

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

На правах рукописи

**Синица Евгения Александровна**

**ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ  
САМОЭМУЛЬГИРУЮЩИХСЯ СИСТЕМ В ПСЕВДООЖИЖЕННОМ  
СЛОЕ И РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКОЙ**

05.17.08 - Процессы и аппараты химических технологий

Диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук

Научный руководитель

доктор технических наук,  
профессор  
Н.В. Меньшутина

Москва – 2015

## Оглавление

Введение.....	5
1 Литературный обзор .....	13
1.1 Технологии сушки: современное состояние и перспективы развития .....	13
1.2 Технологии, направленные на повышение растворимости, скорости растворения и биодоступности активных фармацевтических ингредиентов.....	16
1.3 Системы доставки лекарств, основанные на использовании липофильных вспомогательных веществ.....	24
1.3.1 Липофильные системы доставки активных фармацевтических ингредиентов, способствующие повышению их растворимости и биодоступности.....	25
1.3.2 Липофильные системы доставки, обеспечивающие замедленное высвобождение активного фармацевтического ингредиента .....	31
1.4 Математические модели для прогнозирования кинетики растворения активных фармацевтических ингредиентов.....	37
1.5 Постановка задачи исследования.....	54
2 Грануляция расплавом в псевдооживленном слое как ресурсо- и энергосберегающий процесс.....	57
2.1 Технология грануляции расплавом для получения пролонгированной твердой лекарственной формы (на примере верапамила гидрохлорида) .....	57
2.1.1 Материалы и методы.....	57
2.1.2 Разработка стадии подготовки сырья: исследование процесса смешения веществ (расплава и воды) с целью определения приемлемых соотношений компонентов расплава .....	60
2.1.3 Грануляция расплавом и нанесение покрытия в аппарате псевдооживленного слоя.....	65
2.1.4 Исследование кинетики высвобождения верапамила гидрохлорида ...	71
2.1.5 Сравнение процессов грануляции расплавом и нанесения покрытия в псевдооживленном слое с точки зрения их соответствия принципам «зеленой химии».....	73

2.2	Технология грануляции расплавом для производства твердой лекарственной формы с улучшенной растворимостью активного фармацевтического ингредиента на примере ибупрофена.....	77
2.2.1	Определение растворимости ибупрофена в липофильных вспомогательных веществах.....	78
2.2.2	Разработка стадии подготовки сырья: исследование процесса смешения трехкомпонентных систем с водой.....	81
2.2.3	Грануляция расплавом и исследование кинетики высвобождения ибупрофена из таблетированной формы.....	86
2.2.4	Сравнение процессов грануляции расплавом и влажной грануляции в псевдооживленном слое с точки зрения их соответствия принципам «зеленой химии».....	88
3	Применение технологий распылительной сушки при производстве твердых лекарственных форм с модифицированной кинетикой высвобождения.....	92
3.1	Технология распылительной сушки эмульсий типа «масло-в-воде» для производства твердой лекарственной формы с улучшенным растворением активного фармацевтического ингредиента и сравнение с образцами, полученными сорбцией (на примере ибупрофена).....	92
3.1.1	Распылительная сушка эмульсии как технологический прием для инкапсуляции системы «labrasol – ибупрофен».....	93
3.1.2	Процесс сорбции как технологический прием для инкапсуляции системы «labrasol – ибупрофен».....	99
3.2	Технология распылительной сушки суспензий (микронизации на инертном носителе) для производства твердой лекарственной формы с улучшенным растворением активного фармацевтического ингредиента (на примере глибенкламида).....	101
4	Моделирование процесса растворения полученных композиций и алгоритм подбора компонентов для них.....	109
4.1	Клеточно-автоматная модель процесса растворения полученных многокомпонентных композиций.....	109
4.2	Результаты расчета процесса растворения микрочастиц.....	114

4.3	Алгоритм определения исходных составов на основании экспериментальных и расчетных данных для создания новых твердых лекарственных форм.....	120
4.4	База данных вспомогательных веществ.....	122
5	Разработка лабораторных регламентов в соответствии с требованиями ОСТ 64-02-003-2002.....	129
5.1	Разработка отдельных разделов лабораторного регламента на производство микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида грануляцией расплавом.....	130
5.2	Разработка отдельных разделов лабораторного регламента на производство микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена распылительной сушкой эмульсии.....	140
5.3	Разработка отдельных разделов лабораторного регламента на производство микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида распылительной сушкой суспензии.....	155
	Выводы.....	174
	Сокращения.....	176
	Список литературы.....	177
	Приложение А.....	197
	Приложение Б.....	204
	Б.1 Методика определения концентрации ибупрофена в растворе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	204
	Б.2 Методика определения концентрации глибенкламида в растворе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	206
	Приложение В.....	208

## Введение

Химико-фармацевтическая отрасль является на сегодняшний день одним из наиболее быстро развивающимся и рентабельным сегментом российского рынка. По данным аналитиков фармацевтический рынок России растет сегодня со скоростью 10-15 % год, а его объем составляет 0,3-0,5 ВВП страны. Перспективность развития данной отрасли косвенно подтверждается интересом крупнейших российских инвесторов к химико-фармацевтическому сектору производства и их готовностью инвестировать новые разработки.

Правительство РФ понимая важность и политическую необходимость обеспечения внутреннего фармацевтического рынка лекарственными средствами российского производства проводит активную государственную поддержку данной отрасли промышленности, направленную на ее развитие, снижение импортозависимости и повышения доли инновационных препаратов в портфеле российских производителей. Одно из направлений федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» – это вывод на рынок инновационной продукции, выпускаемой отечественной фармацевтической и медицинской промышленностями.

В связи с вышесказанным разработка технологий производства лекарственных средств является актуальной задачей. Для получения с применением типового оборудования инновационных лекарственных препаратов на основе хорошо зарекомендовавших себя активных фармацевтических ингредиентов могут применяться различные методы их обработки и технологические приемы, позволяющие улучшить ряд показателей действия препаратов. В работе представлены результаты разработки технологий получения микрочастиц, представляющих интерес для химико-фармацевтической отрасли.

В первой главе проведен анализ научно-технической литературы. Рассмотрены различные физико-химические методы обработки веществ и технологические приемы, применение которых способствует улучшению ряда

свойств лекарственных препаратов. Отдельно рассмотрены системы доставки веществ на основе липофильных вспомогательных веществ, а также технологии их переработки в готовую продукцию (твердые лекарственные формы). В последней части обзора приведены математические модели, используемые для прогнозирования кинетики высвобождения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) из готовых лекарственных форм. На основании литературного обзора сформулированы задачи диссертационной работы и предложена стратегия их решения.

Во второй главе представлены результаты экспериментальных исследований получения микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем с использованием технологии грануляции расплавом в аппарате псевдоожиженного слоя, и оценка возможности их применены в химико-фармацевтической отрасли в качестве перспективной с точки зрения энерго- и ресурсосбережения альтернативы для производства пролонгированных твердых лекарственных форм и твердых лекарственных форм с улучшенной кинетикой высвобождения АФИ. В главе приведены результаты промежуточных комплексных исследований, связанные с поведением многокомпонентных самоэмульгирующихся систем при их разбавлении водой, определением растворимости ибупрофена в различных липофильных вспомогательных веществах, построением фазовых диаграмм, наработкой образцов сравнения и обоснование преимуществ предложенных технологий с точки зрения принципов «зеленой химии».

В третьей главе представлены результаты экспериментальных исследований получения микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем с использованием технологии распылительной сушки таких многокомпонентных систем как эмульсии и суспензии. На основании проведенных исследований выбраны составы эмульсии и суспензии, даны рекомендации по ведению процессов, показана эффективность использования самоэмульгирующихся систем для повышения скорости и полноты высвобождения для двух труднорастворимых АФИ: ибупрофена и глибенкламида.

В четвертой главе представлена клеточно-автоматная модель для прогнозирования кинетики высвобождения АФИ из микрочастиц, содержащих липофильные вспомогательные вещества. Предложен алгоритм применения разработанной модели при разработке препаратов-дженериков: определение состава готовой лекарственной формы, воспроизводящей заданную кинетику высвобождения АФИ. Для успешной реализации предложенного алгоритма разработана структура базы данных вспомогательных веществ, которая была реализована при выполнении данной работы.

В пятой главе представлены разработанные на основании результатов исследований отдельные главы лабораторных регламентов для трех видов конечной продукции, которые могут быть использованы при проектировании лабораторного производства для наработки опытной партии продукции с целью проведения ее испытаний.

Таким образом, данная работа всесторонне рассматривает и изучает проблему создания технологий получения микрочастиц на основе самоэмульгируемых систем с применением типового оборудования.

Цель диссертационной работы – исследование, выбор композиционного состава самоэмульгирующихся систем и разработка технологий получения микрочастиц на их основе в псевдооживленном слое и распылительной сушкой.

Для достижения заданной цели поставлены следующие научно-технические задачи:

1) Разработка технологии грануляции расплавом для получения пролонгированной твердой лекарственной формы (на примере верепамила гидрохлорида), в том числе:

а Исследование поведения трехкомпонентной системы при смешении расплавов различного состава и воды с целью нахождения требуемого композиционного состава.

б Нарядок образцов в аппарате псевдооживленного слоя:

- грануляцией расплавом

- последовательным наложением верапамила гидрохлорида и пленочного покрытия
- в Исследование кинетики высвобождения верапамила гидрохлорида из микрочастиц с помощью теста «Растворение»
- г Сравнение процессов грануляции расплавом и нанесения покрытия в псевдооживленном слое с точки зрения принципов «зеленой химии»
- 2) Разработка технологии грануляции расплавом для получения микрочастиц с улучшенной кинетикой высвобождения ибупрофена, в том числе:
- а Определение растворимости ибупрофена в липофильных вспомогательных веществах
  - б Исследования поведения трехкомпонентных систем при их смешении с водой и определение требуемого композиционного состава расплава
  - в Нарботка образцов грануляцией расплавом в аппарате псевдооживленного слоя
  - г Исследование кинетики высвобождения ибупрофена из микрочастиц с помощью теста «Растворение»
  - д Сравнение процессов грануляции расплавом и влажной грануляции в псевдооживленном слое с точки зрения принципов «зеленой химии»
- 3) Разработка технологии распылительной сушки эмульсий типа «масло-в-воде» для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена и сравнение с технологией инкапсуляции ибупрофена, растворенного в липофильном вспомогательном веществе, сорбцией, в том числе:
- а Нарботка образцов:
    - распылительной сушкой эмульсии типа «масло-в-воде»;
    - сорбцией системы «labrasol – ибупрофен».
  - б Исследование кинетики высвобождения ибупрофена из микрочастиц с помощью теста «Растворение» и сравнение их между собой.
- 4) Разработка технологии распылительной сушки суспензий (микронизации на инертном носителе) для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида, в том числе:



- а Нарботка образцов распылительной сушкой суспензий с применением в качестве носителей пористых сорбентов и маннитола.
  - б Исследование кинетики высвобождения глибенкламида из микрочастиц с помощью теста «Растворение».
- 5) Разработка клеточно-автоматной модели процесса растворения микрочастиц, содержащих самоэмульгирующиеся системы, и алгоритма ее применения при определении состава микрочастиц с целью достижения заданной кинетики высвобождения, в том числе:
- а Разработка и апробация клеточно-автоматной модели.
  - б Разработка алгоритма поиска состава микрочастиц с использованием математической модели.
  - в Разработка и создание базы данных вспомогательных веществ.
- б) Разработка отдельных глав лабораторного регламента производства:
- а Микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида грануляцией расплавом.
  - б Микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена распылительной сушкой эмульсии.
  - в Микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида распылительной сушкой суспензии (микронизацией на носителе).

В диссертации защищаются следующие положения.

Научная новизна:

Выявлены закономерности поведения трехкомпонентной системы (расплав), содержащей в разных соотношениях твердую жировую основу, эмульгатор и распределенную в них водную фазу, при ее смешении с водой.

Определена растворимость ибупрофена в липофильных вспомогательных веществах, имеющих различный гидрофильно-липофильный баланс.

Построены фазовые диаграммы состояния трехкомпонентных смесей, содержащих два липофильных вспомогательных вещества с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса и воду.

Разработаны технологии получения с применением типового оборудования псевдооживленного слоя и распылительной сушки микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем, которые в зависимости от композиционного состава, могут быть применены в химико-фармацевтической отрасли для достижения двух разных целей:

- замедленное высвобождение вещества;
- повышение скорости высвобождения вещества.

Впервые использован подход на основе клеточных автоматов для описания кинетики высвобождения из микрочастиц двухкомпонентной системы, содержащей вещество, растворенное в жировой фазе, инкапсулированной в двухкомпонентную оболочку.

#### Практическая ценность:

Даны рекомендации по виду и соотношениям липофильных вспомогательных веществ, обеспечивающих при растворении формирование устойчивой микроэмульсии.

Проведено сравнение процессов грануляции расплавом и последовательного нанесения вещества и пленочного покрытия, а также процессов грануляции расплавом и влажной грануляции, проводимых в аппаратах псевдооживленного слоя с точки зрения их соответствия ряду принципов «зеленой химии».

Для химико-фармацевтической отрасли практическую ценность работы представляют:

- данные о поведении трехкомпонентных систем (расплав) при смешении с водой и соотношения твердой жировой основы, эмульгатора и распределенной в них водной фазы, обеспечивающие эффективную инкапсуляцию водной фазы и эффект пролонгированного высвобождения верапамила гидрохлорида при проведении теста «Растворение»;
- данные о растворимости ибупрофена в некоторых липофильных вспомогательных вещества с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса;

- экспериментальные образцы с замедленной кинетикой высвобождения верапамила гидрохлорида;
- экспериментальные образцы микрочастиц с улучшенной кинетикой высвобождения ибупрофена и глибенкламида.

Даны рекомендации по получению микрочастиц грануляцией расплавом и распылением и разработаны на основании выданных рекомендаций отдельные главы лабораторных регламентов, включающие технологическую и аппаратурные схемы производства, матбаланс и контрольные точки производства.

Разработана клеточно-автоматная модель для прогнозирования кинетики высвобождения вещества, растворенного в масляной фазе, из микрочастиц, полученных распылением эмульсии типа «масло-в воде».

Методологической основой диссертационного исследования послужили научно-технические работы отечественных и зарубежных ученых в области методов и технологий повышения растворимости веществ, в том числе при использовании самоэмульгирующихся систем. Были использованы такие методы и технологические способы, как грануляция расплавом, распылительная сушка эмульсий и суспензий, метод титрования при исследовании поведения многокомпонентных систем, микронизация на инертном носителе, были отработаны отдельные методики подготовки сырья, а также методики определения концентрации АФИ в буфере методом обратно обращённой высокоэффективной жидкостной хроматографии.

#### На защиту выносятся:

Фазовые диаграммы состояния трехкомпонентных смесей, содержащих два липофильных вспомогательных вещества с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса и воду.

Технологии получения с применением типового оборудования псевдооживленного слоя и распылительной сушки микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем, которые в зависимости от композиционного состава, могут быть применены в химико-фармацевтической отрасли для достижения двух разных целей:

- замедление высвобождения вещества;
- повышение скорости высвобождения вещества.

Клеточно-автоматная модель для прогнозирования кинетики высвобождения вещества, растворенного в масляной фазе, из микрочастиц, полученных распылением эмульсии типа «масло-в воде».

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается согласованностью теоретических выводов с результатами экспериментальных исследований, использованием в работе современного аналитического оборудования и общепринятых методик, корректной, общепринятой статистической обработкой результатов измерений, верификацией клеточно-автоматной модели, реальностью исходных данных при разработке отдельных глав лабораторных регламентов и расчетах материальных балансов по стадиям.

Работа выполнялась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части государственного задания.

Основные результаты диссертационной работы были доложены на II, III Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2006 г., 2007 г.); 19 международном симпозиуме по сушке IDS-2014 (Lyon, France, 2014 г.); 21 международном конгрессе по химии и химической технологии CHISA-2014 (Прага, Чешская республика, 2014 г.); 6, 10 европейском конгрессе по химической технологии ECCE-2015 (Копенгаген, Дания, 2007; Ницца, Франция, 2015 г.).

Автор выражает глубокую благодарность руководителю работы д.т.н., профессору Н.В. Меньшутинной, сотрудникам кафедры кибернетики химико-технологических процессов, сотрудникам и аспирантам научной группы, принимавшим участие в обсуждении данной работы, сотрудникам компаний ООО «Азелис Рус» А.И. Зирко и «Гаттефоссе» Н.Фарах за предоставленные образцы, начальнику центральной заводской лаборатории ОАО «Мосхимфармпрепараты» Полковниковой Е.В. за проявленный интерес к работе.

## 1 Литературный обзор

### 1.1 Технологии сушки: современное состояние и перспективы развития

Сушка – это тепломассообменный процесс удаления воды, органических растворителей или водно-органических смесей из твёрдых, жидких или пастообразных материалов за счет подведения к материалу различными способами энергии, необходимой для испарения растворителя, и отведения от материала образующихся паров [1]. Сушка является одним из наиболее значимых операций любого производства как на начальных, так и на заключительных стадиях получения целевого продукта. Технологии сушки используются практически во всех отраслях промышленности: химическая промышленность [3-6], технологии получения полимеров [7], лесоперерабатывающая промышленность [8-9], строительная промышленность [10-13], пищевая и сельскохозяйственная отрасли [14-19], текстильная промышленность [20-21], химико-фармацевтическая отрасль [22-29], производство порошковых материалов для микроэлектроники и топливных элементов [30-31] и др.

Существует много способов организации процесса сушки, которые могут быть классифицированы по различным признакам. Наиболее важными с точки зрения выбора метода сушки являются такие параметры как состояние объекта сушки (кусковые материалы, пасты, жидкие материалы и т.д.), режим работы (периодические и непрерывные), способ подвода тепла к высушиваемому материалу, гидродинамический режим (неподвижный слой, взвешенный и перемешиваемый слой материала) [1].

По способу подвода тепла к высушиваемому материалу различают следующие виды сушки:

- Конвективная – путем непосредственного соприкосновения высушиваемого материала с сушильным агентом, в качестве которого чаще используют нагретый воздух или топочные газы (как правило, в смеси с воздухом).
- Контактная – путем передачи тепла от теплоносителя к материалу через разделяющую их стенку.

- Волновые – путем передачи тепла за счет различных видов волн: инфракрасным излучением (радиационная сушка), нагреванием в поле токов высокой частоты (диэлектрическая или микроволновая сушка), акустическими волнами (ультразвуковая сушка).

В отдельную категорию выносят сублимационную сушку – сушку материалов в замороженном состоянии под вакуумом.

Современные технологии сушки зачастую совмещают вышеперечисленные методы подвода энергии с целью интенсификации процесса сушки, снижения затрат энергии, повышения качества продукции [32]. Развитие технологий сушки в большинстве своем проходит эволюционным путем: т.е. за счет комбинирования и усовершенствования уже известных технологических приемов и установок. В таблице 1.1 в качестве примера приведены существующие типовые технологические решения для разных видов высушиваемых материалов, а также инновационные разработки, предложенные для них в последнее десятилетие и получившие промышленную реализацию [33-38].

Таблица 1.1

Традиционные и инновационные технологические решения для сушки различных видов материалов

Вид материала	Традиционный метод сушки	Инновационный метод сушки
1	2	3
Жидкости, суспензии, эмульсии	Распылительная сушка, барабанная сушка	Сушка в псевдооживленном или фонтанирующем слое на инертных телах, объединение технологий распыла и псевдоожиженного слоя (аппараты для грануляции и нанесения покрытий), вакуумная ленточная сушилка, пульсационные сушилки распылением или в псевдооживленном слое

1	2	3
Пастообразные материалы	Распылительная сушка, барабанная сушка, гребковая сушка	Сушилki фонтанирующего слоя на инертных частицах, сушилki псевдооживенного слоя с возвратом части продукта (совмещение с грануляцией или сорбцией), сушилki разного типа с перегретым паром, сушилki с вибрирующим слоем или пульсацией сушильного агента, кольцевые сушилki.
Частицы, кусковые материалы	Инфракрасная сушка, роторная сушка, сушка в псевдооживенном слое, ленточная сушилka,	Сушилki, дооснащенные сопловым обдувом или роторные сушилki с дополнительными ворошителями или источниками подвода тепла (ИК, микроволновое излучение)
Листы, рулоны (бумага, ткани)	Вальцовая сушилka, сушилka с сопловым обдувом	Оснащение сушилок с сопловым обдувом ИК или высокочастотными излучателями

Стоит отметить, что сублимационные сушилki, до сих пор сохраняют свои лидирующие позиции в химико-фармацевтической отрасли для тех продуктов, которые отличаются высокой термостабильностью.

Среди остальных инновационных технологий можно отдать лидирующее значение технологиям распылительной сушки и псевдооживенного или фонтанирующего слоя и их комбинации друг с другом благодаря ряду преимуществ данных технологий [39-40]:

а значительная интенсификация процесса благодаря активному гидродинамическому режиму;

б возможность сушки жидких, пастообразных материалов, а в случае аппаратов псевдооживленного или фонтанирующего слоя и кусковых материалов;

в возможность организации процесса в непрерывном режиме;

г большой опыт в масштабировании данных процессов;

д возможность работы в широком диапазоне температур и влажности (требуемые интервалы параметров учитываются на стадии выбора оборудования);

е большое число фирм-производителей данных типов оборудования с многолетней историей и опытом разработок.

Именно технологии распылительной сушки и технологии сушки в псевдооживленном слое, совмещенные с распылением являются перспективными для исследований и разработок в различных отраслях промышленности.

## 1.2 Технологии, направленные на повышение растворимости, скорости растворения и биодоступности активных фармацевтических ингредиентов

При разработке лекарственных препаратов особое внимание уделяют таким фармакокинетическим характеристикам, как скорость всасывания, распределение активного фармацевтического ингредиента (АФИ) по органам и тканям, скорость и способ метаболизма АФИ, экскреция АФИ. Всасывание характеризуется скоростью и степенью всасывания, которые напрямую зависят от способа введения лекарственного препарата, скорости его растворения и растворимости входящего в состав АФИ, проницаемости АФИ через биологические мембраны [41-42].

Растворимость АФИ в воде играет существенную роль в адсорбции препарата после его перорального введения, а также определяет возможность его парентерального введения. Важными являются не только предельная растворимость АФИ, но и скорость его высвобождения из готовой лекарственной формы. Стоит отметить, что по разным оценкам, около 70 % химических веществ, признанных обладающими фармацевтической активностью, имеют низкую растворимость в воде, при этом 40 % практически не растворимы в ней [43-44]. Низкая



растворимость АФИ является лимитирующим фактором, снижающим его адсорбцию и, как следствие, его биодоступность.

С другой стороны, ряд химических веществ, имеющих относительно высокую растворимость, тем не менее могут демонстрировать низкую проницаемость сквозь биологические мембраны, что также будет лимитировать скорость их поступления и их количество в кровяном русле [45].

Поскольку растворимость АФИ в воде и его проницаемость сквозь биологические мембраны наиболее сильно влияют на биодоступность АФИ, то именно они были положены в биофармацевтическую классификационную систему (БКС), согласно которой вещества делятся на четыре группы:

I группа включает АФИ, обладающие высокими растворимостью и проницаемостью;

II группа включает АФИ, обладающие низкой растворимостью и высокой проницаемостью;

III группа включает АФИ, обладающие высокой растворимостью и низкой проницаемостью;

IV группа включает АФИ, обладающие низкими растворимостью и проницаемостью.

Таким образом, при разработке ЛП могут решаться разные задачи: повышение растворимости АФИ (для II группы); повышение проницаемости АФИ (для III группы) или их комплекс (для IV группы веществ).

Для повышения растворимости АФИ используют:

а химическую модификацию, например, перевод в солевую форму или в форму эфира, протонирование АФИ [46-47];

б микронизацию АФИ механическим измельчением (различные типы мельниц), резким изменением его растворимости путем ввода антирастворителя, сброса давления и др., удалением растворителя из растворов, содержащих АФИ и носитель, гомогенизация под высоким давлением [48-50];

в получение твердых дисперсных систем (физическая иммобилизация АФИ в твердой полимерной матрице) [51-52];

г изменение рН путем ввода в лекарственную форму веществ кислого или основного характера, буферных растворов [42,44];

д ввод в состав ЛП поверхностно-активных веществ (ПАВ), называемых в фармацевтике солюбилизаторами [53-54];

е использование со-растворителей, смешивающихся с водой [58];

ж комплексообразование (формирования нековалентных связей), например, использование циклодекстринов, которые способны образовывать комплексы включения со многими плохо растворимыми АФИ [59-61];

з эмульгирование (получение нано- и микроэмульсий) [62-63];

и использование в рецептуре самоэмульгирующихся систем [64-65];

к введение в рецептуру лекарственного препарата мукоадгезивных веществ, таких как желатин, хитозан, лектин и др.), которые за счет адгезии к слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или к слою слизи задерживают компоненты ЛП в ЖКТ, тем самым увеличивая так называемое «окно всасывания» [66-67].

