

СУСЛИНА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА

**Совершенствование методологии разработки и технологии
получения лекарственных средств**

14.04.01 – Технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Москва - 2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный консультант:
академик РАН, профессор

Быков Валерий Алексеевич

Официальные оппоненты:

Гузев Константин Сергеевич - доктор фармацевтических наук, АО «Ретиноиды», ведущий специалист отдела обеспечения качества, уполномоченное лицо

Кондаков Сергей Эмильевич - доктор фармацевтических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник кафедры химической кинетики химического факультета

Ханина Миниса Абдуллаевна - доктор фармацевтических наук, профессор, Государственное образовательное учреждение высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая кафедрой химии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «30» сентября 2020 г. в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д.13.

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

Автореферат разослан «.....» 2020 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета ДСУ 208.002.01
доктор фармацевтических наук, профессор

Демина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вектор фармацевтической науки направлен на удовлетворение потребности в эффективных и безопасных лекарственных препаратах (ЛП). Рациональное сочетание в комплексной терапии и профилактике многих заболеваний лекарственных средств (ЛС) синтетического и природного происхождения дает возможность снижать затраты на здравоохранение за счет выраженной фармакологической активности первых и сбалансированного действия вторых.

Анализ научных данных по фармацевтической технологии за последние 20 лет позволяет обобщить принципы создания ЛП и усовершенствовать методологию разработки независимо от их происхождения. Сфера фармацевтической разработки предусматривает соблюдение требований Федерального закона "Об обращении лекарственных средств" N 61-ФЗ от 12.04.2010 (в ред. от 02.08.2019 №297-ФЗ) и общепринятых международных требований ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» (ICH Q8 - Pharmaceutical development).

Современные инструментальные возможности метаболомных исследований растительных объектов в качестве составляющих фармацевтической разработки и введение уточняющего понятия технологической корректировки (ТК) позволяют интегрировать единый подход при разработке состава и технологии ЛС различного происхождения.

Совершенствование методологии фармацевтической разработки за счет метаболомики делает возможным углубленное изучение целевых фрагментов метаболома (ЦФМ) лекарственных растений и выявление новых биологически активных соединений (БАС) и их предшественников. Повышение эффективности способов выделения, фракционирования и очистки БАС, в свою очередь, является основой создания схем конверсии растительного сырья, а также способствует его рациональному использованию и развитию ресурсосберегающих технологий.

Степень разработки темы исследования

Изучению метаболома лекарственных растений посвящены работы Osipov V., Zhanga B., Fukushima A., Tiwari P., Bielecka M., Matsuda F. Их результаты показывают возможности метаболомики при исследовании БАС лекарственного растительного сырья (ЛРС) и для выявления ЦФМ для последующего создания ЛС.

Рациональное использование лекарственных растительных ресурсов при разработке ЛП раскрывается в трудах Запесочной Г.Г., Кауховой И.Е., Кравченко С.Н.. Аспекты конверсии растительного сырья рассмотрены в работах Сушковой В.И. и Воробьёвой Г.И.

Реализация индивидуального подхода с учетом особенностей отдельных фармацевтических субстанций (ФС) и вспомогательных веществ (ВВ) при разработке новых или совершенствовании технологии известных ЛП, отражена в исследованиях Астрахановой М.М., Алексеева К.В., Абрамович Р.А. и многих других. Это может служить основой обобщения принципов ТК свойств и показателей качества ФС и лекарственных форм (ЛФ).

В тоже время можно отметить:

- не смотря на развитие метаболомики, применение ее инструментария в целях разработки состава и технологии препаратов на основе лекарственных растений ограничивается разработкой методик стандартизации качества;
- до настоящего времени разработка обобщенных схем конверсии растительного сырья не получила широкого распространения;
- в недостаточной степени уделено внимание коррективке технологических характеристик и показателей качества ФС и ЛФ, включающих БАС целевого фрагмента метаболома (ЦФМ) лекарственных растений.

Необходимость совершенствования методологии разработки и технологии лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения очевидна и предполагает конвергенцию принципов

разработки с использованием метаболомики и технологической корректировки. Все вышеизложенное определило формулировку цели исследования, постановку задач, выбор объектов и область рассматриваемых проблем.

Целью исследования явилось теоретическое обоснование и экспериментальное подтверждение совершенствования методологии разработки и технологии получения ЛС с применением метаболомики и технологической корректировки.

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

1. Предложить способы совершенствования разработки состава и технологии ЛФ: таблеток, твердых желатиновых капсул, мазей.
2. Обосновать номенклатуру объектов исследования растительного и синтетического происхождения.
3. Провести комплексный анализ результатов исследований целевых фрагментов метаболома растительных объектов: травы каланхоэ перистого и каланхоэ Дегремона, плодов: аргании колючей, калины обыкновенной, граната обыкновенного, смородины красной.
4. Разработать принципиальные схемы конверсии растительного сырья, направленной на получение БАС - ЦФМ.
5. Применить приемы технологической корректировки ЛФ с растительными субстанциями полярной и неполярной природы.
6. Подтвердить приемлемость приемов технологической корректировки для ЛФ с синтетическими ФС (капсулы, таблетки и гель лоратадина; капсулы бемитила; таблетки, суппозитории с пантогамом и янтарной кислотой; гель и крем с изосорбида динитратом).
7. Разработать научно-методические материалы дизайна эксперимента по совершенствованию методологии фармацевтической разработки, проекты нормативных документов (НД) и лабораторных регламентов (ЛР).

Научная новизна. В результате проведенных исследований впервые:

- применена методология с использованием метаболомики и ТК в процессах совершенствования разработки и технологии получения ЛС;
- разработаны принципы конверсии растительного сырья с получением ФС и предложены обобщенные технологические схемы конверсии на примере плодов аргании колючей, жома плодов гранатника, калины и смородины красной;
- доказана приемлемость методов метаболомики с использованием ЯМР, ВЭЖХ, ИК-спектроскопии для установления происхождения и чистоты БАС масла семян аргании, детализации состава ЦФМ в плодах калины, гранатника и смородины красной;
- на основе экспериментальных данных о полярности и химической стабильности унифицирован научно-методический подход к разработке на базе растительных и синтетических субстанций, мазевых аппликационных ЛФ лоратадина, изосорбида динитрата (ИДН), комбинации экстракта листьев винограда «ВЛЭС» и гепарина, с включением липидных комплексов (ЛК) аргании и калины и предложены технологические матрицы для этих целей.

Научная новизна подтверждается рядом исследований и патентов Российской Федерации №№ 2538079, 2595799, 2600795, 2604133.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость заключается в формировании направления использования метаболомики в качестве перспективного инструмента фармацевтической разработки.

Существенно расширены теоретические представления о полноте использования растительного сырья путем конверсии, позволяющей выявлять виды вторичного сырья, содержащие ценные БАС. Результаты исследования показали универсальность предложенных приемов конверсии различных видов ЛРС.

Сформулировано понятие ТК ФС и ЛФ как инструмента фармацевтической разработки, направленного на выявление и

совершенствование ключевых технологических характеристик, позволяющих достичь улучшения качества конечного продукта.

Практическая значимость данного исследования заключается в:

- проведении стандартизации полученных ЛФ по выбранным показателям качества, разработке проектов НД и ЛР (Бемитил, таблетки покрытые оболочкой, 250 и 125 мг, Бемитил, капсулы 250 и 125 мг; Лоратадин, таблетки 10 мг, Лоратадин капсулы 10 мг, Лоратадин, таблетки для диспергирования в ротовой полости 10 мг, Лоратадин гель 1 %, «Экливин капсулы», «Экливин гель», «ИДН, гель 0,5%», «ИДН, крем 0,5%»);
- обобщении опыта ТК качества растительных и синтетических ФС при создании мазевых ЛФ;
- осуществлении технологического трансфера лабораторных разработок для этапа масштабирования на опытно-производственный участок ЦКП НОЦ. Предложены технологические матрицы составов, использование которых, гарантирует методологически правильный подход при подборе ВВ на этапе разработки состава и технологии.

Положения, выносимые на защиту:

- Теоретические основы совершенствования методологии разработки и технологии получения ЛП;
- Результаты экспериментального исследования БАС ЦФМ с использованием метаболомики, на примере листьев каланхоэ, плодов аргании, гранатника, калины и смородины красной;
- Обобщенные схемы максимальной конверсии ЛРС на основе результатов исследования ЦФМ выбранных растительных объектов;
- Принципы ТК на примере разработки препаратов с БАС растительного происхождения, приемлемые и при разработке ЛП с синтетическими ФС.

Методология и методы исследований

Теоретической основой исследования явились труды отечественных и зарубежных ученых в области фармацевтической технологии (Алюшин М.Т., Валевко С.А., Иванова Л.А., А.В.С.Yu., J.T.Dalton), конверсии ЛРС и

метабономики (Осипов В.И.). Методология исследования базировалась на сравнительном изучении ЦФМ, позволяющим обосновать схему конверсии растительного сырья, а также включала разработку состава и технологии препаратов с БАС растительного происхождения и синтетическими ФС.

В работе использован сравнительный документированный анализ, комплекс фармакопейных физико-химических методов, а также инструментарий метабономики, методики технологических испытаний, математические методы анализа и обработки результатов, полученных в ходе экспериментальных исследований.

Достоверность научных положений и выводов

Достоверность полученных результатов подтверждается многократной повторностью экспериментов с использованием современных аналитических методов при исследовании ЦФМ растительных объектов, разработке ЛФ на их основе и с использованием синтетических ФС. При проведении экспериментальной работы использовано сертифицированное современное оборудование, проведена статистическая обработка полученных результатов и их сопоставление с данными научной литературы.

Апробация результатов исследования

Ключевые разделы исследований были представлены на XIII, XV, XVI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство» (Москва, 2006, 2008, 2009); Междун. симп. «Эколого-физиологические проблемы адаптации» (Москва, 2007); IV науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными и природными ресурсами и создания функциональных продуктов» (Москва, 2007); IX Междун. конгр. «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2008); IV Всеросс. конф.-школы «Фундаментальные вопросы масс-спектрометрии и её аналитические применения» (Звенигород, 2010); 4-ой Всеросс.науч.-метод. конф. с междунар. участием «Фармообразование – 2010» (Воронеж, 2010); II Междунар. студ. науч. конф. с участием молодых ученых «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва, 2010); Междунар. науч.-практ.конф. "Перспективы развития науки и

образования" (Тамбов, 2012), Науч.-практ. конф. «Молодые ученые и фармация XXI века» (Москва 2013), VI Междунар. научно-практ. конф. молодых ученых «Science4health 2015» (Москва 2015). Апробация работы проведена на межкафедральной конференции кафедр фармацевтического профиля ФГАОУ РУДН, проведенной в рамках НОК РУДН-ВИЛАР 12 апреля 2018 года.

Личный вклад автора. Автором разработана научная концепция диссертационной работы, включающая формулировку темы, цель, задачи исследования, обоснована номенклатура объектов, предложена методология, осуществлен сбор и критический анализ экспериментальных данных, обобщены и статистически обработаны результаты. Все результаты совместных научных исследований опубликованы в соавторстве. Диссертация и автореферат написаны лично автором.

Внедрение результатов исследований

Осуществлен трансфер составов и технологии ЛП на базе ЦКП (НОЦ) РУДН в период с 2009 по 2016 год. Акты внедрений от 18.01.2018 по результатам технологического трансфера лабораторных разработок с утверждением проектов НД и ЛР на: таблетки, покрытые оболочкой (ТПО) и ТЖК Бемитила; таблетки, таблетки ДРП, ТЖК, гель Лоратадина; ТЖК «ВЛЭС» и аскорбиновой кислоты, гель «ВЛЭС» и гепарина.

Разработаны составы и технология аппликационных форм для ухода за кожей на основе жирного масла (ЖМ) аргании - акты внедрений проектов ТУ: «Аргелим» олеогель, «Армалим 10 и 20%» крем, «Армаск» мазь от 18.06.2013. Акт внедрения по апробации составов и лабораторной технологии аппликационных форм на основе продуктов конверсии плодов калины.

Разработаны проекты НД и ЛР «Экливин, капсулы» и «Экливин, гель» акты внедрения от 15.02.2012. Разработаны проекты НД и ЛР «ИДН, гель 0,5%» «ИДН, крем 0,5%» акты внедрения от 10.03.2016.

Разработан проект НД (ФС) «Аргании колючей семян масло».

Разработаны и внедрены учебные пособия по фармацевтической технологии: Акт внедрения от 18.09.18 ФГБОУ ВО ПетрГУ; Акт внедрения от 09.10.18 ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет; Акт внедрения от 10.09.18 ФГБОУ ВО «ВГУ»; Акт внедрения от 18.01.18 ФФМ МГУ им. М.В.Ломоносова.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности 14.04.01 «Технология получения лекарств». Результаты экспериментальных исследований соответствуют области исследований научной специальности, конкретно пунктам 3, 4, 6, паспорта специальности Технология получения лекарств.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки. Диссертация выполнена в соответствии с Государственной программой Российской Федерации «Развитие здравоохранения», которая утверждена постановлением Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640, ФЦП "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу" (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 9 июня 2016 г. N 519). Диссертационная работа выполнена в рамках Договора о научно-образовательном комплексе ФГАОУ ВО РУДН и ФГБНУ ВИЛАР от 20.01.2012 г. А также, в соответствии с ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг. в рамках проектов: «Биоинженерия как основа мобилизации адаптивного потенциала биообъектов-суперпродуцентов БАВ» (ГК П555/05.08.2009) и «Теоретическое и экспериментальное исследование функциональных наноструктурированных тонкопленочных покрытий и нанобиокластеров» (ГК № 14.740.11.1376), при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (Гос. контракт №16.552.12.7002).

Объем и структура диссертации. Текст диссертационной работы изложен на 251 странице печатного текста и 58 страницах приложений, содержит 42 таблицы, 46 рисунков. Диссертация включает введение, обзор литературы (1 глава), описание объектов, материалов и методов исследования (глава 2), обсуждение результатов собственных экспериментальных исследований (главы 3-6), общие выводы, заключение, перечни сокращений и терминов, список литературы на 52 страницах, включающий 411 источников, в том числе 159 зарубежных и 9 приложений.

Публикации. Научные результаты диссертационного исследования опубликованы в 54 работах, в том числе 28 статьях в журналах рекомендованных ВАК и 4 патентах РФ на изобретение.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Объекты, материалы и методы исследования

Объекты растительного происхождения: 1) сырье и полярные фрагменты метаболома каланхоэ перистого (*Kalanchoe pinnata* Lam. ООО Вала-Р, РФ 2007-2010гг.) и каланхоэ Дегремона (*Kalanchoe daigremontiana* Raym.-Hamet&H.Perrier Вала-Р, РФ 2007-2010 гг.); 2) винограда листьев экстракт сухой НД 54871 (Frutarom, Швейцария); 3) сырье и неполярные фрагменты метаболома: аргании колючей (*Argania spinosa* L., Марокко, 2010-2013гг.), калины обыкновенной (*Viburnum opulus* L., Тульская обл. РФ, 2013-2015гг.), гранатника обыкновенного (*Punica granatum* L. Узбекистан, Турция, 2006-2011гг.), смородины красной (*Ribes rubrum* L. Московская обл. РФ 2008-2011 гг.).

