мин
Перемешивание	Поток акцепторной среды (насос)
Среда	Фосфатный забуференный физиологический раствор со значением pH $7,4 \pm 0,05$
Размер ячейки	Диаметр ячейки составляет 16 мм
Объем	900 мл
Время отбора проб, мин	0; 15; 30; 45; 60; 90 и 120
Аналитический метод	ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием
Показатель стандартизации: Количество триазатрициклотетрадекана, перешедшего в среду растворения (Q): — на стадии S ₁ — на стадии S ₂ — на стадии S ₃	Q = 80 % — для каждой из 6 испытуемых единиц не менее Q + 5 % от заявленного количества ФС; — среднее количество высвобождаемого в среду растворения ФС из 12 испытуемых единиц должно быть не менее Q, и не должно быть ни одной единицы, где в среду растворения перешло бы Q – 15 % от заявленного содержания ФС; — среднее количество высвобождаемого в среду растворения ФС из 24 испытуемых единиц должно быть не менее Q, и только у 2 единиц в среду растворения может перейти менее Q – 25 % от заявленного содержания ФС
За время, мин	90

С целью стандартизации суппозиториев триазатрициклотетрадекана приведены показатели и интерпретация результатов испытания, ориентированные на положения, утвержденные в ГФ РФ ОФС.1.4.2.0015.15 «Растворение для суппозиториев на липофильной основе», и собственные полученные экспериментальные данные [4].

В результате проведенных исследований следует сделать вывод о том, что стадия измельчения порошка ФС является необходимым этапом в технологии получения суппозиториев, а величина частиц ФС должна находиться в пределах 20 – 30 мкм.

Для дальнейших исследований разрабатываемому ЛС было установлено промежуточное название «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

Выводы к главе 3

На основании данных биофармацевтической растворимости и прогноза биодоступности, рассчитанных *in silico*, ФС триазатрициклотетрадекана возможно использовать для разработки ректальных суппозиториев.

Диализ через полунепроницаемую мембрану показал себя как метод проведения теста «Растворения» с низкой результативностью. В процессе подбора суппозиторных основ ЛФ, а также для разработки методик определения показателей качества на ЛП триазатрициклотетрадекана необходимо использовать метод «Проточная ячейка». Для реализации методики в оценке показателей качества ЛС установлены рекомендуемые условия проведения испытания «Растворения».

Выявлено, что стадия измельчения порошка ФС является необходимым этапом в технологии получения суппозиториев, а величина частиц ФС должна находиться в пределах 20 – 30 мкм.

На основании результатов физико-химических и биофармацевтических исследований были определены критерии для последующих этапов фармацевтической разработки ЛС: выбора состава и рациональной технологии получения.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «СУППОЗИТОРИИ РЕКТАЛЬНЫЕ, ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ» НА ОСНОВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ТРИАЗАТРИЦИКЛОТЕТРАДЕКАНА

4.1 Теоретическое и экспериментальное обоснование выбора основы и состава ректальных суппозиториев

Основной задачей фармацевтической разработки является не только получение новых знаний о существующих ЛП, но и создание новых ЛС. Решение данной задачи невозможно без тщательного изучения физико-химических свойств ФС, разработки состава и оптимизации технологии получения ЛФ.

Весьма перспективной для всасывания ФС резорбтивного действия являются ЛФ в форме суппозиториев [182]. Неправильно выбранная ЛФ может стать причиной повышенной или резко ослабленной активности ЛП и может обусловить его неполную терапевтическую эффективность.

При разработке оптимального состава суппозиториев триазатрициклотетрадекана было изучено влияние различных основ и ПАВ, которые широко используются в производстве суппозиториев, при одновременном контроле показателей спецификации.

4.2 Построение пространства проектных параметров в фармацевтической разработке лекарственной формы «Суппозитории ректальные, обезболивающие»

В традиционном подходе «Качество путем тестирования» (QbT), качество и эффективность ЛС в основном обеспечиваются тестированием конечного продукта с ограниченным пониманием процесса в критических точках производства, что сказывается на дальнейших свойствах ЛС в условиях его жизненного цикла. Поэтому регуляторные органы уделяют особое внимание внедрению, научного подхода, который улучшает понимание процесса за счет уменьшения вариации

процесса и сокращения стратегий управления процессом – «Качество путем проектирования» (QbD). В этом отношении в фармацевтической промышленности наблюдаются значительные преобразования – производители стремятся к оптимизации процесса фармацевтической разработки для обеспечения гибкости дальнейшего производства и контроля, а также для сокращения испытаний в критических точках технологического процесса [66].

Пространство дизайна может быть построено как для одного блока технологических операций, так и для всего процесса. В соответствии с директивой FDA, определение пространства проектного поля не является обязательным этапом, так как влияние технологического процесса на продукт может быть установлено без формального дизайна «рабочего пространства», тем не менее, такой ключевой подход на этапе фармацевтической разработки может способствовать углубленному пониманию и достижению полного контроля над ЛФ при производстве. В этом отношении можно применять подход «один фактор – один эксперимент» (OFAT), с помощью которого изменяется только один фактор или переменная, одновременно сохраняя другие факторы постоянными [73].

Согласно установленным данным о поведении ФС в различных растворителях – наше соединение представляет собой липофильную молекулу. В соответствии с физико-химическими свойствами ФС для обеспечения однородности дозирования, достижения высоких значений высвобождения активной ФС резорбтивного действия были выбраны липофильные основы.

Существенное влияние на высвобождение ФС из суппозитория оказывает температура плавления и время полной деформации. Эти параметры зависят от основы, поэтому с целью ее эффективного выбора для ФС триазатрициклотетрадекана эти параметры были включены в модель эксперимента.

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. Суппозиторную полуостывшую основу тщательно перемешивали с хорошо

измельченным триазатрициклотетрадеканом, выливали в охлажденные формы, предварительно смазанные глицерином.

Масса суппозиторий не превышала 2,00 г, что соответствует требованиям ГФ РФ [4]. Концентрация твердой фазы (ФС) не превышала 5 %.

Для дальнейшего хода эксперимента построения пространства проектных параметров и выявления зависимости факторов (времени полной деформации и температуры плавления) на высвобождение ФС был проведен тест «Растворение для суппозиторий на липофильной основе» методом проточной ячейки на 3 образцах каждой композиции до и после трех месяцев хранения при температуре 2 – 8 °С, по методике, указанной в главе 3 [4]. Количественное содержание триазатрициклотетрадекана определялось методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием. Количественное содержание представлено в таблице 12.

Для получения данных зависимости высвобождения ФС от выбранных факторов в пространстве проектных параметров были установлены время полной деформации и температуры плавления суппозиторий каждого образца после получения и по истечении 3 месяцев хранения при температуре 2 – 8 °С, которые указаны в таблице 13.

Таблица 12 – Количественное содержание триазатрициклотетрадекана после получения и в процессе хранения на модельных основах

№	Образец	Высвобождение ФС, %	
		После получения	После 3 месяцев хранения
1.	Witepsol® W 35 + 100,00 мг ФС	75,5	74,5
2.	Witepsol® H 15 + 100,00 мг ФС	82,4	70,2
3.	Твердый жир тип А + 100,00 мг ФС	80,1	75,3
4.	Estaram® H15 + 100,00 мг ФС	78,4	75,2
5.	Estaram® W35 + 100,00 мг ФС	74,3	70,5
6.	Suppocire® BS2X Pellets + 100,00 мг ФС	76,8	75,4
7.	Suppocire® BM Pellets + 100,00 мг ФС	72,8	70,1
8.	Кондитерский жир + 100,00 мг ФС	77,3	73,2

Таблица 13 – Время полной деформации и температуры плавления суппозиторий каждого образца после получения и по истечении 3 месяцев хранения

№	Образец	Время полной деформации, мин		Температура плавления, °С	
		После получения	После 3 месяцев хранения	После получения	После 3 месяцев хранения
1.	Witepsol® W 35 + 100,00 мг ФС	6,40±0,50	8,93±0,50	36±1,08	36±1,08
2.	Witepsol® H 15 + 100,00 мг ФС	7,05±0,50	8,32±0,50	35±1,05	36±1,08
3.	Твердый жир тип А + 100,00 мг ФС	8,82±0,50	5,50±0,50	36±1,08	36±1,08
4.	Estaram® H15 + 100,00 мг ФС	6,25±0,50	6,45±0,50	36±1,08	35±1,05
5.	Estaram® W35 + 100,00 мг ФС	6,10±0,50	5,67±0,50	37±1,11	37±1,11
6.	Suppocire® BS2X Pellets + 100,00 мг ФС	3,22±0,50	2,75±0,50	36±1,08	35±1,05
7.	Suppocire® BM Pellets + 100,00 мг ФС	6,05±0,50	5,95±0,50	35±1,05	36±1,08
8.	Кондитерский жир + 100,00 мг ФС	6,10±0,50	4,67±0,50	35±1,05	35±1,05

Как видно из данных, представленных в таблице 13, изучаемые образцы суппозиторий на различных основах демонстрировали различную корреляцию значений показателей качества «Время полной деформации» и «Температура плавления» в процессе хранения в интервалах, установленных требованиями ГФ РФ. Установлено, что значения показателя качества «Время полной деформации» оставались наиболее стабильными у образцов суппозиторий на основах Estaram® H15 (6,25 мин и 6,45 мин) и Suppocire® BM Pellets (6,05 мин и 5,95 мин). У образцов суппозиторий на основе Кондитерского жира (6,10 и 4,67) наблюдались наибольшие отклонения значений в процессе хранения. Образцы суппозиторий на основах Witepsol® W35, Suppocire® BS2X Pellets, Estaram® W35, Твердого жира типа А, находились в интервале значений 1-1,5 минут.

Для включения в модель пространства проектных параметров данных, образцы были выбраны исходя из наименьшего изменения времени полной деформации после получения и в процессе хранения.

Для статистического плана эксперимента использовалась аппроксимированная функция отклика. Прежде всего, функциональная связь между откликом y (значением функции) и входными переменными $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_n$ описывается уравнением:

$$y = f(\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_n) + \Omega, \quad (1)$$

где, $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_n$ – естественные переменные,

Ω – значение изменчивости.

Входные переменные $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_n$ это естественные переменные эксперимента, поскольку им соответствуют реальные величины и единицы измерения всех входных факторов. Значение Ω представляет изменчивость, неявно учтенную в модели, возможно, включающую аналитический компонент, лабораторную среду и прочие естественные источники «шума». Для удобства естественные переменные масштабируют так, что среднее значение переменных, обозначаемых $X_1, X_2, \dots, X_n$, равняется нулю, стандартное отклонение –1. При этом функция отклика не изменяется, уравнение приобретает вид:

$$y = f(X_1, X_2, \dots, X_n) + \mathfrak{Z}, \quad (13)$$

где, X_1, X_2, X_n – переменные функции,

$\mathfrak{Z}$ – значение изменчивости.

Если область эксперимента достаточно мала, $f(x)$ можно оценить эмпирически с помощью полиномов низшего порядка. Это обосновано теоремой Тейлора, согласно которой локальное значение любой достаточно гладкой функции может быть аппроксимировано с помощью полиномов. В частности, полиномы первого и второго порядков широко используются для моделирования откликов в статистически планируемых экспериментах [73].

Полином первого порядка называется моделью основных эффектов, так как учитывает только главные факторы модели.

Полагая, что линейная модель зависимости процессов имеет вид:

$$Y = A_0 + A_1 \times X_1 + A_2 \times X_2 + \mathfrak{Z}, \quad (14)$$

где коэффициенты X_1 и X_2 соответствуют переменным в уравнении (2),

A_0, A_1, A_2 – коэффициенты для каждого фактора (искомые параметры процессов),

З – значение изменчивости.

Для решения уравнения и определения коэффициентов для каждого фактора запрограммировали значения функции. Согласно ГФ РФ, температура плавления суппозитория должна находиться в интервале ≤ 37 °С, а время полной деформации не должно превышать 15 минут. В кодированных единицах низший уровень диапазона значений для каждого фактора составляет (-1), а верхний (+1). Данные для минимального и максимального значения использованы из проведенных исследований. Исходные параметры технологического процесса составляют: температура плавления – 37 °С, время полной деформации – 5,5 мин. Данные для кодирования представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Данные для кодирования

Температура плавления, °С	Время полной деформации, мин
Фактор $X_1 = 37$	Фактор $X_2 = 5,5$
X_1 максимальное = 40	X_2 максимальное = 8,5
X_1 минимальное = 34	X_2 минимальное = 2,5

Была составлена таблица, в которой значения обоих факторов находятся во всех возможных сочетаниях и приведены измерения в этих точках (значения отклика соответствуют данным высвобождения ФС в таблице 12) таблица 15.

Таблица 15 – Сочетание комбинаций значений факторов и соответствующих откликов

X_1	X_2	Y
34	2,5	70,5
34	8,5	74,3
40	2,5	75,2
40	8,5	78,4

На основании полученных результатов была составлена система четырёх уравнений с двумя переменными. Ниже показана эта система (Рисунок 9), а также её сокращённая запись в виде матрицы. Матрица данного вида была названа матрицей эксперимента.

$\begin{cases} 70,5 = A_0 + A_1 \times 34 + A_2 \times 2,5 \\ 74,3 = A_0 + A_1 \times 34 + A_2 \times 8,5 \\ 75,2 = A_0 + A_1 \times 40 + A_2 \times 2,5 \\ 78,4 = A_0 + A_1 \times 40 + A_2 \times 8,5 \end{cases}$
где A_1 – вес фактора температуры плавления суппозитория, A_2 – вес фактора времени полной деформации суппозитория, A_0 – свободный член уравнения, 34 и 40 соответственно минимальное и максимальное значения температуры плавления суппозитория, 2,5 и 8,5 – соответственно минимальное и максимальное значения времени полной деформации суппозитория.

Рисунок 9 – Система четырёх уравнений с двумя переменными

Значения Y в системе уравнения использованы из данных теста «Растворение для суппозитория на липофильной основе» (таблица 12)

Так как меры температуры плавления и времени полной деформации суппозитория имеют разные системы измерения, был введен единый код, в котором минимальные значения температуры плавления и времени полной деформации суппозитория соответствуют -1 , а максимальные 1 . В таблице 16 указаны соответствия значений веса факторов A_1 и A_2 их коду.

Таблица 16 – Кодирование значений факторов температуры плавления и времени полной деформации.

Код фактора	-1,0	-0,8	-0,6	-0,4	-0,2	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0
Значение фактора A_1	34,0	35,0	35,5	36,0	36,5	37,0	38,0	38,5	39,0	39,5	40,0
Значение фактора A_2	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,5	6,0	7,0	7,5	8,0	8,5

Чтобы облегчить решение системы, провели нормировку факторов. Верхним значениям факторов присвоили нормированное значение $(+1)$, нижним значениям — нормированное значение (-1) , среднему значению — нормированное значение 0 (Таблица 17).

Таблица 17 – Матрица эксперимента с учетом нормирования

$\overline{A_0}$	$\overline{A_1}$	$\overline{A_2}$	Y
+1	-1	-1	70,5
+1	-1	+1	74,3
+1	+1	-1	75,2
+1	+1	+1	78,4

где $\overline{A_1}$ (-1 и +1) представляет собой значения произведений $A_1 \times 34$ и $A_1 \times 40$, то есть нижнему и верхнему значениям факторов соответственно, $\overline{A_2}$ (-1 и +1) представляет собой значения произведений $A_2 \times 2,5$ и $A_2 \times 8,5$, то есть нижнему и верхнему значениям факторов соответственно, $\overline{A_0}$ – свободный коэффициент уравнения.

С учётом нормировки факторов система уравнений и матрица эксперимента принимают следующий вид:

$$\left\{ \begin{array}{l} 70,5 = \overline{A_0} - \overline{A_1} - \overline{A_2} \\ 74,3 = \overline{A_0} - \overline{A_1} + \overline{A_2} \\ 75,2 = \overline{A_0} + \overline{A_1} - \overline{A_2} \\ 78,4 = \overline{A_0} + \overline{A_1} + \overline{A_2} \end{array} \right.$$

Рисунок 10 – Система уравнений с учётом нормировки факторов

Поскольку сумма членов во втором и третьем столбце матрицы равна нулю, свободный член модели был найден путем сложения всех четырех уравнений.

$$4\overline{A_0} = 298,4;$$

$$\overline{A_0} = 74,60.$$

Чтобы найти какой-либо другой коэффициент модели, необходимо было провести изменение знаков в уравнениях таким образом, чтобы в соответствующем столбце уравнения оказались одни единицы, после чего сложить все четыре уравнения:

$$4\overline{A_1} = -70,5 - 74,3 + 75,2 + 78,4 = 8,8$$

$$\overline{A_1} = 2,2$$

$$4\overline{A_2} = -70,5 + 74,3 - 75,2 + 78,4 = 7$$

$$\overline{A_2} = 1,75$$

Таким образом, линейная модель технологического процесса имела вид:

$$Y = 74,60 + 2,2 \times \overline{A_1} + 1,75 \times \overline{A_2}$$

Переход от нормированных к ненормированным значениям факторов осуществлялся обратным преобразованием уравнений согласно формуле:

$$A_0 = \overline{A_0} - \overline{A_1} \times \frac{x_{1B} + x_{1H}}{x_{1B} - x_{1H}} - \overline{A_2} \times \frac{x_{2B} + x_{2H}}{x_{2B} - x_{2H}}, \quad (15)$$

где x_{1B} , x_{1H} – верхнее и нижнее значения температуры плавления суппозитория, x_{2B} , x_{2H} – верхнее и нижнее значения времени полной деформации суппозитория.

После подстановки значений в формулу (15) уравнение модели приобретало вид:

$$Y = 73,87 + 3,08 \times X_1 + 3,92 \times X_2$$

На рисунке 11 представлена контурная диаграмма зависимости факторов и их влияние на высвобождение триазатрициклотетрадекана из суппозитория. В таблице 18 представлены значения функции для построения графика поверхности отклика. На рисунке 12 представлена 3D модель-отображение этой планарной функции отклика, называемой также графиком пространства проектных параметров. Иногда чтение и интерпретация контурных диаграмм легче по сравнению с 3D графиками, поскольку высота функции отклика является проекцией в пространстве.

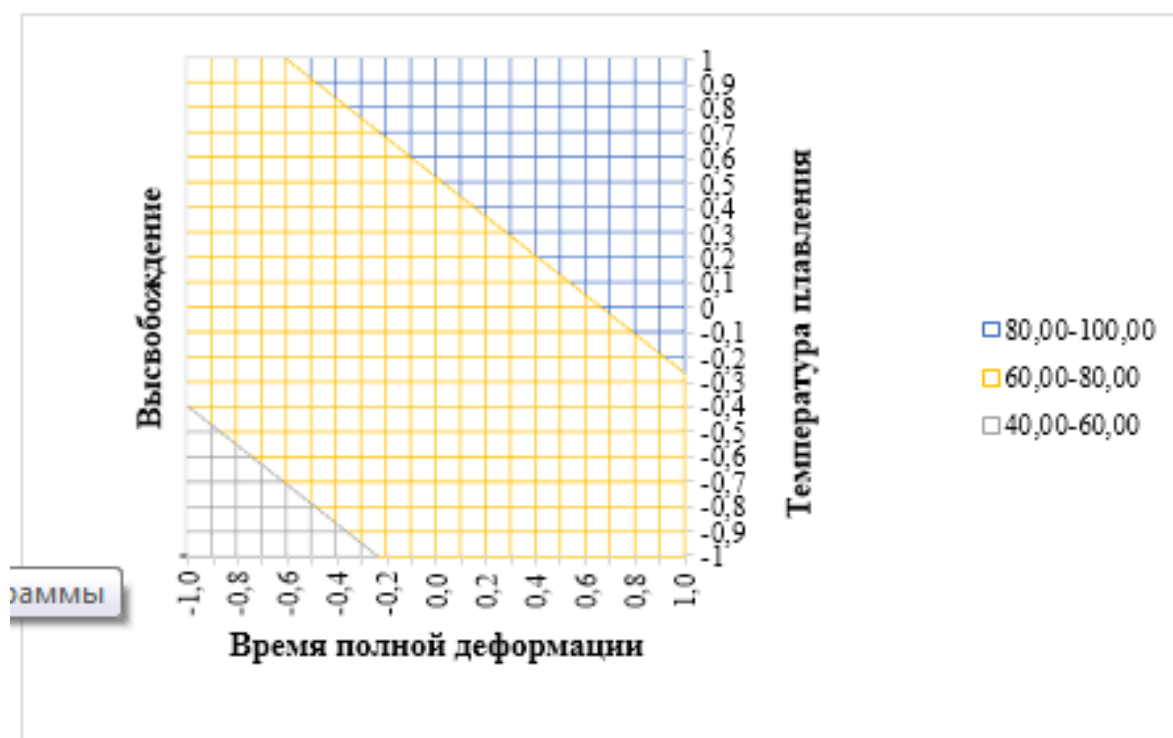


Рисунок 11 – Контурная диаграмма функции $Y = 73,87 + 3,08 \times X_1 + 3,92 \times X_2$

Таблица 18– Значения функции для построения графика поверхности отклика

y x	-1,0	-0,9	-0,8	-0,7	-0,6	-0,5	-0,4	-0,3	-0,2	-0,1	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
-1	52,87	53,80	54,72	55,65	56,57	57,50	58,42	59,35	60,27	61,20	62,12	63,05	63,97	64,90	65,82	66,75	67,67	68,60	69,52	70,45	71,37
-0,9	54,05	54,97	55,90	56,82	57,75	58,67	59,60	60,52	61,45	62,37	63,30	64,22	65,15	66,07	67,00	67,92	68,85	69,77	70,70	71,62	72,55
-0,8	55,22	56,15	57,07	58,00	58,92	59,85	60,77	61,70	62,62	63,55	64,47	65,40	66,32	67,25	68,17	69,10	70,02	70,95	71,87	72,80	73,72
-0,7	56,40	57,32	58,25	59,17	60,10	61,02	61,95	62,87	63,80	64,72	65,65	66,57	67,50	68,42	69,35	70,27	71,20	72,12	73,05	73,97	74,90
-0,6	57,57	58,50	59,42	60,35	61,27	62,20	63,12	64,05	64,97	65,90	66,82	67,75	68,67	69,60	70,52	71,45	72,37	73,30	74,22	75,15	76,07
-0,5	58,75	59,67	60,60	61,52	62,45	63,37	64,30	65,22	66,15	67,07	68,00	68,92	69,85	70,77	71,70	72,62	73,55	74,47	75,40	76,32	77,25
-0,4	59,92	60,85	61,77	62,70	63,62	64,55	65,47	66,40	67,32	68,25	69,17	70,10	71,02	71,95	72,87	73,80	74,72	75,65	76,57	77,50	78,42
-0,3	61,10	62,02	62,95	63,87	64,80	65,72	66,65	67,57	68,50	69,42	70,35	71,27	72,20	73,12	74,05	74,97	75,90	76,82	77,75	78,67	79,60
-0,2	62,27	63,20	64,12	65,05	65,97	66,90	67,82	68,75	69,67	70,60	71,52	72,45	73,37	74,30	75,22	76,15	77,07	78,00	78,92	79,85	80,77
-0,1	63,45	64,37	65,30	66,22	67,15	68,07	69,00	69,92	70,85	71,77	72,70	73,62	74,55	75,47	76,40	77,32	78,25	79,17	80,10	81,02	81,95
0	64,62	65,55	66,47	67,40	68,32	69,25	70,17	71,10	72,02	72,95	73,87	74,80	75,72	76,65	77,57	78,50	79,42	80,35	81,27	82,20	83,12
0,1	65,80	66,72	67,65	68,57	69,50	70,42	71,35	72,27	73,20	74,12	75,05	75,97	76,90	77,82	78,75	79,67	80,60	81,52	82,45	83,37	84,30
0,2	66,97	67,90	68,82	69,75	70,67	71,60	72,52	73,45	74,37	75,30	76,22	77,15	78,07	79,00	79,92	80,85	81,77	82,70	83,62	84,55	85,47
0,3	68,15	69,07	70,00	70,92	71,85	72,77	73,70	74,62	75,55	76,47	77,40	78,32	79,25	80,17	81,10	82,02	82,95	83,87	84,80	85,72	86,65
0,4	69,32	70,25	71,17	72,10	73,02	73,95	74,87	75,80	76,72	77,65	78,57	79,50	80,42	81,35	82,27	83,20	84,12	85,05	85,97	86,90	87,82
0,5	70,50	71,42	72,35	73,27	74,20	75,12	76,05	76,97	77,90	78,82	79,75	80,67	81,60	82,52	83,45	84,37	85,30	86,22	87,15	88,07	89,00
0,6	71,67	72,60	73,52	74,45	75,37	76,30	77,22	78,15	79,07	80,00	80,92	81,85	82,77	83,70	84,62	85,55	86,47	87,40	88,32	89,25	90,17
0,7	72,85	73,77	74,70	75,62	76,55	77,47	78,40	79,32	80,25	81,17	82,10	83,02	83,95	84,87	85,80	86,72	87,65	88,57	89,50	90,42	91,35
0,8	74,02	74,95	75,87	76,80	77,72	78,65	79,57	80,50	81,42	82,35	83,27	84,20	85,12	86,05	86,97	87,90	88,82	89,75	90,67	91,60	92,52
0,9	75,20	76,12	77,05	77,97	78,90	79,82	80,75	81,67	82,60	83,52	84,45	85,37	86,30	87,22	88,15	89,07	90,00	90,92	91,85	92,77	93,70
1	76,37	77,30	78,22	79,15	80,07	81,00	81,92	82,85	83,77	84,70	85,62	86,55	87,47	88,40	89,32	90,25	91,17	92,10	93,02	93,95	94,87

Для цветового форматирования

Шаг		0,5	
Диапазон1		50,00	65,00
Диапазон2		65,00	75,00
Диапазон3		75,00	100,00

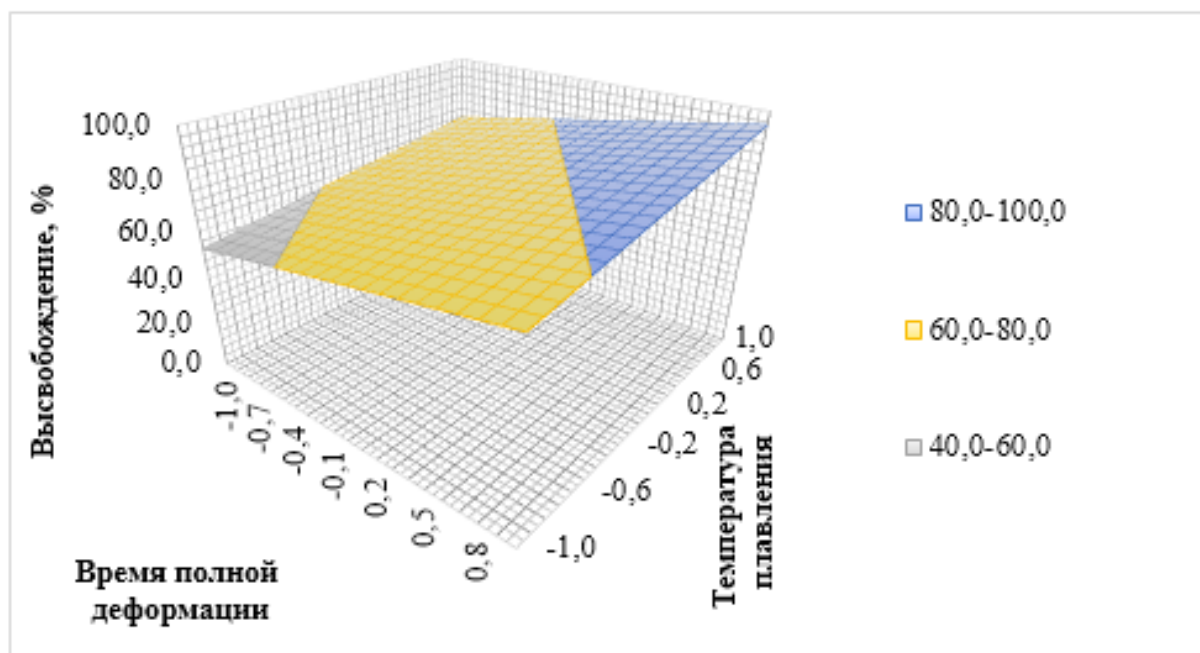


Рисунок 12 – График поверхности функции $Y=73,87+3,08 \times X_1+3,92 \times X_2$ зависимости высвобождения от температуры плавления основы и времени полной деформации суппозитория

Следует отметить, что проектное поле для фармацевтической разработки ЛФ суппозиторий триазатрициклотетрадекана включает показатели времени полной деформации и температуры плавления в кодированных величинах от -0,5 до 1,0 и 0,2 до 1,0, 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 обеспечат высвобождение субстанции в установленном интервале согласно фармакопейным требованиям (более 75 %). Также визуально отражено влияние времени полной деформации и температуры плавления на высвобождение ФС из состава ЛФ.