Применение данных методов и технологических приемов позволяет не только повысить растворимость, но улучшить биодоступность АФИ, поскольку в большинстве случаев существует линейная зависимость между скоростью растворения АФИ в биологических жидкостях и его биодоступностью. К дополнительным способам повышения проницаемости АФИ можно отнести ввод в рецептуру веществ липидной природы, применение мицелл и липосомальных форм в качестве систем доставки лекарств.

Химическая модификация способствует повышению растворимости АФИ. Наиболее часто используют перевод вещества в форму соли за счет образования ионной связи. Противоположно заряженный ион, входящий в состав соли способствует изменению рН в приграничном слое, что в свою очередь способствует повышению скорости растворения солевой формы АФИ по сравнению с чистым АФИ [68-69]. Растворимость и скорость растворения солевой формы АФИ зависят от вида противозаряженного иона и кислотности физиологической среды. Например, растворимость наиболее часто ранее используемой солевой формы

АФИ в виде гидрохлорида может снижаться в растворах, содержащих хлорид ионы, таких как желудочный сок.

Уменьшение размеров частиц АФИ, в ряде случаев сопровождаемая фиксацией АФИ в аморфной форме, также приводит к повышению его биодоступности. Применение струйных или шаровых мельниц позволяет получать частицы АФИ размером 5-10 мкм. На рисунке 1.1 приведены схемы струйной мельницы (а) и шаровой мельницы (б).

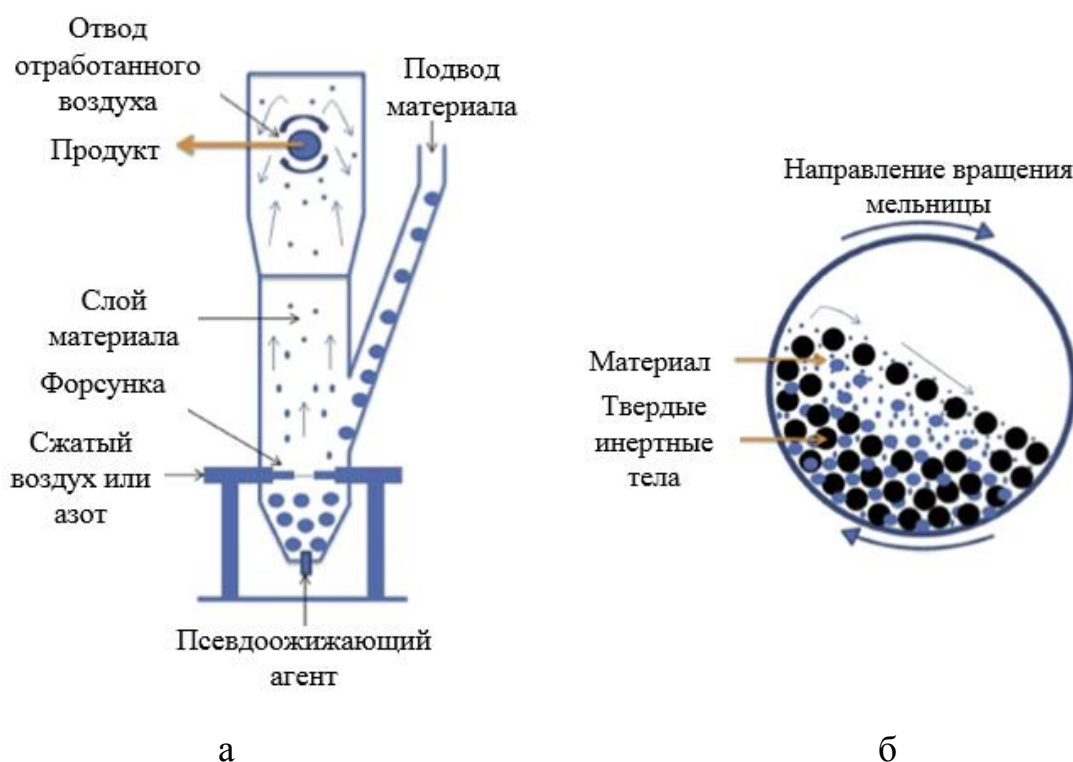


Рисунок 1.1 – Схемы мельниц, применяемых для микронизации АФИ:

а – струйная; б – шаровая

Устройство струйной мельницы представляет собой аппарат псевдоожиженного слоя, в который дополнительно подведена линия подачи струи сжатого газа (воздуха или азота). Измельчаемый материал, поднимаясь под воздействием потока псевдоожижающего воздуха, попадает в область действия струи газа, подаваемой под давлением и подвергается ударному воздействию. В результате происходит постепенное измельчение частиц. Более мелкая фракция, являясь более легкой, поднимается в верхнюю часть аппарата и выходит через

калибратор. На струйных мельницах удастся получить порошки АФИ микронного размера с достаточно узким распределением частиц по размерам [70].

В шаровых мельницах измельчение происходит за счет истирания порошка АФИ об инертный твердый наполнитель (обычно керамические, стеклянные или стальные шарики) при перемешивании слоя в результате вращения барабана. В работе [71] показано, что шаровая мельница позволяет осуществлять измельчение материала вплоть до наноразмеров. В работе [72] было предложено совместное измельчение АФИ и полимеров, что позволило получить микронизированный порошок, содержащий такие плохо растворимые в воде АФИ как карбамазепин, дипиридамомл и индометацин в аморфном состоянии. Исследователи отметили, что в результате взаимодействия АФИ и полимера при истирании происходит образование так называемого «твердого раствора» – фазы переменного состава в которой молекулы АФИ распределены в твердом растворителе (полимере). Получение микропорошков, содержащих АФИ в аморфном, а не кристаллическом состоянии позволяет значительно повысить их растворимость, поскольку в этом случае вещество имеет более высокие значения энергии Гиббса [73].

Гомогенизацию при высоких давлениях также можно отнести к методам механической микронизации, которую широко применяют для получения наноэмульсий. Принципиальная схема гомогенизатора приведена на рисунке 1.2.

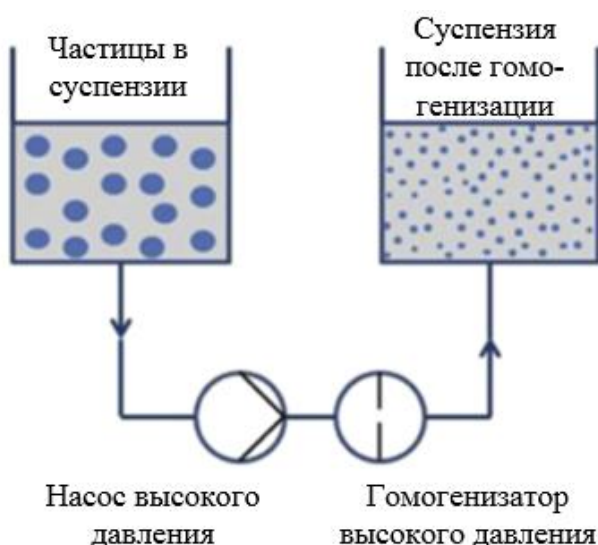


Рисунок 1.2 – Принципиальная схема гомогенизатора высокого давления

Принцип работы гомогенизаторов высокого давления основан на перекачивании гетерогенной фазы (эмульсии или суспензии) через узкий щелевой зазор под давлением до 20 МПа. Возле щелевого зазора резко возрастает турбулентность потока, дисперсные включения (частицы, липосомы, капли) испытывают большие напряжения при прохождении данной зоны. Кроме того, вследствие перепада давления в данной зоне возникает эффект кавитации, который также оказывает дополнительное разрушающее воздействие на микронизируемые объекты [74-75].

Другим способом микронизации является резкое снижение растворимости вещества в растворе за счет ввода антирастворителя. Достичь такого эффекта можно путем впрыска при перемешивании раствора АФИ в емкость с жидкостью, в которой вещество не растворимо или имеет очень низкую растворимость [58]. Аналогичного эффекта можно добиться удалением растворителя, например, распылительной сушкой. В этом случае в раствор часто добавляют вспомогательные инертные или разрешенные к применению в фармацевтике вещества (аэросилы, магнийалюмосиликаты, лактозу, декстрины, полимолочную кислоту и др.), которые выполняют роль матрицы-носителя микронизированных частиц АФИ [55-56]. Для микронизации АФИ могут также применяться технологии сверхкритических флюидов. Возможно несколько вариантов: 1 – АФИ растворяют в сверхкритическом флюиде, после чего производят резкий сброс давления путем открытия выходного клапана; в результате быстрого сброса давления растворимость АФИ падает, и оно выпадает в осадок в виде кристаллов микронного размера [58]; 2 – АФИ адсорбируют на внутреннюю поверхность нанопористых тел (аэрогели) [57].

При иммобилизации АФИ в твердую полимерную матрицу (получение твердой дисперсной системы) также наблюдается повышение его растворимости. Твердые дисперсии получают путем сплавления АФИ с полимером, за счет введения в систему растворителя или совмещением этих двух подходов [76-77]. В качестве полимеров наиболее часто используют поливинилпирролидон (ПВП),

поливиниловый спирт (ПВС), производные целлюлозы и полиэтиленгликоль (ПЭГ) с различной молекулярной массой. В работах [78-79] показано, что в твердых дисперсиях АФИ может быть распределен в матрице в виде микрокристаллов или в виде отдельных молекул. Поскольку основу для твердых дисперсий подбирают таким образом, чтобы она имела хорошую растворимость в воде, то высвободившиеся после растворения матрицы микрокристаллы и молекулы АФИ имеют значительно большую площадь контакта с водной средой и их растворимость повышается.

Некоторые АФИ проявляют кислотные и основные свойства и, как следствие, их растворимость будет зависеть от рН среды. Ввод в рецептуру модификаторов рН позволяет для таких веществ повысить растворимость и скорость растворения. Модификаторы рН при растворении меняют кислотность среды в локальной области, способствуя растворению АФИ [80-81].

Ввод в состав рецептуры солюбилизаторов, проявляющих свойства ПАВ, обеспечивает формирование вокруг АФИ слоя, который снижает химический потенциал молекулы, следовательно, для достижения равенства свободных энергий раствора и АФИ необходима его более высокая концентрация, т.е. большее количество АФИ растворится в том же объеме среды [82].

Для повышения растворимости в состав рецептуры могут быть введены циклодекстрины, которые способны образовывать комплексы включения с плохо растворимыми АФИ. Циклодекстрины относятся к циклическим олигосахаридам и представляют собой соединения в форме «ведра», диаметр которого может быть разным, внешняя поверхность которого гидрофильная, а внутренняя – гидрофобная. За счет такого строения  $\beta$ -циклодекстрины могут включать в свое внутреннее пространство гидрофобные молекулы АФИ или их гидрофобные радикалы, такие как бензольные кольца, алкильные группы и др. [85-87].

Применение микро и наноэмульсий для повышения адсорбции плохо растворимых АФИ известно давно [88-90]. Недостатком эмульсий является их термодинамическая нестабильность (расслаивание со временем), что приводит к

необходимости приготовления эмульсий непосредственно перед оральным введением. С другой стороны, эмульсия может быть переведена в твердое состояние путем ее сорбции инертными сорбентами или распылительным высушиванием [91-94].

Очень близкими к эмульсиям являются самоэмульгирующие системы доставки лекарств, которые обычно состоят из АФИ, масляной фазы в которой растворяется АФИ, в некоторых случаях со-растворителя и ПАВ. Такие системы при попадании в водную фазу самопроизвольно диспергируются с образованием микро или наноэмульсий. Самоэмульгирующие системы по сравнению с эмульсиями демонстрируют более стабильный физический профиль, что не маловажно при длительном хранении [84-85].

Липосомальные и мицеллярные формы АФИ широко применяются для АФИ, имеющих низкую проницаемость. По сути, липосомы – это фосфолипидные везикулы, стенки которых состоят из одного или нескольких бислоев фосфолипидов. Везикулы могут содержать внутри себя гидрофобный АФИ. По химическому составу липосомы схожи с природными мембранами клеток, что позволяет им проникать сквозь них, «пронося» АФИ [95-98]. Загрузка АФИ в липосомы может достигать 20 %.

Стоит подчеркнуть, что введение в рецептуру веществ липидной природы или липофильных вспомогательных веществ (ЛВВ), таких как растительные масла, триглицериды и их производные, фосфолипиды, ненасыщенные жирные кислоты, гликоли и их производные и ряд других, способствует повышению не только растворимости АФИ и скорости его растворения, но и повышению его проницаемости сквозь клеточные мембраны. В англоязычной научной литературе такие рецептуры называют «lipid based formulations». Рассмотрим их более подробно.

### 1.3 Системы доставки лекарств, основанные на использовании липофильных вспомогательных веществ

Применение масел для доставки лекарственных веществ известно с древних времен, когда было замечено, что ряд биологически активных веществ можно извлечь экстракцией, используя растительные масла, а не воду. Плохо растворимые и практически не растворимые в воде АФИ обычно являются гидрофобными или имеют гидрофобные радикалы в своей структуре. Такие АФИ проще растворить в средах, имеющих химическое сродство, т.е. в липофильных веществах.

Наиболее простыми ЛВВ в фармацевтике являются легко усваиваемые масла, такие как растительные масла или выделенные триглицериды со средней длиной цепи (например, выделенные из кокосового масла). Эти ЛВВ представляют собой вязкие жидкости или имеют консистенцию густого крема. Такие липофильные вспомогательные вещества признаны не токсичными и разрешены к применению в фармацевтике [83]. Ярким примером их использования являются системы доставки таких жирорастворимых витаминов, как витамины А и Е.

Биодоступность АФИ из легко усваиваемых масел высокая, поскольку они быстро усваиваются организмом и под действием ферментов расщепляются на жирные кислоты и моноглицериды. В ЖКТ человека данные ЛВВ диспергируют и при взаимодействии с желчью формируют коллоидную систему. Фактически гидрофобный АФИ оказывается внутри мицелл, откуда легко адсорбируется [99].

Другой вид ЛВВ представляет собой твердые воскоподобные вещества с различными температурами плавления. Они включают гидрогенизированные растительные жиры, глицериды с частично не этерифицированными гидроксильными группами, этоксилированные глицериды, эфиры жирных кислот и спиртов. ЛВВ этой группы содержат в своей структуре остатки жирных кислот [100-101]. ЛВВ данного типа используются для защиты АФИ от негативных факторов и для обеспечения пролонгированного высвобождения АФИ [102-103].

Рассмотрим обе группы ЛВВ более подробно.



### 1.3.1 Липофильные системы доставки активных фармацевтических ингредиентов, способствующие повышению их растворимости и биодоступности

В работе [104] отмечают, что растворяющая способность растительных масел и триглицеридов со средней длиной цепи ограничена: фактически их можно использовать только для АФИ, для которых такой показатель как  $\log P^1$  имеет значение больше 4-х. Растворение менее гидрофобных АФИ можно добиться, если использовать смеси триглицеридов с моно- и диглицеридами. В работе [105] была впервые предложена классификация таких смешанных систем (рисунок 1.3), в которую впоследствии была добавлена еще одна группа, представляющая смеси на основе водорастворимых ПАВ и со-растворителей [106].

Композиции, относящиеся в соответствии с представленной на рисунке 1.3 классификацией, к типу I представляют собой смеси глицеридов, выделенных из различных растительных масел, что делает их быстро и полностью усваиваемыми организмом. Поскольку в составе таких композиций отсутствуют ПАВ, их способность самостоятельно диспергироваться в воде ограничена. Коллоидная система с образованием мицелл формируется в результате расщепления глицеридов под действием панкреатических ферментов или желчи [107].

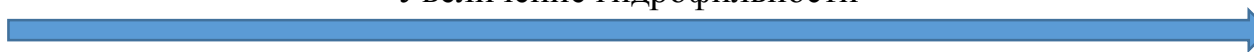
Химический гидролиз ЛВВ с образованием моноглицеридов может привести к снижению растворяющей способности композиции по отношению к АФИ, и, как следствие, к выпадению АФИ в виде осадка уже в ЖКТ [108-109].

Липофильные системы доставки АФИ (ЛСД АФИ) II типа получают на основе масел, полярных масел и жирорастворимых ПАВ (гидрофильно-липофильный баланс ГЛБ < 12). Такие композиции приобретают способность к самопроизвольному диспергированию при концентрации ПАВ более 25 %.

---

<sup>1</sup> P - коэффициент распределения вещества в системе двух несмешивающихся жидкостей, который представляет собой отношение концентраций не ионизованного соединения между двумя жидкими фазами. Логарифм соотношения концентраций неионизованного растворенного вещества в растворителях, называется  $\log P$ : Когда одним из растворителей является вода, а другой представляет собой неполярный растворитель, то показатель  $\log P$  рассматривают как меру липофильности. Наиболее часто в этом случае используют систему октанол-вода.

Увеличение гидрофильности



Тип композиции на основе ЛВВ	Тип I	Тип II	Тип IIIA	Тип IIIB
Доля триглицеридов и глицеридов	100	40-80	40-80	менее 20
ПАВ	не содержит	20-60 (ГЛБ < 12)	20-14 (ГЛБ > 11)	20-50 (ГЛБ > 11)
Гидрофильные со-растворители	не содержит	не содержит	0-40	20-50
Размер дисперсных включений	Грубая эмульсия	100-250 нм	100-250 нм	50-100 нм
Степень влияния такого фактора, как разбавление водой	Практически не влияет	Не влияет на растворяющую способность	Некоторое снижение растворяющей способности	Наблюдается значительное изменение фазового состояния вплоть до расслоения системы, и как следствие растворяющая способность снижается
Степень усвояемости в ЖКТ	Высокая усвояемость	Хорошо усваивается	Может усваиваться не полностью	Не требуется и не желательно

Рисунок 1.3 – Классификация составов смесей липофильных вспомогательных веществ [статья Путона]

Такие системы называют самопроизвольно эмульгирующими (SEDDS, self-emulsifying drug delivery systems), т.е. системами, которые в водных растворах образуют эмульсии при незначительном перемешивающем воздействии (эквивалентным работе кишечника).

При увеличении доли ПАВ выше 50 % способность к самопроизвольному диспергированию в таких системах начинает снижаться в результате образования вязких жидко-кристаллических слоев на границе раздела фаз [110-111]. Данные ЛСДАФИ не получили широкого распространения. ЛСДАФИ, относящиеся к III типу содержат кроме ЛВВ водорастворимые ПАВ ( $ГЛБ > 11$ ) и со-растворители [112-114]. За счет водорастворимых ПАВ и со-растворителей такие системы легко образуют микро и нано эмульсии, однако, слишком большие концентрации ПАВ могут привести к формированию обращенных мицелл, сложных коллоидных систем типа «вода в масле в воде», би-липидных слоев или дискообразных, цилиндрических мицелл, жидкокристаллической фазы. В качестве примера водорастворимых ПАВ, широко используемых для получения ЛСД АФИ III типа, можно упомянуть cremophors, labrasol and gelucires (пэгелированная смесь глицеридов) [115-116].

К выделенному позже IV типу относят композиции, не содержащие глицеридов, а полученные на основе ПАВ или их сочетаний с со-растворителями.

В работе [117] разработана самоэмульгирующая композиция в качестве системы доставки лерканидипина гидрохлорида, который имеет низкую растворимость в воде ( $\log P=6.1$ ). На основе скрининга ЛВВ были выбраны следующие составляющие композиции: gelucire 44/14 в качестве масляной основы, labrasol в качестве вододиспергируемого ПАВ, transcuto1-P в качестве со-ПАВ. По своему составу композиция относится к III группе, поскольку содержит ПАВ с  $ГЛБ=14$  и гидрофильный со-ПАВ, представляющий собой эфир моноэтлена и диэтиленгликоля. Соотношение компонентов, входящих в состав композиции было выбрано исходя из анализа тройной диаграммы, который показал, что при соотношении ПАВ/со-ПАВ=4/1 и концентрации масляной основы 30 % удается добиться устойчивого самоэмульгирования системы за счет равномерного

распределения ПАВ-а и со-ПАВ-а на границе раздела фаз масло-вода. Для перевода системы в твердое состояние использовался метод адсорбции на инертный носитель в качестве которого были исследованы магнийалюмосиликат neusilin US2, манитол pearlitol 200 SD, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза Avicel PH 101, причем наибольшую адсорбционную емкость показал магнийалюмосиликат. В результате использования выбранной композиции удалось добиться 57 % высвобождения лерканидипина гидрохлорида в виде микроэмульсии.

В работе [118] использовался похожий подход к повышению растворимости ибупрофена, который имеет низкую растворимость в кислой среде. В качестве ЛВВ был взят labrasol, в качестве инертного пористого носителя neusilin US2 и SG2. Сорбцию системы ибупрофен – labrasol проводили при 60 С. В ходе исследований авторы варьировали соотношение адсорбируемой системы и адсорбента, а также соотношение ибупрофена и ЛВВ. Было показано, что такой подход позволяет увеличить растворимость ибупрофена в кислотном буфере с 10 % в течение первого часа до 30-70 % в зависимости от количества ЛВВ в композиции: большего высвобождения удалось достичь при использовании соотношения ибупрофен : labrasol = 50 мг : 600 мл. Однако при растворении образцов в фосфатном буфере в случае образцов, полученных сорбцией, автором не удалось достичь полного высвобождения АФИ: в течение часа высвободилось 90-93 % ибупрофена от начальной загрузки. Очевидно, что структура пористого носителя вызывает затруднения для высвобождения АФИ, т.к. вода должна проникнуть в него через имеющиеся каналы, образовать эмульсию с содержащейся внутри композицией ибупрофен – labrasol и только после этого микрокапли смогут за счет диффузии попасть во внешний объем.

Возможность использования ЛВВ gelucire 44/14 и labrasol для повышения растворимости двух плохо растворимых АФИ пироксикама и циннаризина была также исследована в работе [119]. Особое внимание в работе было уделено скорости расщепления (липолиза) ЛВВ в модельном буфере под действием фермента (трис-гидроксиметиламинометана) при рН 5.5. Данное исследование

показало, что в результате липолиза ЛВВ происходит изменение растворимости АФИ и они частично выпадают в осадок. Разбавление системы также может привести к выпадению АФИ. Доля выпавшего в осадок АФИ варьировалась в зависимости от вида АФИ, типа используемого ЛВВ, степени разбавления системы, наличия и активности энзима и достигала в ряде случаев 55 %. Данная работа является наглядной иллюстрацией того, что кроме стандартного теста «Растворимость» необходимо в случае разработки ТЛФ на основе самоэмульгирующихся систем необходимо дополнительно исследовать их поведения в присутствии ферментов, которые меняют химический состав композиции, тем самым снижая растворимость АФИ в системе.

В работе [120] представлены результаты исследования, касающиеся использования композиции из capriole-90, взятого в качестве масляной фазы, acrysol EL 135, взятого в качестве основного ПАВ, и ПЭГ, взятого в качестве со-ПАВ. В соответствии с планом Бокса-Бенкена оценено влияние соотношения масляной основы и ПАВ-ов на способность композиции самопроизвольно образовывать наноэмульсии и определено их оптимальное соотношение. В соответствии с выбранными диапазонами исследований композиции могут быть отнесены к III группе. Для получения ТЛФ проводили адсорбцию полученных композиций двумя пористыми сорбентами: aerosil 200 и neusilin US2, после чего полученные порошки таблетировали и снимали профили высвобождения АФИ. Экспериментально авторами было показано, что данный подход позволяет повысить высвобождение АФИ с 20 % до 100 %.

В работе [121] представлены результаты разработки самоэмульгирующейся системы для повышения растворимости мефенамовой кислоты. Исследования включало скрининг и выбор ЛВВ, обеспечивающих наибольшую растворимость мефенамовой кислоты в них, построение тройной диаграммы и определение соотношений масляной основы, ПАВ-а и со-ПАВ-а в композиции, с целью обеспечения устойчивого самоэмульгирования системы, исследование кинетики высвобождения АФИ из твердых капсул в кислотном и фосфатном буферах. Авторами было определено, что композиция, содержащая imwitor 742 в качестве

масляной основы, tween 60 в качестве основного ПАВ и transcutoI HP в качестве со-ПАВ, взятых в соотношениях 10 : 30 : 60 позволяет, с одной стороны, инкапсулировать большое количество АФИ, а с другой стороны, увеличивает его растворимость в кислотном буфере с 60 до 90 %, в фосфатном – с 2 до 80 %. Такую композицию можно отнести к III группе.