Объекты синтетического происхождения: 1) лоратадин ФС 42-11831-01 (Hetero Drugs Ltd., Индия); 2) бемитил ФС 42-2525-99 («СКТБ Технолог», Россия); 3) кислота янтарная ФСП 42-0348395903 (ООО «Полисинтез», Россия); 4) пантогам ФС 42-2391-99 («СКТБ Технолог», Россия); 5) изосорбида динитрат ЛСР-008489/08-241008 (Фармапол Волга, Россия); 6) кислота аскорбиновая ЛСР - 006666/08-150808 (ООО Марбиофарм, Россия); 7) гепарина натриевая соль ФС 42-13181-04 (КНР).

ВВ фармакопейного качества и реактивы соответствовали требованиям нормативной документации (НД).

Экспериментальные данные получены с использованием физических, физико-химических, химических, технологических, методов и оборудования, приведенных в Государственной фармакопее. Приборное оснащение и поверенное аналитическое оборудование: оптический микроскоп «Ломо, МИКМЕД – 1» (Россия) - для изучения диагностических признаков ЛРС и сканирующий электронный микроскоп JEOL JSM – 6490LV (Голландия) – для изучения микроархитектуры ЛРС и порошкообразных материалов; рефрактометр ИРФ – 454Б2М (Россия) – для определения показателей преломления жирных масел; спектрометр Gemini (Varian, (США), спектрометр Jeol «JNM-ECA 600» (Япония), ГХ-МС (газовый хроматограф Agilent 6890 N (США) для изучения состава целевых фрагментов метаболома растительных объектов; масс-спектрометр JMS-T100LP (JEOL, Япония) с времяпролетным масс анализатором с разрешением FWHM 6000, оснащенным ионным источником DART («Direct Analysis in Real Time»), (Ion Sense, США).

Для количественного определения ФС в составе технологических полуфабрикатов, конечных продуктов и оценке фармацевтической доступности использованы методики, разработанные в ходе совместных исследований и опубликованные в соавторстве: (лоратадин, беметил, комбинация «ВЛЭС» и кислоты аскорбиновой - методами ВЭЖХ и УФ-СФМ; гепарин (биологическим методом); изосорбида динитрат - методами ЯМР и ВЭЖХ; комбинация пантогама и янтарной кислоты - методом ВЭЖХ).

Оценка технологических характеристик ФС, образцов таблеточных и капсульных масс, мазевых основ и ЛФ проводилась согласно методикам ГФ.

Исследования ЦФМ растительных объектов проведены в рамках НОК РУДН-ВИЛАР, а также на базе ЦКП НОЦ РУДН.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ StatSoft Statistica 6.0 Microsoft Excel с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата и определением их величины ($p=95\%$).

Обоснование номенклатуры объектов исследования

Разработка ЛС согласно усовершенствованной методологии проведена с использованием ФС различных по происхождению, физико-химическим свойствам, фармакологическому действию в виде различных ЛФ.

Предварительные исследования показали возможность использования в качестве источников ценных БАС отходов переработки плодов аргании, калины, красной смородины, граната. Конверсия жома и шрота этих плодов позволяет выделять неполярный фрагмент метаболома, а также другие вторичные производные, перспективные для создания различных лечебных и профилактических средств.

Целевой полярный фрагмента метаболома винограда, (сухой экстракт из вторичного сырья – красных листьев) «ВЛЭС», явился основой лечебно-профилактического комплекса (ЛПК) венотонизирующего и сосудоукрепляющего действия в виде двух ЛФ: ТЖК в комбинации с аскорбиновой кислотой для приема внутрь и геля для наружного применения в сочетании с гепарином.

Использование метаболомного подхода целесообразно при установлении взаимозаменяемости близких видов продуцентов каланхоэ перистого и каланхоэ Дегремона.

Приемлемость предлагаемой технологической корректировки и для синтетических БАС, доказана на примере ЛП актуальных фармакотерапевтических групп: перспективный актопротектор – бемитил (ТПО, ТЖК), нейротропы и нейропротекторы в т.ч. для детской практики – комбинация пантогама и янтарной кислоты (таблетки, суппозитории), противоаллергическое – лоратадин (таблетки, таблетки диспергируемые в ротовой полости, ТЖК, гель для наружного применения) и местный

регулятор тонуса сосудов – изосорбида динитрат (гель, крем для местного лечения анальных трещин).

2. Совершенствование методологии разработки и технологии получения лекарственных средств

Совершенствование методологии фармацевтическая разработки, основано на расширении инструментария, позволяющего выявлять и решать возникающие задачи на различных уровнях, рисунок 1.

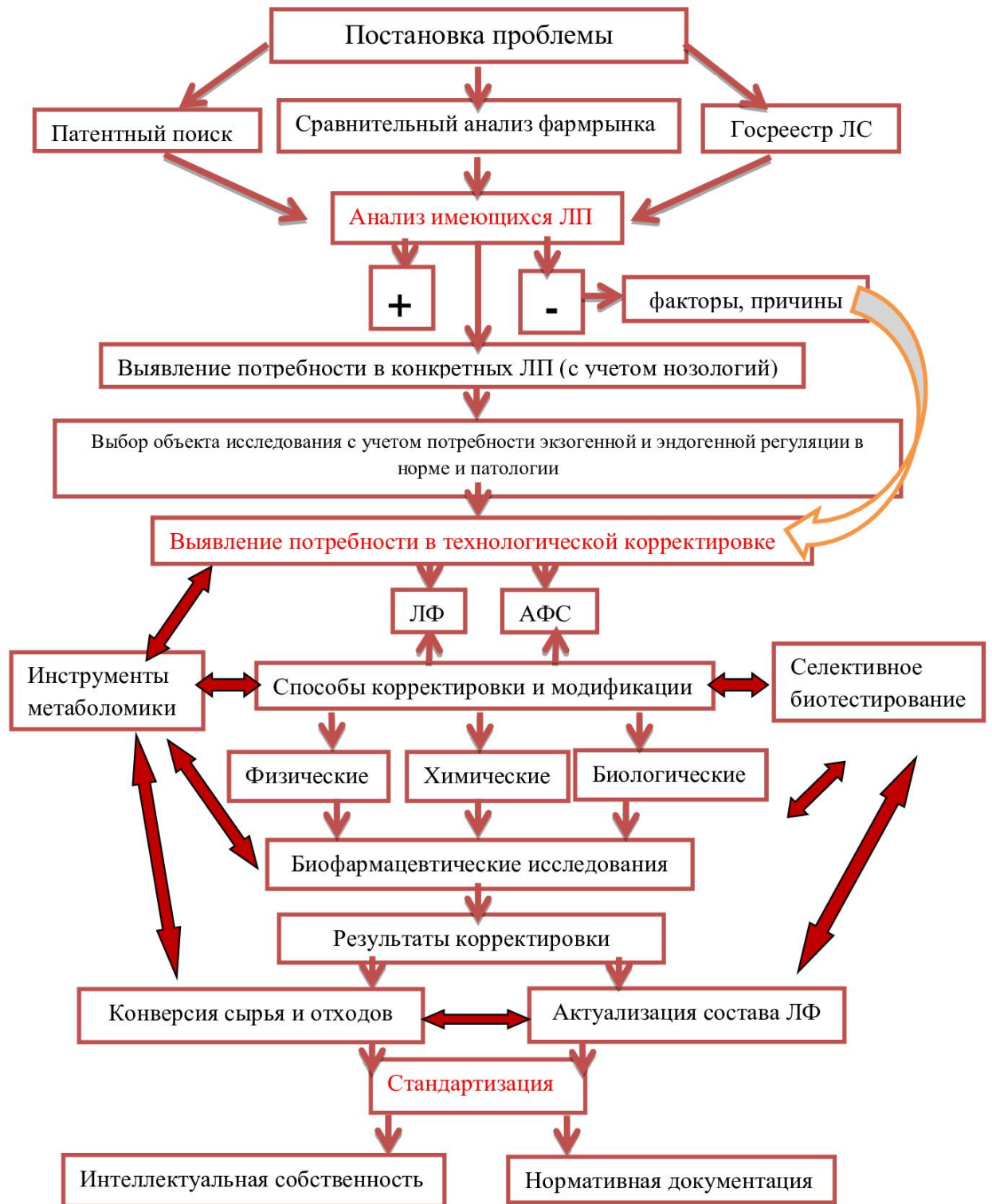


Рисунок 1 – Этапы совершенствования методологии разработки и получения лекарственных препаратов.

Предлагаемое совершенствование методологии создания лекарственных препаратов включает:

- на стадии поиска БАС - внедрение метаболомики, как средства выявления БАС и их предшественников для расширения перспектив их использования в составе ЛС;

- на этапе разработки состава - введение в качестве действующих веществ предшественников БАС и использование ВВ-корректоров биофармацевтических свойств готовых ЛФ;
- усовершенствование приемов конверсии растительного сырья на этапах выделения, фракционирования и очистки БАС и их предшественников;
- введение технологических матриц на стадии разработки состава, технологии получения и технологической корректировки показателей качества ЛС;
- биотестирование, как средство контроля качества и оценки безопасности ЛС.

Применительно к решаемым задачам совершенствования методологии разработки и технологии получения лекарств необходимо использование ключевых терминов и понятий в следующем контексте:

Метабономика - набор инструментальных и биоинформационных методов для определения вторичных метаболитов (метаболома), активно используемых в исследованиях в т.ч. лекарственных растений.

Инструментарий метаболомики (современные физико-химические методы: УЭЖХ, ВЭЖХ, ГХ-МС, ЯМР и др.) принят в качестве базового при изучении **целевого фрагмента метаболома (ЦФМ)** новых и известных видов растений и ЛРС. **Метабономика позволяет** выявлять: ключевые БАС и их предшественников ЦФМ, специфические компоненты для установления подлинности сырья и БАС, степень чистоты БАС.

Также метаболомный подход является основой мониторинга БАС ЦФМ на этапах выделения, фракционирования и очистки при получении субстанций растительного происхождения. Ключевой принцип сквозной стандартизации препаратов растительного происхождения от ЛРС до ЛП также реализуется с использованием метаболомики.

Специфические стандартизированные биотест-системы молекулярного, клеточного и тканевого уровня – вид биоаналитического инструментария, используемый для выявления и установления

специфической активности БАС *in vitro* и позволяющий реализовать возможность сквозного мониторинга на этапах разработки ЛВ – ЛФ – ЛС, а также для контроля качества и оценки безопасности в том числе и готовых ЛС. Опыт российских ученых Минеевой М.Ф., Александровой Т.В. (2010), Лупановой И.А. (2011), и зарубежных - Масесе П.М. (2017) свидетельствует о перспективности использования специфических ферментных биотест-систем (СФБТС) в качестве инструмента мониторинга биологической активности на всех этапах фармацевтической разработки.

Технологическая корректировка (ТК)- любые технологические воздействия, оказываемые на ФС и/или ЛФ для улучшения фармацевтических характеристик ЛП, совершенствования технологических показателей стадий выделения, фракционирования, очистки и при необходимости модификации и не ухудшающие их биологической активности.

ТК предполагает выявление и модификацию отдельных показателей качества (дисперсность, сыпучесть, насыпной объем, растворимость, вязкость, химическая стабильность, упаковка и т.п.) ФС, полупродуктов (гранулят, раствор, основа) и готовых препаратов, предполагаемых для соответствия целевому профилю продукта.

Технологическая матрица – двумерная таблица, состоящая из сегментов, внутри границ которых в пределах обозначенной количественной вариабельности может быть заложен эталон состава с гарантированными характеристиками.

Технологические матрицы (ТМ) составов разработаны в качестве инструмента ТК, позволяющего унифицировать методологию разработки мазевых аппликационных ЛФ в части состава гелей и эмульсионных систем различного типа. В сегментах ТМ сгруппированы компоненты предполагаемого ЛП на основе полярности молекул. Технология получения лекарственного препарата, сформированного с помощью ТМ, также осуществляется в соответствии с сегментами.

Базовым принципом ТМ является растворимость ЛВ и ВВ (компонентов), как определяющая их терапевтическую активность, фармацевтическую и биологическую доступность, а также совместимость и технологическую роль. ТМ составов позволяют совмещать компоненты растительного и синтетического происхождения в виде индивидуальных веществ и БАС различной степени очистки, учитывать технологические характеристики каждого вещества и вклад в общий профиль качества. ТМ могут быть разработаны для любых ЛФ являются инструментом фармацевтической разработки и элементом ТК.

Конверсия растительного сырья – (растительного, лекарственного растительного, вторичного растительного, продуктов переработки лекарственного растительного сырья, продуктов переработки пищевого растительного сырья и отходов растительного происхождения) – многоступенчатая технология экстрагирования исходного материала, направленная на получение максимально возможного количества продуктов при которой отходы на стадиях рассматриваются в качестве вторичного источника очередной группы БАС и их предшественников.

Разработка конверсии растительного сырья основана на использовании метаболомики применительно к растительным источникам БАС. Такой подход позволяет выявлять ЦФМ и предлагать способы выделения, фракционирования и очистки новых групп БАС с минимальными потерями.

Конверсия растительного сырья позволяет получать ценные БАС (полифенолы, липидные комплексы, органические кислоты, токоферолы и др.) за счет расширения номенклатуры сырья, получаемого от одного источника, (жом, шрот, околоплодники, семенная кожура и др.).

3. Целевые фрагменты метаболома растительных объектов

3.1. ФС растительного происхождения «ВЛЭС» – ЦФМ винограда выделенный из листьев, содержащий сумму полифенольных соединений характеризуется высокой степенью неустойчивости. Лабильность «ВЛЭС» на

воздухе и в водных растворах определяет приемы его технологической корректировки в различных ЛФ.

В составе ТЖК для внутреннего применения стабилизация капсульной смеси достигнута за счет введения аскорбиновой кислоты, физико-химические и биологические свойства которой синергичны свойствам «ВЛЭС», а полученная комбинация также клинически обоснована. Однако неоднородная дисперсность и отличия формы частиц компонентов капсульной массы, определили следующий этап ТК. Измельчение кислоты аскорбиновой позволило привести показатели «форма частиц» и гранулометрический состав» к сопоставимым и приемлемым значениям в пределах 50-100 мкм, рисунок 2 и таблица 1.