4.3 Оценка влияния и выбор ПАВ в процессе фармацевтической разработки ректальных суппозитория

Метод построения пространства проектных параметров показал, что наилучшим высвобождением будут обладать основы Witepsol® W 35, Witepsol® H15, Suppocire® BM Pellets и Suppocire® BS2X Pellets, Estaram® H15.

Для достижения проявления фармакологической активности за счет резорбтивного действия триазатрициклотетрадекана требуется высокая степень скорости абсорбции ФС из основы. Этого оптимального эффекта возможно добиться не только верно подобранной основой, но и низким значением вязкости и поверхностным натяжением расплавленной композиции ЛФ, вследствие значений которых она хорошо распределяется вдоль слизистой кишечника, равномерно смешивается с ректальной жидкостью и облегчается диффузия ФС в системный кровоток. Отсутствие границы между фазами ректальной слизи и расплавленной композиции, вызванное снижением поверхностного натяжения, достигается наличием определенного количества ПАВ в ЛФ.

Использованные в эксперименте ПАВ относятся к различным классам и обладают отличительными характеристиками поведения в растворе (Таблица 19).

Таблица 19 – Характеристика использованных ПАВ

Эмульгатор	Свойства
Натрия лаурилсульфат	анионоактивный ПАВ, типа м/в,
Эмульгатор №1	смешанный тип - комбинация неионогенных спиртов и анионоактивного натрия лаурилсульфата, типа в/м
Эмульгатор Т-2	неионогенный ПАВ, типа в/м
Lanette® 0	неионогенный ПАВ, типа в/м
Фосфатидный концентрат (жидкий лецитин)	амфолитный ПАВ, проявляющий в среде с рН <7 анионоактивные свойства, типа в/м
Твин-80	неионогенные ПАВ, типа м/в

При выполнении эксперимента для разработки ЛС, концентрация введенного ПАВ в основу должна быть обоснована с позиции сохранения дискриминантности теста и не превышать критическую концентрацию мицеллообразования, которая способна вызвать эффект «проскальзывания» вдоль поверхности эпителия и существенно снизить биодоступность [63].

Для выбора ПАВ и его концентрации были изготовлены модельные суппозитории 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. Учитывая целесообразность высокой степени дисперсности ФС в суппозиториях и физико-химические свойства триазатрициклотетрадекана, его вводили во все основы после предварительного измельчения. Суппозиторную полуостывшую основу тщательно перемешивали с хорошо измельченным триазатрициклотетрадеканом, вносили ПАВ для сплавления компонентов. Затем выливали в охлажденные формы, предварительно смазанные глицерином.

Согласно методике, представленной в ГФ РФ, определяли среднюю массу одного суппозитория. Полученные результаты, как среднее пяти определений, приведены в таблице 20.

Таблица 20 – Составы с различным содержанием ПАВ

Вид и количество ПАВ		Основа и масса суппозитория, г				
ПАВ	Содержание ПАВ, %	Witepsol® W 35	Witepsol® H15	Suppocire® BM Pellets	Suppocire® BS2X Pellets	Estaram® H15
Эмульгатор № 1	1,0	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04
	2,5	2,10±0,06	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04
	5	2,10±0,09	2,10±0,04	2,10±0,05	2,10±0,05	2,10±0,04
Натрия лаурил сульфат	1,0	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04
	2,5	2,10±0,07	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04
	5	2,10±0,08	2,10±0,04	2,10±0,06	2,10±0,06	2,10±0,04
Эмульгатор Т-2	1,0	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04
	2,5	2,10±0,05	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04
	5	2,10±0,06	2,10±0,04	2,10±0,07	2,10±0,06	2,10±0,04
Lanette® 0	1,0	2,15±0,05	2,10±0,03	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04
	2,5	2,15±0,04	2,10±0,05	2,12±0,04	2,13±0,04	2,10±0,04
	5	2,15±0,04	2,10±0,07	2,10±0,05	2,10±0,06	2,12±0,04
Фосфатидный концентрат (жидкий лецитин)	1,0	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04
	2,5	2,10±0,03	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04
	5	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,06	2,10±0,04	2,10±0,04
Твин-80	1,0	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04
	2,5	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04
	5	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04	2,10±0,04

Для обоснования выбора концентрации ПАВ, была применена концепция изучения фактора различия (f_1) 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 рисунках 13 – 18.

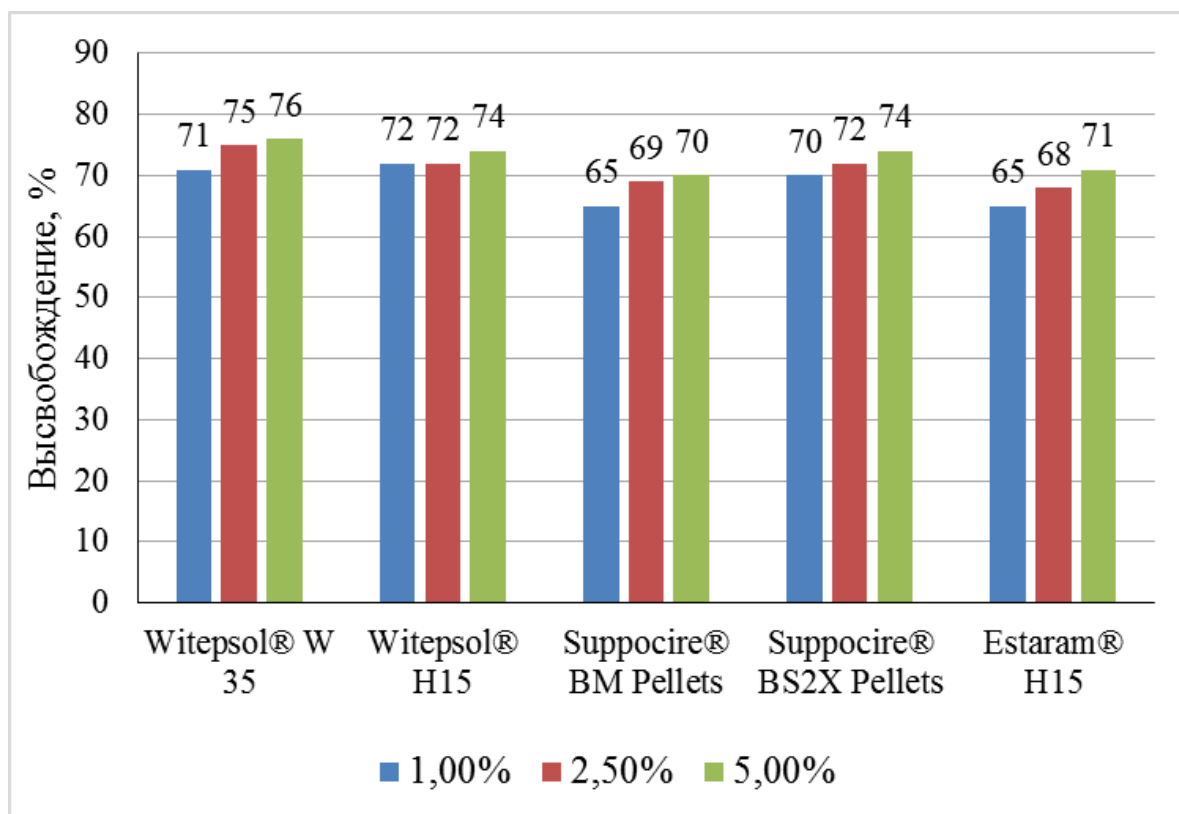


Рисунок 13 – Влияние ПАВ на процесс высвобождения ФС из композиции основ с добавлением Эмульгатора №1

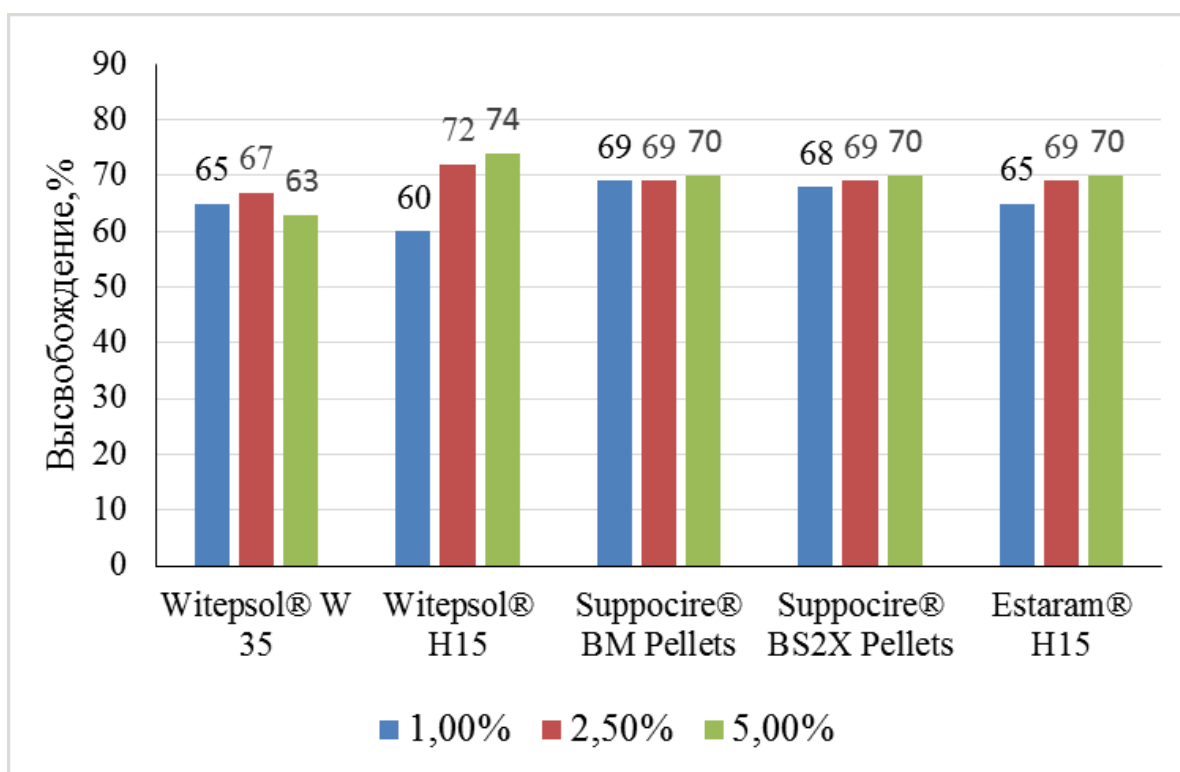


Рисунок 14 – Влияние ПАВ на процесс высвобождения ФС из композиции основ с добавлением натрия лаурил сульфата

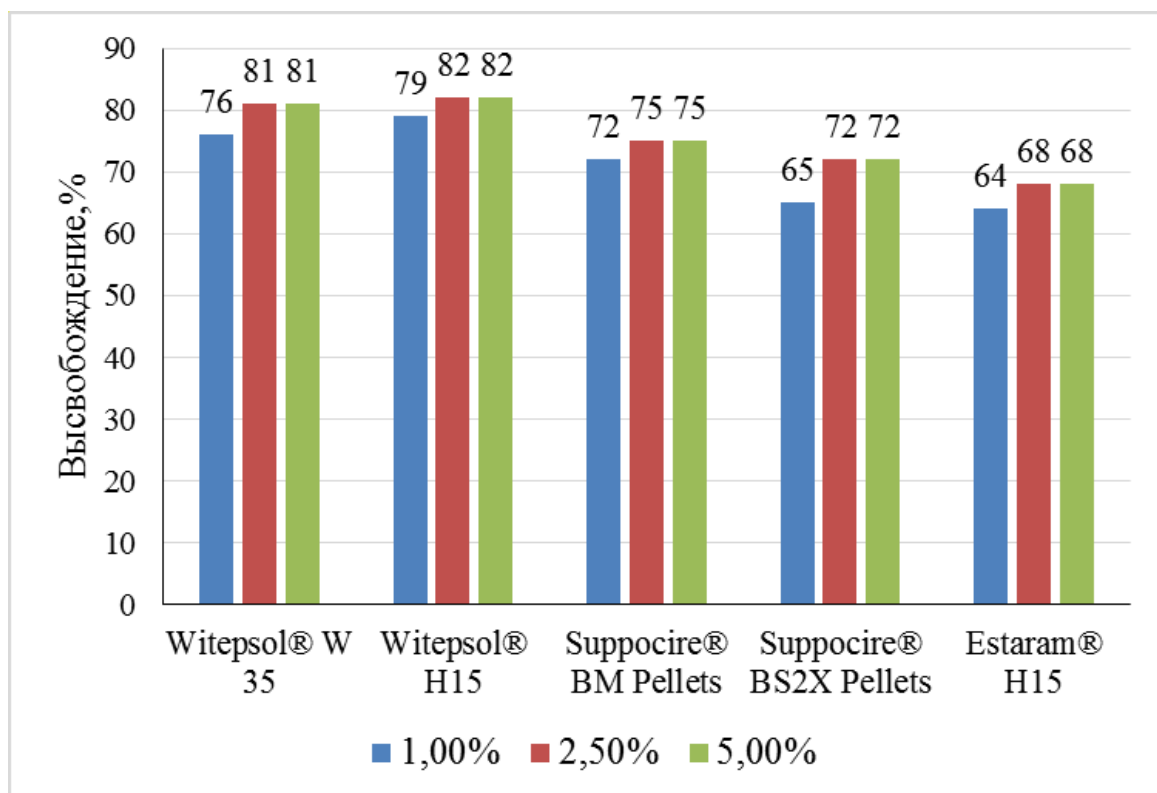


Рисунок 15 – Влияние ПАВ на процесс высвобождения ФС из композиции основ с добавлением Эмульгатора Т-2

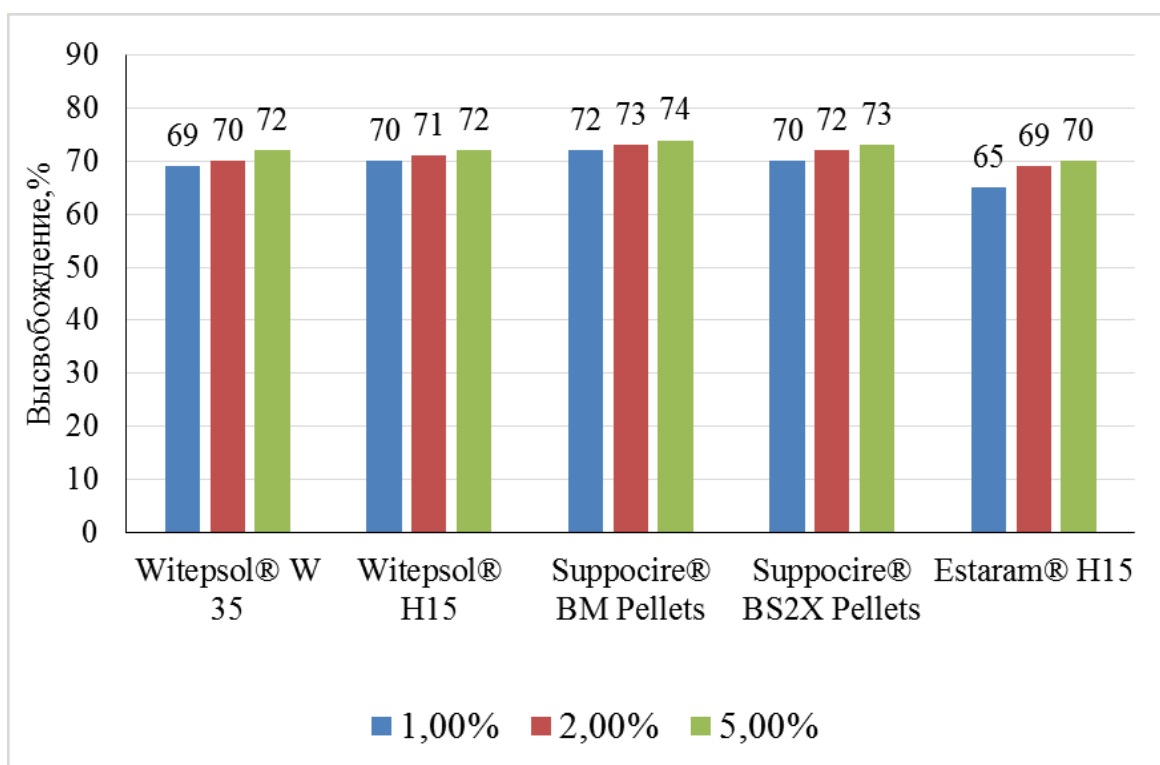


Рисунок 16 – Влияние ПАВ на процесс высвобождения ФС из композиции основ с добавлением эмульгатора Lanette® 0

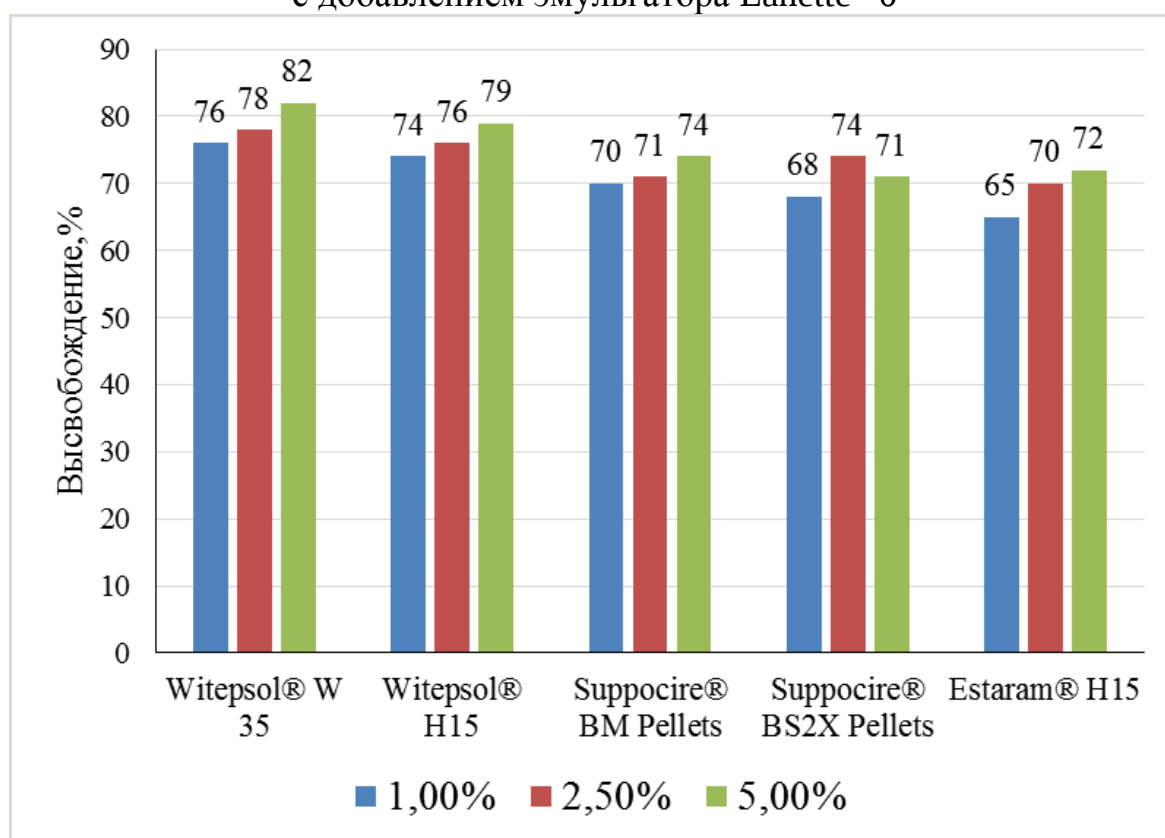


Рисунок 17 – Влияние ПАВ на процесс высвобождения ФС из композиции основ с добавлением эмульгатора фосфатидный концентрат

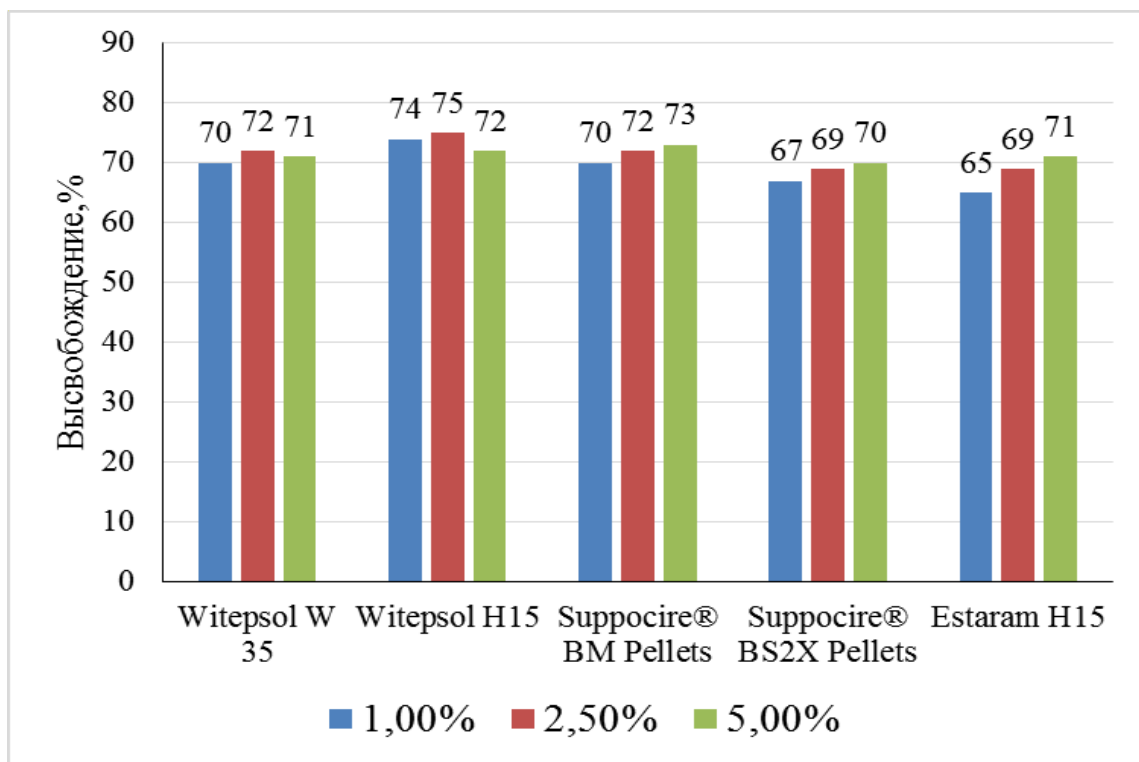


Рисунок 18 – Влияние ПАВ на процесс высвобождения ФС из композиции основ с добавлением эмульгатора Твин-80

Воздействие Твина-80 и Lanette® 0 было избирательным. Так, введение Твина-80 в основы Suppocire® BM Pellets, Suppocire® BS2X Pellets и Estaram® H15 уменьшало высвобождение ФС. Добавление Lanette® 0 оказывало влияние на выход ФС в сторону увеличения, однако количественное содержание в среде едва переходило за значение в 70 %. Похожие свойства показывало добавление натрия лаурил сульфата в процессе высвобождения суппозитория триазатрициклотетрадекана.

В определенной мере все использованные ПАВ улучшали высвобождение ФС триазатрициклотетрадекана, однако на основании выполненных исследований эмульгаторы Т-2 и Фосфатидный концентрат оказывали существенное влияние на улучшение высвобождения ФС триазатрициклотетрадекана из основ Witepsol® H15 и W35. При этом в диапазоне концентраций 1-5 % наблюдалось значимое различие рассчитанных показателей фактора подобия между базовой контрольной ЛФ и другими основами. Допустимая концентрация ПАВ для данной ЛФ должна иметь значение, позволяющее получить значимый прирост фактора подобия и повысить высвобождение. 5 % концентрация ПАВ была выбрана с целью исключения

формирования не всасываемых «мицелл» ФС, которые могут образовываться вследствие достаточно высокого содержания ПАВ в основе.

Концентрации ПАВ (Эмульгатор Т-2 и Фосфатидный концентрат) в количестве 5 % на основах Witepsol® H15 и W35 имели высокие значения высвобождения ФС, соответствующие ГФ РФ.

Для определения точного состава и выбора эмульгатора были рассчитаны факторы различия (f_1) по формуле [8] и данным таблицы 12:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \times 100, (16)$$

где n – число временных точек, R_t – количество ФС, перешедшее в раствор из ЛФ без эмульгатора в точке t (в среднем, в процентах), T_t – количество ФС, перешедшее в раствор из ЛФ с эмульгатором в точке t (в среднем, в процентах). Расчет факторов различия представлен в таблице 21.

Таблица 21 – Факторы различия для основ для выбора вида ПАВ

№	Основа	Фактор различия f_1
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

На основании посчитанных факторов различия (f_1), представленных в таблице 21, значения были максимальными у композиций №1 и №3 (Witepsol® H15 + ПАВ Эмульгатор Т-2 5 % и Witepsol® W35 + ПАВ Эмульгатор Т-2 5 %). У композиций образцов №2 и № 4 были достаточно низкие значения факторов различия (f_1). Принимая во внимание использование в качестве акцепторной среды забуференный физиологический раствор (который максимально приближен к условиям *in vivo*), физико-химические свойства ФС и анионоактивные свойства Фосфатидного концентрата, а также фактор различия (f_1) для получения суппозиториев был выбран Эмульгатор Т-2. Для дальнейшей разработки ЛФ и технологической схемы производства ЛС фосфатидный концентрат был исключен из исследований.

4.4 Выбор перспективного состава лекарственной формы «Суппозитории ректальные, обезболивающие»

Для оценки эффективности ректальной ЛФ необходимо было подобрать оптимальную суппозиторную основу, которая хорошо инкорпорировала действующее вещество и имела максимальное высвобождение, обладала оптимальными структурно-механическими свойствами и стабильностью, а также отвечала всем требованиям НД [55].

Для уточнения выбора основы были определены показатели, отвечающие качеству ЛФ. Критериями отбора служили следующие параметры: время полной деформации, температура плавления, перекисное и йодное числа на 6 образцах ЛФ, рекомендуемые ГФ РФ для данной ЛФ. Значения данных представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Температуры плавления композиций суппозиторий

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

На основании полученных данных в таблице 22, композиционные составы соответствуют требованиям НД по показателю «Температура плавления» [4].

Затем проводили испытания для определения времени полной деформации в соответствии с требованиями ГФ РФ, согласно которым, значения не должны превышать 15 минут [4]. Полученные данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Время полной деформации композиций суппозиторий

Суппозиторная основа	Время полной деформации, с
Witepsol® H15 + Эмульгатор Т-2	450
Witepsol® W35 + Эмульгатор Т-2	490

Полученные значения анализа свидетельствуют о том, что ЛФ в виде ректальных суппозиторий обеих композиций отвечают требованиям НД. Более того, введение эмульгатора Т-2 не оказывает существенное влияние на изученный временной параметр, который может повлиять на биодоступность ФС.

Затем был изучен показатель «окисляемости», т.е. значения кислотного, перекисного и йодного чисел композиции ЛФ – существенные требования, предъявляемые ко всем видам ЛФ на жировых основах, которые являются индикаторами вероятной стабильности ЛС на протяжении всего периода хранения. Полученные результаты изучения на 6 образцах отражены в таблицах 24 – 26.

Таблица 24 – Результаты исследования кислотного числа

Суппозиторная основа	Результаты определения, мг
Witepsol® H15 + Эмульгатор Т-2	0,290 ± 0,007
Witepsol® W35+ Эмульгатор Т-2	0,200 ± 0,007

Таблица 25 – Результаты исследования йодного числа

Суппозиторная основа	Результаты определения, мг
Witepsol® H15 + Эмульгатор Т-2	9,300 ± 0,300
Witepsol® W35+ Эмульгатор Т-2	9,100 ± 0,200

Таблица 26 – Результаты исследования перекисного числа

Суппозиторная основа	Результаты определения, мг
Witepsol® H15 + Эмульгатор Т-2	0,024 ± 0,001
Witepsol® W35+ Эмульгатор Т-2	0,017 ± 0,001

Полученные данные по изучению химических характеристик композиций ЛФ позволяют сделать вывод о подборе композиций ЛФ, соответствующих требованиям НД.