В работе [122] в качестве системы доставки токотриенолов, обеспечивающей повышение их биодоступности, была использована композиция, которая по своему составу наиболее близка к IV типу смесей ЛВВ. Она содержала 40,7 % cremofor EL в качестве основного ПАВ (ГЛБ=13), 40,7 % labrasol в качестве со-ПАВ (ГЛБ=14), 7,2 % captex 355 в качестве твердой жировой основы и 11,4 % этанола в качестве со-растворителя. Исследование биодоступности АФИ из данной системы доставки исследовалась как *in vivo* (в пробирке, на тестовой культуре), так и *in vitro* (на крысах). Как и в предыдущей работе в результате проведенных исследований было показано, что биодоступность АФИ повышается, однако, ее зависимость от лекарственной дозы не является линейной, что говорит о влиянии расщепления ЛВВ на растворимость АФИ и его усвояемость.

Исследование композиций IV типа в качестве ингаляционных систем доставки плохо растворимых АФИ также описано в работе [123]. Авторами была разработана микроэмульгирующая композиция на основе эфира изопропила и миристиновой кислоты, двух ПАВ-ов природного происхождения и этанола. Для перевода смеси в тонкодисперсный порошок использовалась технология распылительной сушки, при этом композицию смешивали с такими наполнителями, как сахара, лицин с добавлением ПЭГ и без. На основании комплексного анализа авторы привели рекомендации по соотношению ПАВ, наполнителя к масляной фазе, которые обеспечивают самопроизвольное образование микроэмульсии. Исследования показали, что не менее 70 % исходного порошка достигают нужных отделов легких и осаждаются в них.

### 1.3.2 Липофильные системы доставки, обеспечивающие замедленное высвобождение активного фармацевтического ингредиента

Глицериды, с относительно высокими температурами плавления (от 50 до 85 °С), являются химически инертными и не растворимыми в полярных растворителях вспомогательными веществами, используемыми в фармацевтике для получения лекарственных форм с замедленным высвобождением АФИ [84-86].

Твердые ЛВВ имеют следующие преимущества:

а относительно дешевы;

б не взаимодействуют с АФИ, обеспечивают дополнительную защиту от влаги, света;

в не зависят от рН среды, следовательно, изменение кислотности при прохождении лекарственной формы (ЛФ) по ЖКТ не влияет на скорость высвобождения АФИ;

г не растворяются в воде, следовательно, высвобождение АФИ происходит за счет проникновения растворителя в имеющиеся каналы и за счет диффузии АФИ из них или за счет плавления жировой твердой основы (ЖТО);

д широкий диапазон температур плавления позволяет создавать композиции как для ТЛФ, так и для суппозиторий или мягких ЛФ, а также программировать требуемую кинетику высвобождения АФИ;

е возможность применения различных технологий при получении ТЛФ, поскольку при комнатной температуре рассматриваемые ЛВВ находятся в твердом состоянии.

Рассмотрим возможные технологии, применимые для получения ТЛФ на основе твердых ЛВВ.

#### *Метод прямого прессования*

Метод прямого прессования включает минимальное количество стадий, а именно: смешение порошкообразных веществ, опудривание при необходимости и

таблетирование.

Данный метод рассмотрен в работе [127]. В данном исследовании представлено сравнение свойств таблеток, в состав которых входят твердые ЛВВ, с таблетками, в состав которых входят полимеры, рекомендуемые для создания ТЛФ с замедленной скоростью высвобождения АФИ. Экспериментально показано, что скорость высвобождения эторикоксиба из ТЛФ на основе глицерина моностеарата медленнее, чем из ТЛФ на основе сополимера метакрилата с пришитыми гидрофобными группами. Однако, прочностные свойства таких таблеток хуже.

В работе [128] было исследовано влияние содержания в таблеточной массе гидрогенизированного касторового масла и водорастворимого наполнителя (лактозы или дигидрофосфата кальция) на кинетику высвобождения напроксена. Для сравнения авторами были получены аналогичные составы, но на основе гидроксипропилметил целлюлозы (ГПМЦ). Было показано, что введение в состав таблетлируемой массы твердого ЛВВ оказывает эффект замедления высвобождения АФИ. При содержании ЛВВ 32 % профиль высвобождения АФИ схож с профилем высвобождения из ТЛФ на основе ГПМЦ. Увеличение концентрации лактозы в смеси для таблетирования способствует значительному повышению скорости высвобождения напроксена вследствие формирования в матрице каналов для проникновения влаги за счет растворения лактозы. Этот эффект проявляется значительно сильнее в случае с гидрогенизированным касторовым маслом, чем с ГПМЦ. Дигидрофосфат кальция такого эффекта на профили высвобождения не оказывает.

### *Получение твердых дисперсий расплавом*

Получение твердых дисперсий расплавом также является достаточно простым методом производства ЛФ с замедленной скоростью высвобождения. Данная технология включает последовательность следующих операций: расплавление твердого ЛВВ, гомогенизация расплава с АФИ, отвердевания расплава при охлаждении. Поскольку данная технология обеспечивает иммобилизацию АФИ на инертном носителе, в качестве которого выступает



твердое ЛВВ, то за счет распределения АФИ в матрице в виде микрокристаллов, размер которых при низких концентрациях стремится к размеру отдельных молекул, то растворимость АФИ повышается, однако сама липофильная матрица препятствует быстрому высвобождению АФИ, тем самым замедляя его высвобождение. ТЛФ может быть получена путём розлива в формы или протиркой через сита.

Особенностью данного метода является то, что получаемые продукты представляют собой плотную матрицу, не имеющую пор и каналов для поступления влаги. Поэтому высвобождение достигается либо за счет расплавления системы, либо за счет ввода порообразующих вспомогательных веществ, таких как маннитол, ГПМЦ, ПЭГ или поллоксамеры [129-130].

В работах [131-132] рассмотрены вопросы получения твердых дисперсных систем для повышения растворимости глибенкламида и комбинации глибенкламида и метформина. Основной технологией для получения ЛФ в данных работах является получение твердой дисперсной системы (иммобилизация АФИ в инертную матрицу на основе триглицеридов чистых или в смеси с полимерами, такими как ПЭГ.

В работе [131] исследовался ряд композиций, состоящих из 5 % глибенкламида, 50 % ЛВВ gelucire 50/13, представляющего собой смесь триглицеридов и их эфиров с ПЭГ, и 5 % ПЭГ с разной длиной цепи (от 200 до 6000 кДа). Твердую дисперсную систему получали путем расплавления ЛВВ и его тщательного смешения с ПЭГ и АФИ с последующим охлаждением смеси в холодильнике и сухой грануляции (протирка через сито). Исследования показали, что из полученных твердых дисперсий в кислотном буфере глибенкламид высвобождается практически полностью (98,9 %), а профиль высвобождения приближается к линейному. Высвобождение происходит за счет плавления инертной основы и высвобождения микронизированных включений АФИ. Однако в работе не исследовано влияние ферментов на профиль высвобождения АФИ, что является недостатком данных исследований.

Однако, данная работа получила развитие и в статье [132] авторы приводят сопоставление *in-vitro* и *in-vivo* тестов для твердых дисперсных систем, полученных на основе gelucire 50/13, gelucire 39/01 и gelucire 43/01, которые показали отклонение профиля высвобождения глибенкламида от линейного закона после 30-40 минут. Поскольку глибенкламид имеет ярко выраженные лиофильные свойства ( $\log P = 3,78$ ), то наибольшую растворимость он показал по отношению к gelucire 50/13 по сравнению с остальными марками ЛВВ.

### *Сухая и влажная грануляция*

Данные методы широко используются для получения таблеточной массы. Сухая грануляция проводится в аппаратах, рабочим элементом которых являются два вращающихся шнека (роллера), за счет попадания материала между которыми и происходит агломерация частиц вследствие уплотнения. Влажная грануляция проводится либо в установках псевдоожиженного слоя, либо в грануляторах с высоким усилием сдвига.

Для получения таблеточной массы, содержащей твердое ЛВВ, его обычно вводят в комбинации с другими веществами. Например, в работе [131] рассмотрено влияние соотношения полимер : ЛВВ на кинетику высвобождения диклофенака. В качестве полимера был взят methocel K100LV, а в качестве ЛВВ – compritol 888. Кроме того, в состав вводилась микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) торговой марки avicel PH-101, являющаяся разрыхляющим агентом. Композиции, не содержащие МКЦ показали больший замедляющий эффект, чем образцы, в составе которых присутствовала МКЦ.

В работе [134] проведено сравнение ТЛФ гидрохлорида фенилпропаноламина, полученных четырьмя разными технологиями: сухой грануляцией, влажной грануляцией, частичной грануляцией расплавом и грануляцией расплавом. Рассмотрим первые два варианта подробнее. В качестве твердого ЛВВ использовался compritol 888 АТО; в качестве порообразующих агентов в состав вводилась МКЦ и лактоза, стеарат магния использовался в

качестве скользящего. Сухая грануляция проводилась в двухшнековом аппарате. Влажная грануляция проводилась в аппарате с высоким усилием сдвига, при этом в качестве гранулирующей жидкости была взята вода. Из полученной таблеточной массы формировались таблетки, которые либо сразу отправлялись на исследования, либо проходили термообработку (выдерживание при температуре 80 С в течение 30 мин). В случае отсутствия стадии термообработки, образцы, полученные в результате сухой и влажной грануляции, показали одинаковые профили высвобождения АФИ из матрицы: 100 % вещества высвободилось к 3 ч. Однако после термообработки профили высвобождения различались значимо: из образцов, полученных сухой грануляцией, на 3-м часу высвободилось 45 % АФИ, а из образцов, полученных влажной грануляцией – 65 %. Причиной такого эффекта может являться структура гранул: в случае влажной грануляции гранулы получались менее плотными.

### *Грануляция и пеллетизация расплавом*

Технологии грануляции и пеллетизации расплавом отличаются от стандартных технологий тем, что в качестве связующего при грануляции и пеллетизации используется расплав ЛВВ, чаще всего уже содержащий АФИ. Такой подход имеет ряд преимуществ: высокая скорость процесса, отсутствие растворителей, что позволяет работать с АФИ, чувствительными к влаге, замедленное высвобождение АФИ из получаемой лекарственной формы, возможность достичь высокой степени загрузки АФИ [135-136].

Несмотря на данные преимущества процессы грануляции и пеллетизации расплавом не получили широкого распространения по ряду причин:

- поскольку твердое ЛВВ выступает в роли связующего, то его доля в составе гранулята или пеллеты ограничена и данного количества может не хватить для достижения требуемой степени замедления высвобождения [137];

- используемые ЛВВ с высокой температурой плавления обычно чувствительны к колебанию температуры, что требует хороших систем управления процессом [138].

### *Покрытие расплавом*

Покрытие расплавом представляет собой стандартный процесс нанесения пленочного покрытия в аппарате псевдооживленного слоя в котором вместо раствора пленкообразующего полимера распыляют предварительно расплавленное ЛВВ [139]. Дополнительными преимуществами данного процесса (кроме замедленного высвобождения) являются:

- возможность маскировки вкуса и запаха АФИ [140-141];
- обеспечение стабильности АФИ и его защита от воздействия света и влаги [142-143];
- эффект смазки и улучшение прессуемости [144].

Недостатками данного процесса являются те же, что и для грануляции и пеллетизации расплавом.

### *Распыление расплава и прилинг*

Данная технология позволяет получать частицы из твердых ЛВВ, внутри которых распределены микронизированные включения АФИ. Процесс проводят в распылительных камерах или в аппаратах для прилинга (прокапывания). Отличие от стандартных технологий заключается в том, что в качестве распыляемого или прокапываемого раствора используют расплав (предварительно расплавленное ЛВВ, смешенное с АФИ), а распыл ведут в холодную среду. Для проведения процесса типовые установки оснащаются термостатируемыми емкостями, термоизолируемыми шлангами и форсунками, снабженными рубашками для подогрева. Данный метод не подходит для получения дисперсных материалов с высокой степенью загрузки АФИ, поскольку это может спровоцировать забивку

форсунки, образование капель неправильной формы или слишком больших размеров вследствие увеличения вязкости расплава [145].

В работе [146] было изучено влияние различных полярных твердых ЛВВ на замедление скорости высвобождения фелодипина при его инкапсуляции методом распыления расплава с последующим таблетированием порошка. Авторами было показано, что использование в качестве основы таких ЛВВ как стеариновая кислота, глицерил дистеарат и цетанол приводят к замедленному высвобождению фелодипина: в течение 7 ч высвобождается не более 25 % АФИ, в то время как из восковой основы и гидрогенизированного касторового масла высвобождается 62 и 40 % вещества от начальной загрузки.

Как видно из приведенных выше результатов исследований независимо от технологии получения готовой лекарственной формы на основе твердых ЛВВ кинетика высвобождения АФИ замедляется. Это происходит благодаря специфике высвобождения вещества из твердой гидрофобной матрицы. Для прогнозирования кинетики высвобождения АФИ могут быть применены методы математического моделирования.

#### 1.4 Математические модели для прогнозирования кинетики растворения активных фармацевтических ингредиентов

Растворение ЛФ представляет собой совокупность процессов и явлений, таких как: смачивание поверхности частицы, разрушение кристаллических связей, сольватация молекул, диффузия растворенного вещества через пограничный слой, окружающий частицу и распределение в объеме буфера за счет перемешивания. Каждый из этих процессов может быть описан при помощи соответствующих математических подходов, а их совокупность позволяет получить модели разной сложности для описания кинетики растворения и высвобождения АФИ. Стоит заострить внимание на том, что растворение (переход АФИ из твердого, часто кристаллического, состояния в жидкое), которое по определению ЮПАК включает пять основных явлений, перечисленных выше, и является лишь частью комплекса

процессов, к которому более приемлем термин высвобождение АФИ из ТЛФ в буфер [147].

Скорость растворения АФИ ( $v_{\text{раств}}$ ) определяют, как изменение концентрации целевого компонента в растворе в единицу времени:

$$v_{\text{раств}} = \frac{dc}{d\tau} \quad (1.1)$$

где  $c$  – концентрация АФИ в буфере;  $\tau$  – время.

Явление диффузионного переноса вещества описано во многих работах. Основную базу для математического описания диффузии разработал А. Фик [148], который в своих работах показал, что диффузия вещества в жидкой или газообразной среде описывается следующим законом:

$$m = D \frac{c_1 - c_2}{l} S \tau \quad (1.2)$$

где  $D$  – коэффициент диффузии, зависящий от природы среды растворения, природы растворяющегося вещества и от условий, при которых происходит диффузия (для жидкостей – от температуры, для газов – от температуры и от плотности);  $c_i$  – концентрации диффундирующего вещества в двух слоях, находящихся друг от друга на расстоянии  $l$ ;  $S$  – площадь поверхности, через которую рассчитывается массовый поток диффундирующего вещества;  $\tau$  – время, за которое рассчитывается массовый поток.

Основными допущениями являются равномерное распределение концентрации вещества на расстоянии  $l$  и то, что система находится в стационарном состоянии (в каждом сечении концентрация вещества с течением времени не меняется).

В работе ученых А.А. Ноя и В.Р. Витнея освещены результаты исследования скорости растворения бензойной кислоты и хлорида свинца, полученные на специальной установке, которая представляла собой горизонтально расположенную цилиндрическую емкость, внутрь которой помещался шпатель с растворимым веществом [149]. Емкость первоначально заполнялась чистой дистиллированной водой и термостатировалась при температуре 25 С, после чего в нее помещали шпатель с веществом и приводили емкость во вращение со

скоростью 60 об/мин. Через заданные интервалы времени шпатель извлекали и определяли титрованием концентрацию вещества в растворе. В результате обработки данных было получено следующее уравнение, получившее название уравнения Ноя-Витнея:

$$\frac{dc}{d\tau} = K(c_S - c_\tau) \quad (1.3)$$

где  $\frac{dc}{d\tau}$  – скорость растворения вещества;  $K$  – константа скорости;  $c_S$  – предельная растворимость вещества;  $c_\tau$  – концентрация вещества в момент времени  $\tau$ .

Данное уравнение описывает диффузию вещества в жидкость через ненасыщенный пограничный слой, образующийся вокруг твердого вещества. Оно постулирует, что скорость растворения вещества в его собственный раствор прямо пропорциональна разности между равновесной и текущей концентрациями в растворе.

Данные исследования продолжили в своих работах ученые Нерст и Брюннер, которые попытались дать физическое понимание константы скорости растворения вещества [150-151]. Объединив уравнение, предложенное Ноем и Витнеем, с первым законом Фика, они получили следующее уравнение для описания скорости растворения вещества:

$$\frac{dM}{d\tau} = \frac{SD}{\delta} (c_S - c_\tau) \quad (1.4)$$

где  $dM$  – это количество вещества, которое растворяется за интервал времени  $d\tau$ ;  $S$  – площадь поверхности, через которую проходит диффузия;  $D$  – коэффициент диффузии вещества в ненасыщенном пограничном слое;  $\delta$  – толщина пограничного слоя.

Фактически, Нерст и Брюнер показали, что константа скорости растворения вещества есть отношение  $\frac{SD}{\delta V}$ , где  $V$  – объем жидкости, в которую происходит диффузия вещества.

Хиксон и Кровел, также продолжили работы Ноя и Витнея, однако, они акцентировали внимание на том, что с течением времени меняется не только концентрация вещества на внешней границе ненасыщенного приграничного слоя,

но и площадь границы раздела фаз, вследствие постоянного уменьшения растворяемого объекта [152-153]. Для учета эффекта снижения площади поверхности, через которую рассчитывается поток массы, они предложили следующее выражение для скорости растворения вещества:

$$\frac{dM}{d\tau} = -K'S_{\tau}(c_S - c_{\tau}) \quad (1.5)$$

где  $K'$  - константа скорости растворения, которая имеет положительное значение;  $S_{\tau}$  - доступная площадь поверхности (является функцией времени и может быть для сферической частицы рассчитана как  $S_{\tau} = 4\pi R_{\tau}^2$ ).

В случае плохо растворимых веществ, когда разница  $c_S - c_{\tau}$  мало меняется во времени и ее можно принять постоянной, и с учетом того, что радиус твердого сферического тела пропорционален его массе, уравнение (1.5) можно записать в следующем виде:

$$\frac{dM}{d\tau} = -K''M_{\tau}^{\frac{2}{3}} \quad (1.6)$$

где  $M_{\tau}$  - масса частицы в момент времени  $\tau$ .

Описанные выше математические зависимости (1.1)-(1.5) рассматривают диффузию вещества с поверхности твердого тела, в то время, как ТЛФ зачастую представляют собой смесь вспомогательных веществ и АФИ, которая дополнительно может еще покрываться оболочкой с определенными свойствами. В этом случае, для адекватного описания процесса высвобождения АФИ необходимо также учесть явления проникновения (пенетрации) растворителя в матрицу, смачивание и растворение полимера, диффузию молекул АФИ сквозь полимерную или еще более сложную матрицу, одновременную диффузию нескольких веществ и др. [154-155].

Если ТЛФ представляет собой матрицу, состоящую из нерастворимого и не смачиваемого вещества и распределенных в нем частиц АФИ, покрытую сверху тонкой оболочкой и при этом концентрация входящего в состав АФИ превышает его предельную растворимость, то в этом случае для описания кинетики высвобождения АФИ можно использовать уравнение Хигучи [156-157]:



$$\frac{M_\tau}{A} = \sqrt{D(2c_0 - c_S)c_S\tau}, \text{ при } c_0 > c_S \quad (1.6)$$

где  $M_\tau$  – суммарное количество вещества, перешедшее в раствор ко времени  $\tau$ ;  $A$  – площадь поверхности пленочного покрытия;  $D$  – коэффициент диффузии вещества в полимерной среде (в среде покрытия);  $c_0$  – начальная концентрация АФИ;  $c_S$  – предельная растворимость АФИ.

Уравнение (1.6) также можно записать в виде:

$$\frac{M_\tau}{M_\infty} = K\sqrt{\tau} \quad (1.7)$$

где  $M_\infty$  – количество высвободившегося АФИ при  $\tau \rightarrow \infty$ ,  $K$  – константа, отражающая особенности системы.

В работе [155] рассмотрено математическое описание высвобождения АФИ из матрицы ГПМЦ на основе подхода, предложенного Хигучи. Поскольку ГПМЦ не является нерастворимой и не смачиваемой матрицей и при контакте с водой происходит ее размягчение и набухание (переход из кристаллического состояния в резиноподобное), то для учета этих эффектов и с учетом закона Фика в уравнение (1.7) были внесены изменения, в результате которых оно приняло следующий вид:

$$\frac{M_\tau}{M_\infty} = 4\sqrt{\frac{D\tau}{\delta^2}} \left\{ \frac{1}{\sqrt{\pi}} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{n\delta}{2\sqrt{D\tau}} \right\}, \text{ при } c_0 < c_S \quad (1.8)$$

где  $\operatorname{ierfc}$  – интегральная функция ошибок.

При  $\frac{M_\tau}{M_\infty} < 0.6$  уравнение (1.8) принимает вид:

$$\frac{M_\tau}{M_\infty} = 4\sqrt{\frac{D\tau}{\delta^2}} = k'\sqrt{\tau} \quad (1.9)$$

Уравнение (1.9) показало высокую адекватность для описания рассматриваемой системы.

Если матрица таблетки состоит из растворимого и медленно растворимого в воде вспомогательных веществ, а АФИ является труднорастворимым веществом, то уравнение (1.7) также будет требовать модификации. Авторы [158] исследовали растворимость таблеток, состоящих из ГПМЦ и лактозы, взятых в равных пропорциях и содержащих теофелин в качестве АФИ. Для описания скорости

высвобождения АФИ из такой системы авторы выбрали следующую модификацию уравнения Хиггинса, предложенную авторами работы [159]:

$$\frac{M_{\tau}}{M_{\infty}} = 1 - \frac{32}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{q_n^2} e\left(\frac{-q_n^2 D \tau}{R^2}\right) \times \sum_{p=0}^{\infty} \frac{1}{(2p+1)^2} e\left(\frac{-(2p+1)^2 \pi^2}{H^2} D \tau\right) \quad (1.10)$$

где  $q_n$  – корень функции Бесселя;  $R$  – радиус цилиндра;  $H$  – высота цилиндра.

Данное уравнение показало хорошую адекватность экспериментальным данным. Однако, стоит отметить, что коэффициент диффузии вещества находился на основе анализа экспериментальных данных, полученных при разных загрузках АФИ: от 5 до 60 %. Полученный из экспериментальных данных коэффициент диффузии не являлся постоянной величиной: значение коэффициента диффузии с ростом загрузки АФИ вначале снижалось, а затем снова возрастало.

В работе [160] рассмотрены ряд моделей, позволяющих учитывать влияние полимерной матрицы на скорость высвобождения АФИ. Автор акцентирует внимание, что сам полимер может растворяться по-разному в зависимости от своей природы, следовательно, следует разделять модели для аморфных и полукристаллических полимеров.

Для описания кинетики высвобождения АФИ из полимерной матрицы часто используют полуэмпирическую модель Кронсмейя – Пеппабса [165]:

$$\frac{M_{\tau}}{M_{\infty}} = k \tau^n \quad (1.11)$$

где  $k$  – константа, отражающая структурные и геометрические характеристики оборудования для исследования кинетики растворения;  $n$  – степень, которая задается в зависимости от механизма высвобождения АФИ.

В случае  $n = 0.5$  выражение (1.11) приобретает вид второго закона Фика, который может применяться для расчета диффузии через тонкую пленку. При  $n = 1.0$  скорость высвобождения АФИ становится независимой от времени, что соответствует кинетике нулевого порядка. С точки зрения физического смысла, первый вариант соответствует диффузионно-контролируемому высвобождению АФИ, второй – механизму высвобождения АФИ, лимитированному проникновением растворителя в поры, что зависит от смачиваемости ВВ. Между

двумя этими крайними случаями наблюдается совместное влияние этих механизмов на скорость высвобождения АФИ.

Для описания кинетики высвобождения АФИ так же широко применяются эмпирическое уравнение Вейбула [161-162], которую можно записать в виде следующего математического уравнения:

$$\frac{dM}{d\tau} = 1 - e^{\left[ \frac{-(\tau - T_i)^b}{a} \right]} \quad (1.12)$$

где  $a$  – параметр, задающий временную шкалу процесса;  $T_i$  – время задержки, после которого начинается высвобождение АФИ (время lag-фазы), которое в большинстве случаев принимается равным нулю;  $b$  – параметр формы кривой высвобождения.