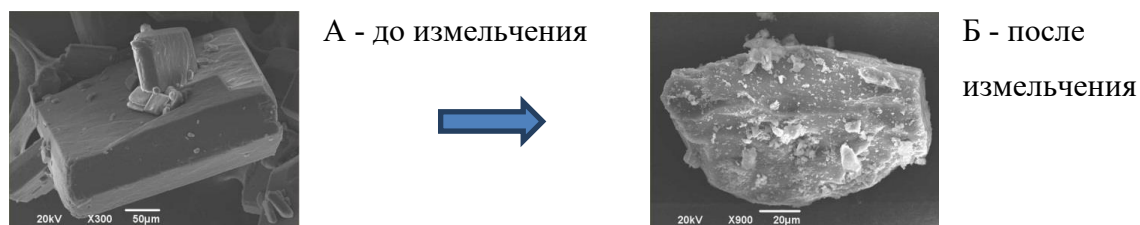


Рисунок 2. - Изображения частиц – ФС кислоты аскорбиновой

Таблица 1 - Технологические характеристики ФС

ФС	Насып. объем до упл., мл	Насып.объем после упл., мл	Спос-ть порошка к упл., мл	Насып.плотн. до упл., г/см ³	Насып.плотн. после упл. г/см ³	Коэф-т пресс-ти
«ВЛЭС»	51,3±5,13	44,0±3,50	3,0±0,5	0,56±0,5	0,653±0,6	14,3
КА	58,0±4,82	48,0±4,50	10,5±1,4	0,747±0,6	0,902±0,7	17,2
КА изм.	51,3±3,95	43,3±4,55	10,0±1,1	0,765±0,6	0,906±0,7	15,6
Смесь 1:1	51,3±4,85	43,3±3,75	7,0±1,0	0,668±0,6	0,856±0,7	15,3

Технологическая корректировка «ВЛЭС» в составе геля для наружного применения направлена на преодоление легкой окисляемости фенольных соединений и заключается в разработке состава комбинированного растворителя вода: ПГ: этанол 95% (15:3:2) и комплекса антиоксидантов натрия метабисульфита 0,2% и динатрия эдетата 0,05%. (сравнительные результаты технологической корректировки приведены в таблице 11 на странице 36).

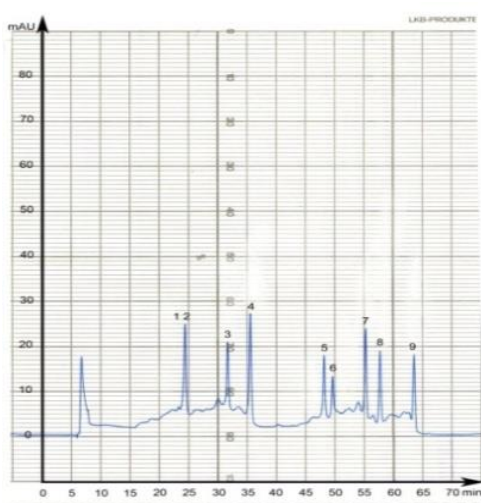
Таким образом, метаболомный подход в отношении ФС растительного происхождения при получении различных ЛФ позволяет выявить и

реализовать способы технологической корректировки на этапе разработки стабильного состава ЛП.

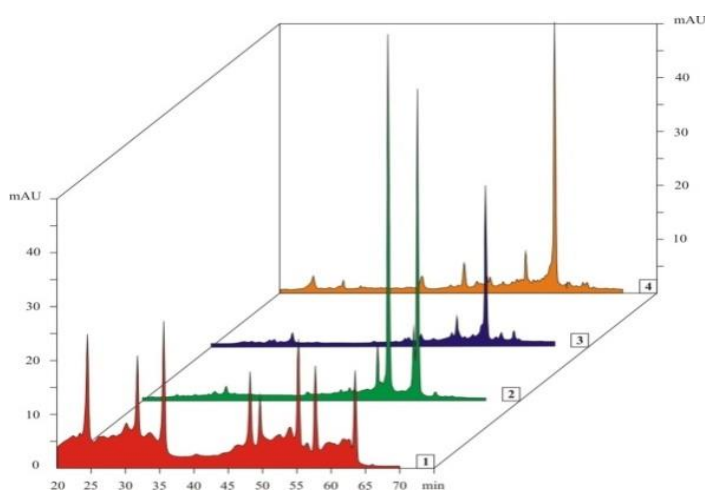
3.2. Источники полярного фрагмента метаболома

Одними из наиболее ценных БАС полярного ЦФМ растений являются полифенолы. Листья каланхоэ перистого хорошо известны в качестве ЛРС и используются в нашей стране для получения ЛС, в отличие от сырья близкого вида – каланхоэ Дегремона. Исходя из данных зарубежных исследований о сопоставимости состава БАС, проведено комплексное исследование сырья и сравнение ЦФМ обоих видов каланхоэ.

Не смотря на фенотипические различия, в анатомическом и морфологическом и листья каланхоэ перистого и каланхоэ Дегремона весьма близки. Изучение состава БАС ЦФМ обоих видов методом ВЭЖХ выявило сопоставимость по фенольным соединениям, рисунок 3.



ВЭЖХ-хроматограмма смеси СО:
1 – кофейная кислота; 2 – галловая кислота; 3 – п-кумаровая кислота; 4 – феруловая кислота; 5 – рутин; 6 – гиперозид; 7 – кверцетин; 8 – апигенин-7-гликозид; 9 – кемпферол



ВЭЖХ-хроматограммы фенольных соединений:
1 – смесь СО; 2 – водное извлечение каланхоэ Дегремона /перистого;
3 – спиртовое каланхоэ Дегремона;
4 – спиртовое каланхоэ перистого

Рисунок 3. - Целевой полярный фрагмент метаболома видов каланхоэ.

Результаты сравнительного изучения ЦФМ каланхоэ перистого и каланхоэ Дегремона позволяют расширить сырьевую базу и разрабатывать ЛФ с использованием обоих видов каланхоэ.

3.3. Источники неполярного фрагмента метаболома

Неполярный ЦФМ в липидных фракциях из отходов первичной переработки семян аргании, плодов калины, смородины красной и гранатника, является малоизученным источником ценных БАС.

Учитывая ценность липофильных БАС исследуемых растительных объектов, унифицирована технология выделения жирного масла (липидного комплекса) из исследуемого сырья, представленная на принципиальной технологической схеме, рисунок 4.

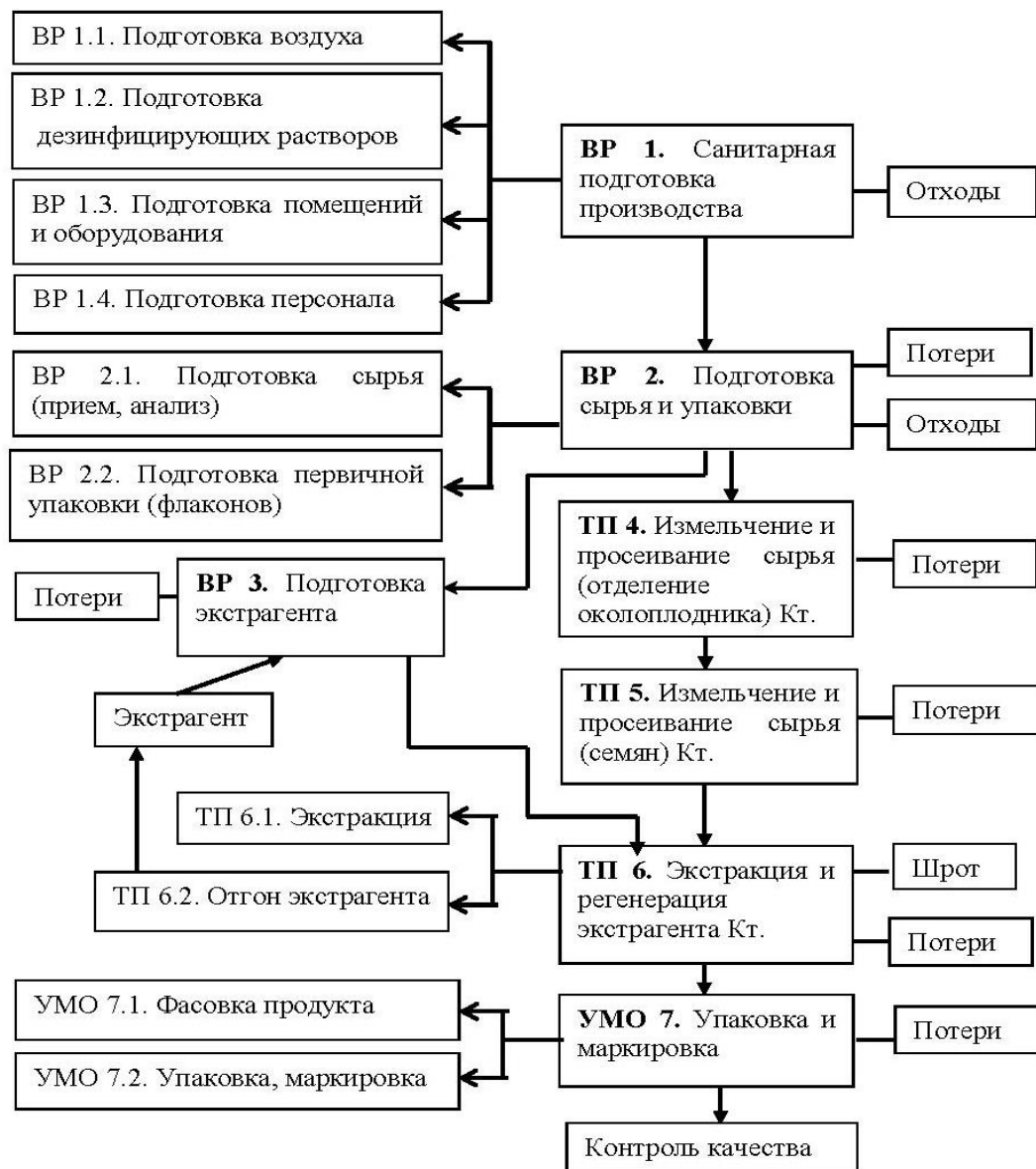


Рисунок 4 - Принципиальная технологическая схема выделения неполярного фрагмента метаболома из зародышей семян аргании колючей, шротов плодов гранатника, смородины и калины методом циркуляционной экстракции.

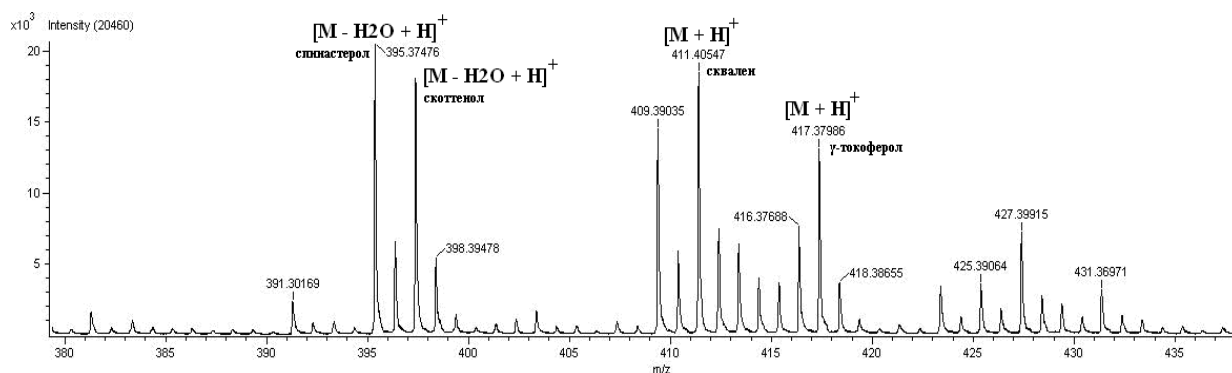
Использование данной технологической схемы извлечения масел летучими неполярными экстрагентами позволяет обеспечить максимальное истощение растительного материала, таблица 2, и широкий профиль компонентов ЦФМ ЛРС в продукте, рисунки 5 – 7, таблицы 3,4.

Таблица 2 - Уровень содержания ЖМ в изученном сырье

Сырье	Выход масла, %, в пересчете на абсолютно-сухое сырье
Семена аргании	53±0,6
Жом гранатника	13,2 ± 1,1
Семена гранатника	22,4 ± 0,7
Жом смородины красной	9,9 ± 0,7
Семена смородины красной	21,9 ± 0,5
Жом калины	11,5± 0,5
Семена калины	28± 1,5

Аргании колючей семян масло активно используется этномедициной Марокко, в качестве наружного противовоспалительного средства.

Рисунок 5. - Масс-спектры DART метанольного извлечения масла аргании.



Исследование липидной фракции зародышей семян аргании колючей, установило присутствие стигмастирола и кампестерола, низкое содержание которого может быть маркером идентичности масла аргании.

Липидный комплекс в плодах калины обыкновенной присутствует наряду с флавоноидами, фенольными и другими соединениями, таблица 3.

Таблица 3 - Содержание БАС в ЛК различных частей плодов калины, %

Группы идентифицированных компонентов	Содержание, %		
	Плоды	Жом	Семена
Спирты, в т.ч. непредельные	0,29	25	12
----(Z,Z)-9,12-октадека-диен-1-ол	0,04	23,52	12,1
Альдегиды и кетоны, в т.ч. непредельные	1,0	5,0	35,64
Карбоновые кислоты, их эфиры и лактоны	74	59	38
Гетероциклические и ароматические соединения.:	24	1,0 >	1,0 >
Терпеноиды, в т.ч.	0,52	10	1

Установлено, что максимальный выход липидной фракции дают семена. В жоме, от получения сока наряду с вышеперечисленными компонентами содержатся пектины и поверхностно-активные вещества. Аналогичен состав БАС околоплодника.

Липидный комплекс из жома плодов смородины красной содержит эссенциальные жирные кислоты в том числе γ -линоленовую кислоту типа ω -3, рисунок 7, таблица 4 (на странице 23) , являющуюся энергетическим субстратом процесса внутриклеточного дыхания.

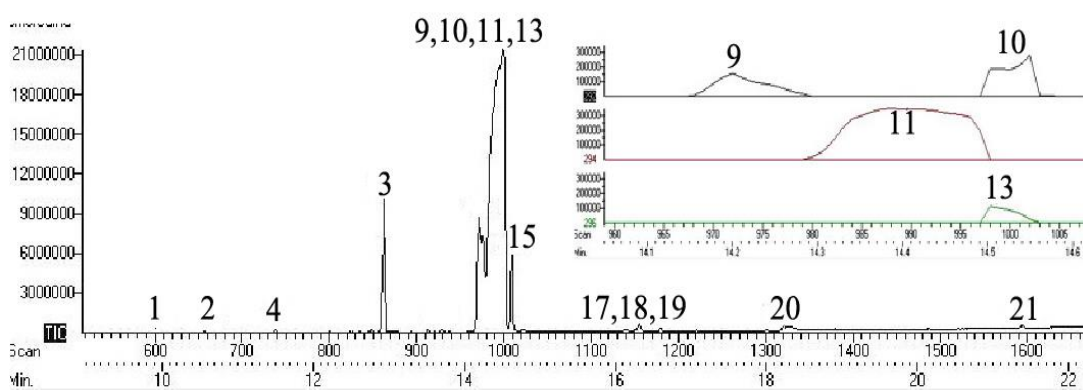


Рисунок 7. - Хроматограмма по полному ионному току метиловых эфиров жирных кислот, входящих в состав масла семян смородины красной.

Липидный комплекс семян гранатника обыкновенного, выделяемый из отходов, образующихся после отжатия сока - содержит до 40 %, (рисунок 6, таблица 4) уникальной полиненасыщенной жирной (гранатовой) кислоты (*punicic acid*) от всего жирнокислотного состава.