Для разработки технологии получения, которая будет описана в технологическом регламенте, необходимо было провести изучение такого технологического параметра, как температура затвердевания основы. Результаты определения представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Температура затвердевания суппозиторных основ

Суппозиторные основа	Температура затвердевания, °С
Witepsol® H15 + Эмульгатор Т-2	31,1 ± 0,5
Witepsol® W35+ Эмульгатор Т-2	32,5 ± 0,6

На основании проведенных исследований, было установлено, что обе композиции соответствовали необходимым показателям на ЛФ, однако состав

Witepsol® H15 + Эмульгатор Т - 2 имел существенное отличие по показателю температуры плавления. Его более низкое значение ($33,0 \pm 0,5$) может вызвать резкий подъем концентрации ФС в системном кровотоке при нахождении в просвете толстой кишки с более быстрым образованием точки экстремума концентрации ФС на кривых высвобождения. Подобный резкий прирост концентрации триазатрициклотетрадекана *in vivo* может спровоцировать появление побочных реакций, перекрывающих по силе действия терапевтический эффект. Вследствие этого, был предложен оптимальный состав ректальных суппозиторий с ФС триазатрициклотетрадекана. Состав композиции представлен в таблице 28.

Таблица 28 – Состав ректальных суппозиторий

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

4.5 Изучение структурно-механических свойств суппозиторных масс с триазатрициклотетрадеканом

Реологические характеристики основ должны быть выбраны таким образом, чтобы получить суппозитории с оптимальными физическими, химическими и фармакологическими свойствами. При диспергировании нерастворимых ФС в основах суппозиторий, желательно использовать основы с высокой вязкостью, чтобы предотвратить осаждение взвешенных частиц, что способствует необходимому соответствию значения показателя качества ЛФ «Однородность дозирования». С другой стороны, при введении в основы суппозиторий высоких концентраций нерастворимых в воде ФС, частицы которых имеют небольшой размер, вязкость основы может значительно увеличиться. В этом случае вязкость основы должна быть уменьшена путем добавления вспомогательных веществ. После ректального введения, основы суппозиторий должны быть достаточно жидкими, чтобы быстро и легко распространяться по стенкам кишечника.

Для изучения структурно-механических свойств суппозиторий триазатрициклотетрадекана на различных основах была проведена оценка ряда реологических параметров – предельного напряжения сдвига, вязкости и пластической прочности.

Структурно-механические свойства суппозиторий изучали на ротационном вискозиметре «Реотест RN 4.1», Германия при температуре $37 \pm 0,5$ °С. Величина предельного напряжения сдвига находилась в интервале 0-300 Па, что соответствует величине перистальтического давления аноректальной области [139].

В таблице 29 приведены результаты определения реологических характеристик суппозиторных композиций с ФС триазатрициклотетрадекана.

На основании экспериментальных данных были построены реологические кривые вязкости, представляющие собой зависимость вязкости от напряжения сдвига.

Таблица 29 – Значения предельного напряжения сдвига и вязкости суппозиторной массы с триазатрициклотетрадеканом

Суппозиторная масса	Градиент сдвига, D, c^{-1}	Предельное напряжение сдвига, Па		Вязкость, $Pa \cdot c$	
		$\bar{\tau}_{\downarrow}$	$\bar{\tau}_{\uparrow}$	$\eta \times 10^2 \downarrow$	$\eta \times 10^2 \uparrow$
1	2	3	4	5	6
1. Твердый жир тип А + 2 % Эмульгатор Т-2	3,00	35,28	28,95	1176,00	965,00
	5,40	38,70	33,19	718,33	614,32
	9,00	42,29	35,89	469,89	398,78
	16,20	46,27	40,88	285,62	252,34
	27,00	52,44	45,22	194,22	167,40
	48,60	58,33	51,29	120,02	105,53
	81,00	68,01	59,78	83,96	73,80
	145,80	86,00	74,11	58,96	50,83
	243,00	108,98	97,19	44,86	39,00
	437,40	154,99	139,99	35,43	32,50
	729,00	213,99	202,97	29,35	27,84
	1310,00	296,04		23,06	
2. Witepsol® H15 + 5 % Эмульгатор Т-2	3,00	52,00	41,15	1733,33	1371,66
	5,40	56,41	45,49	1044,64	842,43
	9,00	59,14	49,50	657,11	550,00
	16,20	62,04	54,32	382,96	335,31
	27,00	71,24	61,00	263,45	226,29
	48,60	81,95	71,41	168,62	146,93
	81,50	100,93	89,84	126,80	110,90

Продолжение таблицы 29

	145,80	126,98	114,34	87,09	79,11
	243,20	159,00	146,22	65,43	60,19
	437,40	198,99	190,97	45,47	43,66
	729,00	246,99	239,00	33,88	32,78
	1310,00	295,99		25,65	
3.Witepsol® W35+ 5 % Эмульгатор Т-2	3,00	33,50	33,50	1116,49	606,67
	5,40	36,33	36,70	672,78	404,60
	9,00	38,45	38,75	430,89	273,00
	16,20	42,57	42,87	264,78	172,22
	27,00	48,08	48,80	177,89	118,95
	48,60	54,76	54,76	112,40	77,25
	81,00	64,03	64,90	79,05	57,41
	145,80	79,54	62,92	54,44	43,15
	243,90	102,95	86,50	42,38	35,74
	437,40	147,37	130,22	33,59	29,77
	729,50	207,12	191,99	28,41	26,34
	1310,90	293,66		22,56	

Реологические измерения дали возможность проследить изменения деформации в системе ЛФ как в прямом направлении (при увеличении нагрузки), так и в обратном (при снятии нагрузки).

По характеру реологических кривых исследуемые системы можно отнести к псевдопластичным системам, которые проявляют свойства твердого тела, поскольку величина условного статического предела текучести (P_{K1}) отлична от нуля, то есть течение системы начинается после приложения к ней определенного напряжения, превышающего значения предела текучести (P_{K2}). Псевдопластичное течение отличается от такового для структурированной системы тем, что у первых отсутствует ньютоновское течение практически неразрушенной структуры и отсутствует точка перегиба на кривой вязкости, что подтверждается на рисунке 19. У псевдопластичных систем процесс установления течения с постоянной вязкостью есть результат не разрушения связей в структуре, а лишь ориентация кинетических единиц течения [156,182].

Физическое толкование псевдопластичных систем можно объяснить тем, что с возрастанием напряжения сдвига ассиметричные частицы ФС постепенно ориентируются. Кинетические единицы течения (в данном случае макромолекулы суппозиторной основы) вместо хаотических движений, которые они совершают в

покоящейся жидкости, осями движения ориентируются вдоль направления потока под действием возрастающего градиента сил.

Анализируя кривые течения и вязкости (Рисунки 19 и 20), можно отметить, что реологический показатель вязкости исследуемых образцов снижается по мере увеличения скорости сдвига, а величина касательного напряжения сдвига, напротив, стремится к увеличению. Поведение исследуемых образцов отражает характер «псевдопластических структур» в изучаемых суппозиторных массах.

Структурно-механические характеристики изучаемых систем ЛФ представлены в таблице 30.

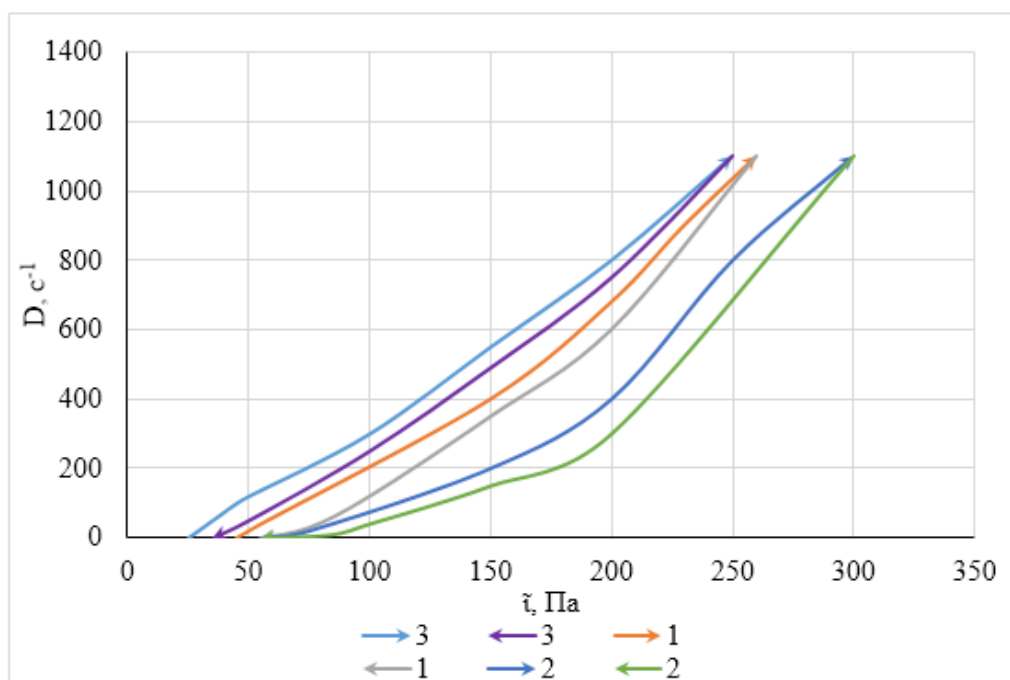


Рисунок 19 – Реограммы течения суппозиторной массы с триазатрициклотетрадеканом на различных основах: 1-Твердый жир тип А + 2 % Эмульгатор Т-2; 2- Witepsol® Н15 + 5 % Эмульгатор Т-2; 3-Witepsol® W35+ 5 % Эмульгатор Т-2.

Направление стрелки в обозначениях показывает восходящий или нисходящий тип кривой. Стрелка, имеющая направление вправо отражает восходящий тип кривой, а влево - нисходящий тип кривой.

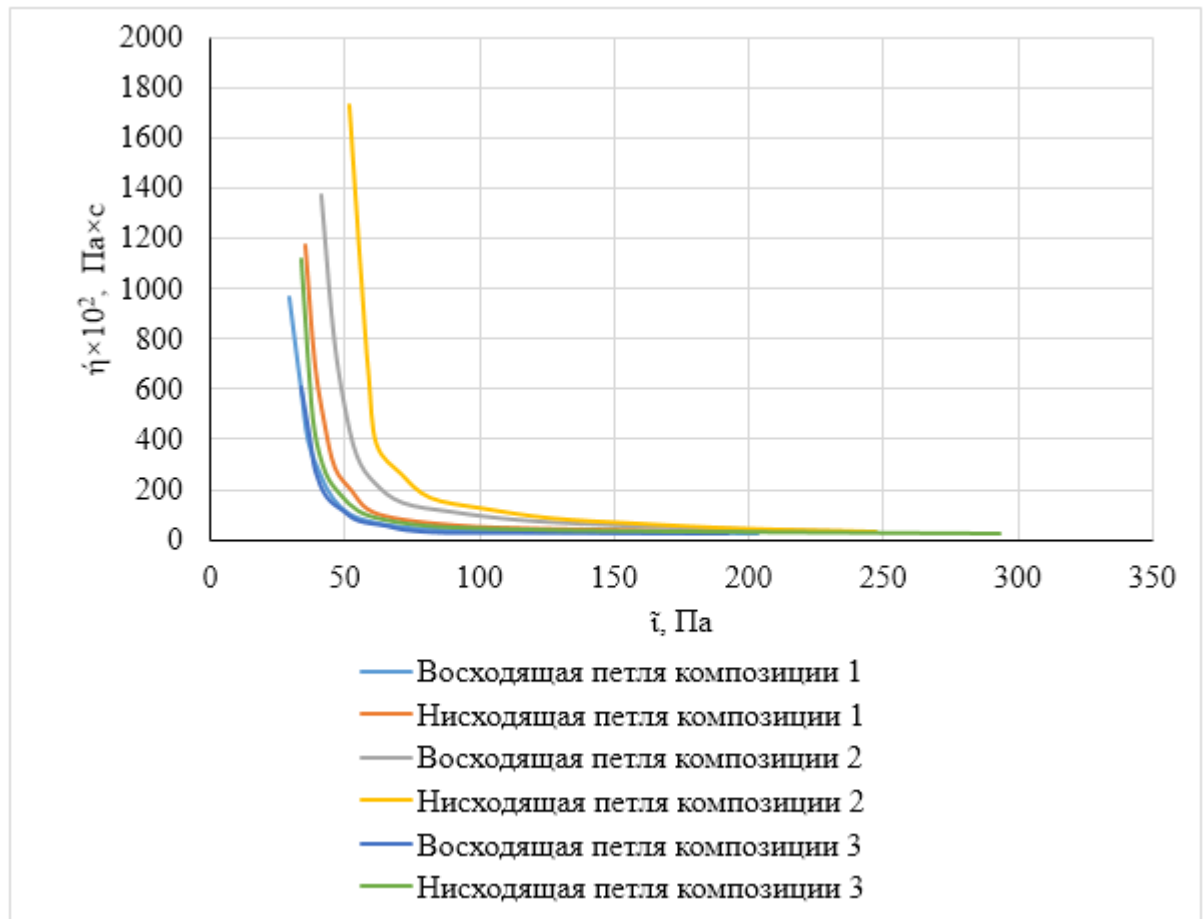


Рисунок 20 – Реограммы суппозиторной массы с триазатрициклотетрадеканом на различных основах. 1 – Твердый жир тип А + 2 % Эмульгатор Т-2; 2 – Witepsol[®] Н15 + 5 % Эмульгатор Т-2; 3 – Witepsol[®] W35+ 5 % Эмульгатор Т-2

Таблица 30 – Структурно-механические свойства изучаемых систем

Система	Пластическая прочность, P_m (Па)	Статистический предел текучести		Начальная вязкость $\dot{\eta}_0$ (Па·с)	Конечная вязкость $\dot{\eta}_m$ (Па·с)	Разность вязкости $\dot{\eta}_0 - \dot{\eta}_m$
		R_{K1} (Па)	R_{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

Вязкость биологической жидкости пристеночной среды кишечника у здорового человека имеет значения 1,5-5 сПа, что соответствует 0,0015 – 0,005 Па·с [130]. Следует предположить, что 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.

При сравнении трех реограмм для суппозиторий установлено, что характер их одинаков, но ширина различна. У суппозиторной композиции на основе Witepsol® W35 + 5 % Эмульгатор Т-2 петля менее широкая по сравнению со всеми изученными, что свидетельствует о менее глубоких процессах структурообразования в системе ЛФ.

Кривые вязкости всех трех систем ЛФ практически совпадают и представляют собой параболическую зависимость, т.е. вязкость всех композиций снижается по мере увеличения прилагаемого разрушающего структуру напряжения. Как следует из таблицы 30 и реологических кривых значения вязкости на рисунке 20 поведение суппозиторной композиции на основе Твердый жир тип А + 2 % Эмульгатор Т-2 ($\eta_0=11,76 \text{ Па}\cdot\text{с}$) и на основе Witepsol® W35 + 5 % Эмульгатор Т-2 ($\eta_0=11,16 \text{ Па}\cdot\text{с}$) практически одинаковы. Это свидетельствует о том, что разрушение суппозиторий на вышеуказанных основах будет проходить с одинаковой интенсивностью. Можно предположить, что эти суппозитории подвергаются деформации при равных нагрузках, что показывают значения статистического предела текучести ($P_{K1} = 35,28$ и $P_{K1}=33,50 \text{ Па}$ соответственно). С точки зрения реологии суппозитории на основе Witepsol® W35 + 5 % Эмульгатор предпочтительнее к выбору, так как разность их начальной и конечной вязкости составляет ($\eta_0 - \eta_m = 10,94 \text{ Па}\cdot\text{с}$). Эти данные позволяют сделать вывод, что разрушение этой системы ЛФ будет идти в более широком диапазоне вязкости, чем у других композиций.

При проведении реологических исследований особый интерес представляло изучение пластической прочности систем с помощью пластометра. Данные были получены при использовании лабораторного пластометра XNR-400В (Китай).

Данные по пластической прочности суппозиторий (таблица 30) с ФС триазатрициклотетрадекана показывают, что значения этой величины различны.

Суппозитории на основе марки Witepsol® H15 + 5 % Эмульгатором Т-2 по сравнению с твердым жиром типа А отличаются более высокими показателями пластической прочности, то есть система ЛФ упрочняется более чем в 2 раза ($P_m = 18,3 \times 10^{-1}$ Па).

Это обстоятельство указывает на необходимость приложения больших энергозатрат и силы перистальтики для расплавления суппозиторной композиции с указанной основой. При добавлении эмульгатора к основе Witepsol® W35 величина P_m снижается до значения $7,8 \times 10^{-1}$ Па. На основании этого можно сделать вывод, что Эмульгатор Т-2 в количестве 5 % является хорошим структурообразователем основы.

Результаты проведенных реологических исследований позволили сделать вывод о том, что суппозитории триазатрициклотетрадекана являются дисперсными системами со структурами коагуляционного типа, что характеризует их упруго-вязко-пластичные свойства.

Принимая во внимание ранее проведенные исследования и структурно-механические характеристики суппозиторий, для создания высокоэффективной ректальной ЛФ следует использовать основу Witepsol® W35 с добавлением 5 % Эмульгатора Т-2.

4.6 Изучение микробиологической чистоты суппозиторий

Изучение микробиологической чистоты проводили по правилам асептики, с применением методик и питательных сред для контроля показателя качества всех видов нестерильных ЛС. ЛФ должна выдерживать требования, представленные в ГФ РФ ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота», а также Фармакопеи ЕАЭС, утвержденной решением ЕЭК № 100 от 11.08.2020 г. по категории 3А [4, 11]. Методика определения показателя «Микробиологическая чистота» представлена в главе 2.

Определение показателя качества «Микробиологическая чистота» ЛФ триазатрициклотетрадекана отражено в таблице 31.

Таблица 31 – Определение показателя качества «Микробиологическая чистота» ЛФ триазатрициклотетрадекана

Серия №	Определение количества аэробных бактерий в 1,0 г пробы				Определение общего числа грибов в 1,0 г пробы			Определение E.coli в 1,0 г пробы
	Количества выросших аэробных бактерий при разведении			Число бактерий в 1,0 г	Количество грибковых колоний при разведении		Количество грибов в пробе 1,0 г	
	1:10	1:100	1:1000		1:10	1:100		
Микробиологическая чистота суппозиторий после изготовления								
1	11	1	-	$1,1 \times 10^2$	-	-	-	отриц.
2	6	-	-	$6,0 \times 10^1$	-	-	-	отриц.
3	20	-	-	$2,0 \times 10^2$	-	-	-	отриц.
4	8	-	-	$8,0 \times 10^1$	-	-	-	отриц.
5	30	3	-	$3,0 \times 10^2$	-	-	-	отриц.
6	31	3	-	$3,1 \times 10^2$	3	-	3×10^1	отриц.
7	8	2	-	$8,0 \times 10^1$	-	-	-	отриц.
8	9	-	-	$9,0 \times 10^1$	-	-	-	отриц.
9	8	-	-	$8,0 \times 10^1$	-	-	-	отриц.
10	25	1	-	$2,5 \times 10^2$	-	-	-	отриц.
Среднее значение	15,6	1,0	-	$1,65 \times 10^2$	0,3	-	$0,3 \times 10^1$	

Продолжение таблицы 31

Серия №	Определение количества аэробных бактерий в 1,0 г пробы				Определение общего числа грибов в 1,0 г пробы			Определение E.coli в 1,0 г пробы
	Количества выросших аэробных бактерий при разведении			Число бактерий в 1,0 г	Количество грибковых колоний при разведении		Количество грибов в пробе 1,0 г	
	1:10	1:100	1:1000		1:10	1:100		
Микробиологическая чистота суппозиторийев после года хранения при температуре 2–8 °С								
1	15	1	-	1,5×10 ²	-	-	-	отриц.
2	8	-	-	8,0×10 ¹	-	-	-	отриц.
3	27	-	-	2,7×10 ²	-	-	-	отриц.
4	9	-	-	9,0×10 ¹	-	-	-	отриц.
5	41	6	-	4,1×10 ²	-	-	-	отриц.
6	36	4	-	3,6×10 ²	3	-	3×10 ¹	отриц.
7	12	2	-	1,2×10 ²	1	-	1×10 ¹	отриц.
8	10	-	-	1,0×10 ²	-	-	-	отриц.
9	11	-	-	1,1×10 ²	-	-	-	отриц.
10	29	2	-	2,9×10 ²	-	-	-	отриц.
Среднее значение	19,8	1,5	-	2,25×10 ²	0,4	-	0,4×10 ¹	

Продолжение таблицы 31

Проба №	Определение количества аэробных бактерий в 1,0 г пробы				Определение общего числа грибов в 1,0 г пробы			Определение E.coli в 1,0 г пробы
	Количества выросших аэробных бактерий при разведении			Число бактерий в 1,0 г	Количество грибковых колоний при разведении		Количество грибов в пробе 1,0 г	
	1:10	1:100	1:1000		1:10	1:100		
Микробиологическая чистота суппозиторий после 2-х летнего хранения при температуре 2–8 °С								
1	15	1	-	$1,5 \times 10^2$	-	-	-	отриц.
2	8	2	-	$8,0 \times 10^1$	-	-	-	отриц.
3	26	-	-	$2,6 \times 10^2$	1	-	1×10^1	отриц.
4	8	-	-	$8,0 \times 10^1$	-	-	-	отриц.
5	43	6	-	$4,3 \times 10^2$	-	-	-	отриц.
6	37	4	-	$3,7 \times 10^2$	3	-	3×10^1	отриц.
7	12	2	-	$1,2 \times 10^2$	1	-	1×10^1	отриц.
8	10	-	-	$1,0 \times 10^2$	-	-	-	отриц.
9	11	-	-	$1,1 \times 10^2$	-	-	-	отриц.
10	29	2	-	$2,9 \times 10^2$	1	-	1×10^1	отриц.
Среднее значение	19,9	1,7	-	$2,32 \times 10^2$	0,6	-	$0,6 \times 10^1$	
Контроль разводящей жидкости	Рост микроорганизмов не выявлен							
Контроль среды	Рост микроорганизмов не выявлен							

Результаты проведенных исследований роста микрофлоры по показателю контроля качества «Микробиологическая чистота» ЛФ суппозитории ректальные, обезболивающие отвечают требованиям, предъявляемым ГФ РФ – общее число аэробных бактерий и грибковых микроорганизмов в 1,0 г ЛС не превышало 10^2 , что соответствует требованиям ОФС.1.2.4.0002.18 категории 3А.

Выводы к главе 4

С помощью инструмента стратегии «Качество путем проектирования» (QbD) управления технологическим процессом на основании построения области пространства проектных параметров были установлены основы для дальнейшей разработки технологии, а также визуально отражено влияние времени полной деформации и температуры плавления на высвобождение ФС из состава ЛФ.

На основании выполненных исследований и рассчитанных факторов различия был выбран подходящий эмульгатор (Эмульгатор Т-2), который оказывал существенное влияние на улучшение высвобождения ФС триазатрициклотетрадекана из ряда липофильных основ марки Witepsol®.

По результатам критериев отбора по физико-химическим показателям ЛФ: время полной деформации, температура плавления, перекисное и йодное числа на 6 образцах ЛФ, был установлен оптимальный состав ЛФ.

Установлено, что суппозитории триазатрициклотетрадекана являются дисперсными системами со структурами коагуляционного типа, что характеризует их упруго-вязко-пластичные свойства. Установлено, что предпочтительна к выбору получения суппозитория с ФС триазатрициклотетрадекана основа Witepsol® W35 с добавлением Эмульгатора Т-2 в количестве 5 %.

Проведены испытания на микробиологическую чистоту, которые свидетельствуют о высокой микробиологической чистоте основы и суппозитория, и их соответствие категории 3А согласно ГФ РФ.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «СУППОЗИТОРИИ РЕКТАЛЬНЫЕ, ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ»

5.1 Разработка технологического процесса получения лекарственной формы

Высокие требования к производству и технологии получения суппозитория закладываются в процессе разработки. Используя данные, полученные в результате оптимизации состава суппозитория методом математического планирования эксперимента путем построения пространства проектных параметров, были разработаны технологические стадии производства ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

Технология получения ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие» с содержанием в качестве действующего вещества ФС триазатрициклотетрадекана в лабораторных условиях состоит из четырех последующих стадий:

- ТП.4. Получение суппозиторной основы;
- ТП.5. Плавление основы, сплавление компонентов и их гомогенизация;
- ТП.6. Формование суппозитория;
- УМО.7. Упаковка, маркировка готового продукта.

ТП.4. Получение суппозиторной основы

Суппозиторную основу изготавливали с помощью реактора для отлива суппозитория и помад PFM-L Pharmag GmbH с глицериновом обогревательным и охладительным контуром. Подготовительный этап получения композиции заключался в проверке реакторной ёмкости на исправность приборов при холостой работе. Поверхность реактора должна быть изготовлена из нержавеющей стали и иметь гладкое покрытие. Перед началом смешения включали обогревательный контур глицериновой рубашки и доводили температуру в смесительной камере до 55 °С. Эмульгатор Т-2 и основу Witepsol® W35 поочередно вносили в зону вращения мешалок (температура не должна превышать выше 60 °С). Устанавливали вращение мешалок на скорость 40 – 50 об/минуту, одновременно контролируя температуру в зоне смешивания. Процесс получения композиции

основы считали завершенным путем визуального контроля и осмотра зоны реактора: отсутствие расслоения и налипания смеси на стенках и достижения точки гомогенизации после расплавления всех компонентов (среднее значение времени составляло 15 – 20 минут). Затем проводили охлаждение смеси до температуры 40 – 45 °С путем отключения обогревательного контура с подачей холодного глицерина в рубашку реактора.

ТП.5. Плавление основы, сплавление компонентов и их гомогенизация

По физико-химическим характеристикам ФС относится к трудно измельчаемым веществам. Поэтому с целью измельчения ФС необходимо использовать прибор для микроинизации ФС до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром 20-30 мкм.

В реакторную зону вводят ФС триазатрициклотетрадекана. При температуре 40 °С смесь подвергают перемешиванию в течение 15 минут со скоростью 90-110 об/мин, а затем через 20-30 минут со скоростью 40 – 50 об/мин. Проводится контроль за температурой реакторной смеси, не допуская перегрева.

Расчет ФС триазатрициклотетрадекана для получения партии проводят по следующей формуле:

$$X_1 = \frac{0,1 \times M \times 1000 \times 100 \times 100}{(100 - B) \times C \times S}, \quad (17)$$

где X_1 – масса ФС триазатрициклотетрадекана, г;

0,1 – содержание ФС триазатрициклотетрадекана на 1 суппозиторий, г;

M – масса получаемой партии, кг;

B – содержание триазатрициклотетрадекана по спецификации, %;

C – содержание триазатрициклотетрадекана по аналитическому листу, %;

S – масса 1 суппозитория, г.

Расчет количества Эмульгатора Т-2 для получения проводят по следующей формуле:

$$X_2 = \frac{5 \times M \times 1000}{100}, \quad (18)$$

где X_2 – технологическая масса Эмульгатора Т-2, г;

5 – содержание Эмульгатора Т-2 в % от общей массы;

М – масса получаемой партии, кг.

Расчет количества суппозиторной основы Witepsol® W35 для получения ЛФ осуществляется по следующей формуле:

$$X_3 = \frac{1000 \times M - X_1 - X_2}{1000}, \quad (19)$$

где X_3 – технологическая масса суппозиторной основы Witepsol® W35, г;

М – масса получаемой партии, кг;

X_1 – технологическая масса ФС триазатрициклотетрадекана, г;

X_2 – технологическая масса Эмульгатора Т-2, г.

ТП.6. Формование суппозиторий

ЛФ была получена методом выливания в формы. Для формовки использовали специальные разъемные пластины с вместимостью ячеек в значении 2,0 см³. Перед установкой форм в прибор для разлива суппозиторной массы их хорошо промывали и сушили. Затем их охлаждали до температуры 2 – 8 °С и смазывали спиртоглицериновой смесью. Формы для заполнения устанавливали на платформу прибора, регулируя высоту выпускающего конуса. Максимальное расстояние должно составлять не более 2 см, для исключения вспенивания и пересыщения кислородом воздуха суппозиторной массы. Температура композиции для розлива должна быть в интервале не выше 32 ± 2 °С. После контроля температуры осуществляли подачу суппозиторной композиции в ячейки для заполнения. Заполненные формы оставляли для застывания. Затем формы подвергали замораживанию при температуре минус 10 °С в течение 30 минут. Излишки массы собирали и подвергали возвращению в производственную среду. После охлаждения и выдерживания 30 минутного интервала формы переносили в фасовочную зону и освобождали зажимные узлы для освобождения суппозиторий из ячеек. Затем осуществлялся контроль по показателям массы, внешнего вида и количественному содержанию ФС. Суппозитории некондиционной формы, установленной при визуальном контроле, отправляли на повторное формование.