При описании кинетических зависимостей, имеющих экспоненциальный вид, параметр формы принимают равным  $b = 1$ ; при описании сигмовидных, S-образных зависимостей и зависимостей, имеющих точку перегиба с последующим резким возрастанием скорости высвобождения АФИ после нее, параметр формы принимают равным  $b > 1$ ; при описании параболических зависимостей и зависимостей, которые имеют высокий угол наклона на начальном участке, а далее вид кривой приближается к экспоненциальной форме, параметр формы задают равным  $b < 1$ .

Для определения параметров модели уравнение (1.12) записывают в логарифмической форме:

$$\log[-\ln(1 - m)] = b \log(\tau - T_i) - \log a \quad (1.13)$$

Поскольку модель Вейбула является эмпирической и входящие в нее константы не несут физико-химических основ процесса растворения АФИ, то она имеет ограниченное применение.

Модель Хиксона – Кровеля применяется для описания скорости высвобождения АФИ из лекарственных форм, для которых можно принять, что растворение АФИ происходит с поверхности, причем при растворении ГЛФ площадь поверхности меняется пропорционально объему растворившихся

веществ, а начальная форма ГЛФ сохраняется (рисунок 1.4) [163 – 165]. Это может быть таблетка, при условии, что она не распадается при растворении.

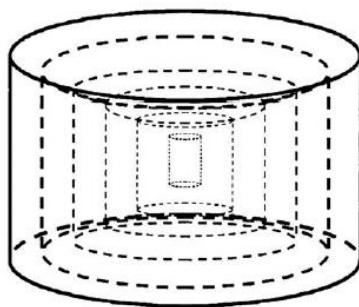


Рисунок 1.4 – Схематичное отображение растворения ГЛФ с сохранением начальной формы

Основное уравнение модели Хиксона – Кровеля выглядит следующим образом:

$$W_0^{1/3} - W_\tau^{1/3} = K_s \tau = \frac{K' N^{1/3} D C_s \tau}{\delta} \quad (1.14)$$

где  $W_0, W_\tau$  – количество АФИ в ГЛФ в начальный и текущий момент времени, соответственно;  $K_s$  – постоянная, связанная с отношением поверхности к объему;  $K'$  – постоянная, связанная с площадью поверхности, формой и плотностью;  $D$  – коэффициент диффузии;  $C_s$  – равновесная растворимость АФИ;  $\delta$  – толщина диффузионного слоя.

Основным допущением при применении данной модели является то, что скорость высвобождения АФИ лимитируется скоростью растворения частиц АФИ, а не его диффузией, что позволяет ее использовать, например, в случае полимерных матриц, где диффузия вещества является лимитирующей.

Для описания контролируемого высвобождения АФИ из сферической матрицы используется модель Бекера – Лонсдаля, которая по сути является модификацией модели Хигучи и имеет следующий вид [166-167]:

$$\frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{M_\tau}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_\tau}{M_\infty} = \frac{3 D_m C_{ms} \tau}{r_0^2 C_0} \quad (1.15)$$

где  $D_m$  – коэффициент диффузии;  $C_{ms}$  – растворимость АФИ;  $r$  – радиус сферы, из которой происходит высвобождение АФИ;  $C_0$  – начальная концентрация АФИ.

Если матрица, из которой происходит высвобождение АФИ, не однородна и содержит включения или капилляры, которые могут влиять на профиль высвобождения АФИ, то уравнение (1.15) записывают в следующей форме:

$$\frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{M_\tau}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_\tau}{M_\infty} = \frac{3D_f C_{fs} \varepsilon}{r_0^2 C_0 \theta} \tau \quad (1.16)$$

где  $D_f$  – коэффициент диффузии;  $C_{fs}$  – растворимость АФИ в среде, окружающей сферическую матрицу;  $\theta$  – фактор, учитывающий кривизну и извилистость системы капилляров;  $\varepsilon$  – порозность матрицы.

Для описания кинетики высвобождения АФИ из матриц различной формы, поверхность которых подвержена микро разрушениям (т.е. начальная форма ГЛС меняется при его растворении), может быть применена модель Хопфенберга [168-170]:

$$\frac{M_\tau}{M_\infty} = 1 - \left[ 1 - \frac{k_0 \tau}{C_0 a_0} \right]^n \quad (1.17)$$

где  $k_0$  – постоянная скорости разрушения;  $C_0$  – начальная концентрация вещества в матрице;  $a_0$  – начальный радиус или другой характеристический размер матрицы;  $n$  – связан с формой матрицы и принимает значения 1 в случае бруска, 2 – цилиндра и 3 – сферы.

Основным допущением данной модели является то, что лимитирующей стадией является разрушение матрицы, а не внутренняя или внешняя диффузия АФИ.

Эль-Арини и Леуенбергер в работе [171] предложили ввести в модель время задержки (время лаг-фазы) в начальный этап растворения  $\tau_{lag}$ . Для сферической формы модифицированное уравнение модели примет вид:

$$\frac{M_\tau}{M_\infty} = 1 - \left[ 1 - \frac{k_0}{C_0 a_0} (\tau - \tau_{lag}) \right]^3 \quad (1.18)$$

В работах [115, 132] для описания профиля высвобождения АФИ применялась нелинейная модель Компертза, основное уравнение которой записывают в следующем виде:

$$\frac{M_\tau}{M_\infty} = C_{ms} e^{-\alpha e^{\beta \log \tau}} \quad (1.18)$$

где  $C_{ms}$  – максимальная растворимость АФИ;  $\alpha$  – масштабный параметр, характеризующий долю нерастворенного вещества ко времени  $\tau = 1$ ;  $\beta$  – скорость растворения АФИ, отнесенная к единице времени, и определяющая вид кривой высвобождения.

Данную модель применяют для случая ТЛФ, для профилей высвобождения которых характерен резкий рост скорости в начальный период, с последующим замедлением и асимптотическим приближением к максимуму (ТЛФ, содержащие хорошо растворимые АФИ и не содержащие вспомогательные компоненты, затрудняющие его растворение).

Однако, рассмотренные выше модели не могут быть применены для описания поведения бинарных смесей, когда необходимо учесть одновременное растворение 2-х веществ, растворимости которых и начальные коэффициенты диффузии значимо различаются [172-173]. Для таких систем характерно, что в начальный момент времени скорости высвобождения обоих компонентов смеси будут пропорциональны значениям, полученных для них коэффициентов диффузии. Данный период длится до тех пор, пока на границе раздела фаз твердое тело – растворитель, не останется только одно менее растворимое вещество. Далее растворимость второго вещества в бинарной смеси будет происходить при проникновении растворителя сквозь пористую матрицу, образуемую компонентом с меньшей растворимостью. Для второго периода авторы данных работ предлагают следующий вид записи закона Фика:

$$G_x = \frac{D_x}{h} C_{sx} \quad (1.19)$$

$$G_y = \frac{D_y C_{sy}}{\left(h + \frac{\theta}{\varepsilon}\right)(s_1 - s_2)} \quad (1.20)$$

где  $C_s$  – растворимость компонентов;  $h$  – толщина диффузионного слоя;  $\theta$  – извилистость;  $\varepsilon$  – порозность;  $(s_1 - s_2)$  – толщина пористого слоя, образуемого плохо растворимым компонентом на границе раздела фаз.

Для описания кинетики высвобождения АФИ из ТЛФ, имеющих в составе гидрофобные компоненты, например, полимолочную кислоту (ПМК) и ее сополимеры, используют модели, сочетающие в описании как диффузионную

составляющую, так и учет высвобождения АФИ за счет деградации матрицы. К таким моделям можно отнести модель Хи и его со-авторов [174]. Для сферы уравнение модели имеет следующий вид:

$$\frac{M_\tau}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{D_e \tau}{\pi r^2}} - 3 \frac{D_e \tau}{r^2} + F_E \left[ \frac{\exp(k_{degr}(\tau - \tau_{max}))}{1 + \exp(k_{degr}(\tau - \tau_{max}))} \right] \quad (1.21)$$

где  $D_e$  – коэффициент эффективной диффузии в порах, заполненных растворителем;  $r$  – радиус сферы;  $F_E$  – коэффициент;  $k_{degr}$  – константа скорости деградации.

Даная модель позволяет описать сложные S-образные профили высвобождения, которые можно разделить на три этапа: первый – быстрое высвобождение АФИ из верхнего слоя за счет диффузии через неглубокие каналы (резкий рост концентрации АФИ в начальный период); второй – замедление скорости высвобождения за счет одновременно протекающих явлений (диффузии АФИ и разрушение матрицы); третий – вторичный рост скорости высвобождения АФИ, связанный с практическим полным разрушением полимерной матрицы.

В работе [175] кроме перечисленных выше эмпирических и полуэмпирических моделей рассмотрены возможности использования для описания кинетики высвобождения многофакторную линейную регрессию и нейронные сети. В работе [176] нейронная сеть применялась в комбинации с феноменологической моделью для предсказания скорости высвобождения АФИ при использовании для теста «Растворения» метода вращающегося диска. Такой подход показал высокую предсказательную способность гибридной модели.

В работе [177] Эхтезази и Вашингтон объединили для предсказания высвобождения полисахаридных макромолекул из матрицы ПМК теорию перколяции и модель диффузии Кранка. В предложенном авторами подходе, поры разделены на два типа: доступные и изолированные. Первые связаны с внешней поверхностью и через них возможен массоперенос в окружающую среду, вторые – такую связь не имеют. Тип пор задается через так называемый порог перколяции

$\rho^c = \frac{1}{(z-1)}$ . Коэффициент эффективной диффузии рассчитывают через транспортный коэффициент, характеризующую пористую матрицу  $\varepsilon^E$ :

$$D_e = D_0 \varepsilon^E \quad (1.22)$$

Рассчитанный таким образом коэффициент диффузии далее используют в качестве коэффициента диффузии в модели Кранка.

Еще одним подходом к моделированию кинетики высвобождения АФИ из ТЛФ, при растворении которых происходит не только диффузия и растворение компонент, но и частичное или полное разрушение матрицы, являются клеточные автоматы (КА). Клеточно-автоматные модели являются дискретными и вероятностными и позволяют исследовать локальные механизмы моделируемой системы на микроуровне. Они включают в себя регулярную решетку ячеек, каждая из которых может находиться в одном из предусмотренных моделью состояний, число которых конечно. Процесс расчета ведётся итерационно и на каждой итерации производится определение нового состояния ячеек, основываясь на заданных правилах перехода между соседними ячейками.

Одной из первых работ, в которой была показана возможность использования модели КА для моделирования кинетики высвобождения АФИ из полимерной матрицы, разрушение которой происходит на границе контакта со средой растворения, была работа Зугиракиса [178]. Он использовал двухмерную решетку, каждая из ячеек которой на начальной итерации находилась в следующих четырех возможных твердых состояниях: АФИ, полимер, наполнитель, пора или растворитель. Данная модель рассматривала вероятность разрушения полимерной матрицы, если ячейки имеющие состояние «полимер» граничили с ячейками, имеющие состояние «растворитель», однако модель не рассматривала явления массопереноса, такие как диффузия растворителя или растворенного АФИ в порах матрицы. Скорости растворения АФИ ( $R_d$ ) и полимера ( $R_p$ ) задавались следующими соотношениями:

$$R_d = \frac{dv_d}{d\tau} = \frac{k_d S_d (C_{d,s} - C_{d,b})}{\rho_d} \quad (1.23)$$



$$R_p = \frac{dV_p}{d\tau} = \frac{k_p S_p (C_{p,s} - C_{p,b})}{\rho_p} \quad (1.24)$$

где  $V$  – объем, растворившегося вещества за момент времени  $d\tau$ ;  $k$  – константа скорости растворения вещества;  $S$  – площадь границы контакта вещества с растворителем,  $C_s, C_b$  – концентрации вещества в насыщенном растворе и текущая концентрация вещества; индексы  $d, p$  соответствуют АФИ и полимеру.

Скорость высвобождения АФИ в модели определялась при помощи следующего уравнения:

$$\frac{dM_\tau}{d\tau} = \frac{1}{V_0} \frac{k_d S_d \Delta C_d}{\rho_d} \quad (1.25)$$

На рисунке 1.5 приведена визуализация результатов расчета.

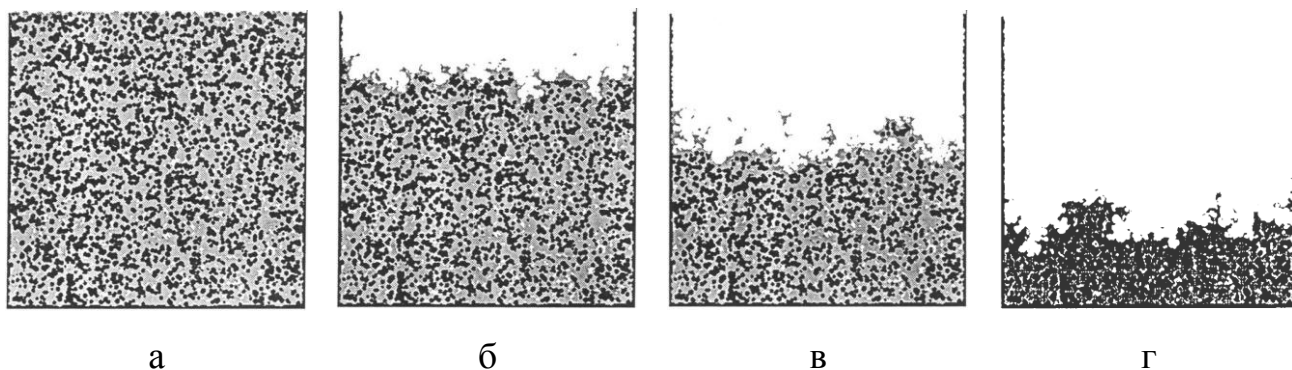


Рисунок 1.5 – Визуализация результатов расчета, полученных Зугиракисом. Состояние КА: а – на нулевой итерации; б – после высвобождения 25 % АФИ; в – после высвобождения 50 % АФИ; г – после высвобождения 75 % АФИ

Зугиракис показал, что, не смотря на кажущееся резкое изменение формы границы раздела фаз в ходе разрушения полимерной матрицы, такой показатель как его фрактальная размерность, характеризующая извилистость границы и коррелирующаяся с общей скоростью высвобождения АФИ, спустя какое-то количество итераций колеблется возле некоторого постоянного значения.

В своей дальнейшей работе с Маркенскоффом Зугиракис усложнил модель, введя параметры, позволяющие учесть геометрические особенности аппарата, в котором происходит растворение, а также динамику изменения скорости

разрушения полимерной матрицы, которая, в свою очередь, влияет на расчетное значение порозности матрицы [179]:

Гопферих и Ландер в работе [180] рассмотрели, как происходит разрушение полимерной матрицы, с учетом таких параметров, как степень кристалличности полимера, геометрия и порозность матрицы. При расчетах они использовали метод Монте-Карло. Степень кристалличности полимера задавали при помощи распределения Эрланга  $e(\tau)$ , которое имеет вид:

$$e(\tau) = \lambda e^{-\lambda\tau} \quad (1.26)$$

где  $\lambda$  – константа скорости разрушения для уравнения первого порядка.

В соответствии с заданными правилами перехода, разрушение полимера происходило в данной КА модели в тех ячейках, которые граничили или с ячейками растворителя, или с ячейками полимера, в которых уже началось его разрушение. Время жизни для таких ячеек вычислялось из уравнения (1.26). Порозность матрицы на каждой итерации пересчитывалась по уравнению:

$$\varepsilon(i\Delta x, \tau) = \frac{1}{n_y} \sum_{j=1}^{n_y} s(i, j), \quad 1 \leq i \leq n_x \quad (1.27)$$

где  $n_y, n_x$  – число ячеек клеточного автомата по двум осям;  $s(i, j)$  – состояние ячейки:

$$s(i, j) = \begin{cases} 1, & \text{если в ячейке происходит разрушение} \\ 0, & \text{если в ячейке не происходит разрушения} \end{cases} \quad (1.28)$$

Данная модель уже учитывала диффузию вещества в порах матрицы, что является ее преимуществом по сравнению с КА моделью Зугиракиса.

Необходимо отметить, что описанные выше КА модели были разработаны и апробированы для ГЛФ, имеющих длительное высвобождение (от нескольких дней до месяца).

Метод Монте-Карло (метод МК), был также использован в работах [181-185]. Он представляет собой группу численных методов, основанных на использовании псевдослучайных чисел для прогнозирования большого числа реализаций стохастических процессов, который формируется таким образом, чтобы его

вероятностные характеристики совпадали с аналогичными величинами решаемой задачи. Очень часто применяется в сочетании с клеточно-автоматными моделями.

Прямой метод МК был использован в работе Сринивасана [181] для прогнозирования растворимости твердых поликристаллов. При расчете он использовал двух и трехмерную гексагональную решетку и рассматривал для ее случайно выбранных ячеек возможность перехода вещества из твердого состояния в раствор. Критерием для оценки состояния вещества в ячейке была выбрана энергия взаимодействия ячейки с ее соседями: если энергия взаимодействия не соответствовала заданному уровню, то рассматриваемая ячейка возвращалась в состояние «твердый кристалл», если энергия взаимодействия снижалась, то ячейка оставалась в состоянии «раствор».

Виллифорд с соавторами в работе [182] использовал метод МК для моделирования кинетики растворения и роста кристаллов кальцита в воде. При моделировании авторы использовали квадратную сетку, каждая ячейка которой могла находиться или в твердом состоянии или в виде десорбируемой молекулы. Для учета диффузии вещества использовался метод случайного блуждания.

В работе [183] Гопферих применил метод МК при моделировании растворения матрицы, состоящей из двух полимеров (полиангирида и полимолочной кислоты), скорости разрушения которых различаются. В работе рассмотрен случай, когда АФИ содержится только в одном из полимеров. Ячейки, содержащие чистый полимер имели статус «кристаллическое вещества» со скоростью разрушения  $\lambda_c$ , содержащие и полимер и АФИ – статус «аморфное вещество» со скоростью разрушения  $\lambda_a$ , причем  $\lambda_c < \lambda_a$ . Ячейки со статусом «аморфное вещество» содержали  $\frac{1}{n_x n_y}$ , где  $n_x, n_y$  – размеры ячейки. Если такая ячейка разрушалась, то все количество содержащегося в ней АФИ считалось растворившимся. При расчете использовалась двумерная сетка, однако, размеры ячеек были выбраны не равномерными (рисунок 1.6).

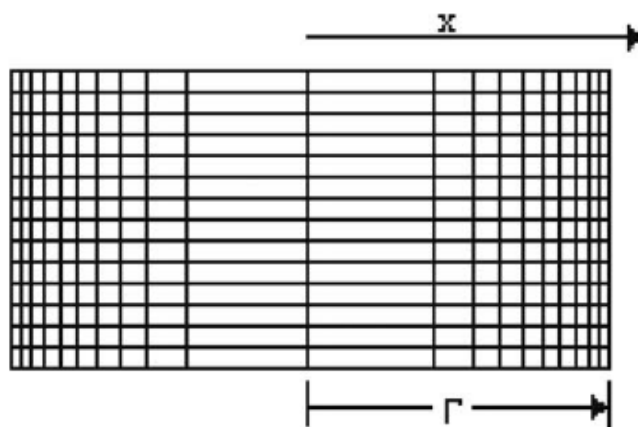


Рисунок 1.6 – Расчётная сетка

Автору удалось добиться хорошей сходимости модели с экспериментальными данными.

В работе [184] Ли и Чакраборти использовали метод МК для описания диффузионного переноса гетерополимеров через жидкую среду, перемещающуюся случайным образом. При помощи модели в работе было проведено исследование возможности взаимодействия полимерных цепей с некими препятствиями, находящимися в среде растворения и учет эффекта сужения канала, в котором движется среда. Полимерная цепь представлялась в модели как цепь сфер, расположенных внутри решетки. Зафиксированные препятствия в виде сфер также распределялись внутри решетки. В соответствии с методом МК на каждой итерации оценивалась возможность перемещения сферы полимера, выбранной случайным образом, внутри решетки исходя из критерия Метрополиса. Авторами было найдено, что при превышении некоторого порогового значения температуры те мономеры цепи полимера, которые имели сродство к поверхности, оказывались более подвижными, чем те, которые не взаимодействовали с поверхностью или отталкивались ей. Модель была применена для расчета кинетики высвобождения АФИ из так называемых систем с контролируемым высвобождением.

Метод МК также применяют для исследования фрактальной структуры и при использовании перколяционных моделей. Космидис и Акриладис проводили моделирование процесса высвобождения АФИ из матрицы, имеющей фрактальную структуру [185]. Авторы рассмотрели ситуацию растворения АФИ при

неравномерной пенетрации среды в матрицу. Необходимость использования нерегулярного фрактального пространства каналов вместо гомогенного евклидова пространства была обусловлена тем, что при попадании ЛФ в среду ЖКТ последняя создаёт в матрице области или каналы для растворения и диффузии АФИ, которые имеют нерегулярную структуру. Они также использовали метод независимых случайных блужданий и полуэмпирическую модель Вейбула для расчета кинетики высвобождения АФИ.

Лааксанен с соавторами в работе [186] также использовали КА-модель для моделирования высвобождения АФИ из бинарных матриц с учетом явлений диффузии сквозь матрицу и ее разрушения. На рисунке 1.7 показаны некоторые результаты, полученные в данной работе.

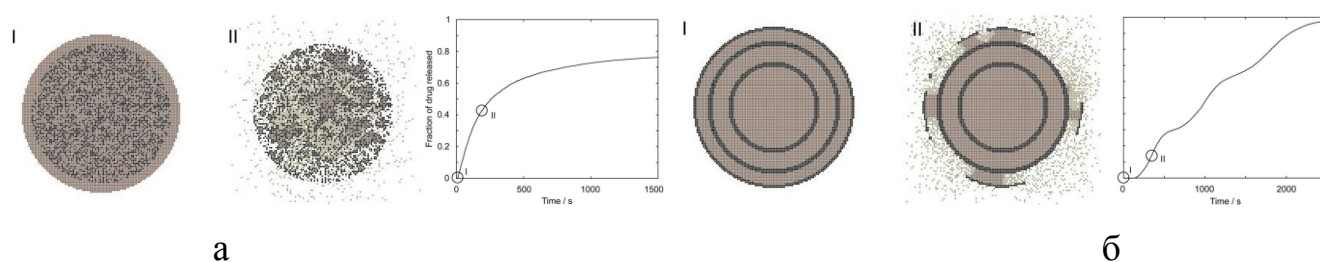


Рисунок 1.7 – Пример моделирования кинетики высвобождения ТЛФ: а – с мгновенным высвобождением; б – с многослойным покрытием

Модель показала хорошую сходимость с экспериментальными данными.

В целом, можно отметить, что использование моделей КА для прогнозирования растворимости веществ и скорости их высвобождения из многокомпонентных матриц, содержащих как гидрофильные, так и гидрофобные компоненты, в том числе и не растворимые становится все более популярным.

Анализ научно-технической литературы, затрагивающей область исследований, показал актуальность задачи модификации кинетики высвобождения АФИ. Использование ЛВВ в составе ТЛФ позволяет, в зависимости от состава, добиваться как замедления высвобождения АФИ, так и повышения скорости его высвобождения, растворимости и/или биодоступности. Среди методов математического моделирования и прогнозирования в качестве

перспективных для моделирования высвобождения АФИ, растворенного в ЛВВ, из ТЛФ были выделены модели на основе КА.

## 1.5 Постановка задачи исследования

Цель диссертационной работы – исследование, выбор композиционного состава самоэмульгирующихся систем и разработка технологий получения микрочастиц на их основе в псевдооживленном слое и распылительной сушкой.