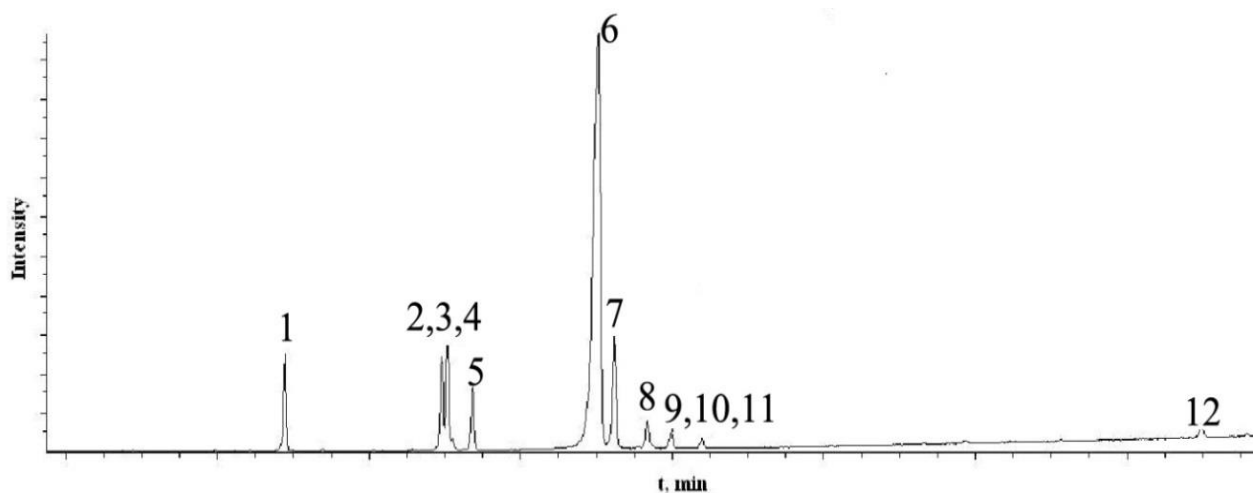


Рисунок 6. - Хроматограмма по полному ионному току метиловых эфиров жирных кислот, входящих в состав масла семян гранатника.

Таблица 4 - Жирнокислотный состав ЦФМ исследуемых объектов

№ п/п	Наименование ЖК	Жирнокислотный состав, содержание, % ¹			
		семена аргани и	Жом гранатника	Жом калины (лит.)	Жом смородины красной
1	Лауриновая C12:0	-	-	следы	0,33±0,08
2	Миристиновая C14:0	0,12	-	0,18±0,07	0,64±0,13
3	C15:0	0,04	-		-
4	Пальмитиновая C16:0	12,6	7,34±0,11	0,2	18,57±0,41
5	Пальмитолеиновая C16:1	0,03	-	3,6	0,20±0,07
6	C17:0	0,08	-		-
7	Стеариновая C18:0	5,77	5,73±0,13	следы	13,11±0,44
8	Олеиновая C18:1 ω9, cis	48,79	12,04±0,26	40,9	3,85±0,13
9	Линолевая C18:2 ω6, cis	31,74	8,76±0,14	55,3	45,91±0,57
10	Линолеидиновая C18:2 ω6, trans	-	0,61±0,07	-	-
11	α-Линоленовая C18:3 ω3, cis	0,13	-	1,2±0,2	6,21±0,14
12	γ- Линоленовая C18:3 ω6, cis		-		6,44±0,26
13	Пуниковая C18:3, 9cis, 11trans, 13cis	-	39,87±0,44		-
14	α-Элеостеариновая C18:3, 9cis, 11trans, 13trans	-	7,68±0,21		-
15	Каталповая C18:3, 9trans, 11trans, 13cis	-	5,98±0,15		-
16	β- Элеостеариновая C18:3, 9trans, 11trans, 13trans	-	6,65±0,11		0,85±0,21
17	Арахидоновая C20:0	0,43	3,13±0,12		-
18	Эйкозеновая C20:1 ω9, cis	0,47	1,98±0,16		1,44±0,15
19	Бегеновая C22:0	0,14	-		0,61±0,11
20	Лигноцериновая к-та 24:0	-	0,23±0,09		1,10±0,16
21	C26:0	-	-		0,74±0,11
Конъюгированные линоленовые к-ты, всего			60,18±		

¹ Средний результат 5 измерений

Таким образом, исследование БАС ЦФМ растительных объектов, с использованием инструментов метаболомики, позволило выявить особенности состава и в дальнейшем прогнозировать их биологическую ценность и необходимость технологической корректировки.

4 Совершенствование выделения, фракционирования и очистки ЦФМ растительного сырья и разработка его конверсии

Предварительная оценка растительного сырья по возможным объемам отходов необходима для разработки более полной конверсии и реализации ресурсосберегающего подхода.

На рисунке 8, представлена схема возможных выходов конверсии плодов аргании и наличие групп БАВ, которые могут в них содержаться, таблица 4.

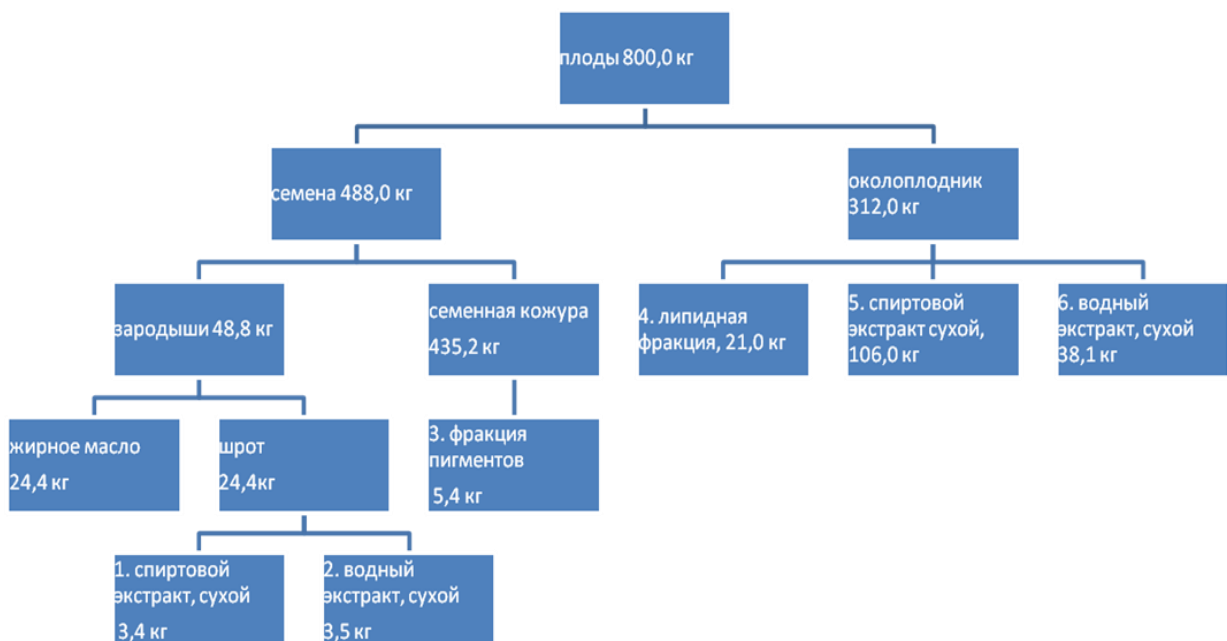


Рисунок 8. Оценка возможных выходов конверсии плодов аргании.

На примере плодов калины обыкновенной показаны относительные объемы выходов конверсии сочных плодов, рисунок 9.

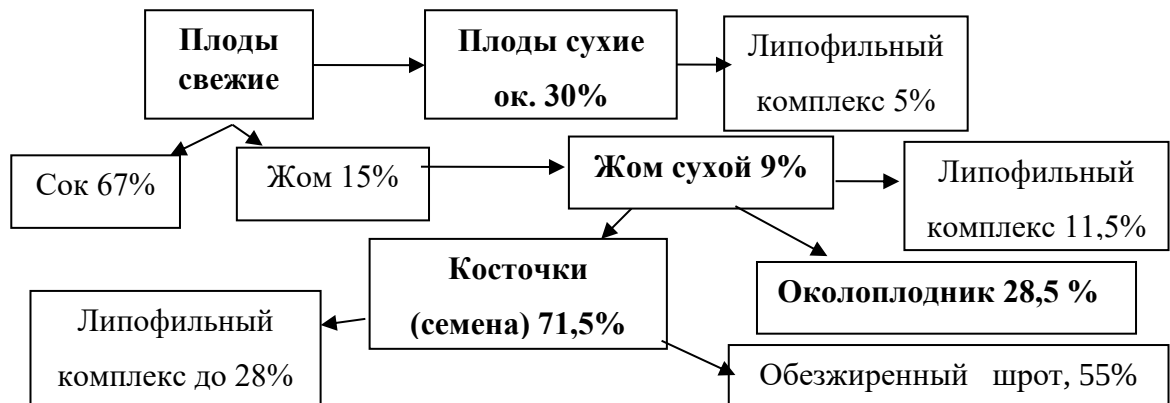


Рисунок 9 Оценка возможных объемов конверсии на примере сочных плодов калины обыкновенной

Разработана схема конверсии плодов аргании колючей, позволяющая наряду с неполярным фрагментом метаболома использовать шрот после выделения масла, околоплодники и семенную кожуру, представлена на Рисунке 10.

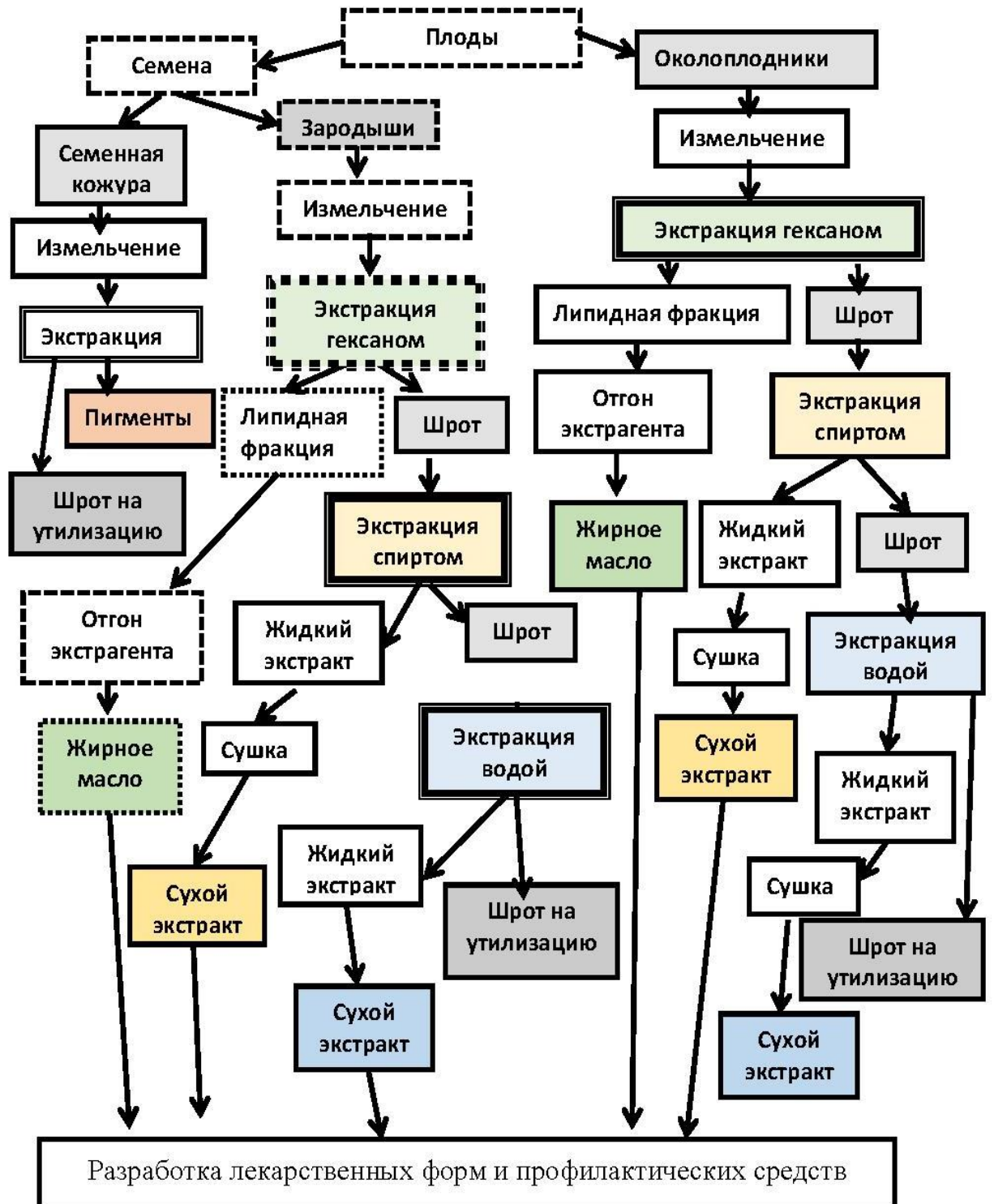


Рисунок 10. Схема конверсии сырья аргании колючей.

Использование отходов переработки пищевого сырья сочных плодов гранатника, смородины красной и калины развивает концепцию ресурсосбережения в области отечественных растительных источников БАС и позволяет эффективно утилизировать отходы после отжатия сока. В связи с

чем, обоснована и разработана принципиальная схема конверсии шрота сочных плодов на примере новых видов сырья, рисунок 11.