УМО.7. Упаковка, маркировка готового продукта

На этапе фасовки ЛФ, суппозитории складывают по 5 штук в контурную ячейковую упаковку из пленки полиэтиленоксида (ПЭО) или поливинилхлорида

(ПВХ). С помощью лабораторного портативного станка для запайки контурной ячейковой упаковки используют лабораторный портативный термосклеивающий станок. В потребительскую тару (вторичную упаковку) с листком вкладышем укладывают по две контурной ячейки суппозитория. Оформление первичной упаковки проводится согласно действующим правилам оформления. На первичной упаковке на русском языке указывают торговое наименование ЛС, международное непатентованное наименование, наименование ЛФ, дозировку, предприятие - изготовитель, его товарный знак, номер серии, дату изготовления и срок годности. На вторичной упаковке на русском языке указывают: наименование и товарный знак производителя, его адрес, контактные данные (телефон и e-mail), торговое наименование ЛС, наименование ЛФ, дозировку, количество ЛС в упаковке, состав, способ применения, дату выпуска, срок годности, условия хранения, условия отпуска из аптек, штрих-код, номер регистрационного удостоверения, предупредительную надпись: «Хранить в недоступном для детей месте», условия хранения (2-8 °С). После получения подтверждения положительного анализа качества ЛФ, пачки складывают в картонные коробки по 20 штук из коробочного картона.

Технологический процесс получения состоит из основных и вспомогательных стадий, которые представлены на рисунке 21.

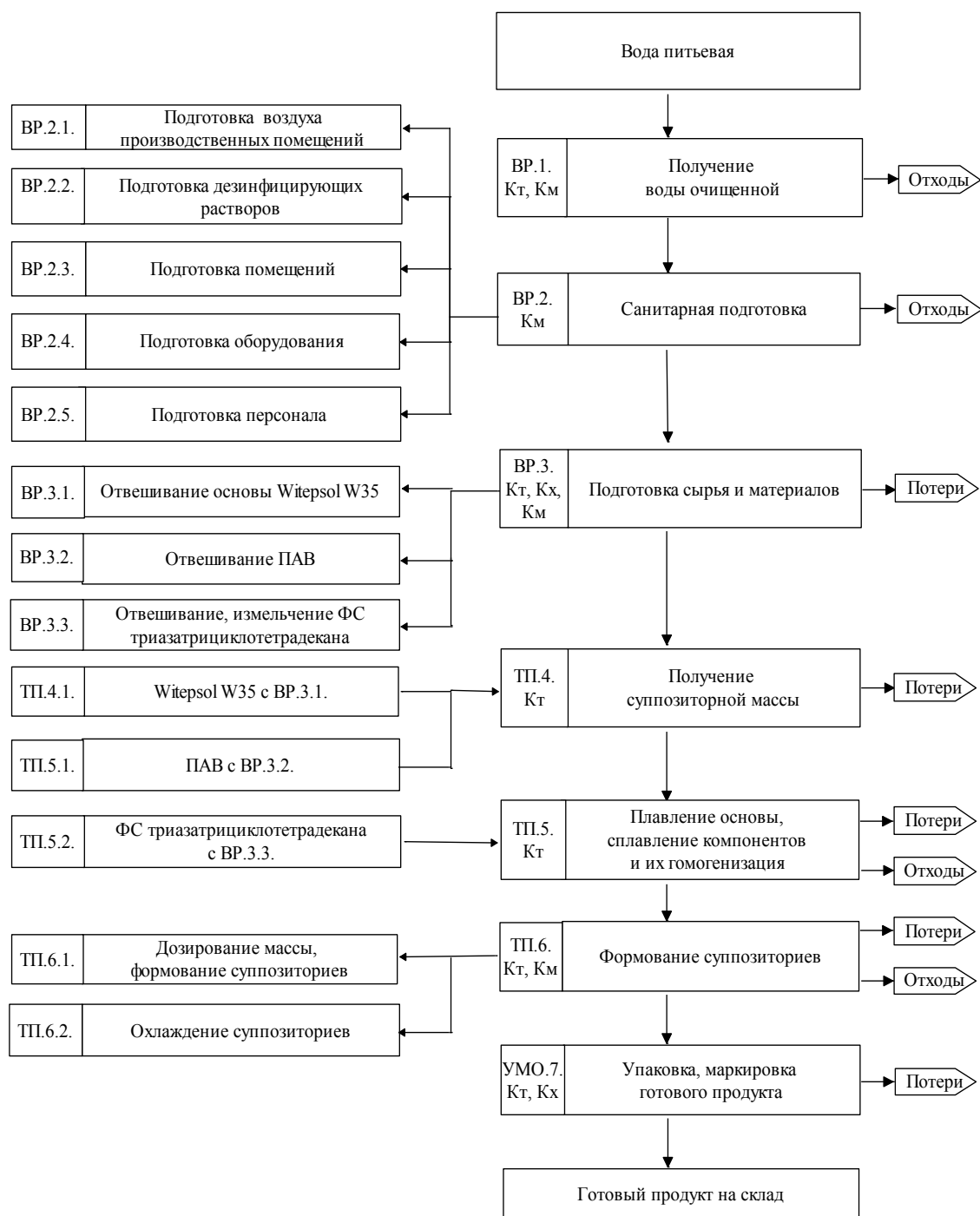


Рисунок 21 – Технологическая схема получения ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

Полученные согласно данной технологии суппозитории от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета, со слабым ароматическим запахом массой $2,100 \pm 0,050$ г. Концентрация ПАВ составила 5 % от массы суппозитория, содержание триазатрициклотетрадекана – 0,100 г в каждом суппозитории.

Вследствие того, что на высвобождение лекарственного вещества в среду биологических жидкостей оказывают влияние не только биофармацевтические свойства ФС, но и переменные (технологические) факторы, в частности температура, время и интенсивность перемешивания и др., был установлен перечень важнейших контрольных точек производства ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие», который приведен в таблице 32.

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

Таблица 32 – Перечень контрольных точек производства ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие»

Шифр стадии, операции	Обозначение контрольной точки	Критические контрольные точки	Критерий приемлемости	
1	2	3	4	
ВР.1.	КТ [*]	Производственный контроль получения воды очищенной	Критерии приемлемости показателей качества согласно ФС.2.2.0020.18 «Вода очищенная»	
	КМ ^{**}	Контроль микробиологической контаминации воды очищенной		
ВР.2.	КМ	Контроль микробиологической контаминации воздуха рабочей зоны, технологической поверхности оборудования, инвентаря, одежды персонала	Класс чистоты: «D» – не более 50 КОЕ/м ³ /пластина [7,10] Рекомендуемый предел микробной контаминации для одежды и перчаток – не нормируется	
ВР.3.	КТ, КХ ^{***} , КМ	Входной контроль сырья на соответствие показателям спецификации	Соответствие показателям спецификации	
ТП.4.	КТ	Получение суппозиторной массы	Масса основы	Согласно производственной рецептуре
			Температура среды	45 – 55 °С
			Скорость вращения мешалок	40 – 50 об/мин
			Время	15 – 20 минут
ТП.5.	КТ	Равномерное смешивание компонентов ЛФ	Масса ПАВ	Согласно производственной рецептуре
			Масса ФС	Согласно производственной рецептуре

Продолжение таблицы 32

			Температура среды	40 – 45 °С
			Скорость вращения мешалок	Этап 1. 90 – 110 об/мин Этап 2. 40 – 50 об/мин
			Время	Этап 1. 15 мин Этап 2. 20 – 30 мин
ТП.6.	Кт	Суппозитории в процессе розлива	Средняя масса и отклонение от средней массы	2,100±0,050, отклонение не более 5 %
	Км	Микробиологическая контаминация полупродукта	Общее число аэробных бактерий и грибковых микроорганизмов в 1,0 г не должно превышать 10 ² , согласно требованиям ГФ РФ ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота»	
УМО.7.	Кт, Кх	ЛС после первичной упаковки	Описание	Суппозитории от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета, со слабым ароматическим запахом торпедообразной формы
			Подлинность	Соответствие первичному стандартному образцу ФС
			Температура плавления	Должна быть не выше 37,0 °С
			Количественное определение	Содержание ФС C25H31N5O4 (триазатрициклотетрадекана) должно составлять от 99,00-101,00 мг на 1 суппозиторий

Примечания: Кт^{*} – точка технологического контроля, Км^{**} – точка микробиологического контроля, Кх^{***} – точка химического контроля.

5.2 Разработка аналитических методик определения показателей качества лекарственного средства

Определение подлинности триазатрициклотетрадекана в лекарственном средстве «Суппозитории ректальные, обезболивающие», содержащие 100,00 мг ФС, относится к методу анализа ВЭЖХ. Исследования были проведены на жидкостном хроматографе Agilent 1260 infinity II с диодно-матричным детектором и программным обеспечением OpenLab ChemStation.

Было проведено испытание на определение подлинности триазатрициклотетрадекана в лекарственном средстве «Суппозитории ректальные, обезболивающие». Для испытуемого раствора было получено 3 хроматограммы, для раствора стандартного образца (СО) было получено 3 хроматограммы.

Параметры ЛС для приготовления модельных и стандартных растворов представлены в таблицах 33–35.

Таблица 33 – Характеристика ЛС для приготовления модельных растворов

Наименование	«Суппозитории ректальные, обезболивающие», содержащие 100,00 мг ФС
Эмпирическая формула	$C_{25}H_{31}N_5O_4$
Нормативный документ	Разрабатываемое НД
Срок годности	01.2023
Серия	5
Содержание триазатрициклотетрадекана	100,00 мг

Таблица 34 – Характеристика первичного стандартного образца для приготовления стандартных растворов

Наименование	Триазатрициклотетрадекан
Эмпирическая формула	$C_{25}H_{31}N_5O_4$
Нормативный документ	Спецификация
Срок годности	01.2023
Серия	J057
Содержание, %	100 %

Таблица 35 – Характеристика ФС для получения ЛС

Наименование	Триазатрициклотетрадекан
Эмпирическая формула	$C_{25}H_{31}N_5O_4$
Нормативный документ	Спецификация на ФС
Срок годности	01.2023
Серия	5
Содержание триазатрициклотетрадекана	99,7 %

Состав на 1 суппозиторий:

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

Выбор условий хроматографирования и валидация методики Высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием для анализа подлинности и количественного определения ФС в ЛФ.

Выбор колонки для хроматографирования.

Согласно установленным данным о поведении ФС в различных растворителях – соединение представляет собой липофильную молекулу. Выбор оптимальной хроматографической колонки основан на комплексе физико-химических параметров ФС, широко используемых для разработки методик анализа ЛС. При помощи этих параметров и предварительных исследований было установлено, что для оптимального хроматографического разделения требуется колонка с типом сорбента Zorbax Eclipse Plus C18 4,6 мм 100 Å с размером частиц 5 мкм и длиной 100 мм.

Описание условий хроматографирования.

В результате предварительных исследований было установлено, что оптимальным является изократический режим элюирования. 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 с типом сорбента С18 100 Å. Объем вводимой пробы для анализа составлял - 25 мкл. Время исследования – 10 минут. Время удерживания ФС составило 3,924. Определение ФС проводили при помощи диодно-матричного детектора в ультрафиолетовой области при длине волны 233 нм – максимум поглощения ФС. Характеристика термостата указана в таблице 36.

Таблица 36 – Характеристика термостата

№	Характеристика	Значения
1.	Заданная температура	40 °С
2.	Верхний предел термостатирования	85 °С
3.	Предел колебаний температуры	1 °С
4.	Период ожидания	1 минута

Приготовление стандартного и калибровочных растворов.

В качестве стандартного раствора использовали раствор первичного стандартного образца с концентрацией 1 мг/мл, приготовленный путем растворения точной навески первичного стандартного образца триазатрициклотетрадекана (4,00 мг) в 4 мл ацетонитрила. Для построения калибровочной кривой был выбран диапазон от 512 нг/мл до 50 мкг/мл. Верхнюю точку калибровки 50 мкг/мл получили путем разбавления исходного раствора смесью вода: ацетонитрил (9:1) в 20 раз. Далее делали последовательное разведение смесью вода: ацетонитрил (9:1) в 2,5 раза. Получили калибровочную кривую с точками значений концентраций 50 мг/л, 20 мг/л, 8 мг/л, 3,2 мг/л, 1,28 мг/л, 0,512 мг/л.

Калибровочная кривая представлена на рисунке 22.

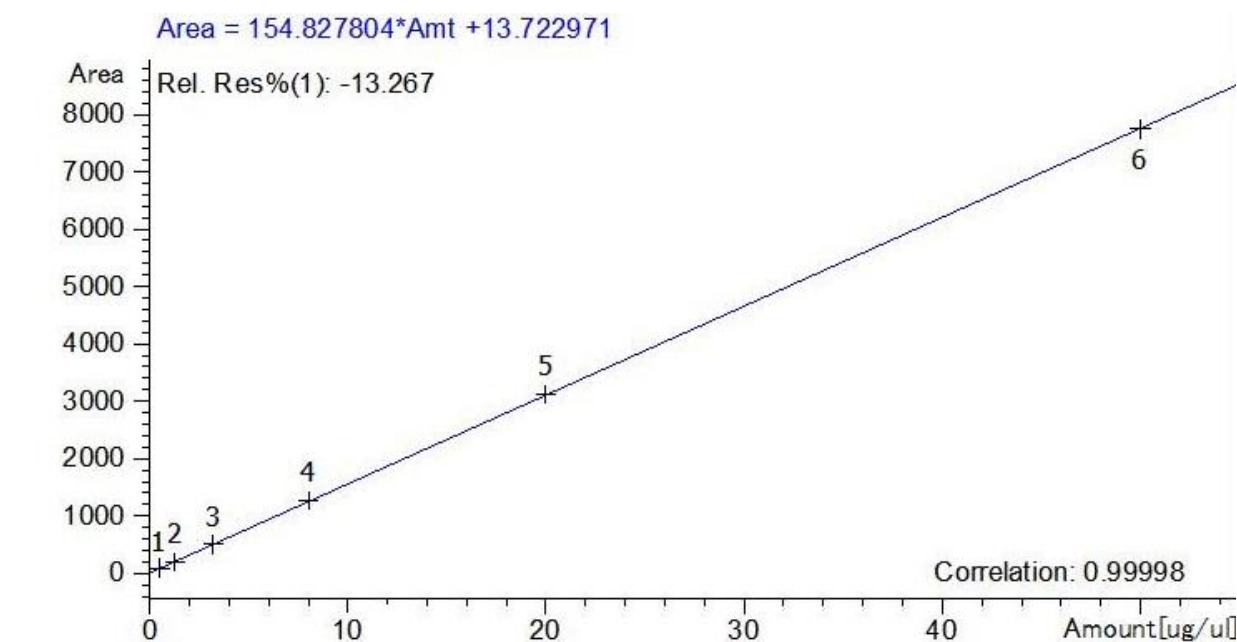


Рисунок 22 – Калибровочный график для ФС триазатрициклотетрадекана.

Приготовление бланкового раствора.

В виалу для хроматографирования автоматическим дозатором вносили 135 мкл бидистиллированной воды и 15 мкл ацетонитрила. Перемешивали при помощи механического встряхивания.

Приготовление подвижной фазы В (0,1 % трифторуксусная кислота).

В колбу на литр добавляли 250 мл бидистиллированной воды к ней стеклянной пипеткой добавлялось 1 мл концентрированной трифторуксусной кислоты. Объем колбы доводили до метки бидистиллированной водой.

Приготовление раствора исследуемого образца ЛФ.

Суппозиторий массой $2,10 \pm 0,05$ г помещали в колбу конической формы объемом 250 мл, с подключённым обратным холодильником, добавляли спирт этиловый 95 % в количестве 80 мл и нагревали на водяной бане с контролем температуры (нагрев осуществляли до температуры 80 °С) в течение 15-20 мин до полного растворения суппозиторной основы. Затем полученный раствор охлаждали до 10-15 °С на ледяной бане. Охлаждённый раствор переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл. Проводили 3-кратный порционный смыв со стенок конической колбы 10 мл этилового спирта. Полученные этанольные смывы также переносили в мерную колбу и доводили объем до метки тем же

растворителем при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали и фильтровали через бумажный фильтр типа «синяя лента». Затем отфильтрованный раствор переливали в пробирки для центрифугирования и проводили отделение фракций со скоростью 8500 об/мин в течение 15 минут. Супернатант в объеме 2 мл переносили в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводили полученный объем до метки 95 % этиловым спиртом. После достижения необходимого объема раствор перемешивали. Объем супернатанта был выбран вследствие низкого значения показателя растворимости ФС.

Приготовление раствора модельного образца «Плацебо».

Суппозиторий массой $2,00 \pm 0,05$ г без содержания ФС триазатрициклотетрадекана помещали в колбу конической формы объемом 250 мл, с подключённым обратным холодильником, добавляли спирт этиловый 95 % в количестве 80 мл и нагревали на водяной бане с контролем температуры (нагрев осуществляли до температуры 80 °C) в течение 15-20 мин до полного растворения суппозиторной основы. Затем полученный раствор охлаждали до 10-15 °C на ледяной бане. Охлаждённый раствор переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл. Проводили 3-кратный порционный смыв со стенок конической колбы 10 мл этилового спирта. Полученные этанольные смывы также переносили в мерную колбу и доводили объем до метки тем же растворителем до метки при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали и фильтровали через бумажный фильтр типа «синяя лента». Затем отфильтрованный раствор переливали в пробирки для центрифугирования и проводили отделение фракций со скоростью 8500 об/мин в течение 15 минут. Супернатант в объеме 2 мл переносили в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводили полученный объем до метки 95 % этиловым спиртом. Затем раствор тщательно перемешивали.

Приготовление растворов модельного образца.

Модельные образцы готовили методом разведения из стандартного раствора 1 мг/мл до требуемых значений содержания. В хроматографическую виалу помещали определенный объем стандартного раствора и доводили объем до 1 мл смесью вода: ацетонитрил (9:1).

Содержание триазатрициклотетрадекана в одном суппозитории в мг рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times 2 \times M}{S_0 \times a_1 \times 4}, \quad (20)$$

где S_1 – площадь пика триазатрициклотетрадекана на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – средняя площадь пика триазатрициклотетрадекана на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – масса первичного стандартного образца триазатрициклотетрадекана, в пересчете на безводное вещество, мг;

a_1 – масса образца суппозитория, г;

M – средняя масса суппозитория, г.

Хроматограммы стандартных и исследуемых образцов представлены на рисунках 23-28.