Для достижения заданной цели поставлены следующие научно-технические задачи, стратегия решения которых представлена на рисунке 1.8:

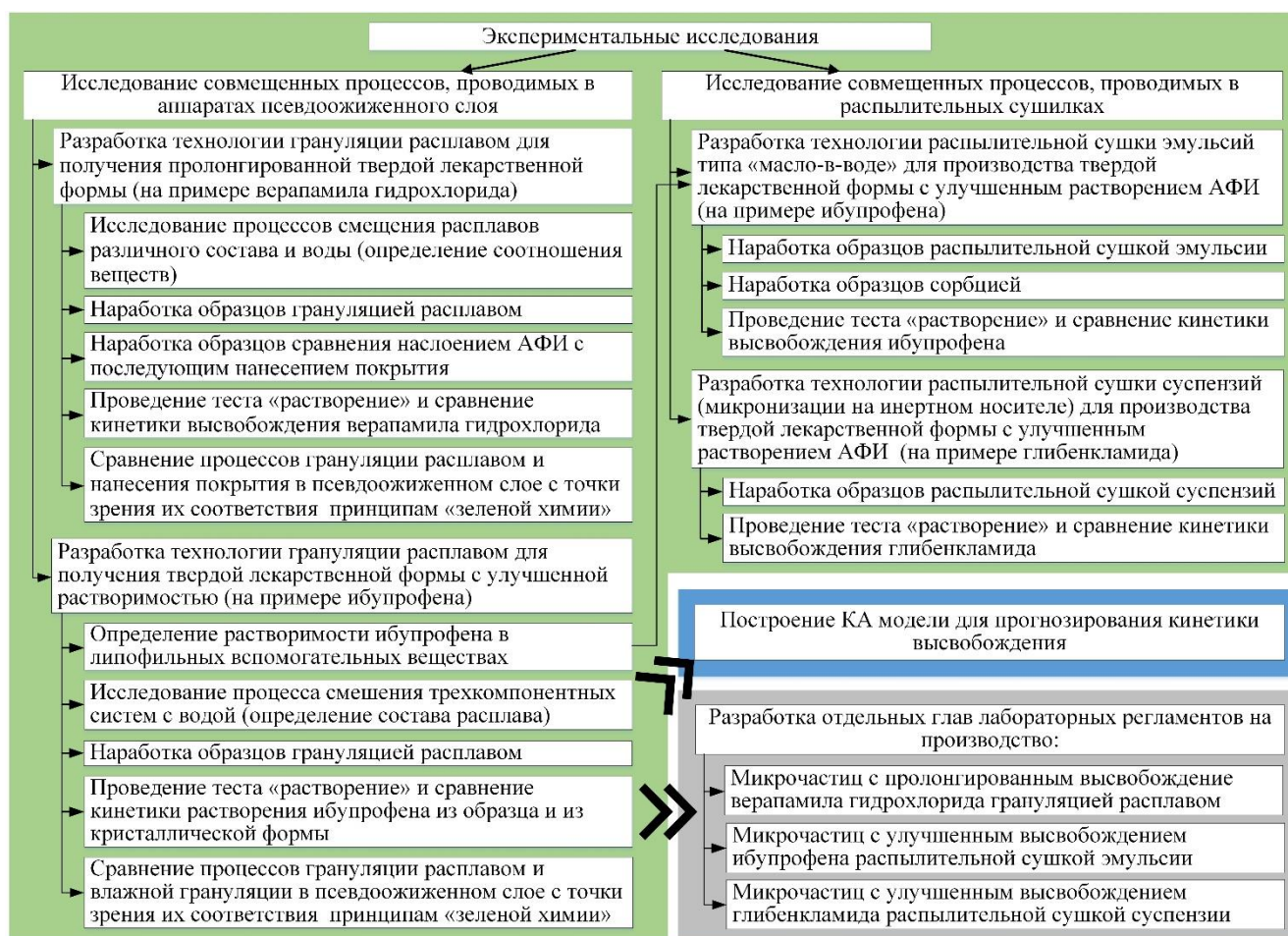


Рисунок 1.8 – Стратегия решения поставленных задач

1) Разработка технологии грануляции расплавом для получения пролонгированной твердой лекарственной формы (на примере верапамила

гидрохлорида), в том числе:

а Исследование поведения трехкомпонентной системы при смешении расплавов различного состава и воды с целью нахождения требуемого композиционного состава.

б Нарботка образцов в аппарате псевдооживенного слоя:

- грануляцией расплавом;
- последовательным наслоением верапамила гидрохлорида и пленочного покрытия.

в Исследование кинетики высвобождения верапамила гидрохлорида из микрочастиц с помощью теста «Растворение».

г Сравнение процессов грануляции расплавом и нанесения покрытия в псевдооживенном слое с точки зрения принципов «зеленой химии».

2) Разработка технологии грануляции расплавом для получения микрочастиц с улучшенной кинетикой высвобождения ибупрофена, в том числе:

а Определение растворимости ибупрофена в липофильных вспомогательных веществах.

б Исследования поведения трехкомпонентных систем при их смешении с водой и определение требуемого композиционного состава расплава.

в Нарботка образцов грануляцией расплавом в аппарате псевдооживенного слоя.

г Исследование кинетики высвобождения ибупрофена из микрочастиц с помощью теста «Растворение».

д Сравнение процессов грануляции расплавом и влажной грануляции в псевдооживенном слое с точки зрения принципов «зеленой химии».

3) Разработка технологии распылительной сушки эмульсий типа «масло-в-воде» для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена и сравнение с технологией инкапсуляции ибупрофена, растворенного в липофильном вспомогательном веществе, сорбцией, в том числе:

а Нарботка образцов:

- распылительной сушкой эмульсии типа «масло-в-воде»;

- сорбцией системы «Iabrasol – ибупрофен».
- б) Исследование кинетики высвобождения ибупрофена из микрочастиц с помощью теста «Растворение» и сравнение их между собой.
- 4) Разработка технологии распылительной сушки суспензий (микронизации на инертном носителе) для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида, в том числе:
- а) Нарботка образцов распылительной сушкой суспензий с применением в качестве носителей пористых сорбентов и маннитола.
  - б) Исследование кинетики высвобождения глибенкламида из микрочастиц с помощью теста «Растворение».
- 5) Разработка клеточно-автоматной модели процесса растворения микрочастиц, содержащих самоэмульгирующиеся системы, и алгоритма ее применения при определении состава микрочастиц с целью достижения заданной кинетики высвобождения, в том числе:
- а) Разработка и апробация клеточно-автоматной модели.
  - б) Разработка алгоритма поиска состава микрочастиц с использованием математической модели.
  - в) Разработка и создание базы данных вспомогательных веществ.
- б) Разработка отдельных глав лабораторного регламента производства:
- а) Микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида грануляцией расплавом.
  - б) Микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена распылительной сушкой эмульсии.
  - в) Микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида распылительной сушкой суспензии (микронизацией на носителе).



## 2 Грануляция расплавом в псевдожизженном слое как ресурс- и энергосберегающий процесс

### 2.1 Технология грануляции расплавом для получения пролонгированной твердой лекарственной формы (на примере верапамила гидрохлорида)

#### 2.1.1 Материалы и методы

При проведении исследований в качестве модельного активного фармацевтического ингредиента (АФИ) был выбран верапамил – альфа-[3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]метиламино]пропил]-3,4-диметокси-альфа-(1-метилэтил)-бензолацетонитрил в виде гидрохлорида, структурная формула которого приведена на рисунок 2.1.

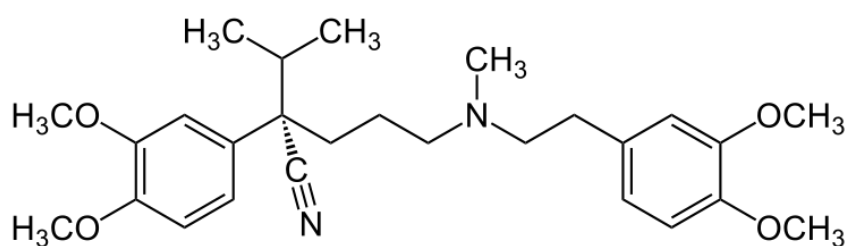


Рисунок 2.1 – Структурная формула верапамила

Верапамил в виде гидрохлорида представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок, который легко растворим в хлороформе и метаноле, растворим в воде, умеренно растворим в этаноле. Верапамил является селективным блокатором кальциевых каналов I класса, оказывает антиангинальное, антиаритмическое и антигипертензивное действие.

На рынке представлены две формы препарата: таблетки, содержащие по 40 мг АФИ со стандартной кинетикой высвобождения и по 240 мг (суточная доза) с замедленным высвобождением, и инъекционная форма – ампулы, содержащие по 2 мл 25 % водного раствора.

Пролонгированное действие для таблетированной формы достигается благодаря нанесению на таблетку оболочки на основе гидроксипропилметилцеллюлозы, которая при попадании в среду желудочно-

кишечного тракта (ЖКТ) набухает, формируя полупроницаемый слой, сквозь который постепенно диффундирует АФИ. Аналогично действуют формы, полученные на основе микросфер, для которых часто используют термин пеллеты. В этом случае сами пеллеты могут содержать в себе АФИ или АФИ может быть нанесен на инертные пеллеты, изготовленные из лактозы или микрокристаллической целлюлозы, в виде слоя. Далее пеллеты с активным веществом закрывают оболочкой.

В данной работе в качестве альтернативы рассмотрен другой способ создания пролонгированного эффекта, а именно инкапсуляция верапамила гидрохлорида в виде раствора в оболочку из липофильного вспомогательного вещества (твердого жира или твердой жировой основы), имеющего температуру плавления ниже температуры человеческого тела, что обеспечивает при попадании в организм его расплавление и самопроизвольное формирование эмульсии. В данном случае для производства таблеточной массы может быть использовано типовое оборудование: грануляторы псевдооживленного слоя или грануляторы с высоким усилием сдвига, в которых в качестве связующего должен подаваться расплав. В данных исследованиях в качестве расплава использовалась композиция, состоящая из жировой основы, эмульгатора и раствора верапамила гидрохлорида, которая в расплавленном состоянии образует эмульсию типа «вода в масле». Отличием данного способа от типовой организации процесса влажной грануляции является необходимость поддержания температуры расплава на входе в форсунку выше температуры его отвердевания и отсутствие необходимости подогрева псевдооживляющего воздуха, поскольку испарение растворителя не требуется.

В проведенных исследованиях в качестве твердой жировой основы (ТЖО) было использовано вспомогательное вещество estaram h15 8770, выпускаемое компанией Croda, разрешенное к применению в фармацевтике и представляющее собой смесь три-, ди- и моноглицеридов природных жирных кислот, при этом доля моно- и диглицеридов низка. Estaram получают этерификацией свободных жирных кислот кокосового и/или пальмоядрового масел и глицерина. В зависимости от соотношения в смеси три-, ди- и моноглицеридов различают несколько марок,

имеющих индикацию H, W, S, E и различающиеся температурой плавления, которая лежит в диапазоне от 32 до 42 °С. Температура плавления, использованного в работе estaram h15 8770, который включает глицериды с длиной цепи C12-C18, лежит в диапазоне 33,5-35,5 °С. Основное применение липофильных вспомогательных веществ марки estaram – это производство суппозиторий.

Верапамила гидрохлорид вводился в расплав в виде водного раствора по двум причинам: с одной стороны, данное АФИ не растворяется в выбранной ТЖО, что приводит к забивке выходного отверстия пневматической форсунки при подаче расплава, а с другой стороны, введение АФИ в виде раствора обеспечивает большую его биодоступность при высвобождении.

В качестве эмульгатора в рамках данных исследований был выбран неионногенный ПАВ plurol diisostearique, производимый компанией Gaterffosse, основным компонентом которого является полиглицерил-3 диизостеарат и который имеет гидрофильно-липофильный баланс 4,5 (ГЛБ).

Для наработки образцов сравнения была выбрана наиболее близкая с точки зрения организации процесса технология последовательного нанесения в аппарате псевдооживленного слоя слоев АФИ и пленочного покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение АФИ.

В ходе наработки образцов сравнения использовались pellets из микрокристаллической целлюлозы celets 500, размер основной фракции которых лежит в интервале от 500 до 710 мкм. Pellets имеют правильную сферическую форму, показатель сферичности составляет 0,95. Остаточная влажность не превышает 7 мас. %. Объемная плотность – 0,8 г/см<sup>3</sup>. Перед процессом нанесения АФИ pellets предварительно просушивались при 60 °С в течение 20 мин.

В качестве материала оболочки – 4 % раствор AquaPolish R. Полимерное покрытие AquaPolish R, представленное на рынок компанией Biogrand, представляет собой смесь нерастворимых эфиров целлюлозы или сополимера аммония метакрилата (тип А и тип В в соответствии с европейской и американской фармакопеями) в сочетании с водорастворимыми эфирами целлюлозы и с добавкой пластификаторов. Смесь полностью готова к употреблению. Благодаря

присутствию как растворимых, так и нерастворимых полимеров растворение оболочки может достигать 5 часов. По внешнему виду смесь представляет собой гранулы или порошок белого цвета. AquaPolish R практически не растворима в воде, но легко растворяется таких органических растворителях, как этиловый спирт и метиленхлорид. В данной работе в качестве растворителя использовался этиловый спирт.

При разработке технологии грануляции расплавом для получения пролонгированной ТЛФ верапамила гидрохлорида был решен ряд задач:

- отработка стадии смешения веществ (определение приемлемых соотношений выбранных компонентов расплава, обеспечивающих формирование стабильной самоэмульгирующейся системы при смешении с водой);
- отработка стадии грануляции расплавом для выбранных композиций и определение коридора возможных рабочих параметров при проведении процесса;
- наработка образцов сравнения технологией послойного нанесения АФИ и пленочного покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение АФИ;
- исследование кинетики высвобождения верапамила гидрохлорида из полученных образцов при проведении теста «Растворение» в соответствии с ГФ РФ;
- сравнение процессов грануляции расплавом и послойного нанесения АФИ и покрытия в ПС с точки зрения их соответствия принципам «зеленой химии».

#### 2.1.2 Разработка стадии подготовки сырья: исследование процесса смешения веществ (расплава и воды) с целью определения приемлемых соотношений компонентов расплава

В данном подразделе приведены результаты исследований, направленных на определение состава композиции «твердая жировая основа – раствор верапамила

гидрохлорида-эмульгатор», далее ТЖО-РВГ-Э, обеспечивающей формирование стабильной эмульсии типа «вода-в-масле», далее В-М, и поведение выбранных композиций при их растворении в большом объеме воды при температуре 37 °С. При попадании такой системы в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека после расплавления жировой основы должна образовываться более сложная система «вода-в масле-в-воде» (рисунок 2.2). Однако, при не верно выбранных соотношениях компонентов системы возможно частичное или полное ее расслоение (рисунок 2.2), что приведет к преждевременному высвобождению раствора АФИ.

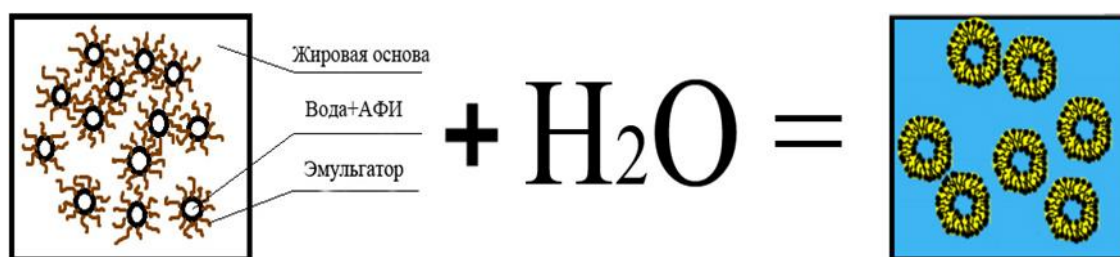


Рисунок 2.2 – Схема возможного поведения эмульсии типа «вода-в-масле» после попадания в большой объем воды и расплавления жировой основы

При исследовании поведения системы область исследований была ограничена тремя составами, приведенными в таблице 2.1. В данных исследованиях АФИ в состав расплава не вводился.

Таблица 2.1

Процентные содержания твердой жировой основы, воды и эмульгатора в точках, ограничивающих область исследований

Обозначение	ТЖО,%	В,%	Э,%
С1	75	1	24
С2	25	50	25
С3	24	1	75

Область исследования С1-С2-С3 разбили на 15 равных частей. Составы эмульсий в узловых точках в безразмерном масштабе и выраженные в массовых

процентах входящих в состав веществ приведены в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Составы композиций в 15 узловых точках

N	C1	C2	C3	ГЖО, %	В, %	Э, %
1	1	0	0	75	1	24
2	0	1	0	25	50	25
3	0	0	1	24	1	75
4	1/2	1/2	0	50	25,5	24,5
5	0	1/2	1/2	24,5	25,5	50
6	1/2	0	1/2	49,5	1	49,5
7	3/4	1/4	0	62,5	13,25	24,25
8	0	3/4	1/4	24,75	37,75	37,5
9	1/4	0	3/4	36,75	1	62,25
10	3/4	0	1/4	62,25	1	36,75
11	1/4	3/4	0	37,5	37,75	24,75
12	0	1/4	3/4	24,25	13,25	62,5
13	1/2	1/4	1/4	49,75	13,25	37
14	1/4	1/2	1/4	37,25	25,5	37,25
15	1/4	1/4	1/2	37	13,25	49,75

Для исследований использовали стеклянные флаконы объемом 10 мл, куда помещали буюк магнитной мешалки. На водяной бане, нагретой до 37 °С, растапливали твердую жировую основу, после чего в нее при постоянном перемешивании добавляли требуемое количество эмульгатора и дожидались полного растворения последнего. При непрерывном перемешивании в смесь вводили заданное количество воды, предварительно нагретой до той же температуры и содержащей водорастворимый краситель, который не растворяется в твердой жировой основе – Brilliant Blue. После перемешивания в течение 5 мин, полученную эмульсию обрабатывали дополнительно ультразвуком в течение 5 мин. После чего проводили визуальную оценку полученной эмульсии, а также на предметное стекло наносили мазок, который после застывания изучали при

помощи оптического просвечивающего микроскопа. Сделанные наблюдения, фотографии и микрофотографии образцов сведены в таблицу А.1 в приложении А.

В соответствии со сделанными в результате исследований наблюдениями все составы были разделены на четыре группы. Деление на группы проводилось по совокупности следующих признаков:

- В группу 1 вошли образцы, которые внешне представляли собой однородные мутно-белые эмульсии, не содержащие каких-либо визуально видимых включений или расслоений фаз.
- Во вторую группу вошли образцы, которые не содержали отделившейся водной фазы, однако имели хлопьевидный или рыхлый гелеобразный осадок.
- Третья группа включает образцы, представляющие собой визуально однородные прозрачные голубые эмульсии без видимых осадка или отделившейся водной фазы.
- В четвертую группу вошел образец под номером 5, в котором наблюдалось отслоение водной фазы.

На рисунке 2.3 схематично отражено деление образцов на выделенные группы.

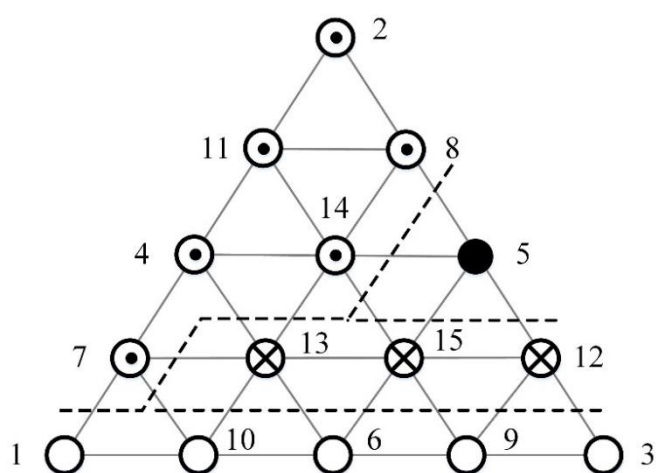


Рисунок 2.3 – Деление узловых точек на группы: группа 1 (○) включает составы 1, 3, 6, 9, 10; группа 2 (⊙) включает составы 2, 4, 7, 8, 11, 14; группа 3 (⊗) включает составы 12, 13, 15; группа 4 (●) включает одну композицию 5

На основании полученных данных были отобраны композиции, перспективные для дальнейших исследований, как с точки зрения возможности самопроизвольного эмульгирования композиции при растворении, так и с точки зрения ее себестоимость и максимальной загрузки АФИ.

Композиции, вошедшие в группу 1, содержат малое количество водной фазы (1 %), следовательно, и загрузка АФИ (масса АФИ на единицу массы расплава) при использовании данной композиции будет минимальной. Поэтому они не представляют интереса для дальнейших исследований.

При анализе образцов из группы 2 под микроскопом видно, что осадок является следствием неравномерного распределения водной фазы в твердой жировой основе (на микроснимках видны большие скопления темно-синего цвета неправильной формы, Приложение А, таблица А.1). Можно предположить, что применение гомогенизатора вместо магнитной мешалки и обработки ультразвуком позволит добиться более равномерного распределения водной фазы в жировой. Поэтому из данной группы были отобраны для дальнейших исследований две композиции, содержащие максимальное количество водной фазы, – это композиции под номерами 2 и 11. Композиция под номером 8 не была выбрана, поскольку в ее составе содержание эмульгатора, который является более дорогостоящим по сравнению с твердой жировой основой, выше более чем на 12 % по сравнению с образцом 11 при том же количестве водной фазы.

Все образцы, вошедшие в третью группу, содержат одинаковую долю водной фазы, следовательно, максимально возможная загрузка АФИ во всех образцах также будет одинаковой. Поэтому из образцов, вошедших в группу 3, для дальнейших исследований был выбран образец под номером 13, в котором доля эмульгатора минимальная, что снижает себестоимость композиции.

Образец 5 не пригоден для дальнейших исследований, поскольку при смешении расплава с водой произошло его расслоение и резкое высвобождение инкапсулированной водной фазы.

Отобранные композиции 2, 11 и 13 были наработаны в количестве 300 г каждая. Водная фаза представляла собой 15 % раствор верапамила гидрохлорида.



Эмульсии гомогенизировали при помощи высокоскоростного гомогенизатора Silverson L5M, работающего по принципу «ротор-статор», внешний вид которого представлен на рисунке 2.4, в течение 5 минут при 8000 об/мин.



Рисунок 2.4 – Гомогенизатор Silverson L5M

В случаях композиций 11 и 13 были получены визуально гомогенные эмульсии, которые при застывании и отвердевании превратились в молочно-белую воскообразную массу. В случае композиции 2 получить гомогенную эмульсию не удалось, поэтому в дальнейших исследованиях данная композиция не использовалась.

### 2.1.3 Грануляция расплавом и нанесение покрытия в аппарате псевдооживленного слоя

Процессы грануляции расплавом и нанесения покрытий проводились на установке псевдооживленного слоя mini glatt, компании Glatt GmbH. Установка представляет собой цилиндро-коническую камеру, снизу которой установлена газораспределительная решетка, сверху – система из трех фильтров с

возможностью поочередной обратной продувки. Внешний вид установки и принципиальная схема приведены на рисунке 2.5.

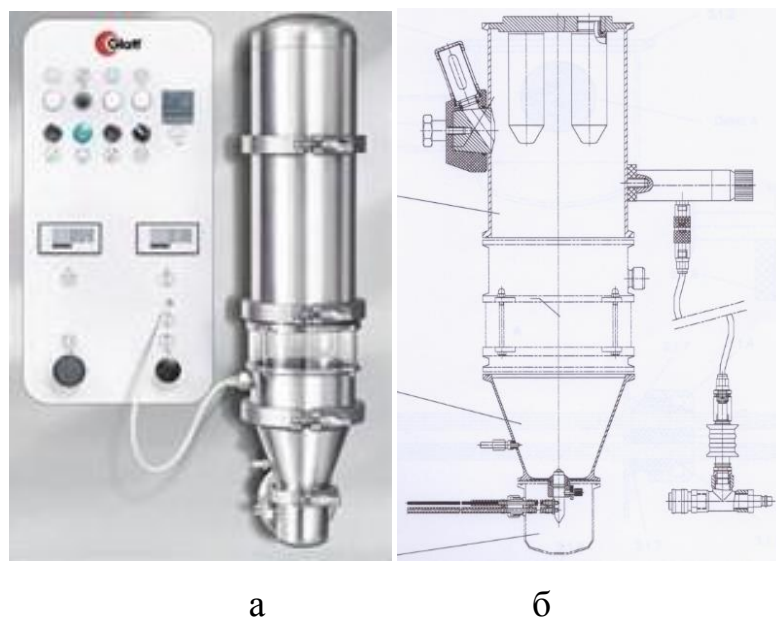


Рисунок 2.5 – Установка псевдооживленного слоя mini glatt:  
а – внешний вид; б – принципиальная схема

Технические параметры установки приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Технические характеристики установки mini glatt

Характеристика	Значение
Загрузка, г	25 – 275
Максимальный расход сжатого воздуха, $\text{нм}^3/\text{ч}$	100
Расход сжатого воздуха, затрачиваемый на псевдооживление, $\text{нм}^3/\text{ч}$	30 – 40
Рабочее давление потребляемого сжатого воздуха, бар	5 – 6
Максимальная температура нагрева воздуха, $^{\circ}\text{C}$	80
Тип форсунки, наименование	пневматическая
Диаметр внутреннего отверстия форсунки, мм	0,3 и 0,5

На данной установке были наработаны два типа образцов ТЛФ верапамила гидрохлорида с эффектом замедленного высвобождения:

- а образцы, полученные грануляцией расплавом;
- б образцы, полученные последовательным нанесением АФИ и пленочного покрытия (образцы сравнения).