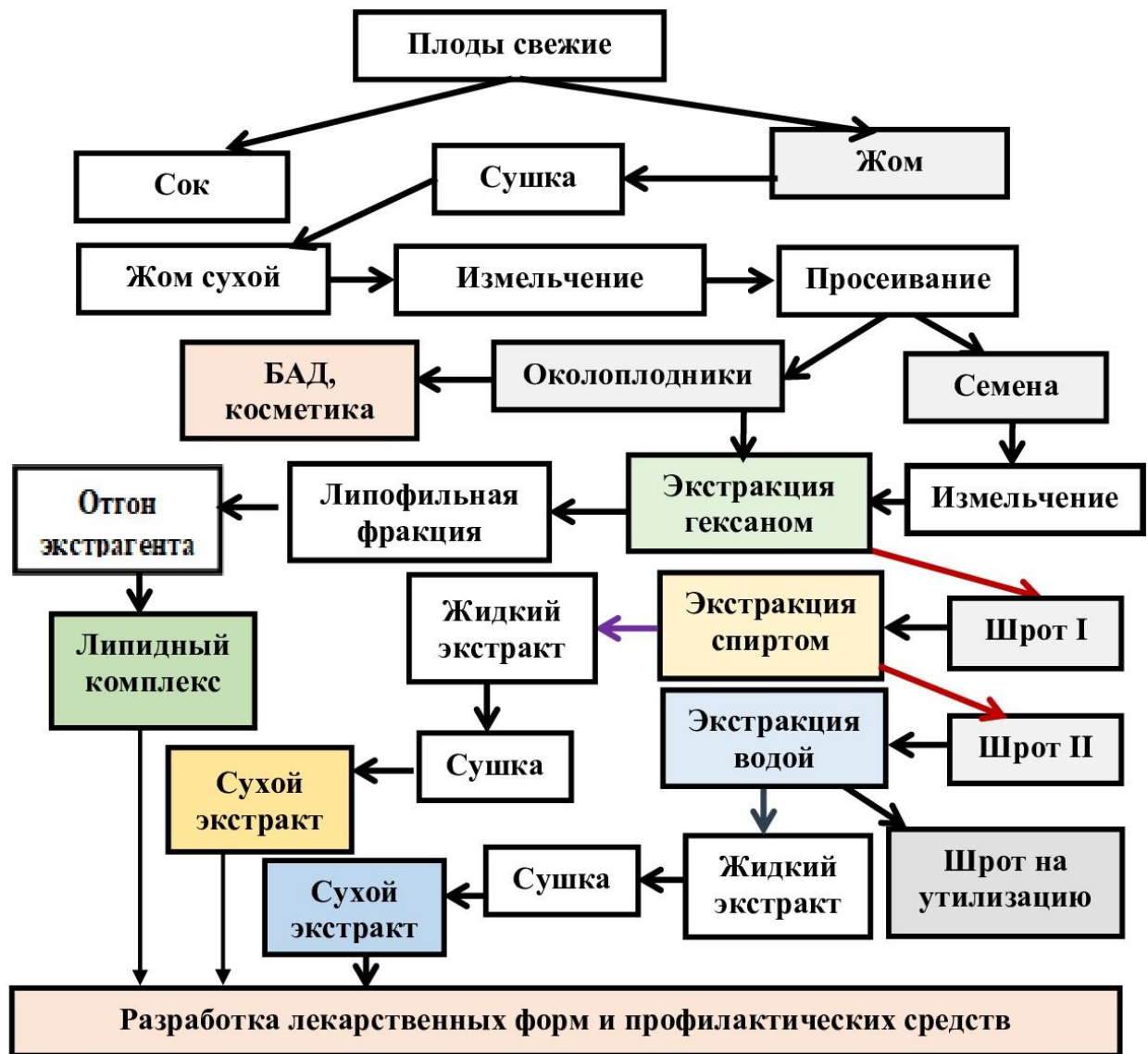


Рисунок 11. - Схема конверсии жома плодов гранатника, калины и смородины красной.

Реализация разработанной схемы конверсии жома сочных плодов, позволяет, последовательно истощая сырье, получать липидные фракции, спиртовые и водные экстракты, содержащие специфические комплексы БАС, в которых в разной степени присутствуют флавоноиды, сапонины, фенольные соединения, полисахариды, крахмал, белки. Методами метаболомики доказано, что шроты, после обезжиривания семян, можно рассматривать как перспективный вид сырья с богатым составом БАС.

5. Технологическая корректировка мазевых аппликационных лекарственных форм с неполярными комплексами БАС

Продукты конверсии растительного сырья могут являться компонентами различных ЛФ и как правило требуют технологической корректировки исходя из их физико-химических свойств, которая заключается в использовании эмульгаторов и загустителей для достижения приемлемых структурно-механических показателей.

Некоторые липидные комплексы (масло аргании) используются местно в чистом виде, что не рационально и в качестве приема технологической корректировки целесообразно введение загустителя - аэросила и получение ЛФ – олеогель, рисунок 12.

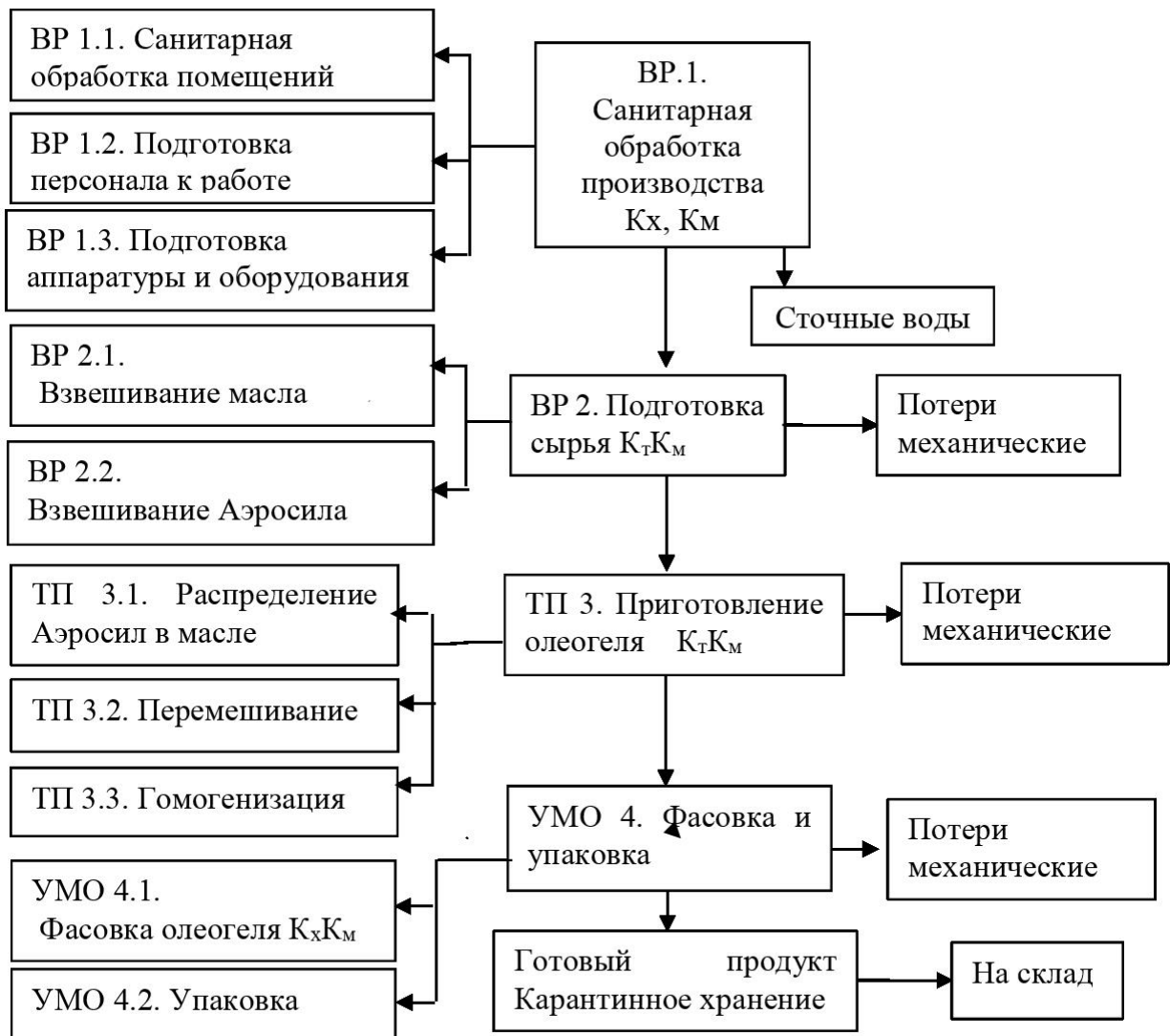


Рисунок 12. Принципиальная технологическая схема олеогелей неполярных комплексов аргании, граната, калины и красной смородины с аэросилом А380

Технологическая корректировка ЖМ аргании и ЛК граната, калины и красной смородины проведена путем загущения аэросилом А 380, таблица 5.

Таблица 5 - Результаты технологической корректировки реологических характеристик жирных масел

№№	Образцы масел и содержание аэросила в олеогеле, %	Касательное напряжение сдвига, при 3 об/с, Па	Эффективная вязкость при 3 об/с, Па·с $\times 100$ 20 °С	Коэффициенты динамического разжижения, %	
				K _{d1}	K _{d2}
1	Граната 8%	10,02±0,40	4,351±0,06	157,49	46,67
2	Калины 10%	12,06±0,42	5,687±0,08	158,31	65,55
3	Аргании 6%	9,51±0,39	3,171±0,07	191,18	46,63
4	Красной смородины 7%	9,33±0,38	7,780±0,08	149,96	56,65

Сопоставимость полученных результатов свидетельствует о приемлемости выбранного подхода технологической корректировки ЖМ и ЛК.

ТХ липидных комплексов аргании, гранатника, смородины, калины, изучены в качестве масляной фазы при получении и эмульсионных систем типа м/в на основе гелей РАП, таблица 6.

Таблица 6 - Результаты технологической корректировки реологических характеристик 20% эмульсионных систем на основе РАП

№№	Вид масла в эмульсионной системе	Касательное напряжение сдвига, при 3 об/с, Па	Эффективная вязкость при 3 об/с, Па·с $\times 100$ 20 °С	Коэффициенты динамического разжижения, %	
				K _{d1}	K _{d2}
1	Гранат	14,02±1,0	8,351±0,1	160,49	86,47
2	Калина	18,06±1,5	10,687±0,5	158,81	55,58
3	Аргания	20,51±1,6	13,171±0,3	181,50	36,53
4	Красная смородина	19,34±1,5	10,780±0,2	179,90	46,55

На основании проведенных технологических исследований принята в качестве базовой принципиальная технологическая схема получения эмульсионной мази (основы) с липофильными комплексами на основе РАП, рисунок 13 (на странице 29).

Свидетельством обоснованности реализуемого подхода технологической корректировки липидных комплексов является сопоставимость реологических характеристик вязких эмульсионных систем на основе РАП.



Рисунок 13. Принципиальная технологическая схема эмульсионных систем с неполярными комплексами аргании, калины, граната и красной смородины на основе РАП.

В качестве инструмента ТК позволяющего унифицировать методологию разработки мазевых аппликационных ЛФ в части состава

основы эмульсионных систем различного типа разработаны технологические матрицы (ТМ) таблицы 7 и 8. Базовым принципом ТМ является растворимость ЛВ и ВВ (компонентов), как определяющая их терапевтическую активность, фармацевтическую и биологическую доступность, а также совместимость и технологическую роль отдельных компонентов.

Таблица 7 - «Полярная матрица» ТК эмульсионных мазевых систем (м/в, на РАП)

А	Основа структурообразователи	%	С	Полярные компоненты	%
	РАП Нейтрализующий агент (ТЭА, NaOH и др.) Вода (для набухания полимера)	0,25-2,0 0,25-2,0 до100,0		спирты: этанол, ПГ, глицерин, ПЭО настойки и жидкие экстракты водные и водно- спиртовые р-ры БАС ДМСО	До 50,0 5,0-20,0 5,0-20,0 5,0-20,0
	Твин-80– эмульгатор м/в	0,25-2,0		Спиртовые растворы эфирных масел	1,0-3,0
В	Неполярные компоненты	10-20	Д	Активные компоненты	0,0-50,0
	1. Масляная фаза: минеральные масла, ЖМ / ЛК, масляные экстракты и синтетические жиры. 2. масляные растворы БАС (ИДН)	5-20 0,25-1,5		водные растворы БАС	1% в растворе 50-100,0

Полярная матрица позволяет получать гелевые и эмульсионные системы м/в, на основе РАП и обеспечить сочетание БАС любой полярности и происхождения (таблица 7).

В сегменте А – сгруппированы: компоненты гелевой основы с использованием любых марок РАП (содержание 0,25-2,0%), и нейтрализующий агент в количестве соответствующем нейтрализуемому полимеру. При необходимости перехода от гелевой к эмульсионной системе, необходимо добавление эмульгатора м/в Твин-80 (если предполагаемое количество масляной фазы более 5 %), его количество, также ориентировочно и соответствует содержанию гелеобразователя.

В сегмент В, включены неполярные компоненты, составляющие масляную фазу эмульсии 10-20 % - активные и ВВ – жирные масла в качестве растворителей неполярных ФС и ценные масла ЛК, масляные растворы БАС.

Сегмент С, объединяет среднеполярные компоненты - содержит ВВ технологического назначения – спирты, используемые в качестве соразтворителей для соответствующих ФС, и обеспечивающие стабильность легкоокисляющихся компонентов за счет снижения полярности системы, промоторы всасывания и комплексы БАС с выраженной биологической активностью - настойки, жидкие экстракты. Сегмент D – составляют водные растворы БАС.

В целом, в полярной матрице составов, полярные сегменты А и D имеют, технологическое значение, поскольку по свойствам компонентов они отличаются мало, но их присутствие предназначено для распределения воды (основной дисперсионной среды) с учетом необходимости набухания полимера.

Составы эмульсионных систем типа в/м с использованием эмульсионных восков могут быть получены согласно «неполярной матрице» (Таблица 8).

Таблица 8 - "Неполярная матрица" ТК эмульсионных основ в/м

А	Масляная фаза	%	В	Фаза эмульгаторов в/м	%
	1. ЖМ / ЛК аргании, касторовое, граната, калины и др. 2. масляные растворы БАС	до 25 0,25-1,5		1. Эмульсионный воск – эмульгатор 2. Твердые воски и жиры требующие плавления	5 - 10 5- 20%
С	Полярная фаза				
	1. настойки и жидкие экстракты 2. ПГ 3. Глицерин	до 30		1. водные растворы БАС 2. спиртовые растворы э/м	-51% в растворе до 100

Технологически обоснованным является сплавление компонентов сегмента В начиная с наиболее тугоплавких, затем добавление компонентов

сегмента А с учетом термолабильности отдельных компонентов, которые приходится нагревать, а совмещение всех трех составляющих требует строгого соблюдения температурного режима при гомогенизации. В этой связи полярная фаза С, будучи однородной по составу, может отличаться по температуре отдельных добавляемых порций и наоборот.

Использование разработанных матриц предусматривает предварительное распределение предполагаемых ингредиентов, основанное на четком понимании их биофармацевтических особенностей, включая физико-химические свойства, влияние на технологические характеристики ЛФ и рабочие концентрации, определяемые их биологической активностью. Матрицы составов аппликационных мазевых форм позволяют моделировать технологическую траекторию в процессе разработки технологии получения препаратов. Технология получения гелей включает последовательное получение и смешивание компонентов в сегментах А-С-D,

6. Подтверждение приемлемости разработанной методологии технологической корректировки лекарственных форм

Принципы технологической корректировки как элемент совершенствования методологии разработки лекарств растительного происхождения, опирающиеся на инструментарий метаболомики, подтверждаются на примере разработки ЛП с синтетическими ФС.

На основе анализа собственных первичных данных, полученных при разработке ЛП с выбранными объектами исследования выявлены и обобщены технологические задачи, которые могут быть решены с помощью ТК.

В таблице 9 показаны задачи ТК, возникающие при разработке состава ЛП в зависимости от физико-химических свойств ЛВ (окисляемость, растворимость), его технологических характеристик (сыпучесть, полярность), вида ЛФ (таблетки, ТПО, суппозитории, ТЖК, гель, крем),

количественного содержания действующего вещества, должного уровня биологической и фармацевтической доступности.