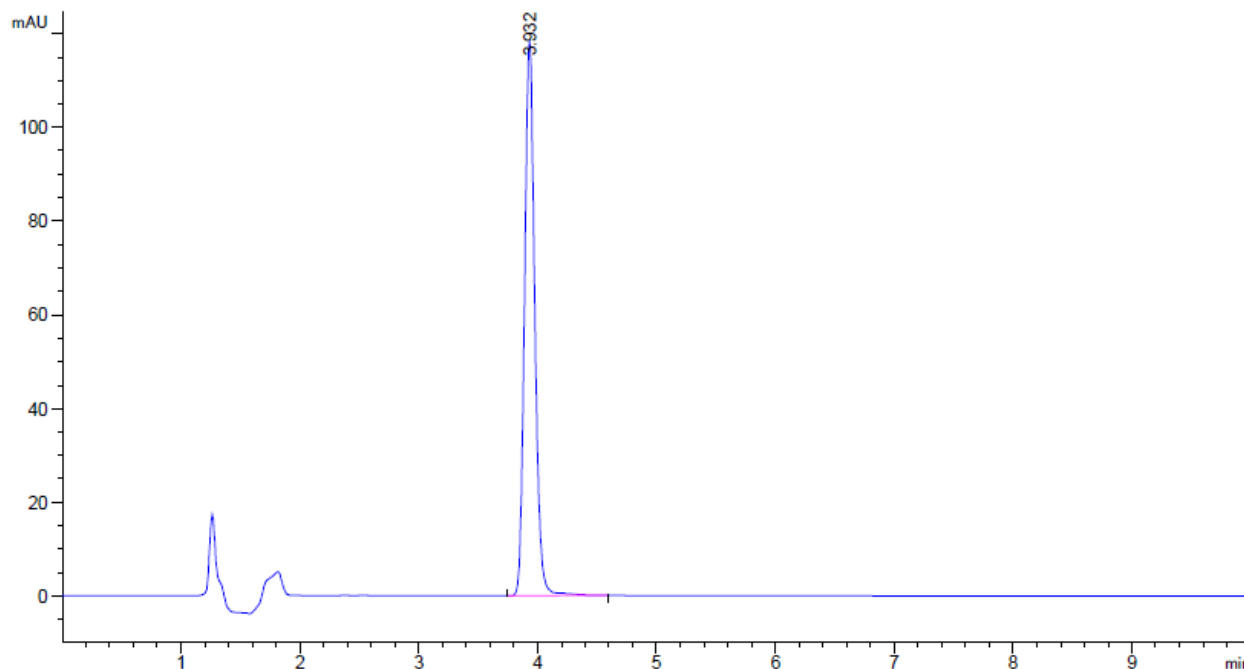


Рисунок 23 – Хроматограмма (1) стандартного образца

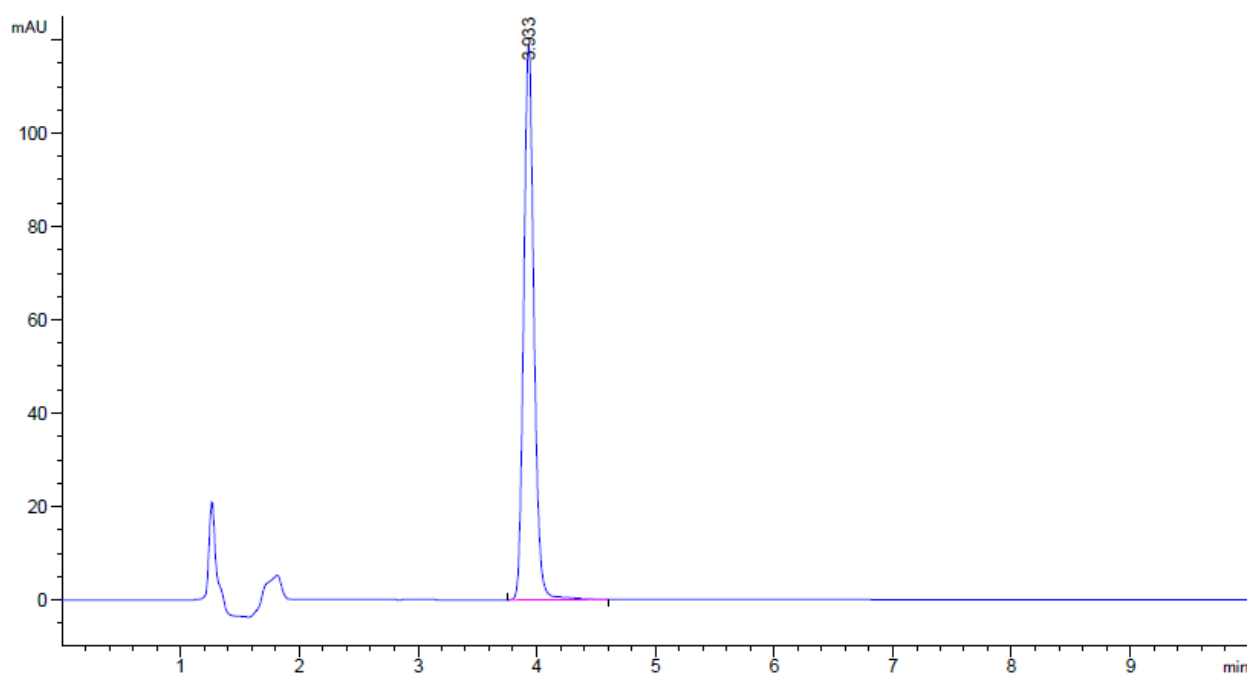


Рисунок 24 – Хроматограмма (2) стандартного образца

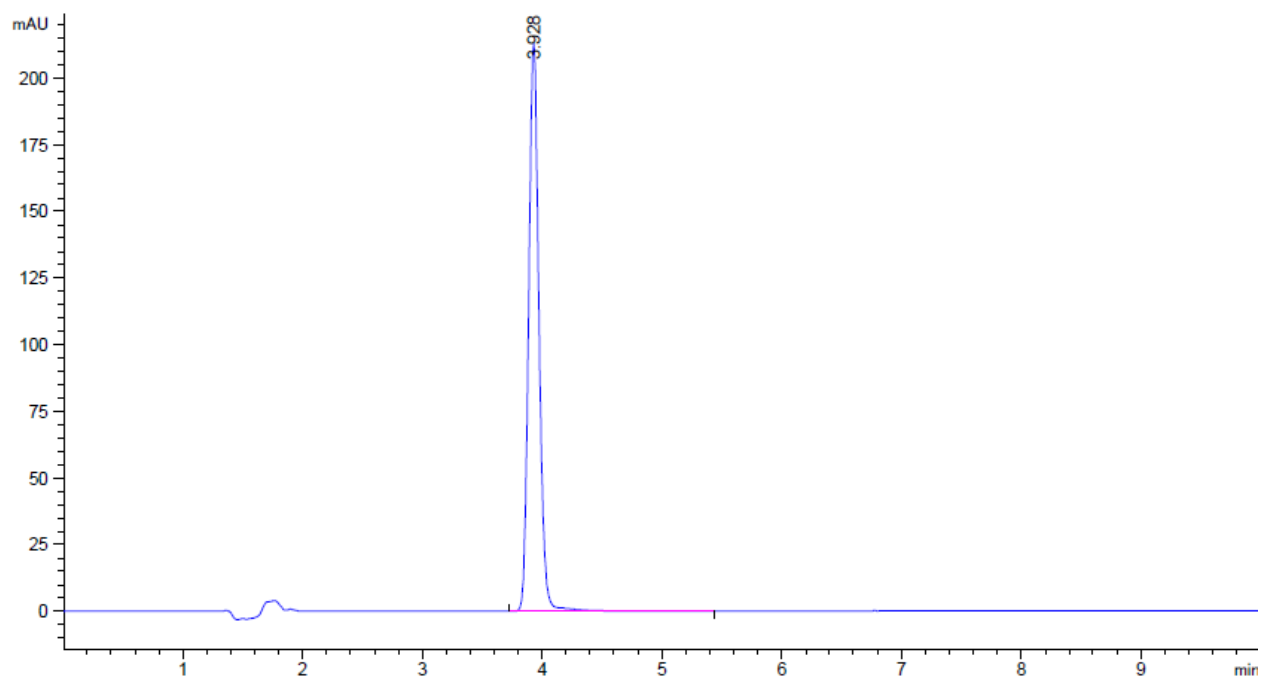


Рисунок 25 – Хроматограмма (3) стандартного образца

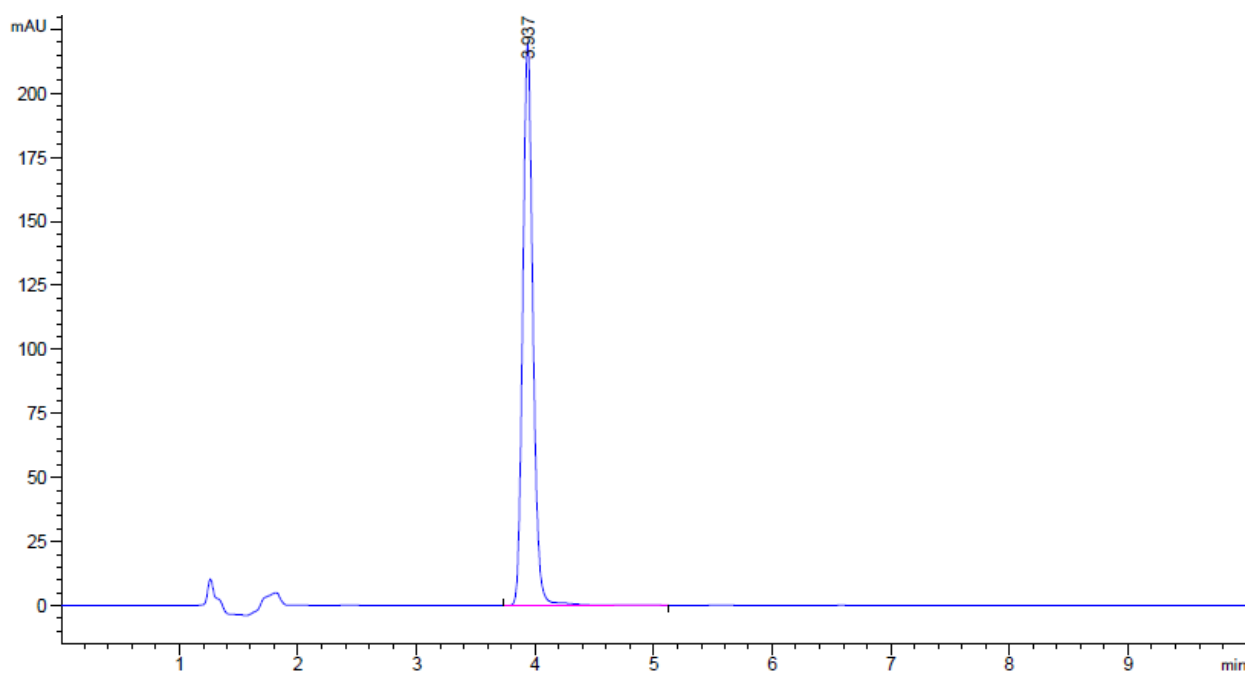


Рисунок 26 – Хроматограмма (1) исследуемого образца

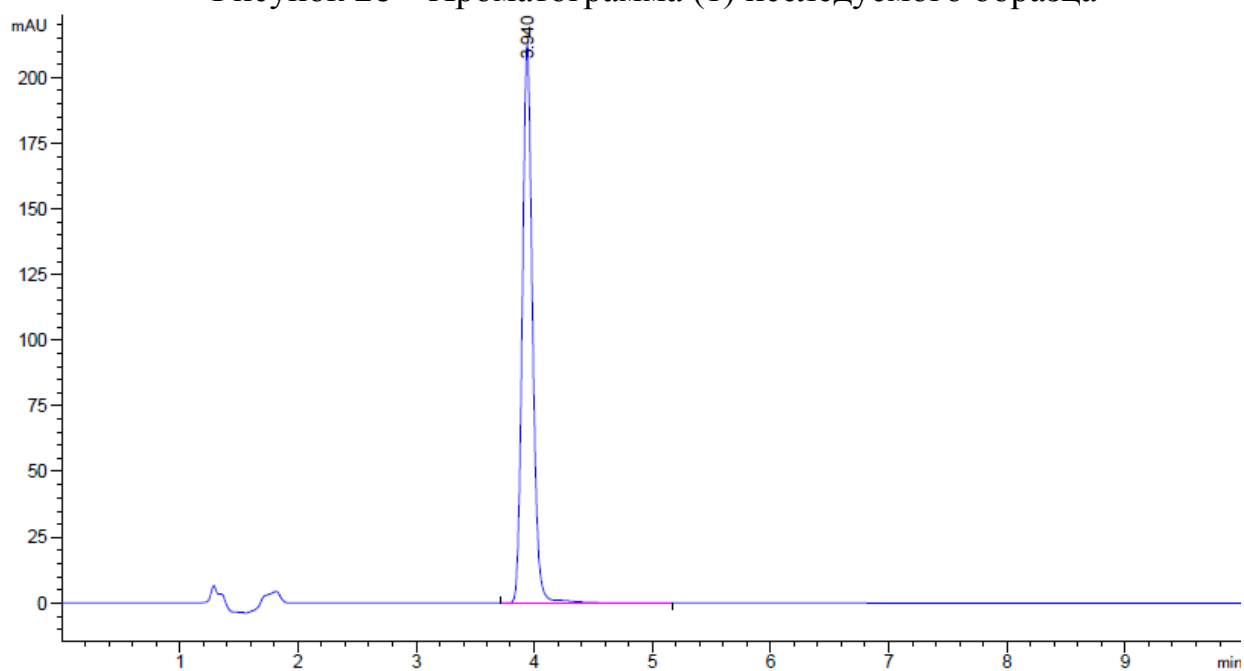


Рисунок 27 – Хроматограмма (2) исследуемого образца

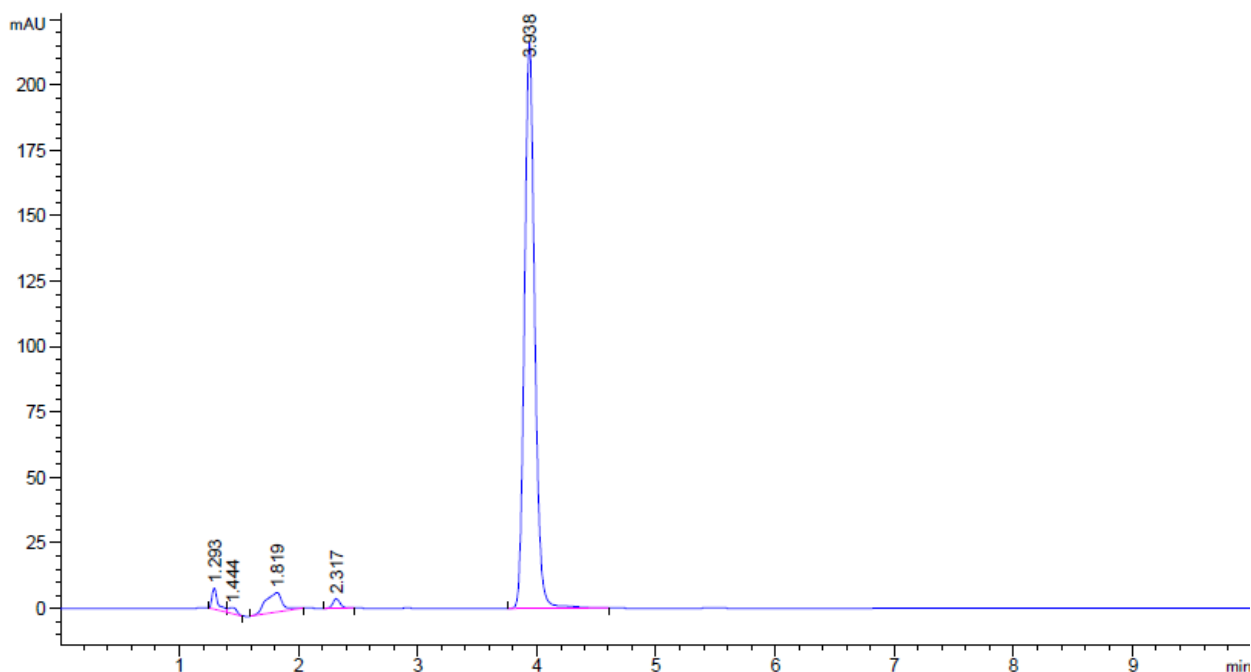


Рисунок 28 – Хроматограмма (3) исследуемого образца

Время удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора соответствуют времени удерживания пиков триазатрициклотетрадекана на хроматограмме раствора СО, что свидетельствует о подлинности триазатрициклотетрадекана в ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

5.3 Определение валидационных характеристик и критериев оценки методики подлинности триазатрициклотетрадекана в лекарственном средстве

Была проведена валидация методики контроля качества по показателю подлинность триазатрициклотетрадекана в ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие», используя характеристику – специфичность.

Исследования показателя подлинность триазатрициклотетрадекана в ЛФ были проведены на жидкостном хроматографе Agilent 1260 infinity II с диодно-матричным детектором и программным обеспечением OpenLab ChemStation.

Результаты испытаний для оценки специфичности представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Результаты испытаний для оценки специфичности методики

Образец	Время удерживания пика, мин	Среднее время удерживания пика, мин
Модельный образец исследуемого раствора ЛФ	3,937	3,938
	3,940	
	3,938	
Модельный образец раствора СО	3,928	3,931
	3,933	
	3,932	
Модельный образец «Плацебо»	-	-

Наблюдается совпадение времени удерживания основного пика на хроматограмме модельного образца испытуемого раствора ЛС и основного пика в модельном образце стандартного раствора и отсутствие аналогичного пика на хроматограмме модельного образца «Плацебо».

Время удерживания основного пика на хроматограмме модельного образца ЛС соответствовало времени удерживания основного пика на хроматограмме модельного образца стандартного раствора. Сигналы (пиков) на хроматограмме модельного образца «Плацебо» не наблюдались, что свидетельствует об отсутствии влияния присутствующих веществ в анализируемом образце на идентификацию триазатрициклотетрадекана.

В результате валидации методики контроля качества по показателю подлинность триазатрициклотетрадекана в ЛФ методом ВЭЖХ доказано, что отсутствует влияние вспомогательных веществ ЛФ на точность воспроизведения результатов определения.

На основании экспериментальных данных, полученных в процессе валидации аналитической методики контроля качества по показателю – подлинность триазатрициклотетрадекана в ЛС методом ВЭЖХ доказано, что результаты испытаний соответствуют требованиям критериев приемлемости по всем изученным показателям, что подтверждает соответствие данной методики установленным критериям и позволяет лаборатории корректно воспроизводить данную методику с получением достоверных результатов.

5.4 Определение валидационных характеристик и критериев оценки методики количественного определения фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана в лекарственном средстве

Была проведена валидация методики контроля качества по показателю количественное определение триазатрициклотетрадекана в ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие», используя характеристики – специфичность, аналитическая область, линейность, сходимость, внутрилабораторная прецизионность, правильность.

Исследования количественного определения триазатрициклотетрадекана в ЛФ были проведены на жидкостном хроматографе Agilent 1260 infinity II с диодно-матричным детектором и программным обеспечением OpenLab ChemStation.

Испытание на соответствие валидационным характеристикам количественного определения проводилось 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» [4,12]. Методика изложена в пункте 5.2.

Методика количественного определения триазатрициклотетрадекана применима в широком диапазоне интервала значений концентраций ФС, в связи с низкими значениями растворимости ФС в различных полярных растворителях.

Для проведения валидационных испытаний были приготовлены растворы: стандартного, бланкового, исследуемого, калибровочных образцов, модельного образца СО и модельного образца «Плацебо». Способ приготовления растворов изложен в разделе 5.2.

Определение характеристики Специфичность. Для доказательства специфичности методики провели хроматографический анализ модельных образцов в присутствии и отсутствии компонентов. Результаты определения характеристики специфичность представлены в таблице 37.

Постороннее влияние пиков на хроматограммах испытуемых и стандартных образцов не выявлены. Наблюдается совпадение времени удерживания основного пика аналита на хроматограммах испытуемых и стандартных образцов.

Время удерживания основного пика на хроматограмме модельного образца соответствовало времени удерживания основного пика на хроматограмме модельного образца стандартного раствора. Отсутствие сигналов (пиков) на хроматограмме модельного образца «Плацебо» свидетельствует об отсутствии влияния вспомогательных веществ ЛФ на точность воспроизведения результатов определения характеристики Специфичность.

Определение характеристики Линейность. Для доказательства линейности методики проанализированы растворы модельных образцов триазатрициклотетрадекана содержания концентраций ФС: 50 мг/л, 20 мг/л, 8 мг/л, 3,2 мг/л, 1,28 мг/л, 0,512 мг/л. Проведено по три параллельных определения каждого модельного образца, соответствующего заданному содержанию согласно выбранному диапазону. Приготовление модельных образцов и проведение испытаний проведено согласно данным, указанным в пункте 5.2.

Результаты испытаний представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Результаты вычислений параметров для оценки линейности

Количественное содержание определяемого вещества, в мг/л	Площадь пиков на хроматограммах испытуемого раствора ЛФ, mAU*s	Среднее арифметическое значение площади пиков, mAU*s
0,512	80.65713	81.42582
	81.52733	
	82.09302	
1,28	200.99318	201.04055
	201.04055	
	201.08792	
3,2	513.96594	513.96594
	513.97800	

Продолжение таблицы 38

	513.95388	
8	1274.59387	1274.60205
	1274.78064	
	1274.43170	
20	3132.59326	3132.76658
	3132.75003	
	3132.95645	
50	7742.72656	7742.67667
	7742.95754	
	7742.34592	

Линейная зависимость была исследована в пределах выбранного диапазона. По полученным данным построен график, визуально оценена линейность. Линейность наблюдается, результат обработан одним из статистических методов (регрессионный анализ методом наименьших квадратов).

Графическая зависимость площади пика от количественного содержания триазатрициклотетрадекана, выражается прямой линией. Для оценки линейности рассчитан коэффициент корреляции $R^2=0,99998$, точка пересечения с осью ординат $a=13,722971$, тангенс угла наклона прямой $b=154,827804$. Получено уравнение $y=b \times x + a$.

Коэффициент корреляции отражает линейную зависимость площади пиков от количественного содержания триазатрициклотетрадекана в модельном растворе. Коэффициент корреляции составляет не менее 0,99, что соответствует требованиям ГФ РФ, а, следовательно, данная методика соответствует требованиям критерия линейности и позволяет получать результаты испытаний (в пределах диапазона применения методики) прямо пропорциональные количеству анализируемого вещества в пробе.

Определение характеристики Сходимость. Для исследования аналитической методики по характеристике сходимости, одним химиком-аналитиком в течение небольшого промежутка времени было приготовлено шесть параллельных растворов модельных образцов из готовой ЛФ с известным содержанием ФС.

Проведено 6 измерений модельных образцов с количественным содержанием определяемого вещества $100,0 \pm 0,5$ мг. Результаты испытаний представлены в таблице 39.

Таблица 39 –Результаты вычислений параметров для оценки сходимости

X_i	$X_{\text{ср}}$	$\sum d_i^2$ (Среднее квадрат. откл.)	S^2_x (Дисперсия)	S_x (Стандартное отклонение)	S_r (Относит. стандартное отклонение)	RSD, %	Δz (Одностор. доверительный интервал)
99,5	99,8	0,277	0,117	0,3430	0,0034371	0,343	0,359983
99,7							
99,8							
99,7							
100,4							
100,2							

Максимально допустимая неопределенность результата Δ_{AS} была рассчитана на основании спецификации ФС триазатрициклотетрадекана. Содержание триазатрициклотетрадекана составляет 98-102 %. Согласно формуле:

$$\Delta_{AS} = \frac{B_H - B_L}{2} \times 0,32, \quad (21)$$

где B_H – верхний предел интервала значений содержания вещества, B_L – нижний предел интервала значений содержания вещества.

Максимально допустимая неопределенность результата $\Delta_{AS} = 0,64$ %. Односторонний доверительный интервал $\Delta z = 0,3599$ % не превышает максимально допустимую неопределенность результатов анализа $0,35 < 0,64$, следовательно, выборку можно считать однородной.

В результате валидации методики контроля качества по показателю – количественное определение триазатрициклотетрадекана в ЛФ методом ВЭЖХ доказано, что при выполнении испытаний одним и тем же аналитиком в одних и тех же условиях в течение короткого промежутка времени, получаются близкие по

значению результаты, относительное стандартное отклонение не превышает 2,0 %. Это говорит о том, что данный метод соответствует требованиям валидационного критерия сходимости.

Внутрилабораторная прецизионность.

Для оценки влияния внутрилабораторных вариаций была определена внутрилабораторная прецизионность. Разными химиками-аналитиками проведены испытания шести модельных образцов, приготовленных из ЛФ одной и той же серии в разные дни в одной и той же лаборатории на одном и том же оборудовании. Для испытаний были приготовлены модельные растворы из ЛФ с количественным содержанием триазатрициклотетрадекана $100,00 \pm 0,50$ мг. Проведено по шесть измерений каждого модельного образца, определено количественное содержание триазатрициклотетрадекана в ЛФ.

После математической обработки экспериментальных данных, полученные результаты представлены в таблице 40. Пример хроматограмм разных химиков-аналитиков представлен на рисунках 29-30.

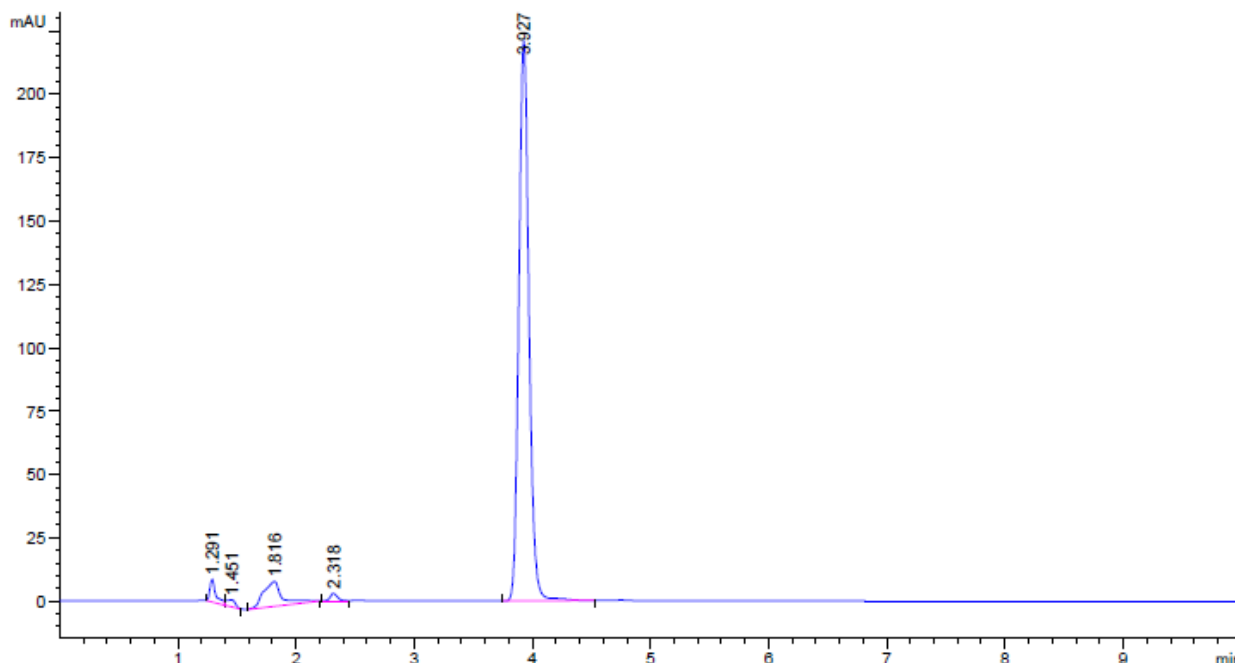


Рисунок 29 –Пример хроматограммы (1), полученной в результате определения

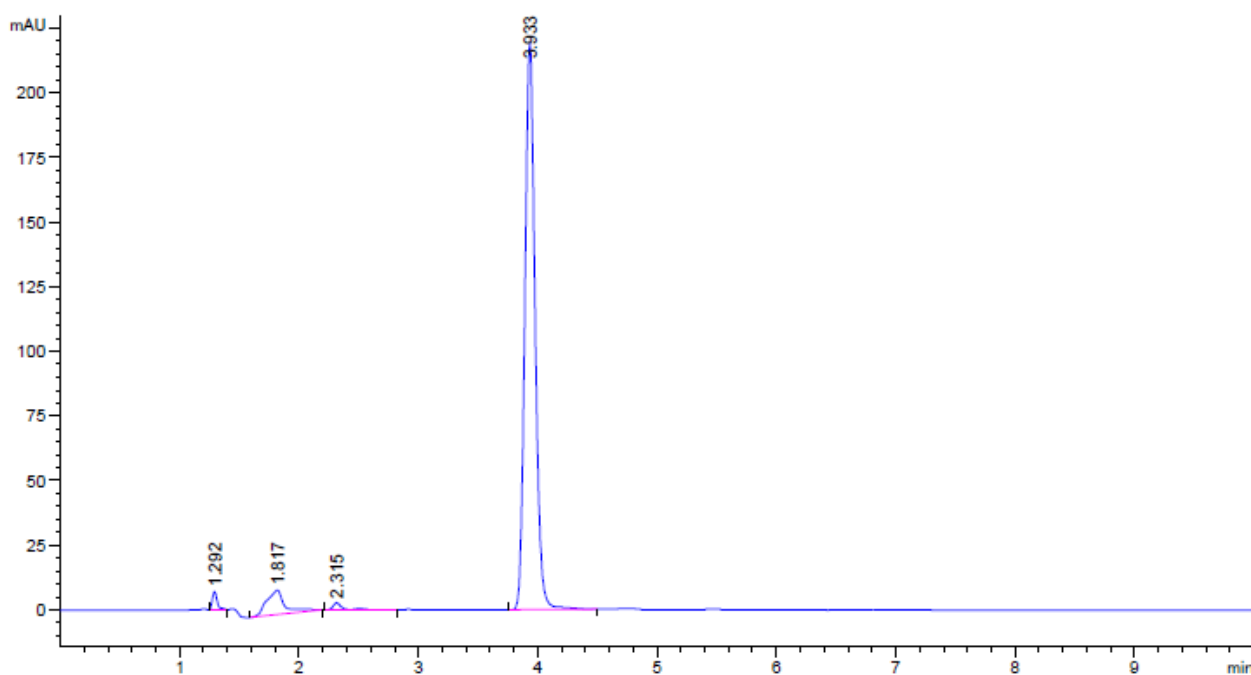


Рисунок 30 – Пример хроматограммы (2), полученной в результате определения

Таблица 40 – Результаты вычислений параметров для оценки внутрилабораторной прецизионности

	n	X_i	X_{cp}	$\sum d_i^2$	S_x^2	S_x	RSD, %
Химик-аналитик 1	1	99,7	99,91	0,255	0,093	0,30605	0,306
	2	99,7					
	3	99,8					
	4	99,7					
	5	100,4					
	6	100,2					
Химик-аналитик 2	1	99,9	99,95	0,15	0,035	0,18708	0,187
	2	100,1					
	3	100,2					
	4	99,7					
	5	100,0					
	6	99,8					

Относительное стандартное отклонение результатов испытаний, полученных двумя химиками-аналитиками $RSD \% = 0,306, 0,187 \%$, соответственно, все два результата имеют значение менее $2,7 \%$.

Для сравнения дисперсий вариационных рядов, полученных для результатов каждого химика-аналитика, использовали критерий Фишера (F).

Результаты вычислений оформлены в таблице 41.

Таблица 41 – Результаты вычислений критерия Фишера

S^2_{x1}	S^2_{x2}	F_1
0,093	0,035	2,65

Критическое значение Фишера определено по таблице, учитывая доверительный интервал (P) и число степеней свободы (n-1). Табличное значение критерия Фишера $F_{(0,95;5;5)} = 5,05$. Затем, используя критерий Фишера, сравнили дисперсии, вычисленные для результатов каждого химика-аналитика, с табличным значением.

Все полученные отношения дисперсий меньше значения, определенного по таблице. Следовательно, дисперсии различаются незначительно. Можно сравнивать средние значения, рассматривая их как одну выборку.

Затем была проведена оценка выборки средних значений на однородность. Для этого, для результатов испытаний, полученных каждым химиком-аналитиком, была вычислена средневзвешенная дисперсия и критерий Стьюдента, применяя формулы:

$$t = \frac{x_{1cp} - x_{icp}}{\sqrt{S^2_{xspi} \times \sqrt{\frac{n_i \times n_i}{n_i + n_i}}}}, (22)$$

$$S^2_{xspi} = \frac{(n_2 - 1) \times S^2_{x2} + (n_1 - 1) \times S^2_{x1}}{n_1 + n_2 - 2}, (23)$$

В результате математической обработки данных получили результаты вычислений, которые внесены в таблицу 42.

Таблица 42 – Результаты вычислений средневзвешенной дисперсии и критерии Стьюдента

	S^2_x	n_1	n_2	t
Химик-аналитик 1	0,093	6	6	0,416
Химик-аналитик 2	0,035			

Сравнили вычисленные значения критерия Стьюдента с табличным $t_{0,95;10} = 2,23$.

Все вычисленные значения не превышают табличного значения. Следовательно, между средним арифметическим значением результатов испытаний 2-х химиков-аналитиков нет значимых различий.

В результате валидации методики контроля качества по показателю количественное определение триазатрициклотетрадекана в ЛФ методом ВЭЖХ было доказано, что разными химиками-аналитиками получены воспроизводимые результаты при выполнении методики в разное время.

Правильность. Для оценки правильности математически обработаны результаты испытаний, полученные при изучении линейности модельных образцов с количественным содержанием триазатрициклотетрадекана 0,512, 8,0 и 50,0 мг/л.

Для оценки правильности определяется степень соответствия между известным истинным значением и значением, полученным по данной методике. Правильность методики будет определяться величиной отношения «найденного» к «введенному» Z (%) с доверительным интервалом. Методика не должна иметь значимой систематической погрешности (δ %), то есть, величина $\delta \% = |Z - 100|$ должна незначимо отличаться от нуля [53].

Правильность оценивали по двум критериям:

1. Критерий статистической незначимости. Величина δ % статистически неотличима от нуля, если отклонение Z от 100 % не превышает доверительный интервал, то есть для 9 модельных растворов должно выполняться неравенство:

$$\delta \% \leq \frac{\Delta_z}{\sqrt{n}} = \frac{\Delta_z}{\varepsilon}$$

2. Критерий практической незначимости. Если не выполняется требование к критерию статистической незначимости, используют критерий практической незначимости по сравнению с максимально допустимой неопределенностью анализа: то есть, для $B = 10$ % должно выполняться неравенство:

$$\delta \% \leq 0,32 \times \Delta_{As}$$

Согласно ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» [4] к величине аналитической области методик предъявляются следующие требования:

- методики количественного определения должны быть применимы в интервале от 80 до 120 % от номинального значения определяемой аналитической характеристики;
- методики оценки однородности дозирования должны быть применимы в интервале от 70 до 130 % от номинальной дозы;
- методики количественного определения, используемые при проведении теста «Растворение», обычно должны быть применимы в пределах от 50 до 120 % от ожидаемой концентрации действующего вещества в среде растворения [44].

Эти данные подразумевают, что методика должна быть применима для аналитической области испытаний количественного определения ФС в ЛФ, оценки однородности дозирования и при проведении теста «Растворение». Поэтому калибровочная кривая включала широкий диапазон значений.

Результаты расчетов параметров для оценки соответствию критерию правильность представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Результаты расчета параметров для оценки соответствию критерию правильность

Значение измеряемой величины содержания компонента, X_i , мкг/мл	Значение расчетной величины содержания компонента, Y_i , мкг/мл	Степень извлечения, средний процент восстановления, Z_i
0,513	0,512	100,19
0,512		100,00
0,511		99,80
8,010	8,035	99,68
8,015		99,75
8,070		100,43
50,023	50,041	99,96
50,045		100,00
50,056		100,00
Объем выборки, n	9	
Среднее значение для степени извлечения Z_{cp}	99,97	
Критерий практической незначимости Δ_{As}	1,76	
Доверительный интервал систематической погрешности	0,18	
Систематическая составляющая неопределенности δ %	0,03	

Максимально допустимая неопределенность результата Δ_{AS} была рассчитана на основании требований ГФ РФ. Верхний предел методики определения ФС (B_H) должен иметь значения 101 %, а нижний предел (B_L) – 99 %. Поэтому величина Δ_{AS} имеет значение 0,32.

Систематическая составляющая неопределенности $\delta \% = 0,03$. Сравнили значения максимально допустимой неопределенности анализа и фактически вычисленное в ходе испытаний: $0,18 \geq 1,76$.

Отклонение среднего значения для степени извлечения Z_{cp} от 100 % не превышает требования критерия статистической незначимости. Следовательно, систематическая погрешность не является статистически отличимой от нуля.

Так как выполняется требование к критерию статистической незначимости [53], дальнейшее использование критерия практической незначимости по сравнению с максимально допустимой неопределенностью анализа не применяли.

Методика контроля качества по показателю – количественное определение триазатрициклотетрадекана в ЛФ методом ВЭЖХ позволяет получать результаты испытаний в контрольно-аналитической лаборатории, близкие к истинному значению.

На основании экспериментальных данных, полученных в процессе валидации аналитической методики контроля качества по показателю – количественное определение триазатрициклотетрадекана в ЛФ методом ВЭЖХ, доказано, что результаты испытаний соответствуют требованиям критериев приемлемости по всем изученным показателям, что подтверждает соответствие данной методики установленным критериям и позволяет контрольно-аналитической лаборатории корректно воспроизводить данную методику и получать достоверные результаты.

5.5 Разработка проекта спецификации на лекарственное средство «Суппозитории ректальные, обезболивающие»

Проект спецификации на ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие» для НД был составлен впервые в соответствии с требованиями Федерального

закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ, Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания, Фармакопеи ЕАЭС, Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», а также Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний ЛС, утвержденного Решением Коллегии ЕЭК от 17.07.2018 г. № 113 [4,6-12].

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

Таблица 44 – 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.

Продолжение таблицы 44

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 суппозиториев 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 C25H31N5O4 (триазатрициклотетрадекана) должно составлять от 99,00- 101,00 %
Упаковка	По 5 суппозиториев в контурных ячейках из двухслойной пленки ПВХ. Две контурные ячейки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.	
Маркировка	На первичной упаковке на русском языке указывают торговое наименование лекарственного средства, международное непатентованное наименование, наименование лекарственной формы, дозировку, предприятие - изготовитель, его товарный знак, номер серии, дату изготовления и срок годности. На вторичной упаковке на русском языке указывают: наименование и товарный знак производителя, его адрес, контактные данные (телефон и e-mail), торговое наименование лекарственного средства, наименование лекарственной формы, дозировку, количество лекарственного средства в упаковке, состав, способ применения, дату выпуска, срок годности, условия хранения, условия отпуска из аптек, штрих-код, номер регистрационного удостоверения, предупредительную надпись: «Хранить в недоступном для детей месте», условия хранения (2-8 °С).	
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.	
Срок годности	2 года	

5.6 Исследование влияния условий и сроков хранения суппозиториев на их стабильность

Многочисленные литературные данные позволяют ознакомиться с аспектами стабильности ректальных ЛФ, суппозиторных основ, рассмотреть причины

физической, химической, микробиологической, терапевтической нестабильности суппозиториев, которые находятся в различных зависимостях от условий хранения и упаковки ЛФ.