### *Грануляция расплавом*

При проведении процесса грануляции расплавом 200 г порошка лактозы засыпали в камеру и приводили во взвешенное состояние потоком воздуха, комнатной температуры, подаваемого снизу камеры через газораспределительную решетку. Предварительно нагретую до 60 °С эмульсию, содержащую твердую жировую основу, эмульгатор и раствор АФИ, распыляли в слой лактозы сверху при помощи пневматической форсунки внешнего смешения. Силиконовые шланги, по которым расплав подводился к форсунке, дополнительно обдувались горячим воздухом. Расплав распылялся сверху на псевдооживленный слой частиц лактозы. Осаждение капель расплава на частицах лактозы и их отвердевание при остывании приводило к формированию гранул – агломератов частиц, связанных твердой жировой основой, в которой равномерно распределен раствор АФИ. Процесс велся при комнатной температуре 25 °С. Скорость подачи расплава составляла 4 и 8 г/мин. Данный диапазон допустимых скоростей подачи расплава был определен экспериментально. При скорости подачи расплава более 8 г/мин происходило образование комков, а при расходе менее 4 г/мин периодически происходила забивка внутренних каналов форсунки вследствие остывания расплава в ней (форсунка не оснащена рубашкой для обогрева).

На рисунке 2.6 приведена условная схема процесса грануляции расплавом. Композиции 11 и 13 содержат разную долю 15 % раствора верапамила гидрохлорида: содержание в композиции 11 составляло 37,75 % от общей массы расплава; содержание в композиции 13 составляло 13,25 % от общей массы расплава.

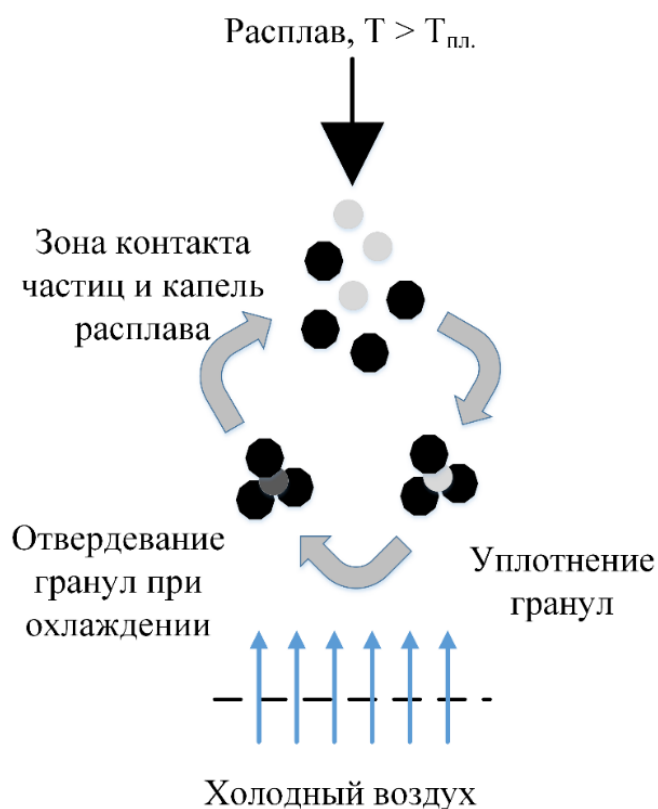


Рисунок 2.6 – Условная схема процесса грануляция расплавом в псевдооживленном слое

Следовательно, для того, чтобы ввести в гранулят 1,5 % верапамила гидрохлорида (3 г на 200 г лактозы) требовались разные массы расплава: 53 г для композиции 11 и 150 г для композиции 13. В результате проведения грануляции расплавом были получены четыре образца гранулята (таблеточной массы), фракционный состав которых представлен на рисунке 2.7.

Время грануляции составило соответственно 13 мин (композиция 11, скорость подачи 4 г/мин), 7 мин (композиция 11, скорость подачи 8 г/мин), 38 мин (композиция 13, скорость подачи 4 г/мин), и 19 мин (композиция 13, скорость подачи 8 г/мин).

Как видно из рисунка 2.7 в случае композиции 11 при увеличении скорости подачи расплава получается более узкое распределение частиц гранулята по размерам, однако средний размер гранулы в этом случае выше, чем при подаче расплава со скоростью 4 г/мин.

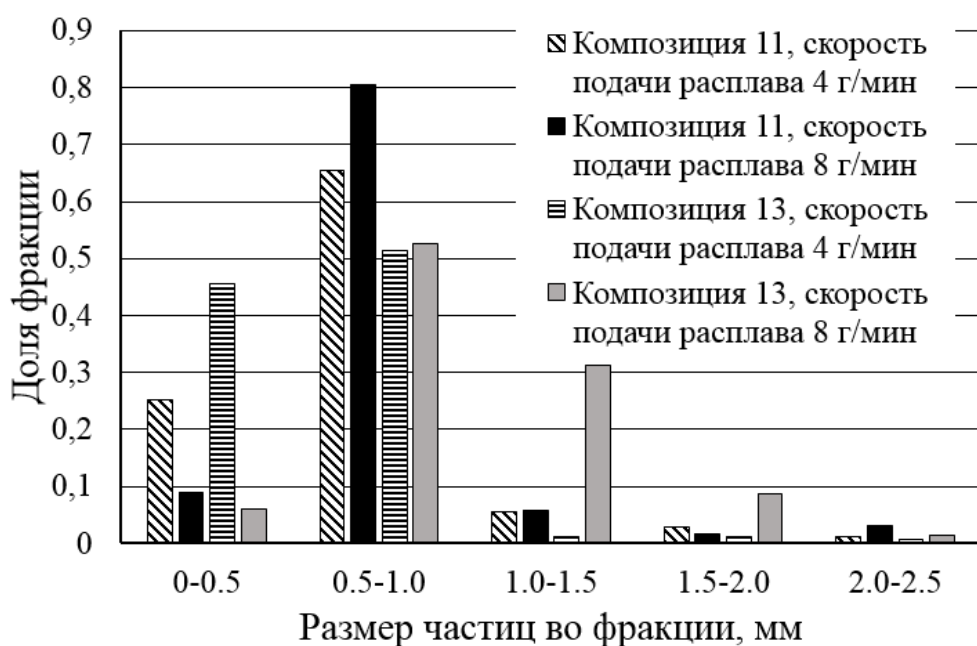


Рисунок 2.7 – Фракционный состав таблеточной массы, полученной грануляцией расплавом

В случае композиции 13 при меньшей скорости подачи расплава гранулят получался также более мелкодисперсным: фракции с размером частиц более 1 мм не превышают 11 %, в то время как при большем расходе их доля возрастает до 35 %. При исследовании кинетики высвобождения АФИ использовались образцы гранулята, полученные при большей скорости подачи расплава.

#### *Последовательное нанесение АФИ и пленочного покрытия*

При проведении процесса последовательного нанесения АФИ и пленочного покрытия 200 г пеллет из микрокристаллической целлюлозы засыпали в камеру и приводили во взвешенное состояние потоком воздуха, подаваемого снизу камеры через газораспределительную решетку.

Для проведения процесса нанесения водного раствора АФИ и спиртового раствора полимерного покрытия форсунку располагали в центре газораспределительной решетки и распыл проводили снизу вверх сонаправлено

потоку воздуха. На рисунке 2.8 приведена условная схема процесса нанесения АФИ и пленочного покрытия.

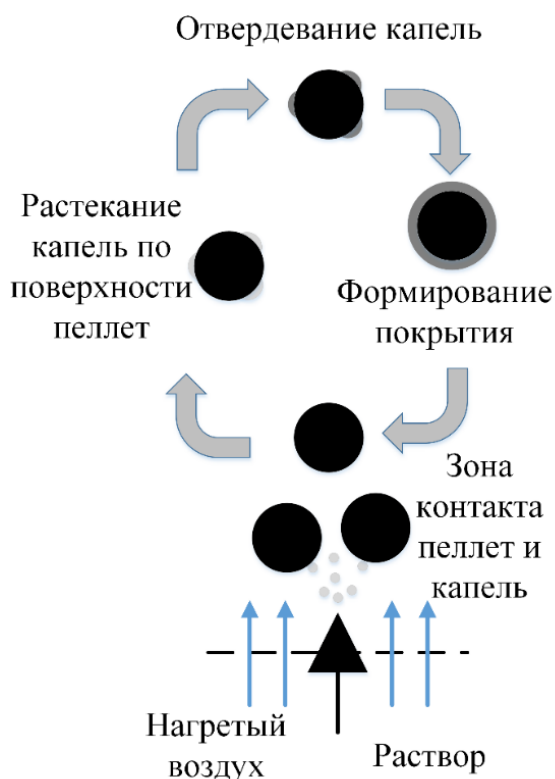


Рисунок 2.8 – Условная схема нанесения АФИ и пленочного покрытия на pellets в аппарате псевдоожиженного слоя

При проведении процесса капли раствора АФИ или полимера оседают на pellets, частично растекаются и высыхают, за счет чего постепенно формируется слой АФИ или полимера. Вначале на pellets наносили слой АФИ, затем – полимерного покрытия. Процесс проводился при температуре входящего воздуха 40 °С при нанесении АФИ и 30 °С при нанесении пленочного покрытия.

Скорость подачи 15 % водного раствора верапамила гидрохлорида составляла 2 г/мин, 4 % спиртового раствора полимера – 2,5 г/мин.

В результате последовательного нанесения АФИ и пленочного покрытия были получены pellets с содержанием верапамила 1,5 % и массовой долей покрытия 5,0 %. Всего было нанесено 20 г 15 % водного раствора верапамила

гидрохлорида и 250 г 4 % спиртового раствора полимера. Время нанесения составило 10 и 100 мин соответственно.

Полученные образцы были переданы на исследование кинетики высвобождения в кислотном буфере в соответствии с требованиями ГФ РФ.

#### 2.1.4 Исследование кинетики высвобождения верапамила гидрохлорида

Для исследования кинетики высвобождения из полученных образцов таблеточной массы были сформированы таблетки. Дополнительно, в качестве образца сравнения была взята таблетированная форма на основе верапамила гидрохлорида и лактозы. Пеллеты с нанесенным АФИ и покрытием подвергались тесту без какой-либо предварительной подготовки.

Тест «Растворение» проводился при следующих условиях: прибор Sotax AT 7, объем буферного раствора (кислотный буфер, pH=1,2) составлял 900 мл, скорость лопастной мешалки – 1000 об./мин (для пеллет использовался тип «вращающаяся корзинка»), температура 37 °С. Исследования выполнялись в 2-х повторностях.

На рисунке 2.8 приведены профили высвобождения верапамила гидрохлорида из образцов. Профили высвобождения АФИ из образцов, полученных грануляцией расплавом, значительно различаются как от образца сравнения, так и друг от друга. Большой эффект пролонгации верапамила достигается при использовании композиции 11. Можно предположить, что в случае композиции 13 при ее растворении в большом объеме буферного раствора самоэмульгирование происходит хуже, чем в случае композиции 11: большая часть системы при переходе из твердого состояния в расплав и смешении с большим объемом буфера расслаивается и, как следствие, большая доля раствора верапамила переходит в буферный раствор. Стоит также отметить, что композиция 11 обеспечивает более высокое содержание 15 % раствора верапамила в единице массы расплава (37,5 % по сравнению с 13,25 % в композиции 13) и, следовательно,

при производстве препарата требуется ввести в гранулят меньшее количество расплава (раздел 2.1.3).

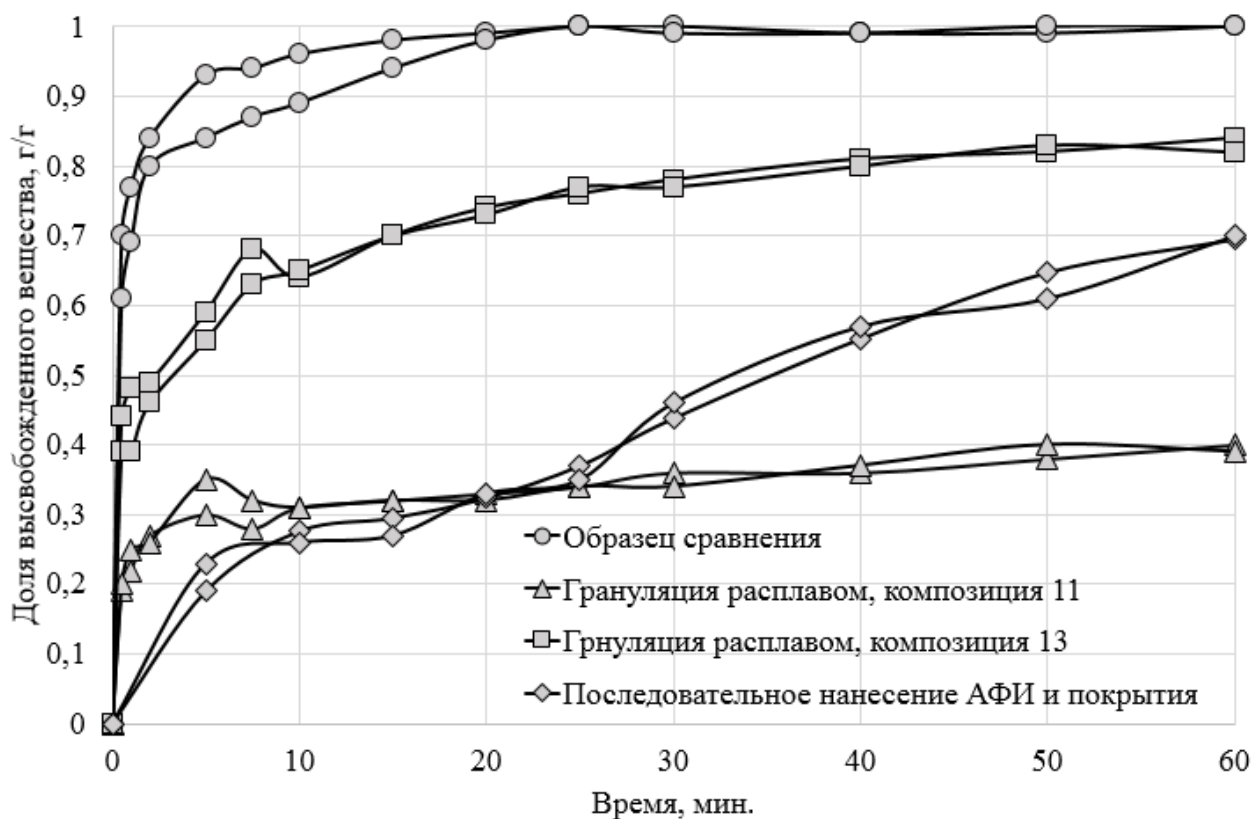


Рисунок 2.8 – Профили высвобождения АФИ из образцов

Между образцом, полученным грануляцией расплавом на основе композиции 11, и образцом, полученным послойным нанесением АФИ и пленочного покрытия, отсутствуют значимые различия в профилях высвобождения в течение первого получаса. Начиная с 40-ой минуты профили растворения начинают значительно различаться. Это объясняется тем, что в случае грануляции расплавом к этому времени происходит полное растворение и самоэмульгирование системы. Дальнейшее высвобождение верапамила будет происходить из микрокапель жировой фазы под действием желудочных ферментов, действие которых в рамках данной работы не учитывалось. В случае образца, полученного путем нанесения пленочного покрытия – растворимые эфиры целлюлозы к 40-ой минуте успели перейти в раствор, тем самым увеличив диффузию АФИ через нерастворимую часть оболочки.



Таким образом, исходя из вышесказанного, процесс грануляции расплавом на основе твердой жировой основы, содержащей смесь глицеридов с относительно высокой температурой плавления, можно рассматривать как альтернативный процесс получения твердых лекарственных форм с пролонгированной кинетикой высвобождения.

#### 2.1.5 Сравнение процессов грануляции расплавом и нанесения покрытия в псевдооживленном слое с точки зрения их соответствия принципам «зеленой химии»

Вводимы в практику международные стандарты, такие как ИСО 9001 «Системы менеджмента качества. Требования» и ИСО 14001 «Системы экологического менеджмента. Требования» предусматривают постоянную работу предприятия над вопросом улучшения качества и минимизации негативного воздействия на окружающую среду, в связи с этим выбор подхода для оценки нескольких возможных технологий становится важным.

Подход «зеленой химии» привлекает для оценки промышленного процесса большое количество факторов, таких как стоимость реагентов, оборудования и труда; затраты на утилизацию отходов и побочных продуктов, обработку и очистку реагентов и целевого продукта; расходы на транспортировку; обеспечение хранения и специального оборудования; расходы на обеспечение дополнительных мер предосторожности и многие другие. Конечно, если рассматривать каждый их перечисленных факторов в отдельности, то иногда может показаться, что соответствие принципам зеленой химии только увеличивает стоимость процесса, однако это приводит к снижению затрат на обработку и утилизацию отходов. В результате общая себестоимость процесса часто будет ниже, не смотря на возможно относительно более дорогую стоимость продукции.

12 принципов «зеленой химии» могут быть сформулированы следующим образом:

- 1 Лучше предотвратить потери, чем перерабатывать и чистить отходы.

2 Методы синтеза надо выбирать таким образом, чтобы все материалы, использованные в процессе, были максимально переведены в конечный продукт.

3 Методы синтеза по возможности следует выбирать так, чтобы используемые и синтезируемые вещества были как можно менее вредными для человека и окружающей среды.

4 Создавая новые продукты, надо стараться сохранить эффективность работы, достигнутую ранее, при этом токсичность должна уменьшаться.

5 Вспомогательные вещества при производстве, такие, как растворители или разделяющие агенты, лучше не использовать совсем, а если это невозможно, их использование должно быть безвредным.

6 Обязательно следует учитывать энергетические затраты и их влияние на окружающую среду и стоимость продукта. Синтез по возможности надо проводить при температуре, близкой к температуре окружающей среды, и при атмосферном давлении.

7 Исходные и расходуемые материалы должны быть возобновляемыми во всех случаях, когда это технически и экономически выгодно.

8 Где возможно, надо избегать получения промежуточных продуктов (блокирующих групп, присоединение и снятие защиты и т. д.).

9 Всегда следует отдавать предпочтение каталитическим процессам (по возможности наиболее селективным).

10 Химический продукт должен быть таким, чтобы после его использования он не оставался в окружающей среде, а разлагался на безопасные продукты.

11 Нужно развивать аналитические методики, чтобы можно было следить в реальном времени за образованием опасных продуктов.

12 Вещества и формы веществ, используемые в химических процессах, нужно выбирать таким образом, чтобы риск химической опасности, включая утечки, взрыв и пожар, были минимальными.

## Результаты сравнения двух технологий получения пролонгированной ТЛФ верапамила гидрохлорида

№ принципа	Соответствие принципу	
	Грануляция расплавом	Последовательное нанесение АФИ и покрытия
1	2	3
1	Соответствует в большей степени. Грануляция расплавом проводится в одну стадию и допускает переработку некондиционного гранулята.	Соответствует в меньшей степени. Процесс периодический и проводится в две стадии. Потери продукта и используемых материалов (осаждение на стенках камеры, фильтрах, некондиционные гранулы) будут происходить на обеих стадиях и суммарно будут превосходить потери для одностадийного процесса.
2	Соответствует. Допустима обработка некондиционного гранулята, имеющего большое количество агломератов, протиркой через сито до требуемого размера фракции.	Не соответствует. Обработка некондиционного продукта (образовавшихся агломератов) не допустима.
4	Соответствует. Сокращается количество стадий; получаемая ТЛФ показывает более длительный эффект пролонгации АФИ; в процессе производства не используются органические растворители.	–

1	2	3
6	<p>Соответствует. Грануляцию расплавом проводят при температуре окружающей среды, следовательно, затраты на нагрев псевдоожижающего воздуха отсутствуют. Требуется нагрев и поддержание температуры расплава. Теплоемкость триглицеридов по литературным данным колеблется в интервале от 1,47 до 2,51 кДж/кг·К. Следовательно, на нагрев 53 г расплава (композиция 11) с 25 до 60 °С требуется затратить 4,7 кДж. Затраты энергии на поддержание температуры составят 0,1 кДж на 1 град. Затраты на псевдоожижение и распыл будут соизмеримы с технологией сравнения.</p>	<p>Не соответствуют. Последовательное нанесение АФИ и покрытия проводят при температуре воздуха 40 С. Расход воздуха составил 20 м<sup>3</sup>/ч или приблизительно 0,33 кг/мин, а время, затраченное на стадии составляет 10 и 100 мин. Теплоемкость воздуха составляет 1,0 кДж/кг·К. Тогда, на нагрев псевдоожижающего воздух с 25 °С до 40 °С будет тратиться 49,5 кДж, а на нагрев с 25 °С до 30 °С – 165 кДж.</p>
12	<p>Соответствует. В технологии получения ТЛФ грануляцией расплавом используются только пожаро- и взрывобезопасные вещества: вода, смесь триглицеридов, эмульгатор, лактоза и АФИ.</p>	<p>Не соответствует. В технологии получения ТЛФ последовательным нанесением АФИ и покрытия используются органический растворитель – этиловый спирт, который относится к легко-воспламеняемым веществам.</p>

Как можно заметить, данные принципы аккумулируют в себе принципы и методы синтеза ресурсосберегающих химико-технологических систем с оптимальными удельными расходами сырья, топливно-энергетических ресурсов и конструкционных материалов, оптимизации показателей устойчивости, надежности и безопасности химико-технологических систем.

В работе было проведено сравнение процессов грануляции расплавом и нанесения покрытия в псевдооживленном слое с точки зрения их соответствия ряду принципов «зеленой химии». В таблице 2.4 приведены результаты сравнения.

Приведенные в таблице 2.5 результаты анализа двух сравниваемых с точки зрения принципов «зеленой химии» технологий показывают, что технология грануляции расплавом является ресурсо- и энергосберегающей, одностадийной, более безопасной.

## 2.2 Технология грануляции расплавом для производства твердой лекарственной формы с улучшенной растворимостью активного фармацевтического ингредиента на примере ибупрофена

При проведении исследований в качестве модельного активного фармацевтического ингредиента был выбран ибупрофен – 2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота в виде рацемической смеси R- и S- энантиомеров. Структурная формула ибупрофена приведена на рисунке 2.9.

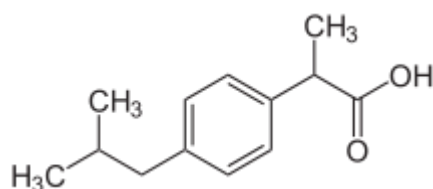


Рисунок 2.9 – Структурная формула ибупрофена

Ибупрофен представляет собой белый кристаллический порошок, растворимость которого в водных буферах зависит от значений pH: при значении pH 1,2 растворимость АФИ составляет 0,038 мг/мл, при pH 4,5 – 0,084 мг/мл, а при

pH 6,8 – 3,37 мг/мл [187]. Это происходит в следствие того, что ибупрофен обладает слабыми кислотными свойствами ( $pK_a=4,4$ ). Ибупрофен хорошо растворим в органических растворителях, таких как ацетон, этанол, ацетонитрил.

Ибупрофен представляет собой нестероидный противовоспалительный препарат, который дополнительно оказывает умеренное анальгетическое и жаропонижающее действие на организм пациента. На рынке ибупрофен представлен в самых различных формах: таблетки и капсулы (в том числе пролонгированного действия для применения при сильных и продолжительных болях), суспензии, мази, ректальные свечи, драже, гранулы и др. В случае твердых лекарственных форм скорость проникновения препараты в кровоток лимитируется его низкой растворимостью в верхних отделах ЖКТ вследствие кислых значений pH.

В данной работе рассмотрена возможность повышения растворимости ибупрофена в верхних отделах ЖКТ за счет применения комбинации липофильных вспомогательных веществ, одно из которых является хорошим растворителем АФИ, второе – твердой жировой основой для возможности использования технологии грануляции расплавом. Выбранная ТЛФ препарата – гранулы.

В связи с вышесказанным, первой задачей исследований стало изучение предельной растворимости ибупрофена в липофильных вспомогательных веществах. Второй задачей исследований стал подбор твердой жировой основы, образующей с жидким липофильным вспомогательным веществом систему, самопроизвольно эмульгирующуюся без расслоения. Итоговой задачей было получение на основе найденной системы твердой лекарственной формы и изучение ее профиля высвобождения.