Таблица 9 -Возможные направления технологической корректировки ФС

№ №	Наименование ФС	Виды ЛФ	Технологическая проблема	Технологическая корректировка
1	Бемитил	ТПО 0,125 и 0,250г ТЖК 0,125 и 0,250г	Неудовлетворительные технологические характеристики ФС при высоком содержании в ЛФ	Улучшение технологических характеристик ФС
2	Лоратадин	Таблетки 0,01 г Табл. ДРП 0,01 г ТЖК 0,01 г	Неудовлетворительные технологические характеристики ФС при низком содержании в ЛФ Профиль высвобождения	Равномерное распределение ФС в ЛФ за счет подбора наполнителя
		Гель 1 % для наружного применения	Растворимость АФС	Растворение ФС в физиологически приемлемой системе растворителей
3	Комбинация янтарной кислоты и пантогама	Таблетки 0,2+0,2 г	Неудовлетворительные технологические и органолептические характеристики ФС при высоком содержании в ЛФ	Улучшение технологических характеристик ФС
		ТПО детские 0,05 + 0,05 г		Маскировка вкуса
		Суппозитории	Профиль высвобождения	Равномерное распределение ФС в ЛФ
4	Изосорбида динитрат	Гель 0,05% Крем 0,05%	Растворимость ФС, вязкость гелевой и эмульсионной системы на основе РАП	Растворение ФС в физиологически приемлемой системе растворителей

Обобщённый опыт ТК при разработке *твёрдых желатиновых капсул* (лоратадин, беметил, ВЛЭС) – показал, что, определяющей технологической характеристикой ЛФ является состав и сыпучесть капсульной массы, таблица 10.

Анализ результатов, полученных в ходе технологической корректировки ТЖК с ФС растительного и синтетического происхождения

позволил считать используемую принципиальную технологическую схему универсальной, рисунок 14.

Таблица 10 - Состав и технологически значимые характеристики капсульных масс лоратадина, бемитила, комбинации «ВЛЭС» и аскорбиновой кислоты

Наименование ингредиентов	Количество на 1 капсулу, г			
	Лоратадин 0,01	Бемитил		«ВЛЭС» 0,180 Аскорбиновая кислота 0,03
ФС		0,125	0,250	
Микрокристаллическая целлюлоза – МКЦ 200	-	-	-	0,036
Прежелат. кукур. крахмал	-	-	-	0,1097
Лактоза (Капсуллак 60)	0,1385	-	-	-
Сашелак 80	-	0,65	0,130	-
Магния стеарат	0,0015	-	-	0,007
Аэросил	-	0,010	0,020	0,0036
Масса содержимого капсулы	0,149	0,200	0,400	0,360
Значимые технологические характеристики				
Сыпучесть, г/с	6,0 - 10,0	4,21 ± 0,16		9,0 - 13,0
Однородность дозирования	0,01±0,001	-		-
насыпная масса до уплотнения, г/см ³	-	0,578± 0,006;		0,602± 0,008
насыпная масса уплотненная, г/см ³	-	0,439 ± 0,008;		0,710± 0,007;
K _{упл.}	-	1,31		1,17

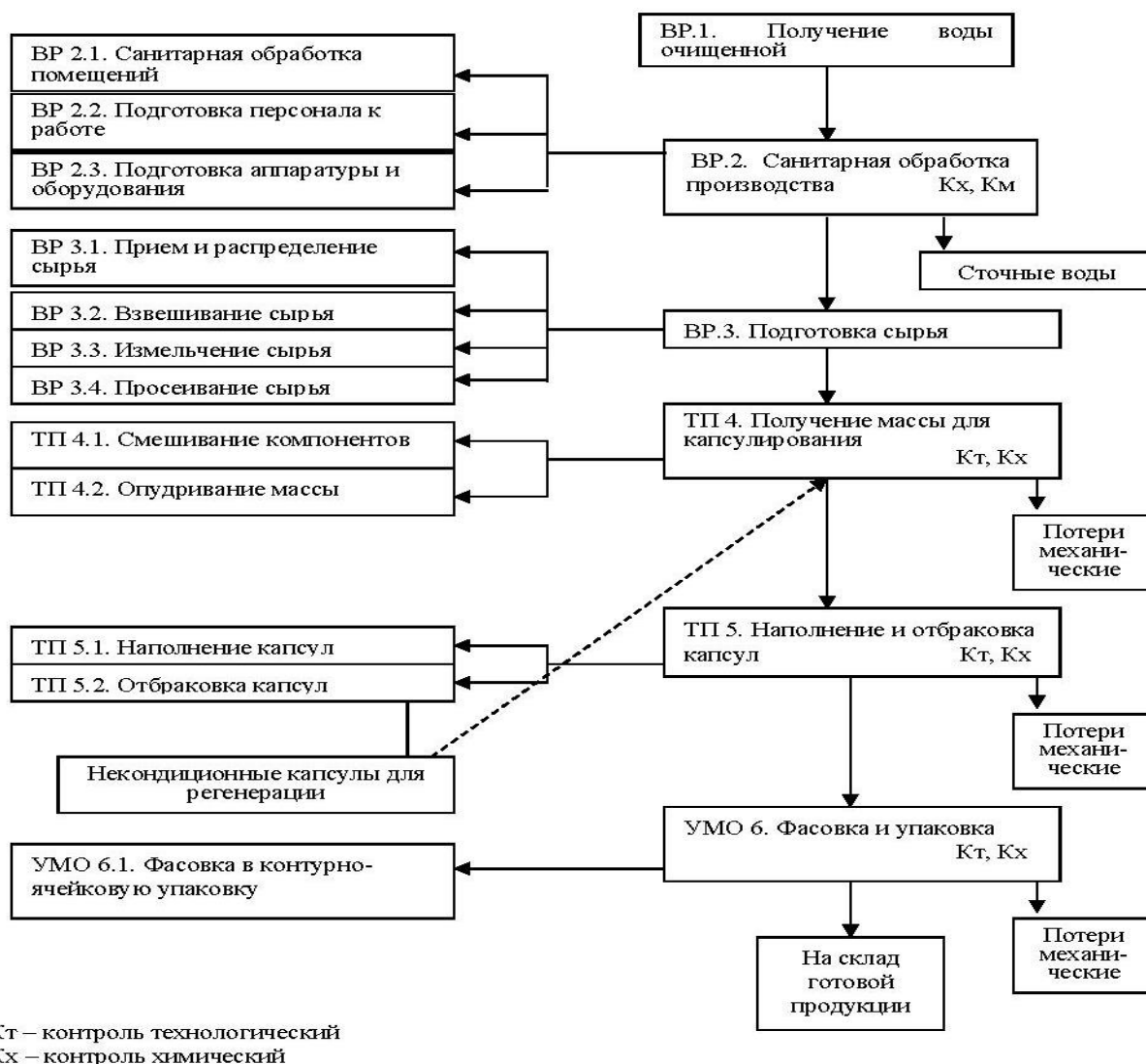
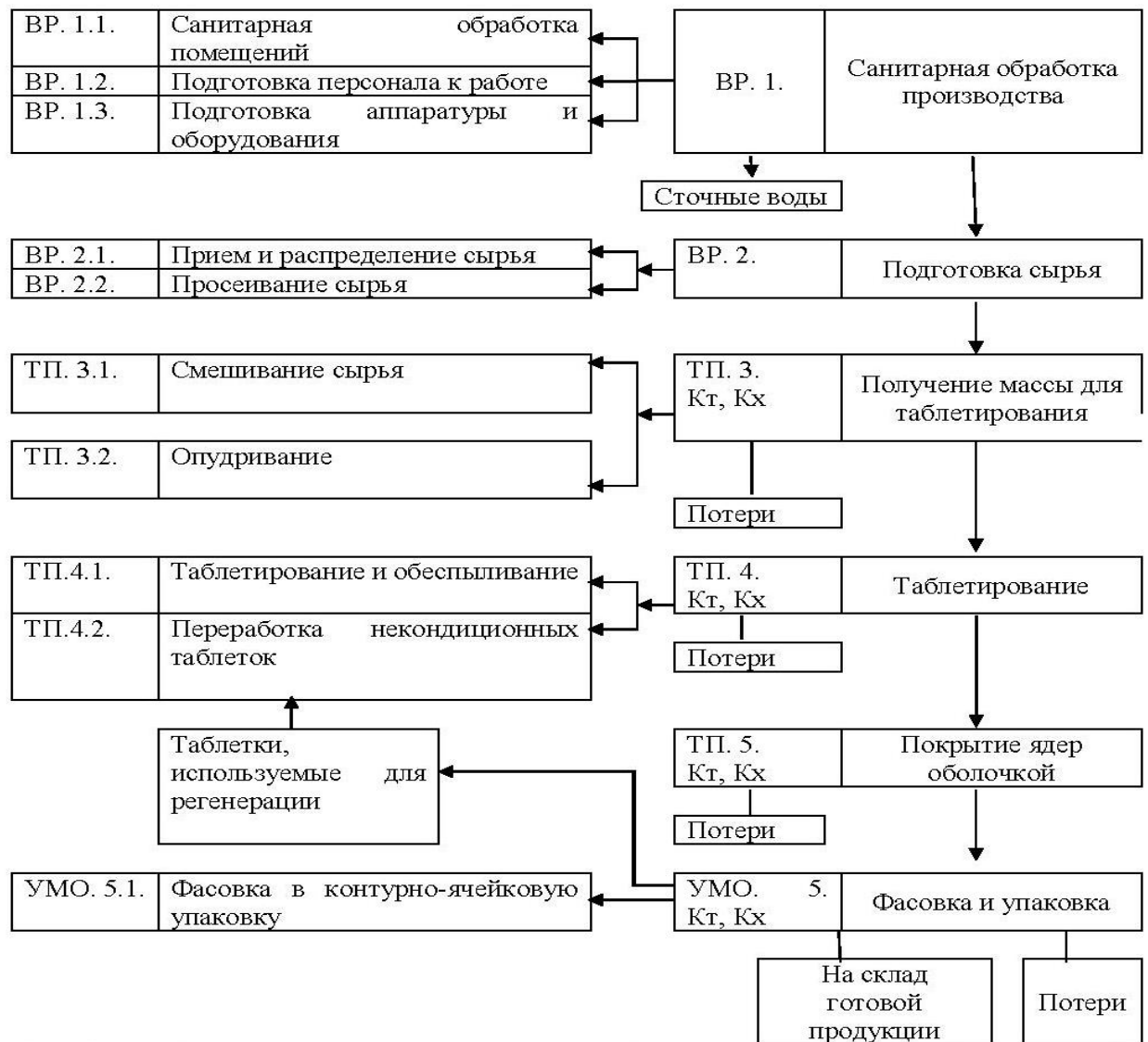


Рисунок 14. Обобщенная принципиальная технологическая схема получения ТЖК

Как видно из обобщенной таблицы 10, подбор ВВ как прием ТК при разработке состава ТЖК с высоким содержанием ФС, показанная на примере ЛФ бемитила 125 мг и 250 мг и капсул с комбинацией «ВЛЭС» 180мг и аскорбиновой кислоты 30 мг, а также низкодозового лоратадина позволяет решить проблему низкой сыпучести ФС и гигроскопичности, независимо от их происхождения.

Получение **таблеток** прямым прессованием позволяет существенно экономить ресурсы, главным образом, за счет подбора ВВ. Принципиальная технологическая схема получения таблеток методом прямого прессования - представлена на рисунке 15.



Кт-, Кх-, Км- соответственно технологический, химический и микробиологический контроль.

Рисунок 15. Принципиальная технологическая схема производства таблеток, покрытых оболочкой методом прямого прессования

Технология таблеток беметила покрытых оболочкой включает получение ядер прямым прессованием в соотношении 3:5 лудипресс:беметил и нанесение оболочки Опадрай. Идентичность разработанных ЛФ капсул и таблеток беметила препарату сравнения подтверждена сопоставимостью профилей высвобождения, рисунок 16.

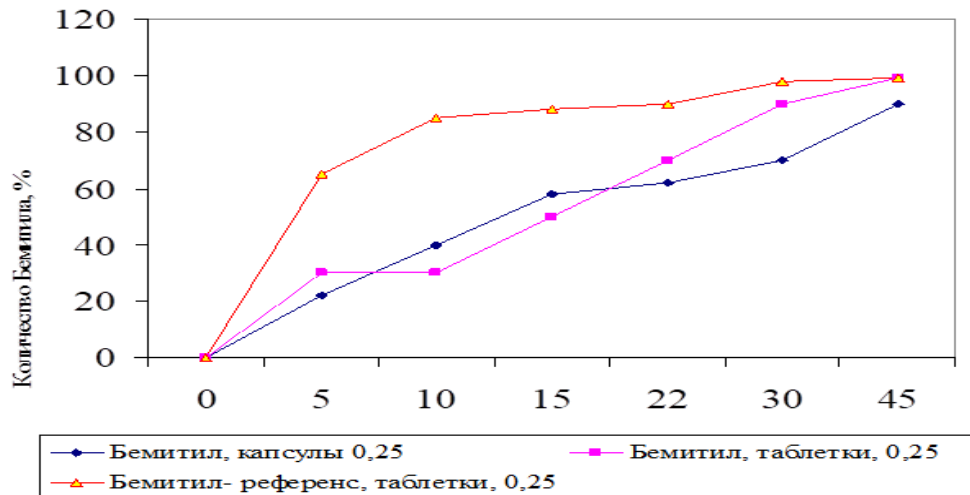


Рисунок 16. Результаты сравнительного изучения высвобождения бемитила из разработанных лекарственных форм и референс-препарата

Результаты технологической корректировки качества лоратадина позволили разработать рациональный состав таблетлируемой массы с использованием наполнителя для прямого прессования фуджикалина. На рисунке 17 показаны профили высвобождения лоратадина и препарата сравнения.

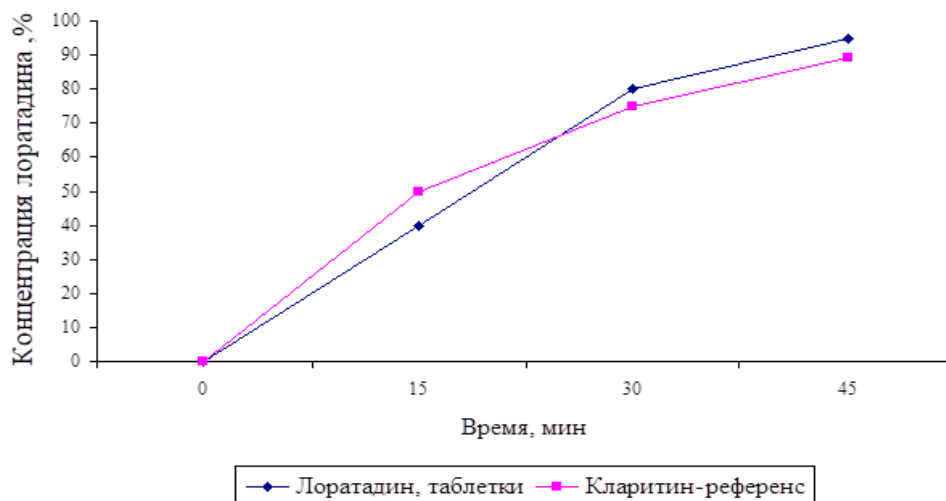


Рисунок 17. Результаты высвобождения лоратадина из таблеток и референс-препарата кларитин.

В результате ТК с использованием запатентованной комбинации ВВ - F-MELT® Тип М для прямого прессования, быстрой распадаемости в полости рта и с достаточной механической прочностью - получены таблетки лоратадина распадающиеся в ротовой полости в течение 60 секунд.