Одним из важнейших требований, предъявляемых к ЛП, является их стабильность в процессе хранения. Для исследования стабильности суппозиториев разработанного состава было изучено влияние сроков и условий хранения на изменение не только структурно-механических свойств суппозиториев, а также получение данных об изменении качества ЛФ с течением времени под влиянием внешних факторов согласно требованиям Решения ЕЭК № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций» от 10.05.2018, ГФ РФ ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» и ГОСТ Р 57129-2016 «Лекарственные средства для медицинского применения. Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения» [1,4,13].

Для изучения влияния условий хранения на качество ЛС готовили 3 серий суппозиториев, упаковывали в ячейковую ленту из ПВХ по 5 штук, а затем в картонные пачки по 10 штук:

- Серия № 1-13052019 от 13.05.2019 г. в количестве – 30 картонных пачек, вместимостью на 10 ячеек из ПВХ, содержащих по 10 суппозиториев.
- Серия № 2-14052019 от 14.05.2019 г. в количестве – 30 картонных пачек, вместимостью на 10 ячеек из ПВХ, содержащих по 10 суппозиториев.
- Серия № 3-15052019 от 15.05.2019 г. в количестве – 30 картонных пачек, вместимостью на 10 ячеек из ПВХ, содержащих по 10 суппозиториев.

Перед началом испытания был проведен контроль качества образцов по показателям в соответствии со спецификацией проекта НД на ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие»:

1. Описание;
2. Подлинность;
3. Размер частиц;

4. Температура плавления;
5. Однородность массы;
6. Однородность дозирования;
7. Время полной деформации;
8. Микробиологическая чистота;
9. Количественное определение.

Все исследования проводили на основании выбранных показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, которым должно соответствовать ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

Рекомендуемая и оптимальная температура экспериментального хранения (t_3) для испытания стабильности ЛФ «Суппозитории ректальные, обезболивающие», методом «Ускоренного старения» составляет 30 ± 2 °С согласно ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств». Влажность, при которой проводилось изучение стабильности 65 ± 5 % [4].

Для полноты изучения и расширения экспериментальной разработки для формирования спецификации на ЛС, серии ЛФ были заложены на долгосрочные испытания стабильности при температуре 5 ± 3 °С. Влажность, при которой проводилось изучение стабильности 65 ± 5 % [4].

Для изучения стабильности ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие» помещали в климатическую камеру Memmert HPP110 (Германия), квалифицированную в соответствии с требованиями, представленными в ICH Q1A «Испытание новых лекарственных веществ и препаратов на стабильность» [35].

Образцы ЛС, находящиеся на исследовании стабильности, подлежали проверке по показателям качества проекта НД в установленные сроки, согласно ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» [4]:

- в течение первого года хранения – через каждые 3 месяца;
- в течение второго и третьего года хранения – через каждые 6 месяцев;
- после третьего года хранения – через каждые 12 месяцев.

Результаты контроля качества образцов ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие» серий 1-13052019, 2-14052019, 3-15052019 представлены в таблице 45.

Математическая аппроксимация значений представлена в таблицах 46-51.

Таблица 45 – Результаты контроля качества образцов ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие»

СРОК ХРАН ЕНИЯ , МЕС.	ОПИСАНИЕ	ПОДЛИННО СТЬ	РАЗМЕР ЧАСТИЦ	ТЕМПЕ- РАТУРА ПЛАВЛЕНИЯ	ОДНОРОДНО СТЬ МАССЫ	ОДНОРОДНО СТЬ ДОЗИРОВА НИЯ	ВРЕМЯ ПОЛНОЙ ДЕФОРМАЦ ИИ	МИКРОБИО ЛОГИЧЕСКА Я ЧИСТОТА	КОЛИЧЕСТ ВЕННОЕ ОПРЕДЕ ЛЕНИЕ
		ВЭЖХ							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Суппозитории от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета, со слабым ароматическим запахом торпедообразной формы	На хроматограмме испытуемого раствора должен наблюдаться основной пик, соответствующий по времени удерживания пику триазатрициклотетрадекана на хроматограмме стандартного раствора	В поле зрения микроскопа должны отсутствовать частицы, размер которых превышает 30 мкм	Должна быть не выше 37,0 °С	Допустимое отклонение массы единичного суппозитория – 5 % от средней массы; не более 2 суппозитория из 20 – от 5 % до 10 % от средней массы.	ЛС должно выдерживать требования ГФ РФ ОФС.1.4.2.0008.18 (результат удовлетворительный, если при $n = 10$ первый показатель приемлемости $AV \leq L1$)	Величина времени полной деформации не должна превышать 15 мин	В соответствии с требованиями ГФ РФ ОФС.1.2.4.0002.18 Категория 3А	Содержание триазатрициклотетрадекана должно составлять от 99,00-101,00 %
Серия № 1-13052019 от 13.05.2019 г.									
при температуре 30±2 °С и относительной влажности 65±5 %									
0	Соответствует	Соответствует	Соответствует	36,2±0,07	Соответствует	Соответствует	9±0,05	Соответствует	99,85
3	Соответствует	Соответствует	Соответствует	36,1±0,08	Соответствует	Соответствует	9±0,05	Соответствует	99,85
6	Соответствует	Соответствует	Соответствует	36,4±0,18	Соответствует	Соответствует	9±0,08	Соответствует	98,24
9	Соответствует	Соответствует	Соответствует	36,4±0,17	Соответствует	Соответствует	9±0,08	Соответствует	97,98

Продолжение Таблицы 45

При температуре 5 ± 3 °C и относительной влажности 65 ± 5 %									
0	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,5\pm 0,19$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,08$	Соответствует	99,95
3	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,5\pm 0,19$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,05$	Соответствует	99,88
6	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,4\pm 0,16$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,06$	Соответствует	99,82
9	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,4\pm 0,16$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,05$	Соответствует	99,80
12	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,4\pm 0,16$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,04$	Соответствует	99,75
18	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,5\pm 0,28$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,05$	Соответствует	99,73
24	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,4\pm 0,25$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,05$	Соответствует	99,71
Серия № 2-14052019 от 14.05.2019 г. при температуре 30 ± 2 °C и относительной влажности 65 ± 5 %									
0	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,1\pm 0,17$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,05$	Соответствует	99,95
3	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,6\pm 0,22$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,05$	Соответствует	99,75
6	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$37,7\pm 0,29$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,05$	Соответствует	98,44
9	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$37,8\pm 0,19$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,05$	Соответствует	98,27

Продолжение Таблицы 45

При температуре 5 ± 3 °C и относительной влажности 65 ± 5 %									
0	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,0\pm 0,12$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,06$	Соответствует	99,94
3	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,4\pm 0,16$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,06$	Соответствует	99,87
6	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,3\pm 0,11$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,08$	Соответствует	99,85
9	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,3\pm 0,11$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,07$	Соответствует	99,85
12	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,4\pm 0,15$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,08$	Соответствует	99,78
18	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,4\pm 0,28$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,06$	Соответствует	99,75
24	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,4\pm 0,4$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,06$	Соответствует	99,75
Серия № 3-15052019 от 15.05.2019 г. при температуре 30 ± 2 °C и относительной влажности 65 ± 5 %									
0	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,0\pm 0,17$	Соответствует	Соответствует	$8\pm 0,06$	Соответствует	99,97
3	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,6\pm 0,22$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,07$	Соответствует	99,85
6	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,7\pm 0,29$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,07$	Соответствует	99,22
9	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$37,8\pm 0,19$	Соответствует	Соответствует	$10\pm 0,07$	Соответствует	98,75

Продолжение Таблицы 45

При температуре 5 ± 3 °C и относительной влажности 65 ± 5 %									
0	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,0\pm 0,18$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,06$	Соответствует	99,94
3	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,3\pm 0,18$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,07$	Соответствует	99,87
6	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,0\pm 0,11$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,06$	Соответствует	99,85
9	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,0\pm 0,15$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,07$	Соответствует	99,85
12	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,0\pm 0,15$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,06$	Соответствует	99,84
18	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,0\pm 0,13$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,07$	Соответствует	99,76
24	Соответствует	Соответствует	Соответствует	$36,0\pm 0,13$	Соответствует	Соответствует	$9\pm 0,06$	Соответствует	99,75

Таблица 46 – Математическая аппроксимация значений показателей качества серии ЛС № 1-13052019 от 13.05.2019 г.

	Серия, №, условия хранения							
	1-13052019 от 13.05.2019 г. при температуре 30±2 °С и относительной влажности 65±5 %							
	Месяц							
	0		3		6		9	
Параметр								
	ТП*, °С	КО**, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %
Значения	36,2	99,84	36,2	99,86	36,5	98,90	36,5	97,50
	36,1	99,83	36,1	99,84	36,1	98,90	36,1	98,50
	36,1	99,88	36,2	99,88	36,3	97,20	36,3	97,90
	36,3	99,84	36,2	99,85	36,2	97,90	36,2	97,20
	36,2	99,85	36,0	99,84	36,5	98,20	36,4	98,50
	36,2	99,84	36,2	99,85	36,4	98,10	36,3	98,20
	36,1	99,85	36,1	99,84	36,6	98,50	36,6	98,10
Метрологические данные								
Хср	36,1714	99,8471	36,1442	99,8514	36,3714	98,2429	36,3571	97,9857
Sx	0,075593	0,016036	0,079970	0,014639	0,179947	0,599603	0,174233	0,491354
RSD, %	0,208985	0,016060	0,221253	0,014660	0,494748	0,610327	0,479226	0,501455

Примечания: * – Температура плавления; ** – Количественное определение; Хср – среднее значение; S_x – стандартное отклонение; RSD – относительное стандартное отклонение, %.

Таблица 47 – Математическая аппроксимация значений показателей качества серии ЛС № 1-13052019 от 13.05.2019 г.

	Серия, №, условия хранения													
	1-13052019 от 13.05.2019 г.													
	при температуре 5±3 °С и относительной влажности 65±5 %													
	Месяц													
	0	3	6	9	12	18	24							
Параметр														
	ТП*, °С	КО**, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %
Значения	36,2	99,96	36,4	99,89	36,1	99,70	36,4	99,70	36,2	99,70	36,2	99,70	36,1	99,70
	36,4	99,98	36,6	99,91	36,4	99,84	36,1	99,78	36,4	99,70	36,1	99,75	36,1	99,65
	36,6	99,90	36,2	99,84	36,4	99,98	36,6	100,00	36,4	99,91	36,6	99,91	36,6	99,91
	36,3	99,92	36,8	99,85	36,6	99,20	36,4	99,20	36,7	99,20	36,3	99,20	36,3	99,90
	36,4	100,00	36,3	99,88	36,4	99,89	36,4	100,10	36,4	99,89	36,8	99,89	36,7	99,89
	36,8	99,92	36,5	99,93	36,4	100,00	36,6	99,91	36,4	99,95	36,8	99,89	36,6	99,10
	36,5	99,99	36,4	99,89	36,6	100,10	36,4	99,89	36,6	99,90	36,5	99,80	36,5	99,84
Метрологические данные														
Хср	36,4571	99,9529	36,1442	99,8843	36,4143	99,8157	36,4143	99,7971	36,4429	99,7500	36,4714	99,7343	36,4143	99,7129
Sx	0,198805	0,016036	0,039461	0,014639	0,031547	0,300103	0,167616	0,294546	0,161835	0,263059	0,281154	0,248519	0,247848	0,289005
RSD, %	0,545314	0,016060	0,039479	0,014660	0,031584	0,300657	0,460304	0,295144	0,444078	0,263718	0,770889	0,249182	0,680634	0,289837

Примечания: * – Температура плавления; ** – Количественное определение; Х_{ср} – среднее значение; S_x – стандартное отклонение; RSD – относительное стандартное отклонение, %.

Таблица 48 – Математическая аппроксимация значений показателей качества серии ЛС № 2-14052019 от 14.05.2019 г.

	Серия, №, условия хранения							
	2-14052019 от 14.05.2019 г. при температуре 30±2 °С и относительной влажности 65±5 %							
	Месяц							
	0		3		6		9	
Параметр								
	ТП*, °С	КО**, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %
Значения	36,1	99,96	36,3	99,75	37,2	98,70	38,0	98,20
	36,1	99,98	36,4	99,65	37,9	98,71	37,5	98,30
	36,2	99,90	36,8	99,70	37,8	98,78	37,8	98,78
	36,3	99,92	36,7	99,85	38,0	98,75	37,9	98,75
	35,9	100,00	36,5	99,75	38,0	98,65	38,0	98,65
	35,8	99,92	36,6	99,80	37,7	97,87	37,7	97,67
	36,0	99,99	36,9	99,75	37,5	97,64	38,0	97,54
Метрологические данные								
Хср	36,0571	99,9529	36,6000	99,7500	37,7286	98,4429	37,8429	98,2700
Sx	0,171824	0,039461	0,216025	0,064550	0,292770	0,476295	0,190238	0,505569
RSD, %	0,476535	0,039479	0,590231	0,064712	0,775990	0,483829	0,502705	0,514469

Примечания: * – Температура плавления; ** – Количественное определение; Хср – среднее значение; S_x – стандартное отклонение; RSD – относительное стандартное отклонение, %.

Таблица 49 – Математическая аппроксимация значений показателей качества серии ЛС № 2-14052019 от 14.05.2019 г.

	Серия, №, условия хранения													
	2-14052019 от 14.05.2019 г.													
	при температуре 5±3 °С и относительной влажности 65±5 %													
	Месяц													
	0	3		6		9		12		18		24		
Параметр														
	ТП*, °С	КО**, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %
Значения	36,1	99,96	36,1	99,89	36,2	99,63	36,2	99,63	36,1	99,75	36,1	99,70	36,1	99,70
	36,1	99,97	36,4	99,89	36,4	99,77	36,4	99,77	36,4	99,74	36,1	99,77	36,4	99,73
	35,8	99,90	36,4	99,84	36,4	99,98	36,4	99,98	36,4	99,91	36,6	99,91	36,4	99,91
	36,1	99,89	36,6	99,81	36,5	99,65	36,5	99,65	36,5	99,34	36,2	99,34	36,6	99,34
	36	99,99	36,4	99,88	36,4	99,84	36,4	99,84	36,4	99,89	36,7	99,89	36,4	99,89
	35,9	99,92	36,4	99,90	36,2	100,00	36,2	100,00	36,4	99,95	36,7	99,89	36,4	99,89
	36,1	99,95	36,6	99,89	36,3	100,10	36,3	100,10	36,6	99,90	36,6	99,80	36,6	99,80
Метрологические данные														
Хср	36,0143	99,9400	36,1442	99,8714	36,3429	99,8529	36,3429	99,8529	36,4000	99,7829	36,4286	99,7571	36,1442	99,7514
Sx	0,121498	0,037417	0,167616	0,033381	0,113389	0,181081	0,113389	0,181081	0,152753	0,211480	0,281154	0,199141	0,167616	0,199284
RSD, %	0,337362	0,037439	0,460304	0,033424	0,311999	0,181348	0,311999	0,181348	0,419650	0,211940	0,771796	0,199626	0,460304	0,199781

Примечания: * – Температура плавления; ** – Количественное определение; Хср – среднее значение; S_x – стандартное отклонение; RSD – относительное стандартное отклонение, %.

Таблица 50 – Математическая аппроксимация значений показателей качества серии ЛС № 3-15052019 от 15.05.2019 г.

	Серия, №, условия хранения							
	3-15052019 от 15.05.2019 г. при температуре 30±2 °С и относительной влажности 65±5 %							
	Месяц							
	0		3		6		9	
Параметр								
	ТП*, °С	КО**, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %
Значения	36,2	99,96	36,3	99,89	37,8	99,44	37,9	98,70
	36,1	99,97	36,4	99,89	37,9	99,44	38,0	98,78
	36,1	99,9	36,8	99,80	37,2	99,11	37,8	98,91
	36,3	99,98	36,7	99,81	38,0	99,65	38,0	98,97
	35,0	99,99	36,5	99,84	37,7	99,61	37,7	99,23
	35,8	99,95	36,6	99,90	38,0	98,78	38,0	97,90
	36,9	100,05	36,9	99,84	37,5	98,50	37,5	98,75
Метрологические данные								
Хср	36,0571	99,9714	36,6000	99,8529	37,7286	99,2186	37,8429	98,7486
Sx	0,171824	0,045251	0,216025	0,040708	0,292770	0,439296	0,190238	0,414384
RSD, %	0,476535	0,045264	0,590231	0,040768	0,775990	0,442756	0,502705	0,419636

Примечания: * – Температура плавления; ** – Количественное определение; Хср – среднее значение; S_x – стандартное отклонение; RSD – относительное стандартное отклонение, %.

Таблица 51 – Математическая аппроксимация значений показателей качества серии ЛС № 3-15052019 от 15.05.2019 г.

	Серия, №, условия хранения													
	3-15052019 от 15.05.2019 г. при температуре 5±3 °С и относительной влажности 65±5 %													
	Месяц													
	0	3		6		9		12		18		24		
Параметр														
	ТП*, °С	КО**, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %	ТП, °С	КО, %
Значения	35,8	99,91	35,8	99,89	36,2	99,63	36,1	99,63	36,3	99,85	36,1	99,70	36,2	99,70
	36,1	99,97	36,1	99,89	36,4	99,77	36,3	99,77	36,1	99,81	36,2	99,77	35,9	99,73
	35,8	99,85	35,8	99,84	36,4	99,98	36,2	99,98	36,1	99,80	36,1	99,91	36,1	99,91
	36,3	99,98	36,3	99,81	36,5	99,65	36,1	99,65	36,2	99,81	36,1	99,34	36,1	99,34
	36,0	99,99	35,9	99,88	36,4	99,84	36,0	99,84	36,0	99,84	35,9	99,89	35,9	99,89
	35,9	99,91	36,0	99,90	36,2	100,00	35,9	100,00	35,9	99,90	35,9	99,89	35,9	99,89
	36,1	99,99	36,1	99,89	36,3	100,10	35,9	100,10	35,9	99,84	35,9	99,80	36,1	99,80
Метрологические данные														
Xcp	35,9971	99,9429	35,9971	99,8714	36,3429	99,8529	36,0714	99,8529	36,0714	99,8357	36,0286	99,7571	36,0286	99,7514
Sx	0,177173	0,053763	0,177173	0,033381	0,113389	0,181081	0,149603	0,181081	0,149603	0,034087	0,125357	0,199141	0,125357	0,199284
RSD, %	0,492188	0,053794	0,492188	0,033424	0,311999	0,181348	0,414740	0,181348	0,414740	0,034143	0,347937	0,199626	0,347937	0,199781

Примечания: * – Температура плавления; ** – Количественное определение; X_{ср} – среднее значение; S_x – стандартное отклонение; RSD – относительное стандартное отклонение, %.

На основании проведенных исследований было установлено, что при температуре экспериментального хранения (t_3) 30 °С серии 1-13052019, 2-14052019, 3-15052019 имели отклонения по показателям «Температура плавления» и «Количественное определение», которые прослеживались на временной точке с 6 месяца. Для чистоты эксперимента и анализа полученных данных все три серии были сняты с дальнейшего проведения эксперимента на 9 месяце хранения.

На 18 месяце суппозитории отвечали всем требованиям значений проекта спецификации при температуре хранения 5 ± 3 °С. Количественное содержание триазатрициклотетрадекана изменялось в допустимом интервале значений. Температура плавления находилась в интервале допустимых отклонений.

Таким образом, исследуемые суппозитории остаются стабильными при хранении в течение двух лет при температуре 5 ± 3 °С.

Для определения срока годности была использован методика расчета, основанная на правиле Вант-Гоффа о 2-4-кратном росте скоростей химических реакций при увеличении температуры на 10 °С согласно ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» [4].

Температурный коэффициент скорости химической реакции (А) принят равным 2,5.

Температура экспериментального хранения (t_3) $\geq$ температуру хранения (t_{xp}) не менее чем на 10 °С (на 25 °С, $t_3 = 5$ °С).

Рекомендуемая и оптимальная температура экспериментального хранения (t_3) для испытания стабильности ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие», методом «ускоренного старения» составляет 30 ± 2 °С.

Для расчета коэффициента соответствия использовали среднюю температуру 30 ± 2 °С, как температуру хранения (t_{xp}):

$$K = 2,5^{30-5/10} = 2,5^{2,5} = 9,8821 \approx 10$$

В результате проведенных исследований стабильности опытных образцов 3-х серий ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие», суппозитории в

процессе хранения в сухом, защищенном от света месте при температуре 30 ± 2 °C были обнаружены отклонения от требований спецификации, начиная с 6 месяца исследования.

Соответственно, ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие», может храниться 3 месяца при температуре 30 ± 2 °C без отклонений от требований проекта спецификации.

Рассчитывали срок хранения при экспериментальном хранении методом «ускоренного старения» при температуре 5 ± 3 °C в течение 3 месяцев.

3 месяца = 91 суток.

$$C = 9 * 91 = 819 \text{ суток при температуре } 5\pm 3 \text{ °C.}$$

Соотношение срока экспериментального хранения и срока хранения в месяцах указано в таблице 52.

Таблица 52. Соотношение срока экспериментального хранения и срока хранения

Срок экспериментального хранения методом «ускоренного старения» при температуре 30 ± 2 °C, мес.	Срок хранения, мес.
3	≈ 27

Хранение 3-х серий ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие», при температуре 30 ± 2 °C может рассматриваться как условия «Ускоренного старения» с разницей температур экспериментального и рекомендованного хранения на 25 °C.

Воздействия повышенной температуры в течение 6 месяцев не повлияло на качество 3-х серий ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие», что позволяет обеспечить соответствие требованиям НД и утвердить рекомендуемый срок хранения: не более 2 лет при температуре от 2 до 8 °C.

Выводы к главе 5

На основании многоуровневых исследований ФС разработан состав и технология получения ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие» на липофильной основе марки Witepsol® W35.

По результатам изучения физико-химических свойств основы ЛФ, а также влияния компонентов на качество ЛС предложена технологическая схема получения суппозиторий с ФС триазатрициклотетрадекана.

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.

По результатам проведенной разработки аналитических методик определения показателей качества ФС в ЛФ были рассчитаны валидационные характеристики и критерии оценки методик подлинности и количественного определения.

Время удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания пиков триазатрициклотетрадекана на хроматограмме раствора СО, что свидетельствует о подлинности триазатрициклотетрадекана в ЛФ «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

На основании экспериментальных данных, полученных в процессе валидации аналитической методики контроля качества по показателю – количественное определение триазатрициклотетрадекана в ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие» методом ВЭЖХ, доказано, что результаты испытаний соответствуют требованиям критериев приемлемости по всем изученным показателям.

Были проведены исследования 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.

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 суппозиториев и выявлены ключевые технологические аспекты, которые необходимо учитывать для разработки ректальных суппозиториев.

2. На основании результатов физико-химических, фармацевтико-технологических и биофармацевтических изучений 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 его использования для разработки ректальных суппозиториев. Подтверждено влияние некоторых основ, ПАВ, их концентрации и степени дисперсности ФС триазатрициклотетрадекана на показатели качества суппозиториев. 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 суппозиториев с ФС триазатрициклотетрадекана: основа Witepsol® W35 с добавлением 5 % Эмульгатора Т-2.

4. Изученные структурно-механические свойства суппозиторий 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 суппозиторий 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БКС	Биофармацевтическая классификационная система
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГОСТ	Межгосударственный стандарт
ЕЭК	Евразийская экономическая комиссия
ГФ	Государственная фармакопея
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЛП	Лекарственный препарат
ЛС	Лекарственное средство
ЛФ	Лекарственная форма
НД	Нормативная документация
НПВС	Нестероидные противовоспалительные средства
ОФС	Общая фармакопейная статья
ПАВ	Поверхностно-активное вещество
ПВХ	Поливинилхлорид
ПЭО	Полиэтиленоксид
СО	Стандартный образец
ФС	Фармацевтическая субстанция
ЦНС	Центральная нервная система
ЕМА	(англ. The European Medicines Agency) –Европейское агентство по лекарственным средствам
FDA	(англ. Food and Drug Administration) –Агентство по пищевым продуктам и лекарственным средствам США
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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ГОСТ Р 57129-2016. Лекарственные средства для медицинского применения. Часть 1. Лекарственные средства для медицинского применения. Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения: национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Росстандарта от 10 октября 2016 года № 1344-ст. : введен в первые : дата введения 2017-05-01. – Москва : Стандартинформ, 2016. – Текст : электронный. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200140435> (дата обращения : 03.03.2020 г.)
2. ГОСТ 28414-89. Жиры для кулинарии, кондитерской и хлебопекарной промышленности : общие технические условия : государственный стандарт Союза ССР : издание официальное : утвержден и введен в действие Постановлением Госстандарта СССР от 27 декабря 1989 г. № 4171. – Москва: Всесоюзное промышленное объединение маргариновой промышленности «Союзмаргаринпром», 1991. – Текст непосредственный.
3. ГОСТ 7730-89. Пленка целлюлозная : технические условия (с Изменением № 1) : государственный стандарт Союза ССР : издание официальное : утвержден и введен в действие Постановлением Госстандарта СССР от 22 июня 1989 г. № 1858. – Москва : Министерство химической промышленности СССР, 1990. – Текст непосредственный. [154]
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIV изд. – В 4-х тт. : утверждена приказом Министерства здравоохранения 31 октября 2018 г. № 749. – Москва, 2018. – Текст : непосредственный.
5. Государственный Реестр лекарственных средств РФ : официальное издание : по состоянию на 14 марта 2021 года / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – Текст : электронный. – URL: Режим доступа: www.grls.rosminzdrav.ru (дата обращения : 03.03.2020 г.)
6. Совет Евразийской экономической комиссии. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения: решение от 3

ноября 2016 г. №78. – Текст : электронный // Консультант : справочно-правовая система : сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379 (дата обращения : 10.03.2020). – Режим доступа: свободный.

7. Совет Евразийской экономической комиссии. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза : решение от 3 ноября 2016 г. № 77. – Текст : электронный // Консультант : справочно-правовая система : сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780 (дата обращения : 10.03.2020). – Режим доступа: свободный.

8. Совет Евразийской экономической комиссии. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках евразийского экономического союза: решение от 3 ноября 2016 г. № 85. – Текст : электронный // Консультант: справочно-правовая система : сайт. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/ (дата обращения : 10.03.2020). – Режим доступа: свободный.

9. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон № 61-ФЗ : [принят Гос. думой 24 марта 2010 года : одобрен Советом Федерации 31 октября 2010 года] // Рос. газета. – 2010. – 14 апреля. – Текст : непосредственный.

10. Российская Федерация. Министерство промышленности и торговли. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики приказ от 14 июня 2013 г. № 916. – Текст : электронный // Официальный интернет-портал правовой информации [сайт]. – URL: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения : 04.03.2020). – Режим доступа: свободный.

11. Фармакопея ЕАС. О фармакопее Евразийского экономического союза: утвержденная решением ЕЭК № 100 от 11 августа 2020 г. – Текст электронный. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/565516251>.

12. Фармакопея ЕАС. Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств : решение коллегии ЕЭК от 17 июля 2018 г. № 113. – Текст электронный. – URL:

https://sudact.ru/law/reshenie-kollegii-evraziiskoi-ekonomicheskoi-komissii-ot-17072018_3/reshenie.

13. Фармакопея ЕАС. Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций : решение коллегии ЕЭК от 10 мая 2018 г. [в ред. от 30.06.2020 г.]. – Текст электронный. – URL: https://sudact.ru/law/reshenie-kollegii-evraziiskoi-ekonomicheskoi-komissii-ot-10052018_9/trebovaniia-k-issledovaniiu-stabilnosti-lekarstvennykh.

14. Фармакопея США. Национальный формуляр : USP 43 : NF 38 : [сборник стандартов]. – Текст : электронный. – URL: <https://www.uspnf.com/purchase-usp-nf>, свободный (дата обращения : 03.03.2020 г.).

15. Абрамович, Р. А. Основы разработки и технологии получения суппозиторий с использованием отечественных субстанций: диссертация ... доктора фармацевтических наук: 14.04.01 – Технология получения лекарств / Абрамович, Римма Александровна; ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии. – Москва, 2013. – 290 с. – Текст: непосредственный.

16. Абрамович, Р.А. Сравнительные биофармацевтические и фармакокинетические исследования суппозиторий с глицирамом в опытах *in vivo* / Р.А.Абрамович, Л.В.Соллогуб // Фармацевтическая научная практика в новых социально-экономических условиях. – 1997. – С. 179-182. – Текст : непосредственный.