### 2.2.1 Определение растворимости ибупрофена в липофильных вспомогательных веществах

В качестве возможных ТЖО, приемлемых для грануляции расплавом, были выбраны estaram h15 8770, описание которого приведено в главе 2.1, suprocire NAI

50 и gelucire 44/14. Дополнительно были взяты жидкие липофильные вспомогательные вещества из линейки компании Gatterfosse: labrafac PG, labrafac lipophile WL1349, labrafil M1245CS, labrafil M1944CS, lauroglycol 90, labrasol.

Suprocire NAI 50 представляет собой смесь триглицеридов насыщенных жирных кислот с длиной цепи  $C_{12}$ - $C_{18}$ . Характеризуется высокими скоростью отвердевания и механической прочностью. Температура плавления лежит в диапазоне 33,5 – 35,5 °C. Выпускается в виде твердых пеллет.

Gelucire 44/14 состоит в основном из эфиров полиэтиленгликоля (ПЭГ), но содержит небольшую долю глицеридов и чистого ПЭГ. Проявляет свойства ПАВ-ов и, как следствие, в водной среде способен самоэмульгироваться с образованием тонких дисперсий или микроэмульсий. Гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) равен 11. Имеет консистенцию мягкого воска. Улучшает смачиваемость АФИ и является солюбилизатором, термопластичен, способствует повышению биодоступности АФИ.

Labrafac PG – это жидкая масляная основа, состоящая из сложных эфиров пропиленгликоля с каприловой (октановой) и каприновой (декановой) кислотами. ГЛБ равен 1. При контакте с водой способна образовывать эмульсии и микроэмульсии.

Labrafac lipophile WL1349 – жидкая масляная основа, состоящая из триглицеридов жирных кислот со средней длиной цепи ( $C_6$ - $C_{12}$ ). ГЛБ равен 1. При контакте с водой способна образовывать эмульсии и микроэмульсии. Является хорошим растворителем для АФИ с низкой проницаемостью.

Labrafil M1245CS – сложный эфир, получаемый из глицеридов масла кукурузы (основной – линолевая кислота) и ПЭГ с длиной цепи, равной 6. Проявляет свойства воднодиспергируемого ПАВ и способен в водной среде самопроизвольно образовывать эмульсии. ГЛБ равен 9.

Labrafil M1944CS – сложный эфир, получаемый из масла абрикосовых косточек и ПЭГ с длиной цепи, равной 6. Проявляет свойства воднодиспергируемого ПАВ и способен в водной среде самопроизвольно образовывать эмульсии. ГЛБ равен 9.

Lauroglycol 90 – сложный эфир лауриновой кислоты и ПЭГ. В воде не растворим. Является хорошим ПАВ-ом для эмульсий типа «вода в масле», солюбилизатором, повышающим проницаемость АФИ. ГЛБ равен 3.

Labrasol – содержит сложные эфиры ПЭГ с длиной полимерной цепи 8 с каприловой (октановой) и каприновой (декановой) кислотами. ГЛБ равен 12. Является неионногенным, водно-диспергируемым ПАВ-ом и стабилизатором для эмульсий типа «масло в воде». При контакте с водой способен самопроизвольно образовывать микроэмульсии. Проявляет хорошие солюбилизующие и смачивающие свойства, усиливает проницаемость АФИ.

На рисунке 2.10 приведена гистограмма, отражающая растворимость ибупрофена в АФИ.

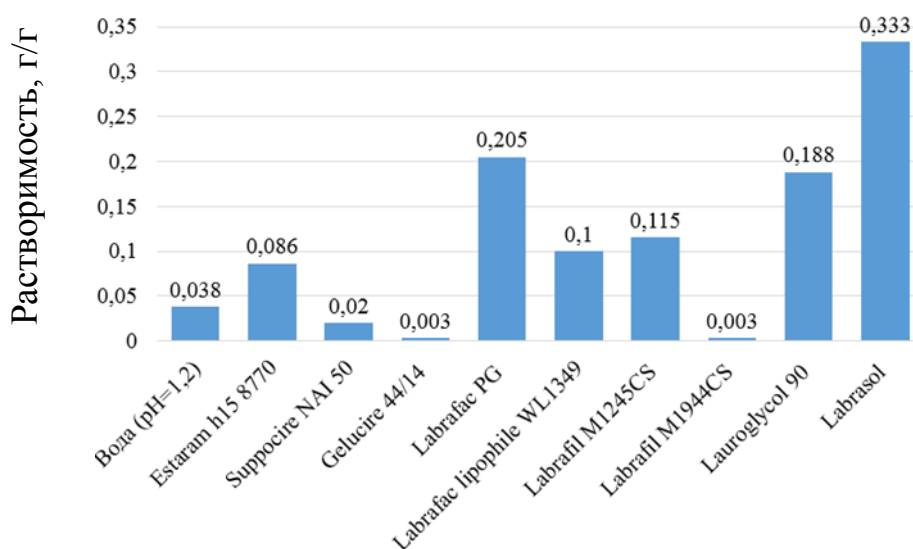


Рисунок 2.10 – Растворимость ибупрофена в ЛВВ

Определение растворимости ибупрофена в описанных выше липофильных вспомогательных веществах (ЛВВ) проводилось по следующей методике. В пробирки вносили по 5 мл жидких ЛВВ и нагревали их на водяной бане до 37 °С. В случае ТЖО их предварительно плавил на водяной бане, и лишь затем отбирали требуемый объем. Массу каждого образца фиксировали на аналитических весах. В пробирки добавляли точную навеску ибупрофена (0,001 г), перемешивали путем кругового вращения пробирки и помещали в ультразвуковую ванну,



предварительно прогретую до 37 °С на 5 мин. Визуально оценивали наличие не растворившихся кристаллов ибупрофена. Если навеска растворилась полностью, то добавляли новую порцию АФИ и опыт повторяли. Если оставались кристаллы ибупрофена, то эксперимент останавливали и фиксировали суммарную массу АФИ, введенную в пробирку. Концентрацию растворенного вещества рассчитывали, как отношение массы ибупрофена к массе ЛВВ.

Проведенные исследования показали, что ибупрофен лучше всего растворяется в таких ЛВВ, как labrasol, labrafac PG и lauroglycol 90. Именно они были выбраны для дальнейших исследований поведения смешанных композиций (композиции жидкого и твердого ЛВВ) при разбавлении водой.

#### 2.2.2 Разработка стадии подготовки сырья: исследование процесса смешения трехкомпонентных систем с водой

При использовании систем доставки лекарств на основе липофильных вспомогательных веществ необходимо, чтобы при растворении системы не происходило ее расслоения, тогда АФИ останется включенным в жировую основу, которая будет самопроизвольно образовывать эмульсию. В рамках данной работы было проведено исследование следующих тройных систем:

- а «labrasol – estaram h15 8770 – вода»
- б «labrasol – suprocire NAI 50 – вода»
- в «labrasol – gelucire 44/14 – вода»
- г «labrafac PG – estaram h15 8770 – вода»
- д «labrafac PG – suprocire NAI 50 – вода»
- е «labrafac PG – gelucire 44/14 – вода»
- ж «lauroglycol 90 – estaram h15 8770 – вода»
- з «lauroglycol 90 – suprocire NAI 50 – вода»
- и «lauroglycol 90 – gelucire 44/14 – вода»

Исследования поведения систем проводили по следующей методике. В чистый стеклянный бюкс помещают 5 г двухкомпонентной смеси, включающий

твердое ЛВВ (далее, твердая жировая основа) и жидкое ЛВВ. Соотношение ЛВВ в ходе эксперимента варьировалось от 0,5:4,5 до 4,5:0,5 с шагом 0,5. Полученную навеску плавят на водяной бане при 37 °С и обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин. Далее проводят титрование двухкомпонентной смеси водой при той же температуре. Для этого при перемешивании последовательно вводят в систему воду небольшими порциями (по 0,1 мл). Через 1 мин перемешивание останавливают и производят визуальное наблюдение за системой в течение 5 мин, записывая результат. По окончании добавляют новую порцию воды при перемешивании.

По результатам наблюдений и на основании анализа литературных данных были выделены пять состояний системы:

а расслоение системы – наблюдается быстрое или постепенное расслоение трехкомпонентной системы с образованием четкой границы раздела фаз;

б раствор – трехкомпонентная смесь представляет собой однородную прозрачную жидкость, которая не опалесцирует<sup>2</sup>, не содержит видимых включений любого рода, нет помутнения системы;

в тонкая эмульсия – трёхкомпонентная смесь представляет собой однородную прозрачную, опалесцирующую жидкость, не содержащую видимых включений любого рода;

г микроэмульсия – трехкомпонентная смесь представляет собой однородную жидкость молочного цвета (мутность может быть разной степени интенсивности);

д жидкокристаллическая фаза – трехкомпонентная система образует желеобразную или студенистую массу, или представляет собой жидкую фазу, содержащую такие отдельные включения.

На основании данной классификации были построены фазовые диаграммы, представленные на рисунках 2.11–1.13.

---

<sup>2</sup> Опалесценция или светорассеяние относится к дифракционным явлениям, обусловленным присутствующим в жидкостях или газах неоднородностями, размеры которых меньше длины волны падающего света. Такие неоднородности рассеивают свет во всех направлениях.

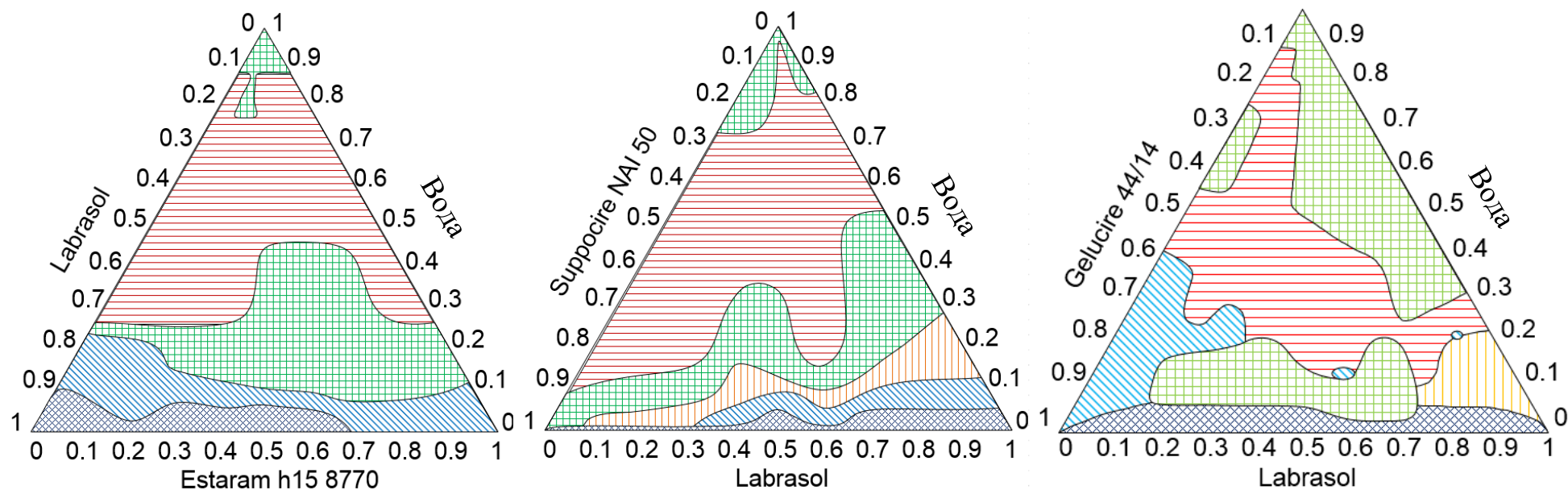







Рисунок 2.11 - Фазовые диаграммы для трехкомпонентных систем, содержащих labrasol:

-  – расслоение системы;
-  – раствор;
-  – тонкая эмульсия;
-  – микроэмульсия;
-  – жидкокристаллическая фаза

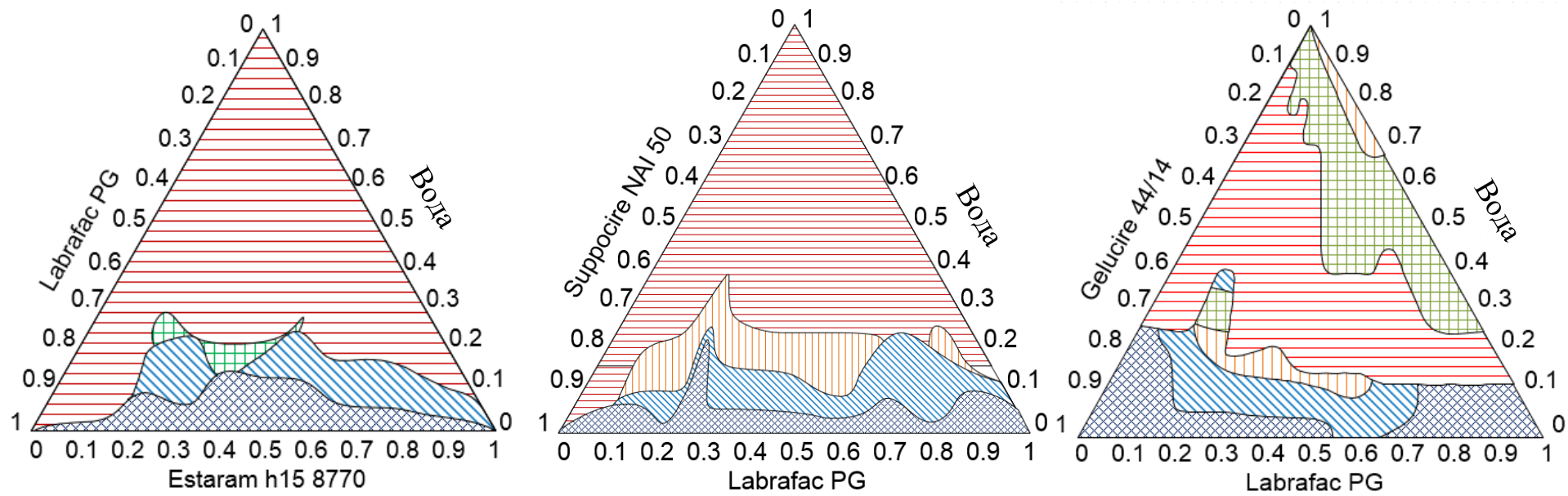







Рисунок 2.12 - Фазовые диаграммы для трехкомпонентных систем, содержащих labrafac PG:

-  – расслоение системы;
-  – раствор;
-  – тонкая эмульсия;
-  – микроэмульсия;
-  – жидкокристаллическая фаза

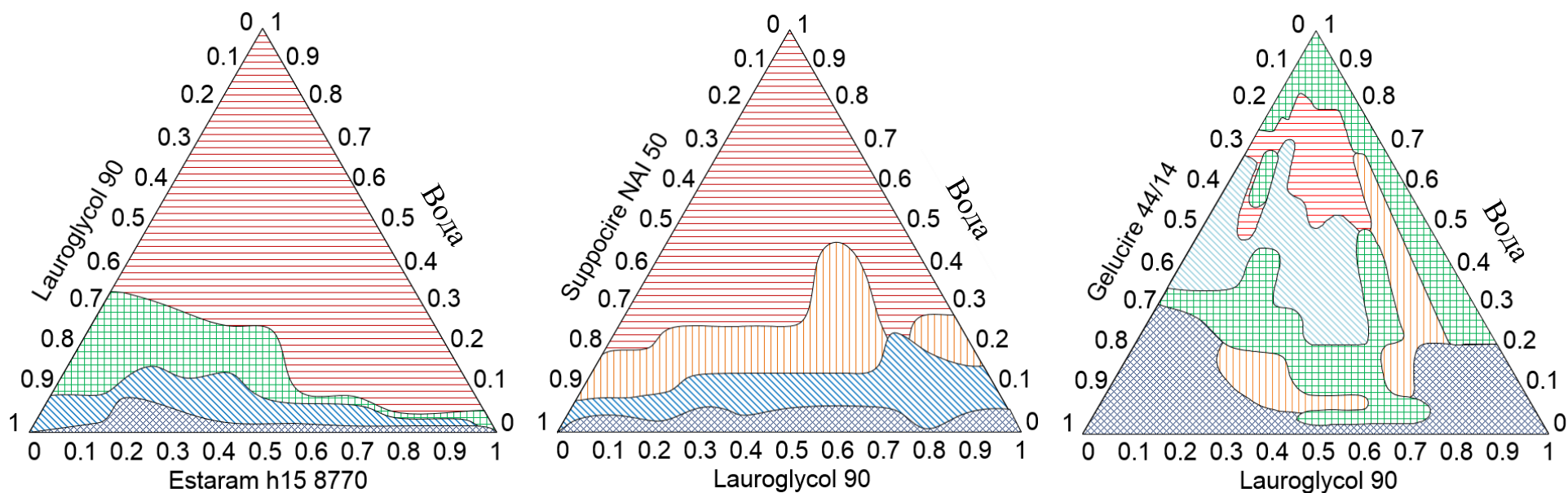







Рисунок 2.13 - Фазовые диаграммы для трехкомпонентных систем, содержащих lauroglycol 90:

-  – расслоение системы;
-  – раствор;
-  – тонкая эмульсия;
-  – микроэмульсия;
-  – жидкокристаллическая фаза

На основании фазовых диаграмм был сделан вывод, что только система «lauroglycol 90 – gelucire 44/14» самопроизвольно эмульгируется при разбавлении водой в любых пропорциях без расслоения, при условии, что содержание в ней gelucire 44/14 не превышает 20 %. Для дальнейших исследований было выбрано именно это соотношение, т.к. оно позволяет ввести максимальное количество ибупрофена, который имеет более высокую растворимость в lauroglycol 90, чем в gelucire 44/14.

### 2.2.3 Грануляция расплавом и исследование кинетики высвобождения ибупрофена из таблетированной формы

Грануляции расплавом проводилась на установке псевдоожиженного слоя Mini Glatt, описанной в разделе 2.1.2. В качестве гранулируемого материала была выбрана смесь, содержащая 25 % частично прежелатинизированного кукурузного крахмала (starch 1500, Colorcon) и 75 % микрокристаллической целлюлозы (МКЦ, Microcel, Blanvet). Данную смесь загружали в камеру перед началом процесса и ожидали потоком воздуха комнатной температуры, подаваемого снизу через газораспределительную решетку. В расплав, состоящий из lauroglycol 90 (80 %) и gelucire 44/14, вводили ибупрофен из расчета 0.18 г на 1 г расплава, перемешивали до его полного растворения. Расплав распыляли на слой гранулируемого материала через пневматическую форсунку со скоростью подачи 4 г/мин. Процесс проводился в периодическом режиме. Общий прирост массы составил 45 % относительно исходной загрузки.

Из полученного гранулята были сформированы таблетки и проведено исследование кинетики высвобождения ибупрофена в кислотном буфере (pH=1.2). В качестве образца сравнения был взят порошок АФИ.

Тест «Растворение» проводился при следующих условиях: прибор Sotax AT 7, объем буферного раствора (кислотный буфер, pH=1,2) составлял 900 мл, скорость лопастной мешалки – 1000 об./мин (для кристаллического ибупрофена в виде порошка использовался тип «вращающаяся корзинка»),

температура 37 °С. Пробы отбирались на 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 и 120 минутах. Профили высвобождения АФИ из таблетки и растворения кристаллического ибупрофена приведены на рисунке 2.14.

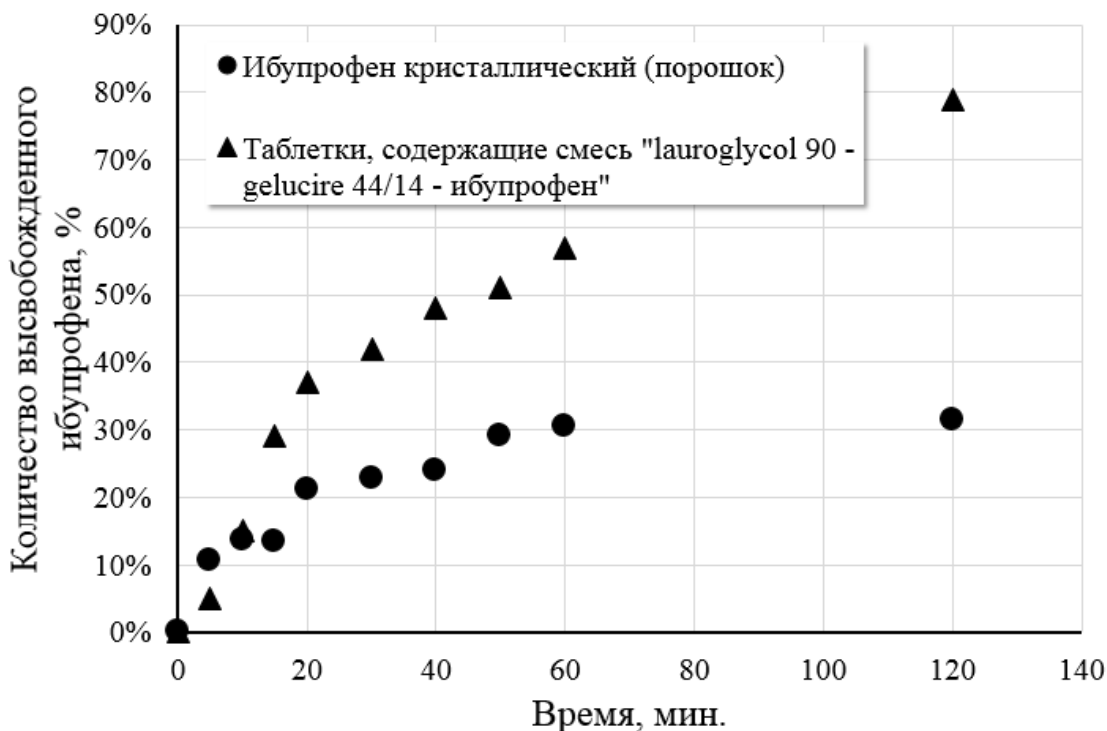


Рисунок 2.14 – Профили высвобождения и растворения АФИ

Полученные профили высвобождения показывают, что использование самоэмульгирующейся системы на основе ЛВВ позволило увеличить количество ибупрофена, перешедшего в кислотный буфер, в два раза уже на 15 мин, а спустя 2 часа – в 2,5 раза по сравнению с кристаллическим ибупрофеном в виде порошка. Этот эффект достигается тем, что использованные в рецептуре ЛВВ после плавления образуют эмульсию, которая легко распределяется в кислотном буфере, при этом АФИ остается растворенным в микровключениях масляной фазы.

#### 2.2.4 Сравнение процессов грануляции расплавом и влажной грануляции в псевдооживленном слое с точки зрения их соответствия принципам «зеленой химии»

В работе было проведено сравнение процессов грануляции расплавом и влажной грануляции (типовой процесс для получения таблеточной массы) в псевдооживленном слое с точки зрения их соответствия ряду принципов «зеленой химии», полный перечень которых был приведен в разделе 2.1. При сравнении были приняты следующие условия:

а Рабочая загрузка аппарата псевдооживленного слоя (mini glatt, glatt) составляла 200 г.

б При грануляции расплавом было нанесено 90 г. со скоростью подачи расплава 4 г/мин (прирост массы составил 45 %, загрузка ибупрофена – 16,2 г, температура расплава на входе в камеру – 50 С).

в При влажной грануляции порошок ибупрофена загружается вместе со вспомогательным материалом, грануляцию проводили 5 % водным раствором ПВС (связующее). Доля связующего в таблеточной массе составляет 5 %; требуемая масса раствора связующего – 200 г; загрузка ибупрофена – 16,2 г; температура псевдооживляющего воздуха на входе в камеру – 35 С; скорость подачи связующего 3,0 г/мин (рекомендации производителя оборудования).

В таблице 2.6 приведены результаты сравнения. Нумерация принципов дана в соответствии с порядком их перечисления в разделе 2.1.

Приведенные в таблице 2.6 результаты анализа двух сравниваемых с точки зрения двух принципов «зеленой химии» технологий показывают, что технология грануляции расплавом является более ресурсо- и энергосберегающей, с точки зрения производства ГЛФ, и более безопасной, с точки зрения нагрузки на окружающую среду, возникающей при производстве АФИ.



## Результаты сравнения двух технологий получения ТЛФ ибупрофена с улучшенной кинетикой высвобождения

№ принципа	Соответствие принципу	
	Грануляция расплавом	Последовательное нанесение АФИ и покрытия
1	2	3
2	Соответствует. Поскольку ТЛФ, полученная грануляцией расплавом показывает большую скорость высвобождения и большую массу АФИ, переходящую в кислотный буфер, т.е. АФИ будет использован более полно, то доза такого препарата может быть снижена исходя из его большей биодоступности. Исходя из того, что производство ибупрофена является многостадийным и в нем используются токсичные органические растворители, то снижение количества АФИ в единице массы ТЛФ будет способствовать снижению нагрузки на окружающую среду.	Не соответствует. АФИ растворяется (перерабатывается) в кислотных условиях не полностью что приводит к необходимости большей загрузки ибупрофена на единицу массы ТЛФ, следовательно, потребность в производстве АФИ выше и нагрузка на окружающую среду, возникающую при его производстве, также будет значительно выше.