ТК гигроскопичной комбинации пантогама и янтарной кислоты по 200 мг проведена подбором ВВ: МЦ, лактоза, стеарат кальция, тальк, магния карбонат - для получения таблеток прямым прессованием. Эта же комбинация, содержащая по 50 мг ФС получена путем предварительной влажной грануляции и покрыта оболочкой для защиты от влаги и корректировки кислого вкуса Kollicoat MAE 100.

Суппозитории, в рамках ТК требуют обеспечения однородности дозирования и полноты высвобождения. Для комбинации пантогама и янтарной кислоты по 200 мг в качестве основы использовали твердый жир, введение эмульгатора Т2 обеспечило повышение фармацевтической доступности за 45 минут в два раза и составило 10 % у кислоты янтарной и 18 % и к 10-му часу эксперимента высвобождение до 80% веществ, против 60% в составе без эмульгатора.

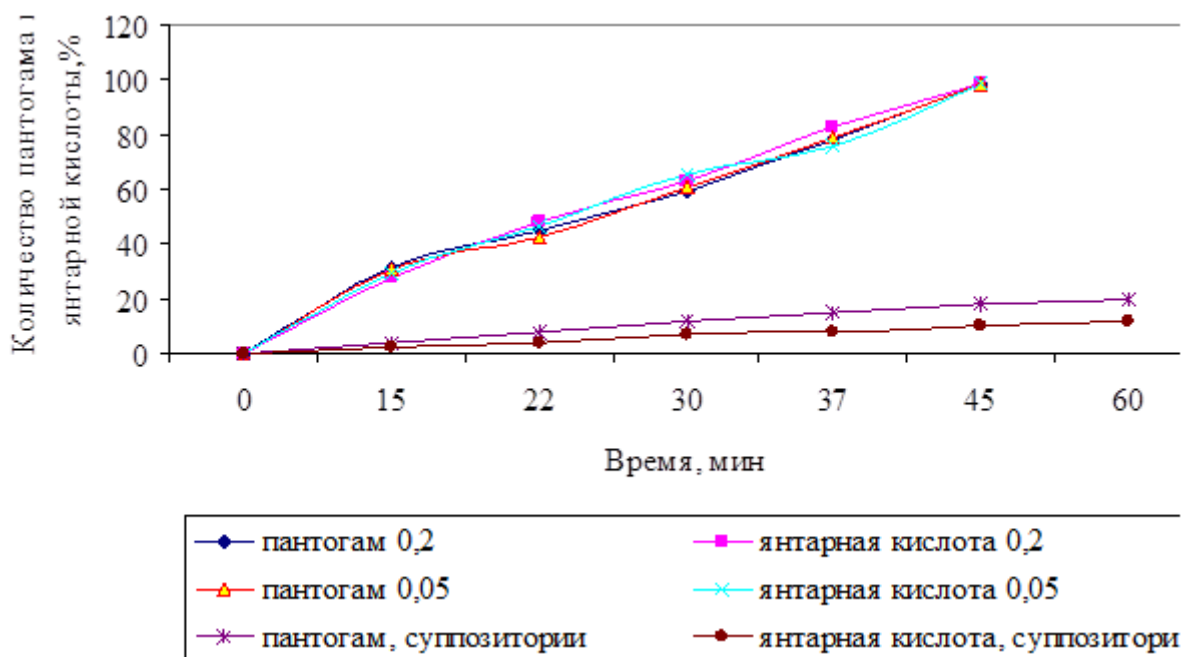


Рисунок 18. Профиль растворения пантогама и янтарной кислоты из разработанных таблеток по 0,2 (прямое прессование), и по 0,05 покрытых оболочкой (с предварительной влажной грануляцией) и суппозиториях ректальных по 0,2

Гели – ЛФ, обеспечивающая, быстрое и полное высвобождение БАС при местном применении.

Согласно полярной матрице ЛФ гель образуется комбинацией сегментов А, С, D. При значительном присутствии спиртов в качестве сорастворителей ФС в сегменте С необходимость в консервантах и

антиоксидантах не возникает, что видно в составах гелей лоратадина и ИДН. Необходимость введения различных стабилизаторов (консервантов и антиоксидантов) возникает при содержании спиртов около 25% - гель с комбинацией «ВЛЭС» и гепарина.

В результате изучения растворимости лоратадина и ИДН обоснован состав и проведена технологическая корректировка путем разработки физиологически приемлемых систем растворителей: вода:этанол:ПГ (2:1:7), обеспечивающая концентрацию Лоратадина 1 % и вода:этанол:ПЭО400 (5:4:1) для 0,5% ИДН. Составы и сравнительные реологические характеристики представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Составы гелевых форм с ФС различного происхождения

ЛП	Гель лоратадина	Гель изосорбида динитрата (ИДН)	Гель с экстрактом листьев винограда («ВЛЭС») и гепарином
АФС	Лоратадин 1,0	ИДН 0,5	«ВЛЭС» 3,0 Гепарин 0,25
Структуро-образователь	Различные марки РАП 1,0-2,0%		
Система растворителей	ВО:ПГ:СЭ 2:7:1	ВО: ПЭО-400:СЭ 5:4: 1	ВО:ПГ:СЭ 15:3:2
	До 100		
Нейтрализующий агент	Триэтаноламин до pH 6,5-7,5		
Стабилизаторы	-	-	Натрия метабисульфит 0,2 Динатрия эдетат 0,05
Консерванты	-	-	Нипагин 0,08 Нипазол 0,02
Технологические характеристики:			
Динамическая вязкость при 9 об/с	80±3,2 Па*с	100±4,0 Па*с	85±3,4 Па*с

Сопоставимость значения динамической вязкости в диапазоне 80-150 Па*с при скорости сдвига 9 об/с, (как условной сравнительной характеристики гелей при аппликации на кожу) свидетельствует о возможности его достижения посредством подбора комплекса растворителей обеспечивающего терапевтически значимую концентрацию ФС и набухающую способность гелеобразователя. В случае синтетических ФС

мало растворимых в воде это является достаточным для обеспечения всех видов стабильности ЛП. В случае получения геля с ФС растительного происхождения целью технологической корректировки является обеспечение химической стабильности введением в состав антиоксидантов, и микробиологической чистоты за счет добавления консервантов.

Общие выводы

1. Теоретически обоснована и экспериментально подтверждена методология совершенствования разработки и технологии получения лекарственных средств. Предложены способы фармацевтической разработки в отношении состава и технологии ЛС, путем совершенствования конверсии растительного сырья с повышением выхода БАС и их предшественников с последующей модификацией предшественников в БАС для включения в состав ЛФ, а также модификацию технологии ЛФ с помощью технологической корректировки. Методология также включает использование инструментария метаболомики (ЯМР, УЭЖХ, ВЭЖХ, ИК и др.) и приемов технологической корректировки (физико-химические свойства, дисперсность, растворимость субстанций, природа и количество ВВ) фармацевтических субстанций и ЛФ.

2. Обоснована номенклатура объектов исследования растительного и синтетического происхождения, включающая вещества как стандартизованные (бемитил, «ВЛЭС», изосорбида динитрат, лоратадин, пантогам), так и требующие выделения и стандартизации (ЖМ семян аргании колючей, ЛК плодов калины обыкновенной и др.), используемые в составе ЛП индивидуально (бемитил, лоратадин, изосорбида динитрат) или в сочетании с другим активным компонентом («ВЛЭС» и гепарин, «ВЛЭС» и кислота аскорбиновая, пантогам и кислота янтарная), в составе различных лекарственных форм и предназначенные для внутреннего (бемитил - таблетки и ТЖК, лоратадин – таблетки, ТЖК и таблетки диспергируемые в полости рта), «ВЛЭС» и кислота аскорбиновая - ТЖК) и наружного

применения (изосорбида динитрат – гель и крем, лоратадин –гель, «ВЛЭС» и гепарин – гель).

3. Проведен комплексный анализ результатов исследований ЦФМ каланхоэ Дегремона и каланхоэ перистого, аргании колючей, калины обыкновенной, граната обыкновенного, смородины красной, показавший возможности использования метаболомики в качестве инструмента идентификации, установления источника и чистоты БАС.

4. Разработаны принципиальные схемы конверсии растительного сырья, позволяющие выделять БАС и их предшественники с превращением последних в БАС, рассматривать отходы первичной переработки (плоды калины, смородины, граната) и выделения неполярного фрагмента метаболома (семена аргании) в качестве источника ценных БАС (ПНЖК, токоферолы, флавоноиды, полифенолы и др.), получаемых путем поэтапного истощения РМ.

5. Предложены приемы технологической корректировки ЛФ, позволяющие обеспечить соответствие нормативам однородности и сыпучести капсульной массы для комбинации «ВЛЭС» и кислоты аскорбиновой, химической стабильности «ВЛЭС» в составе комбинированного геля, сопоставимых реологических показателей в олеогелях (с помощью загустителя аэросила А380). Разработаны технологические матрицы, позволяющие унифицировать выбор компонентов для эмульсионных систем различных типов на основе РАП и эмульсионных восков с ЖМ аргании и ЛК плодов калины, граната, красной смородины.

6. Подтверждена приемлемость приемов ТК для ЛФ с синтетическими ФС в ходе разработки составов и технологии таблеток и ТЖК бемитила, таблеток, ТЖК, таблеток диспергируемых в полости рта и геля лоратадина, геля и крема изосорбида динитрата, ТПО для детей и суппозиторий с пантогамом и янтарной кислотой.

7. Разработаны научно-методические материалы дизайна эксперимента по совершенствованию методологии фармацевтической разработки и

проекты НД на фармацевтические субстанции растительного происхождения (2 вида ЛРС) (каланхоэ Дегремона трава, аргании колючей семена), растительное вторичное сырье (жом плодов смородины красной, жом плодов гранатника, жом плодов калины), на субстанции (аргании семян масло, гранатника семян масло, смородины красной семян масло), на ЛФ (олеогель «Аргелим, эмульсионный крем «Армалим», крем «Армаск», ЛПК на основе жома плодов калины), на ЛП («Экливин, гель», «Экливин, капсулы», «ИДН, гель 0,5%» «ИДН, крем 0,5%», «Бемитил таблетки», «Бемитил капсулы», «Лоратадин таблетки», «Лоратадин капсулы», «Лоратадин таблетки диспергируемые в полости рта», «Лоратадин, гель», «Пантоякс, таблетки покрытые оболочкой для детей», «Пантоякс, суппозитории».

Практические рекомендации

Полученные результаты углубляют представления о возможности использования СФБТС для сквозного мониторинга биологической активности и инструментов метаболомики в отношении целевых фрагментов метаболома лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов на их основе.

Результаты исследования ЦФМ из плодов аргании колючей, калины обыкновенной, гранатника обыкновенного, смородины красной, травы каланхоэ дегремона дополняют сведения о метаболоме этих растений.

Разработанные принципиальные схемы конверсии новых видов лекарственного растительного сырья позволят расширить ассортимент ЛП растительного происхождения.

Обобщенные данные о подходах технологической корректировки БАС, ФС, ЛФ могут быть использованы в аналогичных по направленности исследованиях.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Целесообразно внедрение СФБТС в методологию сквозного мониторинга активности БАС и их предшественников в исходных материалах и ЛП на всех этапах разработки и производства.

Не менее перспективным станет расширенное использование метаболомики в отношении БАС целевых фрагментов метаболома ЛРС, для получения широко спектра новых субстанций.

Принципы максимальной конверсии должны быть положены в основу при получении различных видов субстанций растительного происхождения в целях развития ресурсосберегающих технологий.

Развитие концепции технологической корректировки и разработка технологических матриц различных ЛФ в качестве ключевого элемента и инструмента фармацевтической разработки для упрощения внедрения ЛП.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Лапшина, Н.В. Биофармацевтическая и фармакокинетическая оценка лекарственной формы актопротекторного действия / Н.В. Лапшина, К.В. Алексеев, С.Н. Орехов, **С.Н. Суслина** // **Вестник РУДН Серия Медицина**. – 2004. – № 4 (28). – С. 203–208.
2. Алексеева, С.К. Обоснование состава таблетированной лекарственной формы лоратадина / С.К. Алексеева, **С.Н. Суслина**, И.А. Зимина // Материалы научно-практической конференции: «Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация).» – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 80.
3. Алексеева, С.К. Сравнительное исследование фармацевтической доступности таблеток лоратадина / С.К. Алексеева, **С.Н. Суслина**, И.А. Зимина // Материалы научно-практической конференции: «Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация).» – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 81–82.
4. Алексеева, С.К. Стандартизация таблетированной лекарственной формы лоратадина / С.К. Алексеева, **С.Н. Суслина**, И.А. Зимина // Материалы научно-практической конференции: «Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация).» – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 80–81.
5. Лапшина, Н.В. Разработка норм качества таблеток бемитила / Н.В. Лапшина, **С.Н. Суслина**, И.А. Зимина, К.В. Алексеев // Материалы научно-практической конференции: «Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация).» – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 93.
6. Лапшина, Н.В. Подбор вспомогательных веществ при разработке состава таблеток бемитила / Н.В. Лапшина, **С.Н. Суслина**, И.А. Зимина, К.В. Алексеев // Материалы научно-практической конференции: «Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация).» – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 93–94.

7. Лапшина, Н.В. Разработка теста «Растворение» для лекарственной формы актопротекторного действия / Н.В. Лапшина, И.А. Зимина, К.В. Алексеев, **С.Н. Суслина** // Материалы научно-практической конференции: «Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация).» – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 94.
8. Ершов, А.И. Изучение реологических свойств гелей как основы для мягких лекарственных форм / А.И. Ершов, Е.В. Великая, **С.Н. Суслина**, В.А. Кеменова, В.А. Быков // Материалы XIII Российского национального конгресса – Человек и лекарство. – М., 2006. – С 781.
9. Пономарева, С.Ю. Масло семян граната, как источник фитоэстрогенов / С.Ю. Пономарева, В.В. Вандышев, **С.Н. Суслина** // В сборнике «Здоровье и образование в XXI веке». – Москва, РУДН, 2006. – С. 641.
10. Лапшина, Н.В. Изучение кинетики растворения бемитила из капсулированной лекарственной формы / Н.В. Лапшина, К.В. Алексеев, И.А. Зимина, **С.Н. Суслина** // В сборнике «Здоровье и образование в XXI веке». – Москва, РУДН, 2006. – С. 447.
11. Лапшина, Н.В. Разработка норм качества капсул бемитила / Н.В. Лапшина, **С.Н. Суслина**, К.В. Алексеев, И.А. Зимина // Материалы XIV Российского национального конгресса – Человек и лекарство. – М., 2007. – С 839.
12. Алексеева, С.К. Сравнительное биофармацевтическое исследование таблеток лоратадина / С.К. Алексеева, **С.Н. Суслина**, И.А. Зимина // Материалы XIV Российского национального конгресса – Человек и лекарство. – М., 2007. – С 791.
13. Алексеева, С.К. Разработка состава и контроль качества таблетированной лекарственной формы лоратадина / С.К. Алексеева, **С.Н. Суслина**, И.А. Зимина // Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» – Вып. 62 – Пятигорск, 2007. – С. 129.
14. Пономарева, С.Ю. Семена *Punica granatum* L. – источник биологически активных веществ / С.Ю. Пономарева, А.С. Хомик, **С.Н. Суслина**, В.В. Вандышев // Материалы IV Российской научно-практической конференции – Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными и природными ресурсами и создания функциональных продуктов. – М., РАЕН, 2007. – С. 102–103.
15. Алексеев, К.В. Сравнительное изучение вспомогательных веществ, применяемых при капсулировании / К.В. Алексеев, Е.В. Бlynская, А.С. Сульдин, А.Б. Машутин, С.К. Алексеева, **С.Н. Суслина**, О.М. Шендера, Н.В. Ковшова // Материалы конференции «Стратегия развития Российской фармации в рамках национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2008. – С. 130–132.
16. Хомик, А.С. Фармакогностическое изучение отходов производства жирных масел из семян растений, накапливающих эссенциальную жирную кислоту типа ω -6 / А.С. Хомик, В.В. Вандышев, **С.Н. Суслина** // Научные труды IX Международного конгресса – Здоровье и образование в XXI веке. – М., РУДН, 2008. – С. 525-526.
17. Алексеева, С.К. Технология и биофармацевтическое исследование таблеток лоратадина / С.К. Алексеева, **С.Н. Суслина**, О.Ю. Кравцова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, №3. – С.146–147.