17. Багандова, К. М. Изучение влияния технологических факторов на время полной деформации липофильных суппозиторных основ / К. М. Багандова, Е. О. Бахрушина, М. Н. Анурова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 5. – С. 94-98.

18. Бредихина, Т. А. Фармакотехнологические исследования по разработке и изучению стабильности лекарственных форм с азитромицином: диссертация ... кандидата фармацевтических наук: 14.04.01 – Технология получения лекарств / Бредихина, Татьяна Александровна; ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет». – Курск, 2013. – 190 с. – Текст: непосредственный.

19. 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.
20. Бркич, Г.Э. Фармакокинетические свойства исследуемого 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.
21. Воюцкий, С.С. Курс коллоидной химии: Для хим.-технол. специальностей вузов / С.С. Воюцкий. – Москва : Химия. 1976. – 512 с. – Текст : непосредственный.
22. Вузовский, А.Н. Разработка состава и технологии суппозиторной основы дифильного типа / А.Н. Вузовский, И.А. Казарян. – Текст : непосредственный // Фармация. – 1989. – № 4. – С. 21-23.
23. Ганичева, Л. М. Биофармацевтические аспекты разработки, производства и применения лекарственных препаратов / Л. М. Ганичева, Г. П. Вдовина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 3(43). – С. 3-9.
24. Головенко, Н. Я. Механизмы всасывания лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте и методы их моделирования / Н. Я. Головенко, И. Ю. Борисюк. – Текст : непосредственный // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – № 2. – С. 3-11.
25. Головкин, В. А. Влияние лекарственных форм и путей введения препаратов на их фармакокинетику и биодоступность / В. А. Головкин. – Текст : непосредственный // Врачебное дело. – 1987. – № 11. – С. 85-89.
26. Головкин, В. А. Исследования по фармакокинетики в технологии ректальных лекарственных форм / В. А. Головкин, А. Т. Андреева, Я. А. Ветра [и др.]. – Текст : непосредственный // Фармация. – 1977. – № 5. – С. 80.

27. Гузев, Е. К. Определение дисперсности в мягких лекарственных формах / Е. К. Гузев, К. С. Гузев, Г. В. Раменская. – Текст : непосредственный // Фармация. – 2013. – № 6. – С. 40-43.

28. Данилов, А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / Ал.Б. Данилов, Ан.Б. Данилов. – Москва : АММ-Пресс, 2012. – 568 с. – Текст : непосредственный.

29. Девяткина, И.А. Зависимость технологии от структурно-механических свойств суппозиторий с пантогамом / И. А. Девяткина, Н. С. Назаренко, А. А. Смирных, А.И. Сливкин, М.Х. Аннан . – Текст : электронный // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования: материалы II-ой науч.-метод. конф. «Фармообразование – 2005», Воронеж, 20 апреля 2005 г. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21639671> (дата обращения: 03.03.2020). – Режим доступа: научная электронная библиотека eLibrary.ru.

30. Демина, Н. Б. Биофармация - путь к созданию инновационных лекарственных средств / Н. Б. Демина. – Текст : электронный // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1. – С. 8-13. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20184109> (дата обращения: 03.03.2020). – Режим доступа: научная электронная библиотека eLibrary.ru.

31. Демина, Н. Б. Современные аспекты производства лекарственной формы суппозитории / Н. Б. Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 2(15). – С. 60-69. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27253301&> (дата обращения: 03.03.2020). – Режим доступа: научная электронная библиотека eLibrary.ru.

32. Денисенко, Ю. О. Фармакотехнологические исследования суппозиторий с экстракционными компонентами травы эхинацеи пурпурной и оценка норм их качества: диссертация ... кандидата фармацевтических наук: 14.04.01 – Технология получения лекарств / Денисенко, Юрий Олегович; Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Пятигорск, 2015. – 152 с. – Текст: непосредственный.

33. Запольский М.Э., Лавров М.И., Палюлин В.А., Зефилов Н.С. Алициклические производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов, потенциально обладающие фармакологической активностью фармацевтические композиции на их основе и способ их применения. Патент РФ № RU 2489436 С2. 2013.

34. 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. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29413> (дата обращения: 03.03.2020).

35. Испытание новых лекарственных веществ и препаратов на стабильность (ICH Q1A). – Текст : электронный. – URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3520/> (дата обращения: 03.03.2020).

36. Карлов, Д.С. Моделирование структуры ионотропных глутаматных рецепторов и дизайн их лигандов : диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук : специальность 02.00.16 – Медицинская химия, 02.00.03 – Органическая химия / Карлов Дмитрий Сергеевич; Моск. гос. ун-т им. М.В. Ломоносова. – Москва, 2016. – 153 с. – Текст : непосредственный.

37. Клинические рекомендации : Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи // Развитие паллиативной помощи взрослым и детям : II конференция с международным участием Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи, Москва : [Б. и.], 2016. – Текст : электронный. – URL: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/400_1 (дата обращения: 03.03.2020).

38. Козлова, Н. Г. Некоторые особенности создания лекарственных средств в форме суппозиторий / Н. Г. Козлова, Е. Е. Замираева, Л. И. Драник. – Текст : непосредственный // Фармация. – 1992. – Т.41. № 6. – С. 80-83.

39. Краснюк, И. И. Биофармация, или основы фармацевтической разработки, производства и обоснования дизайна лекарственных форм : учебное пособие / И. И. Краснюк, Н. Б. Демина, М. Н. Анурова, Н. Л. Соловьева. - Москва : ГЭОТАР-

Медиа, 2020. - 192 с. : ил. - 192 с. - ISBN 978-5-9704-5559-3. - Текст : электронный // URL : <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970455593.html> (дата обращения: 05.07.2021). - Режим доступа : по подписке.

40. Кубиньи, Г. В поисках новых соединений-лидеров для создания лекарств / Г. Кубиньи. – Текст : электронный // Российский химический журнал. – 2006. – Т. 50. – № 2. – С. 5-17. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/v-poiskah-novyh-soedineniy-liderov-dlya-sozdaniya-lekarstv> (дата обращения: 03.03.2020). – Режим доступа: электронная библиотека : Cyberleninka.ru.

41. Кукушкин, М.Л. Физиология и патофизиология боли // Боль : практическое руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л.Кукушкина. – Москва : Изд-во РАМН, 2011. – С. 12–30. – Текст : непосредственный.

42. Лавров, М.И. Новые модуляторы АМРА рецепторов: дизайн и исследование : диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, специальности : 02.00.03 – Органическая химия, 02.00.16 – Медицинская химия / Лавров Мстислав Игоревич; Московский государственный университет М.В. Ломоносова. – Москва, 2011. – 150 с. – Текст : непосредственный.

43. Мидруев, Е. Ю. Применение аппаратов 3 («качающийся цилиндр») и 4 («проточная ячейка») в разработке лекарственных средств / Е. Ю. Мидруев, Т. А. Ярушок, И. Е. Шохин. – Текст : электронный // Разработка и регистрация лекарственных средств. –2013. – № 3(4). – С. 58-61. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20696975>. – Режим доступа: научная электронная библиотека eLibrary.ru.

44. Митькина, Л. И. Подходы к оценке пригодности аналитических методик при проведении экспертизы качества лекарственных средств / Л. И. Митькина, Е. Л. Ковалева, – Текст : непосредственный // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2012. – № 2. – С. 6-9.

45. Молохова, Е. И. Разработка и биофармацевтическая оценка суппозиторий с гиалуронидазой / Е.И. Молохова, Г. М. Сафонова, Е.Б. Кулакова, – Текст : непосредственный // Фармация. – 2002. – № 4. – С. 22-24.

46. Морозов, Ю. А. Разработка состава и фармакологическое исследование трансдермальной лекарственной формы гипополидемического действия с диизопропилламония дихлорацетатом: диссертация ... кандидата фармацевтических наук: 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела / Морозов, Юрий Алексеевич; ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава. – Пятигорск, 2008. – 126 с. – Текст: непосредственный.

47. Орлова, Т. В. Биофармацевтическое исследование суппозиторий парацетамола отечественных производителей / Т.В. Орлова, Т. А. Панкрушева, Н. Д. Огнещикова, А. В. Нестерова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 2(15). – С. 70-75. – Текст : непосредственный.

48. Орлова, Т. В. Биофармацевтическое обоснование оптимального состава, технологии и методик исследования суппозиторий на примере фармакологической группы нестероидных противовоспалительных средств: диссертация ... доктора фармацевтических наук: 14.04.01 – Технология получения лекарств / Орлова, Тамара Васильевна; ФГБОУ ВО Первый МГМУ Московская имени И. М. Сеченова. – Москва, 2014. – 388 с. – Текст: непосредственный.

49. Проблемы создания и стандартизации суппозиторий на современном этапе / Т. А. Панкрушева, Л. Н. Ерофеева, Т. В. Орлова [и др.] // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2016. – № 2. – С. 108-112. – DOI 10.21626/vestnik/2016-2/20

50. Орлова, Т.В. Современные ректальные, вагинальные и уретральные лекарственные формы / Т.В. Орлова. – Текст : непосредственный // Вестник ВГУ. Сер. «Химия. Биология. Фармация». – 2014. – №1. – С. 126-133.

51. Панкрушева, Т. А. Исследования по разработке суппозиторий для лечения вагинального кандидоза / Т. А. Панкрушева, Т. В. Автина, М. В. Покровский, О. А. Медведева. – Текст : электронный // Науч. ведомости Белгород, гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. – 2010. – № 22 (93). Вып. 12/2. – С. 42-48. – URL: <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/13294> (дата обращения: 03.03.2020).

52. Панкрушева, Т. А. Проблемы создания и стандартизации суппозиториев на современном этапе / Т. А. Панкрушева, Л. Н. Ерофеева, Т. В. Орлова [и др.] // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2016. – № 2. – С. 108-112. – DOI 10.21626/vestnik/2016-2/20

53. Попов, Н. Н. Разработка состава, технологии и норм качества пролонгированных глазных капель антимикробного действия: диссертация ... кандидата фармацевтических наук: 14.04.01 – Технология получения лекарств / Попов, Николай Николаевич; ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Волгоград, 2015. – 148 с. – Текст: непосредственный.

54. Раевский, К. С. Аллостерические модуляторы глутаматных рецепторов амра подтипа - новый класс физиологически активных веществ / К. С. Раевский, К.О. Еремин. – Текст : электронный // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50. № 6. – С.523-538. – URL: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2004-50-6-523> (дата обращения: 03.03.2020).

55. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов / Под ред. Гаврилин М.В. – Министерство здравоохранения Российской Федерации, Пятигорская государственная фармацевтическая академия. – Пятигорск, 2009. – 854 с. – Текст: непосредственный.

56. Раменская, Г.В. Биофармацевтическая модель оценки взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств по их растворимости, метаболизму и элиминации (BDDCS) / Г. В. Раменская, И. Е. Шохин, А. Ю. Савченко, Ю.И. Кулинич, К.С. Давыдова. – Текст : электронный // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 50-57. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biofarmatsevticheskaya-model-otsenki-vzaimozamenyaemosti-vosproizvedennyh-ls-po-ih-rastvorimosti-metabolizmu-i-eliminatsii-bddcs> (дата обращения: 03.03.2020). – Режим доступа: электронная библиотека : Cyberleninka.ru.

57. Самкова, И. А. Функция желательности Харрингтона для определения состава лекарственной формы / И. А. Самкова, А. Ю. Петров, О. А. Мельникова //

Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – Т. 22. – № 5. – С. 77-82. – DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-77-82. (дата обращения: 06.04.2020). – Режим доступа: электронная библиотека : Elibrary.ru.

58. Сатыбалдыев, А.М. Что безопаснее для желудочно-кишечного тракта – коксибы или мелоксикам? / А.М. Сатыбалдыев, А.Е. Каратеев. – Текст : непосредственный // Современная ревматология. – 2017. – № 11(1). – С.72–78.

59. Сюбаев, Р. Д. Сравнительная фармакологическая активность современных нестероидных противовоспалительных препаратов / Р. Д. Сюбаев, М. Д. Машковский, Г. Я. Шварц, В. И. Покрышкин. – Текст : непосредственный // Химико-фармацевтический журнал. – 1986. – Т. XX. – № 1. – С. 33-39.

60. Тенцова, А. И. Биофармацевтические аспекты назначения некоторых анальгетиков и спазмолитиков в виде ректальных суппозиторий / А. И. Тенцова, А. Н. Вузовский, И. С. Ажгихин [и др.] // Фармация. – 1970. – № 6. – С. 21-25.

61. Тенцова, А. И. Исследование возможности применения ацетилсалициловой кислоты и натрия салицилата в суппозиториях / А. И. Тенцова, Г. С. Киселева, А. П. Гарбузова. – Текст : непосредственный // Труды ВНИИ фармации. – 1977. – Т. XV. – С. 116-122.

62. Тенцова, А. И. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ / А.И. Тенцова, О. И. Терешкина, И. П. Рудакова [и др.]. – Текст : непосредственный // Фармация. – 2012. – № 7. – С. 3-6.

63. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научн.-практ. руковод. для фармацевт. отрасли / Под ред. Шохина И.Е. – М.: Изд-во Перо, 2015. – 320 с. – Текст : непосредственный.

64. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов / И. Е. Смехова, Ю. М. Перова, И. А. Кондратьева [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1(2). – С. 50-61. – Текст : непосредственный.

65. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации : научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / под. ред. Быковского С.Н. – Москва : Перо, 2015. – 472 с. – Текст : непосредственный.

66. Фармацевтическая разработка ICH Q8 (P2). –Текст : электронный. – URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3614/> (дата обращения: 03.03.2020).

67. Цагарейшвили, Г. В. Биофармацевтические, фармацевтические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм: Ректальные препараты / Г. В. Цагарейшвили, В. А. Головкин, Т. А. Грошовый. – Тбилиси : Мецниереба, 1987. – 264 с. – Текст : непосредственный.

68. Шохин, И. Е. Важнейшие биофармацевтические свойства лекарственных веществ на стадии абсорбции в ЖКТ (обзор) / И. Е. Шохин, Ю. И. Кулинич, Г. В. Раменская, В. Г. Кукес. – Текст : непосредственный // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45. – № 7. – С. 37-40.

69. Шохин, И.Е. Изучение сравнительной кинетики растворения генерических лекарственных средств : дисс. на соискание ученой степени кандидат фармацевтических наук, специальность: 15.00.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия / Шохин Игорь Евгеньевич ; ГОУ ВПО Московская Медицинская Академия имени И. М.Сеченова. – Москва, 2009. – 131 с. – Текст : непосредственный.

70. Шохин, И. Е. Методы прогнозирования кишечной проницаемости лекарственных веществ с применением компьютерного моделирования / И. Е. Шохин, Г. В. Раменская // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 35-40. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16447907>. – Режим доступа: научная электронная библиотека eLibrary.ru.

71. Шимко, О.М. Фармацевтическая разработка таблеток и капсул на основе травы лапчатки белой: дисс. на соискание ученой степени кандидат фармацевтических наук, специальность: 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела / Шимко, Ольга Михайловна; УО «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет»– Витебск, 2018. – 164 с. – Текст: непосредственный.

72. Шохин, И.Е. Методологические основы исследований эквивалентности in vitro и моделирования высвобождения лекарственных средств в ЖКТ: дисс. на

соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, специальность: 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия / Шохин, Игорь Евгеньевич; ФГБОУ ВО Первый МГМУ Московская имени И. М. Сеченова. – Москва, 2017. – 421 с. – Текст: непосредственный.

73. Энде, Д. Производство лекарственных средств. Химическая технология от R&D до производства / Энде Д., Береговых В.В. – СПб: Профессия, 2015. – 1280 с. ISBN 978-5-91884-071-9. – Текст : электронный. – URL: <https://znanium.com/catalog/product/535785> (дата обращения: 16.03.2021). – Режим доступа: по подписке.

74. Abdelbary, G. et al. Diazepam-loaded solid lipid nanoparticles: design and characterization / Abdelbary, G, Fahmy, R.H. // AAPS PharmSciTech. – 2009. – № 10. – P. 211-215.

75. Ameer, Z. et al. Preparation and in-vitro evaluation of metoclopramide HCl hollow-type suppository / Ameer, Z. Laith, HS, Nawal, A. // Int JPharm Pharm Sci. 2013. – № 5. – P.660–666.

76. Aulton, M.E. et al. Aulton's Pharmaceutics : The Design and Manufacture of Medicines. – 4th Edition / Aulton M.E. Taylor K. – Amsterdam: Churchill Livingstone Elsevier, 2013. – 908 p. – Text : unmediated.

77. Basbaum, A. et al. Cellular and molecular mechanisms of pain / A.I. Basbaum, D.M. Bautista, G. Scherrer, D. Julius // Cell. – 2009. – № 139(2). –P.: 267-84.

78. Boddeke, E.W. Involvement of chemokines in pain / E.W. Boddeke // The European Journal of Pharmacology. – 2001. – № 429 (1-3). – P. 115-119.

79. Bowie, D. Ionotropic glutamate receptors & CNS disorders. CNS Neurol Disord / D. Bowie. – Text : electronic // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2008. – Apr. – № 7(2). – P. 129-143. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18537642> (date of treatment: 03.03.2020).

80. Brkich, G.E. et al. Development of the composition and technology for the production of encapsulated drugs based on 3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonane / G.E. Brkich, N.V. Pyatigorskaya, N.B. Demina // Periódico Tchê Química. – 2020. – Vol. 17 – № 34 – P. 502-511.

81. Brkich, G.E. et al. 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 // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2019. – Vol. 12. – Iss. 12. – P. 5752-5756.
82. Carpenter, K. et al. Molecular aspects of pain research / K. Carpenter, A. Dickenson // Pharmacogenomics Journal. – 2002. – № 2 (2). – P. 87-95.
83. Carpenter, K. et al. Peripheral and central sensitization/ K. Carpenter, A. Dickenson // Holdcroft A., Jaggar S. Core topics in pain. – New York: Cambridge University Press, 2005. – P. 29-36.
84. Chan, H.S. Designing safer analgesics via μ -opioid receptor pathways / H.S. Chan, D. McCarthy, J. Li, K. Palczewski, S. Yuan // Trends in Pharmacological Sciences. – 2017. – № 38(11). – P. 1016-37.
85. Choi, H-G. et al. In situ gelling and mucoadhesive liquid suppository containing acetaminophen: enhanced bioavailability / Choi, H-G, Oh, Y-K, Kim, C-K. // Int J Pharm. – 1998. – № 165. – P. 23–32.
86. Chourbaji, S. et al. AMPA receptor subunit 1 (GluR-A) knockout mice model the glutamate hypothesis of depression / S. Chourbaji, M.A. Vogt, F. Fumagalli, R. Sohr, A. Frasca, C. Brandwein. – Text : electronic // FASEB Journal. – 2008. – № 22(9). – P. 3129–3134. – URL: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.08-106450> (date of treatment: 03.03.2020).
87. Copits, B.A. et al. Dancing partners at the synapse: auxiliary subunits that shape kainate receptor function / B.A. Copits, G.T. Swanson // Nature Reviews Neuroscience. – 2012. – № 13. – P. 675–686.
88. Cortex Pharmaceuticals // Chem. Biol. – 2003. – 10. – P. 1003-1004.
89. Costigan, M. et al. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage / M. Costigan, J. Scholz, C.J. Woolf // Ann Rev Neurosci. – 2009. – № 32. – P. 1-32

90. Craig, A.D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body / A.D. Craig // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2002. – № 3(8). – P. 655-666
91. Dal Zorro, M. et al. Effect of the surfactant on the availability of piroxicam as a poorly hydrosoluble drug from suppositories / Zorro M Dal, E. Franceschinis, A. Punchina, N. Realdon // *Pharmazie*. – 2012. – Jan. – № 67(1). – P. 37-45.
92. De Ponti F. Pharmacology of serotonin: what a clinician should know / F. De Ponti // *Gut*. – 2004. – № 53(10). – P. 1520-35.
93. Din, FU. et al. Irinotecan-encapsulated double-reverse thermosensitive nanocarrier system for rectal administration / Din FU, Choi JY, Kim DW, Mustapha O, Kim DS, Thapa RK, Ku SK, Youn YS, Oh KT, Yong CS // *Drug Deliv*. – 2017. – № 24. – P. 502 - 510.
94. Dissolution Methods: U.S. Department of Health and Human Services, Drug Approvals and Databases, FDA= База данных FDA по методикам теста «Растворение». – Текст : электронный. – URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution> (date of treatment: 03.03.2020).
95. Dressman, J. B. et al. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms / J. B. Dressman, G. L. Amidon, C. Reppas, V.P. Shah // *Pharmaceutical Research*. – 1998. – № 15. – P. 11–22.
96. Dressman, J. et al. *Pharmaceutical Dissolution Testing* / J. Dressman, J. Kramer (Eds.). – Boca Raton: Taylor & Francis, CRC Press, 2005. – 420 p. . – Text : unmediated.
97. Dwyer, J.M. et al. Activation of mammalian target of rapamycin and synaptogenesis: role in the actions of rapid-acting antidepressants / J.M. Dwyer, R.S. Duman. – Text : electronic // *Biological Psychiatry*. – 2013. – № 73(12). – P. 1189-1198. – URL: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(12\)00992-4/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(12)00992-4/fulltext) (date of treatment: 03.03.2020).
98. El-Kamel A et al. Thermally reversible in situ gelling carbamazepine liquid suppository / El-Kamel A, El-Khatib M. // *Drug Deliv*. – 2006. – № 13. – P. 143–148.
99. Ellison, D.L. et al. Physiology of Pain. *Critical Care Nursing* / D.L. Ellison // *Clinics*. – 2017. – № 29(4). – P. 397-406.

100. Fischer, G. et al. Ro 25-6981, a highly potent and selective blocker of N-methyl-D-aspartate receptors containing the NR2B subunit. Characterization in vitro / G. Fischer, V. Mutel, G. Trube, P. Malherbe, J.N. Kew, E. Mohacsi, M.P. Heitz, J.A. Kemp // *Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1997. – № 283(3). – P.1285-1292.

101. Freedman, M. et al. Challenging neuropathic pain syndromes: Evaluation and evidence-based treatment / M. Freedman, J. Gehret, G. Young, L. Kamen. Elsevier Health, 2017. – 350 p. – Text : unmediated.

102. Garg, R. et al. QSAR molecular parameters calculated for US EPA ToxCast Phase 1 and 2 chemical compounds tested against embryonic zebrafish / R. Garg, G. M. Ko, C. J. Smith. – Text : electronic // *Toxicology Research and Application*. – 2017. – № 1. – P. 1-6. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2397847317707371> (date of treatment: 03.03.2020).

103. Gautam, M., et al. Role of neurokinin type 1 receptor in nociception at the periphery and the spinal level in the rat / M. Gautam, P. Prasoon, R. Kumar . – Text : electronic // *Spinal Cord*. – 2016. – № 54(3). – P. 172-182. – URL: <https://www.nature.com/articles/sc2015206> (date of treatment: 03.03.2020).

104. Gold, M.S. et al. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis / M.S. Gold, G.F. Gebhart // *Nature Medicine*. – 2010. – № 16(11). – P. 1248-1257.

105. Granan, L.P. et al. The Ising Model Applied on Chronification of Pain / L.P. Granan. – Text : electronic // *Pain Medicine*. – 2016. – № 17 (1). – P. 5–9. –URL: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/17/1/5/1753005> (date of treatment: 03.03.2020).

106. Gugulothu, D. et al. Self-microemulsifying suppository formulation of beta-artemether / D. Gugulothu, S. Pathak, S. Suryavanshi, S. Sharma, V. Patravale // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2010. – № 11. – P. 1179–1184.

107. Guidance for Industry: Dissolution Testing and Acceptance Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form Drug Products Containing High Solubility Drug Substances / U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – Text : electronic. –

Rockville, Silver Spring, 2018. – URL: <https://www.fda.gov/media/92988/download> (date of treatment: 03.03.2020).

108. Hanaee, J. The role of various surfactants on the release of salbutamol from suppositories / J. Hanaee, Y. Javadzadeh, S. Taftachi, D. Farid, A. Nokhodchi // *Farmaco*. – 2004. – № 59. – P. 903–906.

109. Hansch, C. et al. QSAR and ADME / C. Hansch, A. Leo, S.B. Meikapatia, A. Kurup // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2004. – № 12. – P. 3391–3400.

110. Hartmann, B. et al. The AMPA receptor subunits GluR-A and GluR-B reciprocally modulate spinal synaptic plasticity and inflammatory pain / B. Hartmann, S. Ahmadi, P.A. Heppenstall // *Neuron*. – 2004. – 44(4). – P. 637–650.

111. Holdcroft, A. et al. Recent developments: management of pain / A. Holdcroft, I. Power. – Text : electronic // *The British Medical Journal*. – 2003. – Mar 22. – № 326(7390). – P. 635–639. – URL: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003495-200767150-00002> (date of treatment: 03.03.2020).

112. Hosny, EA. et al. Relative hypoglycemic effect of insulin suppositories in diabetic beagle dogs: optimization of various concentrations of sodium salicylate and polyoxyethylene-9-lauryl ether / Hosny, EA, Al-Shora, HI, Elmazar, MM. // *Biol Pharm Bull*. – 2001. – № 24. – P. 1294–1297.

113. Huganir, R.L. et al. AMPARs and synaptic plasticity: the last 25 years / R.L. Huganir, R.A. Nicoll. – Text : electronic // *Neuron*. – 2013. – № 80(3). – P. 704–717. – URL: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(13\)00929-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS089662731300929X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(13)00929-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS089662731300929X%3Fshowall%3Dtrue) (date of treatment: 03.03.2020).

114. Informa Pharma Intelligence. Market Spotlight: Neuropathic Pain / Informa Pharma Intelligence. – Text : electronic // *Datamonitor Healthcare*. – 2021. – P 1–36. – URL: <https://pharmastore.informa.com/product/market-spotlight-neuropathic-pain> (date of treatment: 16.06.2021).

115. Ito, I. et al. Allosteric potentiation of quisqualate receptors by a nootropic drug aniracetam / I. Ito, S. Tanabe, A. Kohda, H. Sugiyama // *Journal Physiol.* –1990. – № 424. – P. 533-543.

116. Iyengar, S. et al. The role of calcitonin generelated peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine / S. Iyengar, M.H. Ossipov, K.W. Johnson // *Pain.* – 2017. – № 158(4). – P. 543.

117. Jara-Oseguera, A. et al. TRPV1: on the road to pain relief / A. Jara-Oseguera, S.A. Simon, T. Rosenbaum // *Current Molecular Pharmacology.* – 2008. – № 1(3). – P. 255-269.

118. Jimenez-Andrade, J. et al. Neuropeptides Internalization. Encyclopedia of Neuroscience / J. Jimenez-Andrade, P. Mantyh. // Marc D. Binder. Encyclopedia of Neuroscience. – Waltham, MA: Academic Press, 2009. – P. 867-871. – Text : unmediated.

119. Johnson, S.A. et al. Synergistic interactions between ampakines and antipsychotic drugs / S.A. Johnson, N. T. Luu, T.A. Herbst, R.Knapp, D. Lutz, A. Arai, G.A. Rogers, G. Lynch // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic.* – 1999. – № 289. – P. 392-397.

120. Kadriu, B. et al. Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments / B.Kadriu, L. Musazzi, I.D. Henter, M. Graves, M. Popoli, C.A. Jr. Zarate. – Text : electronic // *The International Journal of Neuropsychopharmacology.* – 2019. – № 22(2). – P. 119-135. – URL: <https://academic.oup.com/ijnp/article/22/2/119/5185216>(date of treatment: 03.03.2020).

121. Karlov, D.S. et al. MMGBSA and MM-PBSA performance in activity evaluation of AMPA receptor positive allosteric modulators / D. S. Karlov, M.I. Lavrov, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov. – Text : electronic // *The Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* – 2018. – № 36(10). – P. 2508–2516. – . URL: <https://doi.org/10.1080/07391102.2017> (date of treatment: 03.03.2020).

122. Kauss, T. et al. Screening paediatric rectal forms of azithromycin as an alternative to oral or injectable treatment / T. Kauss, K. Gaudin, A. Gaubert, B. Ba, S.

Tagliaferri, F. Fawaz, J.L. Fabre, J.M. Boiron, X. Lafarge, N.J. White, P.L. Olliaro, P. Millet // *Int. J. Pharm.* – 2012. – № 436. – P. 624 - 630.

123. Kawate, T. et al. Crystal structure of the ATP-gated P2X(4) ion channel in the closed state / T. Kawate, J.C. Michel, W.T. Birdsong, E. Gouaux. – Text : electronic // *Nature* 2009. – № 460. – P. 592–598. – URL: <https://doi.org/10.1038/nature08198> (date of treatment: 03.03.2020).

124. Kenchappa, R. et al. Neurotrophin Receptor Signaling / R. Kenchappa, B. Carter // *Encyclopedia of Biological Chemistry.* – 2013. – №. 3. – P. 241-246.

125. Khan, A. et al. Insight into Pain Modulation: Nociceptors Sensitization and Therapeutic Targets / A. Khan, S. Khan, Y.S. Kim. – Text : electronic // *Current Drug Targets.* – 2019. – № 20 (7). – P. 775-788. – URL: <https://doi.org/10.2174/1389450120666190131114244> (date of treatment: 03.03.2020).

126. Kim, DW. et al. The influence of bile salt on the chemotherapeutic response of docetaxel-loaded thermosensitive nanomicelles / Kim, DW, Ramasamy T, Choi JY, Kim JH, Yong CS, Kim JO, Choi H-G. // *Int J Nanomed.* – 2014. – № 9. – P. 3815- 3824.

127. Kondo, T. et al. Combination effects of alphacyclodextrin and xanthan gum on rectal absorption and metabolism of morphine from hollow-type suppositories in rabbits / Kondo T, Irie T, Uekama K. // *Biol Pharm Bull.* –1996. – № 19. – P. 280 - 286.

128. Knapp, R.J. et al. Antidepressant activity of memory-enhancing drugs in the reduction of submissive behavior model / R.J. Knapp, R. Goldenberg, C. Shuck, A. Cecil, J. Watkins, C. Miller, G. Crites, E. Malatynska. – Text : electronic // *European Journal of Pharmacology.* – 2002. – Apr 5. – № 440(1). – P. 27-35. – URL: [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)01338-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)01338-9) (date of treatment: 03.03.2020).

129. Krowczynski, L. et al. Extended-release dosage forms / L. Krowczynski, D.P. Brożyna. – Text : electronic. – Boca Raton: CRC Press, 1987. – 229 p. – URL: <https://doi.org/10.1201/9780429282546> (date of treatment: 03.03.2020).

130. Krupa L. et al. Comparing the permeability of human and porcine small intestinal mucus for particle transport studies/ L. Krupa, B. Bajka, R. Staroń, D. Dupont, H. Singh, K. Gutkowski, A. Macierzanka// *Scientific Reports.* –2020. №10. – 9 p. – URL:<https://doi.org/10.1038/s41598-020-77129-4> (date of treatment: 03.03.2020).

131. Kumbasar, S. et al. Evaluation of the effect of indomethacin and piroxicam administration before embryo transfer on pregnancy rate / S. Kumbasar, Ö. Gül, A. Şık. – Text : electronic // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2017. – № 43(3). – P. 536-542. – URL: <https://doi.org/10.1111/jog.13244> (date of treatment: 03.03.2020).

132. Kuritzky, L. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of low back pain / L. Kuritzky, G.P. Samraj. – Text : electronic // The Journal of Pain Research. – 2012. – № 5. – P. 579-90. – URL: <https://doi.org/10.2147/JPR.S6775> (date of treatment: 03.03.2020).

133. Latremoliere, A. et al. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity / A. Latremoliere, C.J. Woolf // The Clinical Journal of Pain. – 2009. – № 10(9) – P. 895-926. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012> (date of treatment: 03.03.2020).

134. Lauterborn, J.C. et al. / J.C. Lauterborn, G.Lynch, P. Vanderklisch, A. Arai, C.M. Gall // The Journal of Neuroscience. – 2000. – № 20(1). – P. 8-21.

135. Lavrov, M.I. et al. Novel positive allosteric modulator of AMPA-receptors based on tricyclic scaffold / M.I. Lavrov, D.S. Karlov, V.A. Palyulin, V.V. Grigoriev, V.L. Zamoyski, G.E. Brkich, et al. // Mendeleev Communications. – 2018. – Vol. 28. – Issue 3. – P.311-313.

136. Lee, C. R. et al. Aniracetam. An overview of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and a review of its therapeutic potential in senile cognitive disorders / C. R., Lee, P. Benfield // Drugs Aging. – 1994. – № 4. – P. 257–273.

137. Li, B. et al. 3'-Deoxyadenosine (Cordycepin) Produces a Rapid and Robust Antidepressant Effect via Enhancing Prefrontal AMPA Receptor Signaling Pathway / B. Li, Y. Hou, M. Zhu. – Text : electronic // The International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2016. – № 19(4). – P.112. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26443809> (date of treatment: 03.03.2020).

138. Liu, L. et al. Antidepressant-like activity of L-701324 in mice: A behavioral and neurobiological characterization / L. Liu, Ji. C.H, Y. Wang, J. Zhao, Y. Liu, W.Q. Tang, J.H. Gu, B. Jiang. – Text : electronic // Behavioural Brain Research. – 2021. – №

399. – P. 113-138. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33276033> (date of treatment: 03.03.2020).

139. Li, Y. et al. Normal values and pressure morphology for three-dimensional high-resolution anorectal manometry of asymptomatic adults: a study in 110 subjects. – Text : electronic // Int J Colorectal Dis. – 2013. №(8). – P.1161-1168. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23657401>. (date of treatment: 03.03.2020).

140. Martín, R. et al. Bidirectional modulation of glutamatergic synaptic transmission by metabotropic glutamate type 7 receptors at Schaffer collateral-CA1 hippocampal synapses / R. Martín, J.J. Ferrero, A. Collado-Alsina. – Text : electronic // The Journal of Physiology. – 2018. – № 596(5) – P. 921-940. – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29280494/> (date of treatment: 03.03.2020).

141. Mei-Ling C. et al. The BCS, BDDCS, and Regulatory Guidances / C. Mei-Ling, X. Yu. Lawrence, A. Gordon, B. Leslie, H. Lennernas. – Text : electronic // Pharmaceutical Research. – 2011. – №. 28(7). – P. 1774-1778. – URL: https://www.researchgate.net/publication/51049513_The_BCS_BDDCS_and_regulatory_guidances (date of treatment: 03.03.2020)

142. Miller, O.H. et al. Synaptic Regulation of a Thalamocortical Circuit Controls Depression-Related Behavior / O.H. Miller, A. Bruns, I. Ben Ammar, T. Mueggler, B.J. Hall. – Text : electronic // Cell Reports. – 2017. – № 20(8). – P. 1867-1880. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28834750> (date of treatment: 03.03.2020).

143. Miller, P.S. et al. Crystal structure of a human GABAA receptor / P.S. Miller, A.R. Aricescu // Nature. – 2014. – № 512. – P. 270–275.

144. Miyake, M. et al. Optimization of suppository preparation containing sodium laurate and taurine that can safely improve rectal absorption of rebamipide / Miyake, M., Minami, T, Oka, Y, Kamada, N, Yamazaki, H, Kato, Y, Mukai, T, Toguchi, H, Odomi, M, Ogawara, K-I // Biol Pharm Bull. – 2006. – № 29. – P. 330–335.

145. Moawad, F. A. et al. Nanotransfersomes-loaded thermosensitive in situ gel as a rectal delivery system of tizanidine HCl: preparation, in vitro and in vivo performance / Moawad, F. A., Ali, A.A., Salem, H.F. // Drug Deliv. – 2017. – № 24. – P. 252 - 260.

146. Mohamed, RA. et al. Formulation and evaluation of metoclopramide solid lipid nanoparticles for rectal suppository / Mohamed, RA, Abass, HA, Attia, MA, Heikal, OA. // J Pharm Pharmacol. – 2016. – № 65. – P. 1607–1621.

147. Montana, C.M. et al. Metabotropic glutamate receptors as targets for analgesia: antagonism, activation, and allosteric modulation / C.M. Montana, R.W. Gereau // Current Pharmaceutical Biotechnology. – 2011. – № 12(10). – P.: 1681-1688.

148. Moore, B.S. et al. A conserved mechanism for gating in an ionotropic glutamate receptor/ B.S. Moore, U.L. Mirshahi, T.L. Ebersole, T. Mirshahi // The Journal of Biological Chemistry. – 2013. – № 288. – P. 1842–1852.

149. Mosbacher, J. A et al. molecular determinant for submillisecond desensitization in glutamate receptors / J. Mosbacher, R. Schoepfer, H.Monyer, N. Burnashev, P. H. Seeburg, J. P. Ruppersberg // Science. – 1994. – № 266. – P. 1059–1062.

150. O'Neill, M. J. et al. AMPA receptor potentiators: application for depression and Parkinson's disease / M. J.O'Neill, J. M. Witkin // Current Drug Targets. – 2007. – № 8. – P. 603–620.

151. Okuse, K. Pain signalling pathways: from cytokines to ion channels / K. Okuse // The International Journal of Biochemistry & Cell Biolog. – 2007. – № 39(3). – P. 490-496

152. Ossipov, M. Pain pathways: descending modulation / M. Ossipov // Marc D. Binder. Encyclopedia of Neuroscience. – Waltham, MA: Academic Press, 2009. – P. 301-318. – Text : unmediated.

153. Ozguney, I. et al. In vitro-in vivo evaluation of in situ gelling and thermosensitive ketoprofen liquid suppositories / Ozguney I, Kardhiqi A, Yıldız G, Ertan G. // Eur J Drug Metab Pharmacokinet. – 2014. – № 39. – P. 283 - 291.

154. Palazzo, E. et al. Supraspinal metabotropic glutamate receptors: a target for pain relief and beyond / E. Palazzo, I. Arabese, V. Novellis, F. Rossi, S. Maione. – Text : electronic // European Journal of Neuroscience. – 2014. – № 39(3). – P. 444-454. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24494684> (date of treatment: 03.03.2020).

155. Price, D.D. et al. Plasticity in brain processing and modulation of pain / D.D. Price, G.N. Verne, J. M. Schwartz // *Progress in Brain Research*. – 2006. – № 157. – P. 333-405. [48]

156. Purohit, T.J. et al. Advances in rectal drug delivery systems / T.J. Purohit, S.M Hanning, Z. Wu. – Text : electronic // *Pharmaceutical Development and Technology*. – 2018. – № 23(10). – P.942-952. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450.2018.1484766> (date of treatment: 03.03.2020).

157. Pyatigorskaya, N.V. et al. New AMPA receptor positive modulators for rehabilitation of patients after cerebral accidents / N.V. Pyatigorskaya, G.E. Brkich., M.I. Lavrov, V.A. Palyulin, Z.I. Aladysheva // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2018. – № 10. – P. 1103-1106.

158. Pyatigorskaya, N.V. et al. Scientific-methodical approach to extension of the nomenclature for new class AMPA-receptor allosteric modulators – 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives for rehabilitation of patients after cerebral accidents / N.V. Pyatigorskaya, G.E. Brkich, M.I. Lavrov, T.S. Salnikova, V.A. Palyulin // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2018. – Vol. 10. – Iss.10. – P.2497-2499

159. Quioco, F.A. et al. Atomic structure and specificity of bacterial periplasmic receptors for active transport and chemotaxis: variation of common themes / F.A. Quioco, P.S. Ledvina // *Molecular Microbiology*. – 1996. – № 20. – P.17–25.

160. Ramadan, A.A. Preparation, characterization and in-vivo evaluation of doublephased mucoadhesive suppositories containing diclofenac in rats / A.A. Ramadan // *J. Appl. Sci.Res*, 2012. – № 8. – P. 746 - 752.

161. Ramadass, SK. et al. Preparation and evaluation of mesalamine collagen in situ rectal gel: a novel therapeutic approach for treating ulcerative colitis. / Ramadass, SK, Perumal S, Jabaris SL, Madhan B. // *Eur J Pharm Sci*. – 2013. –№ 48. – P. 104 -110.

162. Russell, F. et al. Calcitonin generelated peptide: physiology and pathophysiology / F.Russell, R King, S-J. Smillie, X. Kodji, S. Brain // *Physiological Reviews*. – 2014. – № 94(4). – P. 1099-1142.

163. Schaible, H-G. Peripheral and central mechanisms of pain generation. Analgesia / H-G. Schaible // Handbook of Experimental Pharmacology. – 2007. – № 177. – P. 3-28.

164. Shah, V.P. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, Pharm Res 12, 413-420, 1995--backstory of BCS / V.P. Shah, G.L. Amidon, G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, J.R. Crison. – Text : electronic // AAPS Journal. – 2014. – № 16(5). – P. 894-898. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7617530> (date of treatment: 03.03.2020).

165. Shiohira, H. et al. Novel chronotherapeutic rectal aminophylline delivery system for therapy of asthma / Shiohira, H, Fujii M, Koizumi N, Kondoh M, Watanabe Y. // Int J Pharm. – 2009. – № 379. – P. 119–124.

166. Sprengel, R. et al. Ionotropic Glutamate Receptors / Sprengel R. – Text : electronic // Pfaff D., Volkow N. (eds) Neuroscience in the 21st Century. – New York : Springer, 2016. – P.61-83. – URL: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4939-3474-4_4 (date of treatment: 03.03.2020).

167. Steeds, C.E. The anatomy and physiology of pain / C.E. Steeds // Surgery-Oxford Int Edition. – 2009. – № 27(12). – P. 507-11.

168. Straub, C. et al. The regulation of glutamate receptor trafficking and function by TARPs and other transmembrane auxiliary subunits / C. Straub, S. Tomita. – Text : electronic // Current Opinion in Neurobiology. – 2012. – № 22(3). – P. 488-495. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959438811001498?via%3Dihub> (date of treatment: 03.03.2020).

169. Sun, L. et al. Role of G protein-coupled receptors in inflammation / L. Sun, D.Y. Richard // Acta pharmacologica Sinica. – 2012. – № 33(3). – P. 342-350.

170. Swanson, G. T. Targeting AMPA and kainate receptors in neurological disease: therapies on the horizon? / G. T. Swanson // Neuropsychopharmacology. – 2009. – № 34. – P. 249–250.

171. Swett, J. E. et al. The somatotopic organization of primary afferent terminals in the superficial laminae of the dorsal horn of the rat spinal cord / J. E. Swett, C. J. Woolf // *Journal of Comparative Neurology*. – 1985. – Vol. 231. – №. 1. – P. 66-77

172. Świeboda, P. et al. Assessment of pain: types, mechanism and treatment / P. Świeboda, R. Filip, A. Prystupa, M. Drozd // *Pain*. – 2013. – № 1. – P. 2-7.

173. Tantó, M. et al. Aminofenazon-tartalmú kúpok biofarmáciai vizsgálata. II. Az in vitro gyógyszerleadás és az in vivo gyógyszerfelszívódás eredményei [Biopharmaceutical study of aminophenazone-containing suppositories. 2. Results of in vitro drug release and in vivo drug absorption] / M. Tantó, Z. Ecsy, B. Selmeczi, G. Regdon // *Acta Pharm Hung*. – 1990. – № 60(4). – P.149-55. Hungarian.

174. Traynelis, S.F. et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function / S.F. Traynelis, L.P. Wollmuth, C.J. McBain, F.S. Menniti, K.M. Vance, K.K. Ogden, K.B. Hansen, H. Yuan, .S.J. Myers, R. Dingledine.– Text : electronic // *Pharmacological Reviews*. – 2010. – № 62(3). – P. 405-496. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20716669> (date of treatment: 03.03.2020).

175. Turner, J.H. et al. 5-HT receptor signal transduction pathways. The serotonin receptors / J.H. Turner, A.K. Gelasco, H.B. Ayiku, S.D. Coaxum, J.M. Arthur, M.N. Garnovskaya. – Text : electronic // Bryan L. Roth. *The Receptors: The Serotonin Receptors: From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics*. – New York: Springer, 2006. – P. 143-206. – URL: https://www.researchgate.net/publication/240995761_5HT_Receptor_Signal_Transduction_Pathways (date of treatment: 03.03.2020).

176. Twomey, E.C. et al. Elucidation of AMPA receptor-stargazin complexes by cryoelectron microscopy / E.C. Twomey, M.V. Yelshanskaya, R.A. Grassucci, J. Frank, A.I. Sobolevsky // *Science*. – 2016. – № 353. – P. 83–86.

177. Vaglenova, J. et al. Aniracetam reversed learning and memory deficits following prenatal ethanol exposure by modulating functions of synaptic AMPA receptors / J. Vaglenova, N. Pandiella, N. Wijayawardhane, T. Vaithianathan, S. Birru, C.Breese, V. Suppiramaniam; C. Randal // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – № 33. – P. 1071–1083.

178. Wang, Y. et al. Regulation of AMPA receptors in spinal nociception / Y. Wang, J. Wu, Z. Wu. – Text : electronic // *Molecular Pain*. – 2010. – № 6 (1). – P. 5. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1186/1744-8069-6-5> (date of treatment: 03.03.2020).

179. Wigerblad, G. et al. Inflammation-induced GluA1 trafficking and membrane insertion of Ca²⁺ permeable AMPA receptors in dorsal horn neurons is dependent on spinal tumor necrosis factor, PI3 kinase and protein kinase / G. Wigerblad, J.R. Huie, H.Z. Yin, M. Leinders, R.A. Pritchard, F.J. Koehn, W.H. Xiao, G.J. Bennett, R.L. Huganir, A.R. Ferguson, J.H. Weiss, C.I. Svensson, L.S. Sorkin. – Text : electronic // *Experimental Neurology*. – 2017. – № 293. – P. 144-158. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412220> (date of treatment: 03.03.2020).

180. Willard, S.S. et al. Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling pathways / S.S. Willard, S. Koochekpour. – Text : electronic // *International Journal of Biological Sciences*. – 2013. – № 9 (9). – P. 948-959. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24155668> (date of treatment: 03.03.2020)

181. Wincott, C.M. et al. cGMP-dependent protein kinase type II knockout mice exhibit working memory impairments, decreased repetitive behavior, and increased anxiety-like traits / C.M. Wincott, S. Abera, S.A. Vunck, N. Tirko, Y. Choi, R.F. Titcombe, S.O. Antoine, D.S. Tukey, L. M. DeVito, F. Hofmann., C.A. Hoeffler, E.B. Ziff. – Text : electronic // *Neurobiology of Learning and Memory*. – 2014. – № 114. – P. 32-39. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752151>. (date of treatment: 03.03.2020).

182. Woyczicowski, B. et al. Feasibility of the Ph. Eur. Flow-through cell for dissolution testing of the compounded rectal suppositories containing Indomethacin or Sodium Diclofenac / B. Woyczicowski, J. Szulk, M. Sznitowska, S. Janicki, J. Pilichowski, A. Urbańska // *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. – 2003. – Vol. 60. – № 3. – P. 169-172.

183. 1. Yahagi, R. et al. Mucoadhesive suppositories of ramosetron hydrochloride utilizing Carbopol / R. Yahagi, R.Y. Machida, H. Onishi // *Int. J. Pharm.* – 2015. – № 193. – P. 205–212.

184. Young, S. R. et al. Persistent Receptor Activity Underlies Group I mGluR-Mediated Cellular Plasticity in CA3 Neuron / S. R. Young, S.-C. Chuang, W. Zhao, R. K. Wong, S.R. Bianchi. – Text: electronic // Journal of Neuroscience. – 2013. – № 33(6). – P.2526–2540. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392681> (date of treatment: 03.03.2020).

185. Zhang, W. et al. Auxiliary proteins promote modal gating of AMPA- and kainate-type glutamate receptors / W. Zhang, S.P. Devi, S. Tomita, J.R. Howe // European Journal of Neuroscience. – 2014. – № 39. – P. 1138–1147.

186. Zhuo, M. Ionotropic glutamate receptors contribute to pain transmission and chronic pain / M. Zhuo // Neuropharmacol. – 2017. – № 112. – P. 228-234.

187. Zimmermann, M. Pathobiology of neuropathic pain / M. Zimmermann // European journal of pharmacology. – 2001. – Vol. 429. – №. 1. – P. 23-37.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Форма № 94 ИЗ,ПМ,ПО-2016

Федеральная служба по интеллектуальной собственности
Федеральное государственное бюджетное учреждение



«Федеральный институт промышленной собственности»
(ФИПС)

Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП - 3, 125993

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 531-63-18

УВЕДОМЛЕНИЕ О ПРИЕМЕ И РЕГИСТРАЦИИ ЗАЯВКИ

10.09.2021	W21056268	2021126659
<i>Дата поступления (дата регистрации)</i>	<i>Входящий №</i>	<i>Регистрационный №</i>

ДАТА ПОСТУПЛЕНИЯ (дата регистрации) принятая документация		С(1) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ №	ВХОДЯЩИЙ №
(35) ДАТА ПЕРЕВОДА сменой владельца заявки на интеллектуальную собственность			
☐ (86) регистрационный номер изобретения/ заявки и дата международной заявки, даты принятия патентного решения/ решения		АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ почтовый адрес, факс и электронная почта заявителя/ изобретателя 125602, г. Москва, ул. Минусинская, д. 15, корп. 2, кв. 406, Гуров Дмитрий Вячеславович (125602, g. Moscow, ul. Minusinskaya, d. 15, corp. 2, kv. 406, Gurov Dmitry Vyacheslavovich)	
☐ (87) реферат и/или международный реферат изобретения/ заявки		Телефон: 89264219500 Факс: Адрес электронной почты: gurov.d4@fips.ru	
☐ (96) реферат изобретения/ заявки и дата ее подачи		АДРЕС ДЛЯ СЕКРЕТНОЙ ПЕРЕПИСКИ (используется при подаче заявки на секретное изобретение)	
☐ (97) реферат и/или публикация патентной заявки			
ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Российской Федерации на изобретение		В Федеральную службу по интеллектуальной собственности Бережковская наб., д. 30, корп. 1, г. Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация	
(54) НАЗВАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ Комплексная система реального времени, обладающая аналитической активностью			
(71) ЗАЯВИТЕЛЬ (фамилия, имя, отчество (последнее – при наличии) физического лица или наименование юридического лица – полностью (уполномоченному заявителю), почтовый адрес/адрес для корреспонденции, включая адреса в электронной почте) Зырянов Олег Анатольевич (Zyryanov Oleg Anatolevich) 109651, г. Москва, Батайский проезд, д. 5, кв. 203 (g. Moscow, Batayskiy prospekt, d. 5, kv. 203)		ИДЕНТИФИКАТОРЫ ЗАЯВИТЕЛЯ ОГРН КПП ИНН 77 29 899902 98 СНИЛС 159-405-208 13 ДОКУМЕНТ (серия, номер) ПАСПОРТ 45 15 172128 КОД СТРАНЫ (код см. приложение) RU	
☐ изобретение создано за счет средств федерального бюджета Заявитель является: ☐ государственным заказчиком ☐ муниципальным заказчиком исполнитель работ (исполнитель интеллектуальной собственности) ☐ исполнителем работ по: ☐ государственному контракту ☐ муниципальному контракту задания работ (исполнения интеллектуальной собственности) Контракт от №			
(74) ПРЕДСТАВИТЕЛЬ(Ы) ЗАЯВИТЕЛЯ (фамилия, имя, отчество) физического лица – полностью (уполномоченному заявителю), почтовый адрес/адрес для корреспонденции (полностью), включая адреса в электронной почте (исполнитель интеллектуальной собственности) или наименование юридического лица – полностью (уполномоченному заявителю), почтовый адрес/адрес для корреспонденции (полностью), включая адреса в электронной почте (исполнитель интеллектуальной собственности)		☐ патентный поверенный ☒ представитель по доверенности ☐ представитель по закону	

Общее количество документов в листах	52	Липо, зарегистрировавшее документы
Из них: - количество листов комплекта изображений изделия (для промышленного образца)		Автоматизированная система
Количество платёжных документов	1	
Сведения о состоянии делопроизводства по заявкам размещаются в Открытых реестрах на сайте ФИПС по адресу: www.fips.ru/registers-web		

Приложение Б

Титульный лист опытно-промышленного регламента

ООО «ТУЛЬСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА»

Для служебного пользования

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»
Л.Я. Рабиневич
«18» мая 2021 г.

ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Суппозитория ректальные, обезболивающие
ОПР 105.08-2021

Срок действия регламента до 30.08.2026 г.

Москва 2021

Приложение В

Акты внедрения

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по
инновационным проектам
ООО «Тульская фармацевтическая
фабрика», кандидат фармацевтических наук
Я.Э. Безчинский



2021 г.

АКТ № 35

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе представителей ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» – главный инженер Бирюков А.В., заведующий контрольно-аналитической лабораторией Демерлий А.М., начальник отдела обеспечения качества – уполномоченное лицо Ларионов Д.Ю. составили настоящий акт о проведении апробации в условиях производства и контроля качества разработанных аналитических методик определения качества лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

Данное предложение было разработано в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме: «Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе триазатрипиклотетралекана потенциального модулятора AMPA-рецептора» в условиях контрольно-аналитической лаборатории ООО «Тульская фармацевтическая фабрика».

Данное внедрение может быть использовано для разработки проекта нормативной документации на лекарственный препарат для дальнейшего производства на ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» с использованием стандартного оборудования.

Главный инженер

А.В. Бирюков

Заведующий КоАЛ

А.М. Демерлий

Начальник отдела обеспечения качества
уполномоченное лицо

Д.Ю. Ларионов

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по
инновационным проектам
ООО «Тульская фармацевтическая
фабрика», кандидат фармацевтических наук

Я.Э. Безчицкий



АКТ № 36

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе представителей ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» – главный инженер Бирюков А.В., заведующий контрольно-аналитической лабораторией Демерлий А.М., начальник отдела обеспечения качества – уполномоченное лицо Ларионов Д.Ю. составили настоящий акт о проведении апробации в условиях производства технологии получения лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие» по ОПР 105.08-2021. Данное предложение было разработано в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме: «Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе триазатрициклотетрадекана потенциального модулятора AMPA-рецептора» в условиях и на производственной площадке ООО «Тульская фармацевтическая фабрика».

Опытнo-промышленный регламент на лекарственное средство «Суппозитории ректальные, обезболивающие» может быть рекомендован к внедрению в производство ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» с использованием стандартного оборудования.

Главный инженер

А.В. Бирюков

Заведующий КоАЛ

А.М. Демерлий

Начальник отдела обеспечения качества
уполномоченное лицо

Д.Ю. Ларионов

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
Т.М. Литвинова



2011 г.

АКТ

внедрения в учебный процесс

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет) результатов диссертационного исследования
Зырянова Олега Анагольевича на тему: «Разработка состава и технологии получения
лекарственной формы на основе триазатрициклотетрадекана пентениального
модулятора AMFA-рецептора»

Мы, нижеподписавшиеся, д.ф.н., профессор, заведующий кафедры промышленной
фармации Пятигорская Наталья Валерьевна, академик РАН, д.т.н., профессор кафедры
промышленной фармации Береговых Валерий Васильевич, к.ф.н., доцент кафедры
промышленной фармации Бркич Галина Эдуардовна удостоверяем факт внедрения
результатов научной работы Зырянова О.А. в учебный процесс кафедры промышленной
фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.
И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Материалы исследования используются при чтении лекций и проведении
семинаров для студентов магистратуры промышленная фармация и при подготовке
учебных материалов для слушателей курсов дополнительного профессионального
образования.

Зав. кафедры промышленной фармации
д.ф.н., профессор

Н.В. Пятигорская

Профессор кафедры промышленной
фармации д.т.н., профессор, академик РАН

В.В. Береговых

Доцент кафедры промышленной
фармации, к.ф.н.

Г.Э. Бркич

Начальник Учебного управления
к.м.н

Л.Ю. Юдина

АКТ

внедрения в учебный процесс результатов диссертационной работы
Зырянова Олега Анатольевича
на тему: «Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе
гризатрициклотетрадекана потенциального модулятора
AMPA-рецептора»
по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств

Настоящий акт подтверждает, что результаты научно-исследовательской работы
Зырянова Олега Анатольевича по разработке состава и технологии получения
лекарственной формы – суппозитории ректальные используются в учебном процессе
кафедры Биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский
технологический университет».

Материалы исследования используются при чтении лекций и проведении семинаров
для студентов магистратуры по направлению подготовки 33.04.01 – «Промышленная
фармация».

Заведующий кафедрой
Биотехнологии и промышленной фармации
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«МИРЭА – Российский технологический университет»,
доктор технических наук,
профессор

 Кедик С. А.

г. Москва, проспект Вернадского, д/м 86

Подпись Кедика С.А. заверяю
Первый проректор
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«МИРЭА – Российский технологический университет»,
доктор химических наук,
профессор



 Прокопов Н. И.

«12» мая 2022 г.

Приложение Г

Проект нормативной документации

ПРОЕКТ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Номер реестровой записи № _____

Дата включения в государственный реестр лекарственных средств для медицинского
применения « ____ » _____ 20 г.

НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

_____ (номер)

Суппозитории ректальные, обезболивающие
торговое наименование
международное непатентованное или химическое наименование препарата

Суппозитории ректальные
форма выпуска

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»

ФАСОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА)

ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»