18. Хомик, А.С. Разработка методик приготовления микропрепаратов для установления подлинности свежего лекарственного растительного сырья / А.С. Хомик, В.В. Вандышев, **С.Н. Суслина** // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2009. – № 1. – С. 27–32.
19. Хомик, А.С. Фармакогностическое изучение обезжиренных плодов *Ribes rubrum* L. / А.С. Хомик, В.В. Вандышев, **С.Н. Суслина** // Материалы XVI Российского национального конгресса – Человек и лекарство. – М., 2009. – С. 760.
20. Хомик, А.С. Фармакогностическое изучение семян *Punica granatum* L. в качестве источника биологически активных веществ / А.С. Хомик, В.В. Вандышев, С.Ю. Понамарева, **С.Н. Суслина**, В.И. Шейченко, В.В. Семикин // Материалы XVI Российского национального конгресса – Человек и лекарство. – М., 2009. – С. 760.
21. Каплун, М.Б. Разработка и исследование аппликационной формы с экстрактом листьев красных винограда / М.Б. Каплун, О.М. Дубенцева, Т.П. Калмыкова, **С.Н. Суслина** // Материалы 4-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармобразование – 2010» – Ч. 2. – Воронеж, ИПЦ ВорГУ, 2010. – С. 169.
22. Каплун, М.Б. Изучение состава экстракта листьев винограда и мягкой лекарственной формы с композицией экстракта и гепарина методом масс-спектрометрии DART / М.Б. Каплун, М.В. Овчаров, Ю.Ю. Хомяков, **С.Н. Суслина** и др. // Материалы IV Всероссийской конференции – школы – Фундаментальные вопросы масс-спектрометрии и ее аналитические применения. – Звенигород, 2010. – С. 98.
23. Sapozhkova, M.B. (Kaplun M.B.) The investigation of composition extract grape leafs and semi-solid dosage form with combination of extract and heparin by mass-spectrometry DART /M.B. Sapozhkova (M.B. Kaplun), M.V. Ovcharov, U.U. Nomyakov, **S.N. Suslina**, E.S. Chernetsova // Сборник Четвертой Всероссийской конференции-школы «Фундаментальные вопросы масс-спектрометрии и её аналитические применения». – 2010.–С. 148.
24. Дубенцева, О.М. Разработка и исследование геля с композицией экстракта листьев красного винограда и гепарина / О.М. Дубенцева, М.Б. Сапожкова (М.Б. Каплун), Т.П. Калмыкова, **С.Н. Суслина**// Материалы II Международной студенческой научной конференции –Клинические и теоретические аспекты современной медицины.– 2010. – С.211.
25. Дзюба, В.Ф. Разработка состава, технологии изготовления и стандартизации ректальных суппозиторий на основе пантогама и кислоты янтарной / В.Ф. Дзюба, А.И. Сливкин, **С.Н. Суслина**, Д.А. Сливкин, Е.В. Филонова, А.С. Беленова // **Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация.**–Воронеж изд. ВГУ, 2010. – №2. –С. 144–149.
26. Волжанова М.И. Каланхоэ перистое и Дегремона: химический состав, применение в медицине. / Волжанова М.И., Байльман Р.А., **Суслина С.Н.**, Быков В.А. // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2010. №7. С. 14-20.
27. Сливкин Д.А. Хитозан для фармации и медицины / Д.А. Сливкин, В.Л. Лапенко, О.А. Сафонова, **С.Н. Суслина**, А.С. Беленова // **Вестник Воронежского государственного университета Серия: Химия, Биология, Фармация.** –2011.– №2. – С.206–224.

28. Быков, В.А. Исследования коллектива кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии в области биоинженерии растительных продуцентов биологически активных веществ / В.А.Быков, **С. Н. Суслина**, Т. Е. Саматадзе, О. А. Сёмкина, А. С. Хомик, М. В. Волжанова, Д. А. Сливкин // **Вестник Российского университета дружбы народов Серия: Медицина**. № 3. М.: 2011. С. 149-152.
29. Сафонова, О.А. Влияние фармакологического средства на основе пантогама, янтарной кислоты и хитозана на свободно-радикальный гомеостаз тканей крыс при ишемии / реперфузии головного мозга/ О.А. Сафонова, А.И. Сливкин, Т.Н. Попова, **С.Н. Суслина**, Д.А. Сливкин// **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**.– 2011 – №9. –С.44–48.
30. Хомик А.С. Изучение состава липидной фракции метаболома плодов *Ribes rubrum* L. и разработка технологии получения жирного масла / Хомик А.С., Семкина О. А., **Суслина С.Н.**, Быков В.А. // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. - 2011. - № 9. С. 8-13.
31. Сапожкова, М.Б. (Каплун М.Б.) Разработка методики стандартизации мягкой лекарственной формы с экстрактом винограда // Материалы III Международной студенческой научно-практической конференции «Клинические и теоретические аспекты современной медицины». –2011.– С.176.
32. Дзюба, В.Ф. Разработка методов стандартизации новых ноотропных препаратов на основе пантогама и кислоты янтарной с использованием физико-химических методов / В.Ф. Дзюба, А.И. Сливкин, **С.Н. Суслина**, Е.В. Филонова, Д.А. Сливкин, А.Н. Лукин // **Вестник Воронежского государственного университета Серия: Химия, Биология, Фармация**. –2011.– №1.– С.177–185.
33. Волжанова, М.И. Сравнительная оценка адаптивного потенциала близких видов каланхоэ на основании изучения морфологических и анатомических признаков сырья /М.И. Волжанова, А.С. Хомик, В.В. Вандышев, **С.Н. Суслина**, В.А. Быков // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация**. – 2011, №2. – С. 185-191.
34. Волжанова, М.И. Сравнительные исследования целевой части метаболома близких видов каланхоэ хроматографическими методами //М.И. Волжанова, **С.Н. Суслина**, В.А. Быков // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**.- 2011. -№8. – С. 3-6.
35. Сапожкова, М.Б. Совершенствование методики определения флавоноидов в метаболоме растений и комплексном лекарственном препарате на их основе /М.Б. Сапожкова, Н.Г. Жарова, Т.П. Калмыкова, Г.М. Дрогова, **С.Н. Суслина**, В.А. Быков// **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**.– 2012. – №5. – С.3–8.
36. Сапожкова, М.Б. Разработка технологии получения противоварикозного геля /М.Б. Сапожкова, Т.П. Калмыкова, **С.Н. Суслина**// **Химико-фармацевтический журнал**. – 2012. – №5, Т.46 – С.35–38.
37. Сапожкова, М.Б. Разработка состава капсул с экстрактом листьев винограда и аскорбиновой кислотой /М.Б. Сапожкова, **С.Н. Суслина**, Р.А. Абрамович // **Естественные и технические науки**.– 2012. – №2. – С.193–195.

38. Сливкин, Д.А. Изучение микробиологической чистоты и стабильности новых таблетированных лекарственных форм ноотропного действия / Д.А. Сливкин, **С.Н. Суслина**, Е.В. Филонова, А.И. Сливкин, А.С. Беленова, М.А. Веретенникова // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.**–2012. –№ 1.– С. 164–167.
39. Сливкин, Д.А. Сравнительное изучение стабильности мягких лекарственных форм ноотропного действия суппозиторий / Д.А. Сливкин, В.Ф. Дзюба, **С.Н. Суслина**, А.А. Смирных, А.И. Сливкин, Е.Ю. Турбина, М.А. Веретенникова // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.** –2012. –№ 1.– С.220–229.
40. Сливкин, Д.А. Проект фармакопейной статьи «суппозитории с пантогамом и кислотой янтарной «Пантоякс» / Д.А. Сливкин, В.Ф. Дзюба, Е.Ю. Турбина, **С.Н. Суслина**, А.И. Сливкин, А.А. Смирных // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.** –2012. – №2.– С.260–265.
41. Сафонова, О.А. Активность аконитатгидратазы и содержание цитрата в тканях крыс при действии фармакологического средства на основе пантогама, янтарной кислоты и хитозана на фоне ишемии/реперфузии головного мозга / О.А. Сафонова, Д.А. Сливкин, Т.Н. Попова, **С.Н. Суслина**, А.И. Сливкин // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** –2012.–№9.– С. 55–60
42. Лабзиуи, З. Разработка технологий получения жирного масла арганы /Лабзиуи З., **Суслина С.Н.**, Вандышев В.В., Хомик А.С., Алиев А.М.// **Фармация.** – 2013. –№2.–С. 33–36.
43. Лабзиуи, З. Разработка и изучение олеогеля масла арганы / З. Лабзиуи, **С.Н. Суслина** // **Вестник РУДН Серия Медицина.** – 2013.– №2– С. 15–19.
44. Горяинов, С.В. Сравнительное исследование образцов масла семян *Argania spinosa*, полученных разными способами, методами ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии / С.В. Горяинов, З. Лабзиуи, А.М. Алиев, **С.Н. Суслина**, В.В. Вандышев, Г.А. Калабин // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.**–2013.–№4.– С.10–15.
45. Лабзиуи, З. Технологическо-фармакогностические исследования сырья *argania spinosa* для оценки перспектив его комплексного использования / З. Лабзиуи, **С.Н. Суслина**, В.В. Вандышев // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.**– 2013.–№10.– С. 28.
46. Сливкин, А.И. Разработка сиропообразной лекарственной формы ноотропного действия на основе пантогама, кислоты янтарной и хитозана. / А.И. Сливкин, М.А. Веретенникова, В.Ф. Дзюба, Д.А. Сливкин, В.А. Николаевский, А.С. Беленова, **С.Н. Суслина**, М.И. Рецкий // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.** –2013.– № 1.– С. 200–206.
47. Беленова, А.С. Разработка состава твердых лекарственных форм, содержащих пантогам, кислоту янтарную и хитозан. / А.С. Беленова, А.И. Сливкин, Д.А. Сливкин, **С.Н. Суслина**, В.Ф. Дзюба // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.** –2013 –№2. – С. 164–168.

48. Лапенко, В.Л. Получение антибактериального комплекса на основе сукцината хитозана / В.Л. Лапенко, А.И. Сливкин, А.С. Беленова, Д.А. Сливкин, **С.Н. Суслина**// **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.**– 2013. – №2.– С.195–198.
49. Лазар, С. Обоснование состава геля изосорбида динитрата для лечения хронической анальной трещины / С. Лазар, **С.Н. Суслина**// **Вестник РУДН. Серия: Медицина** – 2013. – №4.– С. 74–78
50. Лазар, С. Разработка препаратов для лечения хронической анальной трещины / С. Лазар, **С.Н. Суслина** // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.**– 2013. –№12. –С.23
51. Лазар, С. Разработка состава и технологии геля с изосорбида динитрата / С. Лазар, **С.Н. Суслина** // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.**– 2015. –№2. –С.46–47
52. Стукалова, Ю.С. Разработка мягких лекарственных форм для лечения анальных трещин / Ю.С. Стукалова, С. Лазар, **С.Н. Суслина** // Материалы VI Международной научной конференции «SCIENCE4HEALTH 2015». –2015.– С. 72.
53. Пат. 2538079 РФ, МПК А 61К 9/10 , А 61 К 31/34, А 61 К 47/48, А61 Р 1/100. Композиции для лечения анальных трещин / : **Суслина С. Н.** (RU) , Мизина П. Г. (RU) , Лазар Симон (SY) и др., заявители и патентообладатели: **Суслина С. Н.** (RU) , Мизина П. Г. (RU) , Лазар Симон (SY) и др. – № 2013158498/ 15; заявл. 30.12.2013; опубл. 10.01.2015, Бюл. № 1 – 6 с.
54. Пат. 2595799 РФ, МПК А 61К 31/34 , А 61 К 9/06, А 61 К 47/14, А 61 К 47/18, А 61 К 47/32, А 61 К 47/44, А 61 Р 9/08, А61 Р 17/02. Композиции для лечения анальных трещин в форме крема/ **Суслина С. Н.** (RU) , Мизина П. Г. (RU) , Лазар Симон (SY), Никифорова Е.Б. (RU), и др. заявитель и патентообладатель: **Суслина С. Н.** (RU) , Мизина П. Г. (RU), Лазар Симон (SY)– № 2015117931/ 15; заявл. 14.05.2015 ; опубл. 27.08.2016, Бюл. № 24.

Список сокращений

АК – аскорбиновая кислота
 БАС — биологически активные соединения
 БАД — биологически активные добавки к пище
 ВВ - вспомогательное вещество
 «ВЛЭС» - винограда листьев экстракт сухой, субстанция
 ВФО – выделение, фракционирование, очистка
 ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография
 ГОСТ — государственный стандарт
 ГФ — Государственная фармакопея
 ГХ-МС — газовая хроматография/масс-спектрометрия
 ДРП – (таблетки) диспергируемые в ротовой полости
 ЖМ – жирное масло
 ИДН – изосорбида динитрат
 ЛК- липидный комплекс
 ЛП — лекарственный препарат
 ЛПК – лечебно-профилактический комплекс

ЛРС — лекарственное растительное сырьё
ЛР — лабораторный регламент
ЛС — лекарственное средство
ЛФ — лекарственная форма
НД — нормативный документ
ОФС — общая фармакопейная статья
ПГ — пропиленгликоль
ПЭО — полиэтиленоксид
РАП — редкосшитые акриловые полимеры
СФБТС — специфические ферментные биотест-системы
ТЖК — твердые желатиновые капсулы
ТК- технологическая корректировка
ТП — технологический процесс
ТПО — таблетки, покрытые оболочкой
ТСХ — тонкослойная хроматография
ТХ — технологические характеристики
УЭЖХ — ультра эффективная жидкостная хроматография
УФ-СФМ — ультрафиолетовая спектрофотометрия
ФС — фармацевтическая субстанция
ЯК — янтарная кислота
ЦФМ — целевой фрагмент метаболома