1	2	3
6	<p>Соответствует. Грануляцию расплавом проводят при температуре окружающей среды, следовательно, затраты на нагрев псевдоожижающего воздуха отсутствуют. Требуется нагрев и поддержание температуры расплава. Теплоемкость триглицеридов по литературным данным колеблется в интервале от 1,47 до 2,51 кДж/кг·К. Следовательно, на нагрев 90 г расплава с 25 до 50 С требуется затратить 5,6 кДж. Затраты энергии на поддержание температуры составят 0,22 кДж на 1 град. Затраты на псевдоожижение и распыл будут соизмеримы с технологией сравнения.</p>	<p>Не соответствуют. Влажную грануляции смеси АФИ и вспомогательного вещества проводят при температуре воздуха 35 С. Расход воздуха составляет 25 м<sup>3</sup>/ч или приблизительно 0,41 кг/мин, а время, затраченное на грануляцию, определяемой исходя из массы связующего и скорости его подачи составит 67 мин. Теплоемкость воздуха составляет 1,0 кДж/кг·К. Тогда, на нагрев псевдоожижающего воздуха с 25 С до 35 С в течение всего времени ведения процесса будет затрачено 274,7 кДж.</p>

Результаты работ, представленные в главе 2 позволяют сделать вывод, что использование твердых и мягких ЛВВ в качестве систем доставки АФИ позволяют, при правильно выбранных составах, достигать две разные цели:

а Эффекта пролонгированного высвобождения АФИ при использовании смесей триглицеридов, которые при температуре окружающей среды находятся в твердом состоянии и высвобождение из которых происходит за счет их плавления в организме и расщепления ферментами ЖКТ.

б Эффекта увеличения скорости высвобождения плохо растворимых АФИ при условии использования мягких ЛВВ на основе триглицеридов в композициях, содержащих ПАВ и способных к самопроизвольному эмульгированию при растворении ТЛФ в буфере.

3 Применение технологий распылительной сушки при производстве твердых лекарственных форм с модифицированной кинетикой высвобождения

3.1 Технология распылительной сушки эмульсий типа «масло-в-воде» для производства твердой лекарственной формы с улучшенным растворением активного фармацевтического ингредиента и сравнение с образцами, полученными сорбцией (на примере ибупрофена)

При проведении исследований в качестве модельного активного фармацевтического ингредиента (АФИ) был выбран ибупрофен, описание которого приведено в разделе 2.2.

Как было показано в разделе 2.2 настоящей работы растворимость ибупрофена в ЛВВ labrasol более чем в 10 раз превышает его растворимость в кислотном буфере и составляет 0,333 г/г. Labrasol представляет собой прозрачную вязкую жидкость, хорошо диспергируемую в воде с образованием микроэмульсии. Ввести в твердую лекарственную форму систему «labrasol – ибупрофен» можно двумя способами: а – получение эмульсии типа «масло в воде» и ее распылительное высушивание (в этом случае система «labrasol – ибупрофен» инкапсулируется в твердую оболочку на основе полимеров, природного происхождения); б – сорбция системы «labrasol – ибупрофен» инертными пористыми носителями, например, различными марками аэросила. Второй способ представляется более простым и менее затратным и заключается в механическом смешении сорбента и сорбируемой системы «labrasol – ибупрофен», взятых в заранее определенных соотношениях.

Высвобождение ибупрофена из гранул, полученных распылительной сушкой эмульсии, будет происходить за счет постепенного растворения оболочки и высвобождения капель масляной фазы (системы «labrasol – ибупрофен») во внешнюю среду. Высвобождение АФИ из гранул, полученных сорбцией системы «labrasol – ибупрофен», будет происходить за счет проникновения воды в поры носителя, самоэмульгирования и диффузии капель эмульсии во внешнюю среду, что может привести к меньшей скорости высвобождения АФИ.

При выполнении данных исследований были поставлены следующие задачи:

а отработка технологии инкапсуляции системы «labrasol – ибупрофен» распылительной сушкой, наработка образцов, исследование и анализ кинетики высвобождения ибупрофена в кислотный буфер;

б получение образцов сорбцией системы «labrasol – ибупрофен» различными марками инертных пористых сорбентов, исследование и анализ кинетики высвобождения ибупрофена в кислотный буфер;

в сравнение технологий с точки зрения их соответствия принципам «зеленой химии».

### 3.1.1 Распылительная сушка эмульсии как технологический прием для инкапсуляции системы «labrasol – ибупрофен»

В качестве материала для оболочки были выбраны природные полимеры: мальтодекстрин и гуммиарабик.

Мальтодекстрин – полисахарид, состоящий из молекул глюкозы, мальтозы, мальтотриозы и декстрина. В промышленных масштабах производят путем ферментативного расщепления крахмала. Представляет собой белый или белый с легким кремовым оттенком гигроскопичный порошок, хорошо растворимый в горячей и холодной воде.

Гуммиарабик или аравийская камедь – полимер, который состоит в основном из арабина (смесь калиевых, кальциевых и магниевых солей арабиновой кислоты). Гуммиарабик выпускают в виде порошка или гранул, кремового или желтого цвета. Гуммиарабик медленно, но полностью растворяется в двойном количестве холодной воды, образуя слегка желтоватую, прозрачную, густую, клейкую жидкость. Является хорошим эмульгатором.

Соотношение полимеров (мальтодекстрина и гуммиарабика), доля введенной системы «labrasol – ибупрофен», рассчитанная относительно общей массы полимеров, температура сушильного агента при распылительной сушке будут влиять на эффективность инкапсуляции и время растворения сформированных капсул [188-189]. Поэтому, данные три фактора варьировались при наработке

образцов в соответствии с полным факторным экспериментом  $2^3$ , приведенным в безразмерном и размерном масштабах в таблице 3.1.

Таблица 3.1

План эксперимента

№	Условия			Масса компонента в эмульсии, г				
	T, °C	МД:ГА	МФ, %	H <sub>2</sub> O	МД	ГА	МФ	И
1	160 (-1)	2:1	20 (-1)	15	8	4	3	0,96
2	200 (+1)	2:1	20 (-1)	15	8	4	3	0,96
3	160 (-1)	1: 2	20 (-1)	15	4	8	3	0,96
4	200 (+1)	1: 2	20 (-1)	15	4	8	3	0,96
5	160 (-1)	2:1	40 (+1)	15	6	3	6	1,92
6	200 (+1)	2:1	40 (+1)	15	6	3	6	1,92
7	160 (-1)	1: 2	40 (+1)	15	3	6	6	1,92
8	200 (+1)	1: 2	40 (+1)	15	3	6	6	1,92

В таблице приняты следующие обозначения: T – температура сушильного агента на входе в камеру; МД – мальтодекстрин; ГА – гуммиарабик; И – ибупрофен; МФ – масляная фаза (система «labrasol – ибупрофен»).

Содержание воды во всех композициях составляло 50 % по массе. За массу оболочки принимали суммарную массу мальтодекстрина и гуммиарабика, соотношение которых варьировали на двух уровнях. Долю введенной в композицию системы «labrasol – ибупрофен» рассчитывали относительно массы оболочки.

Эмульсию готовили непосредственно перед сушкой следующим образом:

- а навеску АФИ растворяли в заданном количестве ЛВВ при перемешивании;
- б мальтодекстрин и гуммиарабик растворяли в теплой воде, добиваясь полного растворения и отсутствия комков;

в для получения эмульсии в водный раствор полимеров при перемешивании на лопастной верхнеприводной мешалке при 1000 об/мин струйкой вводили систему «labrasol – ибупрофен» и гомогенизировали еще в течение 10 мин, после чего эмульсию передавали на сушку.

Распылительную сушку эмульсии проводили на лабораторной установке mini spray dryer B-290, компании Buchi, внешний вид которой представлен на рисунке 3.1.

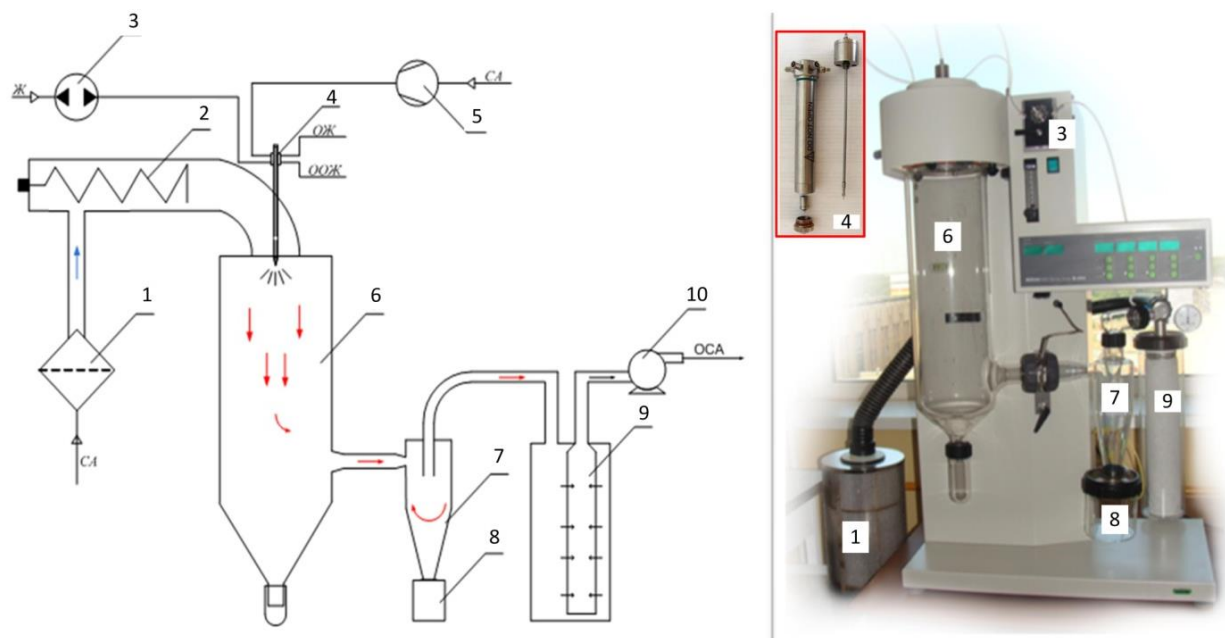


Рисунок 3.1 – Схема и внешний вид лабораторной распылительной сушилки ВÜСНІ Mini Spray Dryer B-290: 1 – фильтр очистки входящего воздуха; 2 – электро-калорифер; 3 – встроенный перистальтический насос; 4 – пневматическая форсунка с охлаждающим контуром; 5 – компрессор; 6 – распылительная камера; 7 – циклон; 8 – емкость для сбора продукта; 9 – рукавный выходной фильтр; 10 – воздушный насос; СА – сушильный агент; ООЖ – отработанная охлаждающая жидкость; ОЖ – охлаждающая жидкость; ОСА – отработанный сушильный агент

Установка включает рабочую камеру (6) высотой 1 м и диаметром 0,2 м, циклон (7), рукавный фильтр (9), калорифер (2), аспиратор (10), перильстатический насос (3), грубый фильтр для очистки входящего воздуха (1) и блок управления и контроля, собранные на едином металлическом каркасе. К установке подведен сжатый воздух с рабочим давлением 6 бар, расход которого при подаче на форсунку регулируется по ротаметру. Потoki воздуха и раствора подаются со направленно сверху камеры. Пневматическая форсунка снабжена рубашкой и

пробивочной иглой, установленной соосно по центру. Использовались элементы форсунки, имеющие выходные отверстия 0,7 и 1,5 мм.

При проведении распылительной сушки включаю подачу воздуха в рабочую камеру (6). Поскольку aspirатор (10) установлен на выходе из установки, то он создает перепад давления на входе и выходе, для компенсации которого воздух засасывается в установку через фильтр грубой очистки (1) и последовательно проходит через калорифер (2), камеру (6), циклон (7), рукавный фильтр (9). Далее включают нагрев сушильного агента и дожидаются стабилизации температур на выходе из калорифера и распылительной камеры. Включают подачу растворителя (воды) при помощи перистальтического насоса (3) на форсунку (4), куда также подают сжатый воздух, и добиваются стабилизации температуры, после чего начинают подачу эмульсии. В течение всего процесса эмульсию перемешивают при помощи магнитной мешалки.

Расход эмульсии калибруют при помощи весов и секундомера для каждого образца отдельно. При движении капель эмульсии вдоль камеры (6) происходит их высыхание в результате тепло- и массообмена с сушильным агентом. Газодисперсная смесь, разделяется на циклоне (7), причем сухой порошок сыпается в емкость (8), установленную снизу циклона, а воздух, содержащий пылевидную фракцию выводится из системы через рукавный фильтр (9). В некоторых экспериментах наблюдалась налипание частиц на стенки камеры и циклона. По завершении подачи эмульсии снова подавали растворитель в течение 5 мин, после чего отключали насос (3), калорифер (2) и дожидались остывания установки до 50 °С, отключали подачу воздуха в камеру (6) и на форсунку (4). Установку разбирали, полученный материал собирали, измеряли остаточное влагосодержание при помощи анализатора AGS, AXIS, при T= 160°C. Остаточное влагосодержание образцов не превышало 2 %.

Для проверки повышения скорости высвобождения АФИ был проведен тест «Растворение». Для этого брали навеску образца таким образом, чтобы она содержала 0,1 г ибупрофена. Для образцов 1-4 масса навески составила 0,156 г; для



образцов 5-8 – 0,781 г. В качестве образца сравнения использовали навеску чистого ибупрофена массой 0,1 г.

Тест «Растворение» проводился при следующих условиях: прибор Sotax AT 7, объем буферного раствора (кислотный буфер, pH=1,2) составлял 900 мл, метод «вращающаяся корзинка», скорость вращения – 1000 об./мин, температура 37 °С. Навеска образца рассчитывалась таким образом, чтобы в ней содержалось 100 мг ибупрофена. Пробы отбирали на 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 60 минутах, при этом после отбора 10 мл пробы в стакан добавляли аликвоту.

При проведении теста эффект использования системы «labrasol-ибупрофен» был виден визуально: в стаканах с образцами, полученными распылением эмульсии не наблюдалась выпадения кристаллов АФИ, в то время, как в стакане с кристаллическим ибупрофеном кристаллы наблюдались невооруженным глазом (рисунок 3.2).

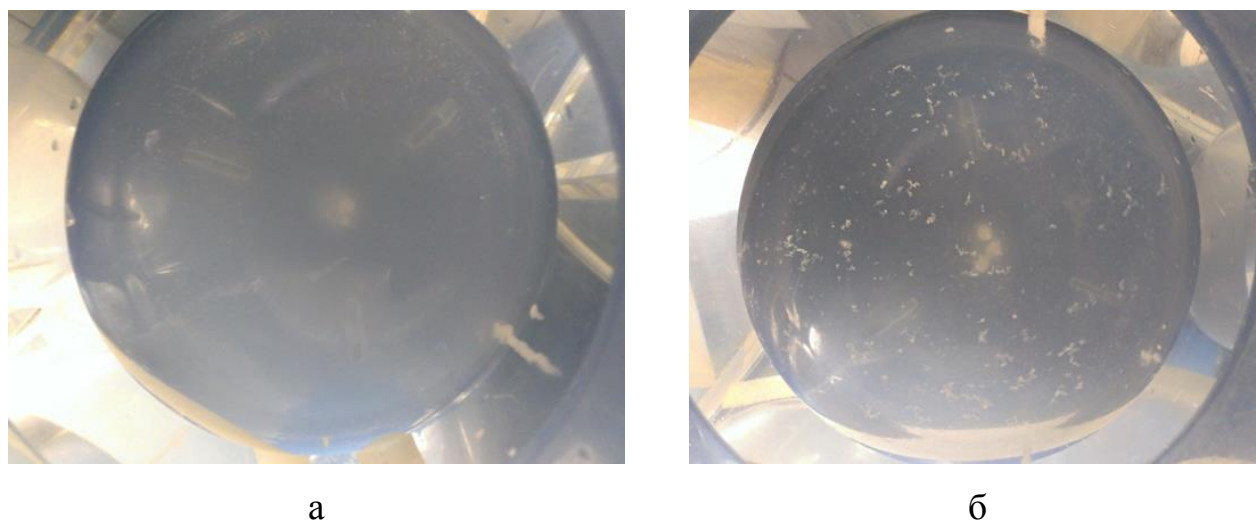


Рисунок 3.2 – Внешний вид емкостей при проведении теста «Растворение»: а – образец, содержащий систему «labrasol-ибупрофен»; б – кристаллический ибупрофен

Концентрацию ибупрофена в пробах определяли методом обратнообращенной высокоэффективной жидкостной хроматографии в соответствии с методикой, приведенной в приложении Б. В соответствии с данной

методикой была проведена хроматография проб, полученных в тесте «Растворение», и построены кривые высвобождения ибупрофена (рисунок 3.3). Для сравнения на этот же график нанесены данные, соответствующие профилю растворения кристаллического ибупрофена (см. образец 9).

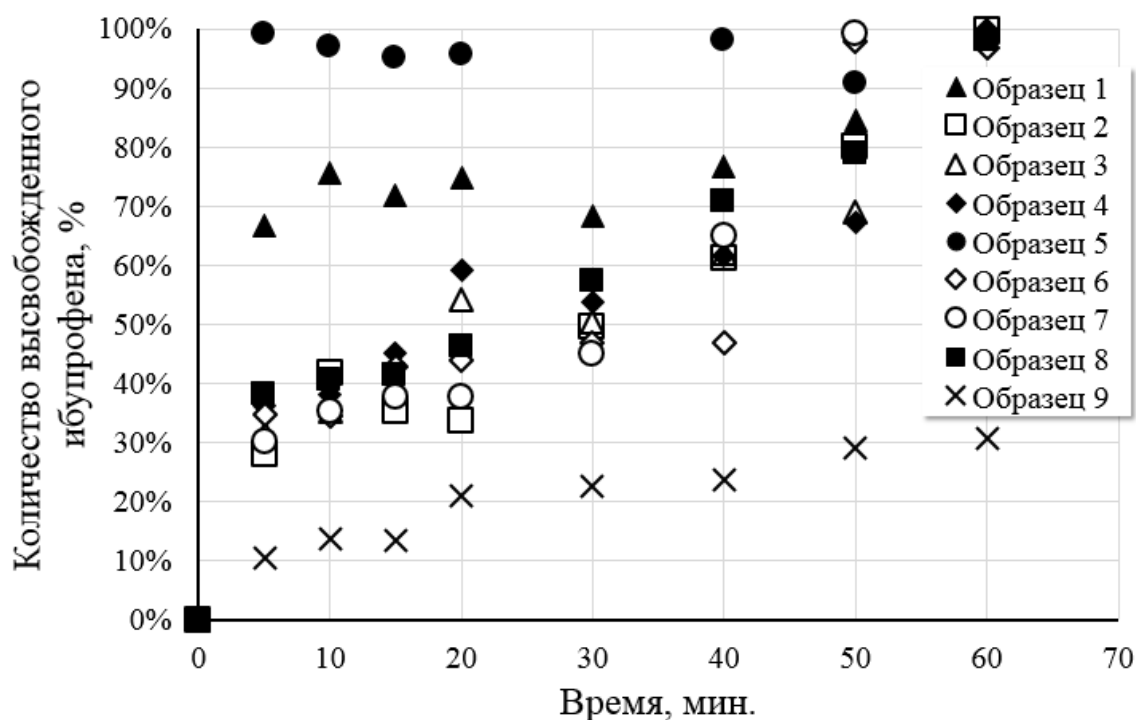


Рисунок 3.3 – Профили высвобождения ибупрофена

Самую высокую скорость высвобождения системы «Ibuprofen – ибупрофен» показал образец 5, чуть меньшую – образец под номером 1. В целом можно отметить следующие закономерности: более высокую скорость высвобождения ибупрофена обеспечивают образцы, в составе оболочки которых содержится больше мальтодекстрина; содержание масляной фазы в которых достигает 40 % и которые были получены при более низкой температуре сушки. Можно предположить, что при высоком содержании гуммиарабика растворение оболочки замедляется, поскольку данный полимер растворяется медленно. При увеличении содержания масляной фазы растворимость возрастает, поскольку формируемые стенки капсул более тонкие. Более высокая температура сушки приводит к стеклованию (переход полимера в упруготвердое состояние, для которого

характерно повышение эластичности) гуммиарабика и мальтодекстрина, что после остывания частицы провоцирует образование более плотной корки, которая в значительной степени снижает скорость их растворения в воде.

### 3.1.2 Процесс сорбции как технологический прием для инкапсуляции системы «labrasol – ибупрофен»

В качестве альтернативного способа, не требующего применения распылительной сушки, была рассмотрена сорбция системы «labrasol – ибупрофен» тремя марками аэросилов (aerosil r974, aerosil r812, aerosil 300), выпускаемых компанией Evonik industry, и сорбентом на основе магнийалюмосиликатов, выпускаемым под торговой маркой neusilin US2 компанией Fuji chemical industry.

Aerosil r974 – это высокодисперсный пирогенный диоксид кремния, получаемый путем обработки гидрофильного диоксида кремния диэтилхлорсиланом для придания гидрофобных свойств. Заявляемая производителем удельная площадь поверхности – 170 м<sup>2</sup>/г.

Aerosil r812 – это высокодисперсный пирогенный диоксид кремния, обладающий гидрофобными свойствами в результате обработки гексаметилдисилазаном. Заявляемая производителем удельная площадь поверхности – 260 м<sup>2</sup>/г.

Aerosil 300 – это высокодисперсный гидрофильный пирогенный диоксид кремния с удельной площадью поверхности, заявляемой производителем, 300 м<sup>2</sup>/г.

Neusilin US2 – это магнийалюмосиликат, характеризуемый брутто формулой  $Al_2O_3 \cdot MgO \cdot 1,7SiO_2 \cdot xH_2O$ . Выпускается в виде аморфных микрогранул белого цвета. Заявленная производителем удельная площадь поверхности составляет 300 м<sup>2</sup>/г.

Для определения сорбционной емкости для системы «labrasol – ибупрофен» использовали следующую методику. На аналитических весах взвешивали с точностью до 0,0005 1,5 г labrasol и 0,48 г ибупрофена. Добивались полного растворения ибупрофена в ЛВВ. В полученную гомогенную систему «labrasol –

ибупрофен» добавляли небольшими порциями сорбент, каждый раз тщательно перемешивая. Сорбент вводили до тех пор, пока не получался легкосыпучий порошок. Образец взвешивали и по разнице масс определяли массу введенного сорбента.

Было определено, что для полной адсорбции 1,98 г системы «labrasol – ибупрофен» требуется 0,769 г aerosil r974 (далее образец 1), 0,772 г aerosil r812 (образец 2), 0,3769 г aerosil 300 (образец 3) и 0,5989 neusilin US2 (образец 4). Таким образом, aerosil 300 показал наибольшую сорбционную емкость для системы «labrasol – ибупрофен». Можно предположить, что удельная площадь поверхности является более значимым фактором, чем гидрофильность или гидрофобность сорбента.

Для проверки повышения скорости высвобождения АФИ был проведен тест «Растворение». Для этого брали навеску образца таким образом, чтобы она содержала 0,1 г ибупрофена: образец 1 – масса навески 0,573 г; образец 2 – 0,573 г; образец 3 – 0,491 г; образец 4 – 0,537 г. В качестве образца сравнения использовали навеску чистого ибупрофена массой 0,1 г.

Тест «Растворение» проводился при следующих условиях: прибор Sotax AT 7, объем буферного раствора (кислотный буфер, pH=1,2) составлял 900 мл, метод «вращающаяся корзинка», скорость вращения – 1000 об./мин, температура 37 °С. Навеска образца рассчитывалась таким образом, чтобы в ней содержалось 100 мг ибупрофена. Пробы отбирали на 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 60 минутах, при этом после отбора 10 мл пробы в стакан добавляли аликвоту.

Концентрацию ибупрофена в пробах определяли методом обратно обращённой высокоэффективной жидкостной хроматографии по методике, описанной в приложении Б. Кинетические кривые высвобождения ибупрофена приведены на рисунке 3.4.

Из представленных на рисунке 3.4 профилей высвобождения можно заключить, что между испытанными образцами нет сильной разницы и скорость высвобождения в данном случае близка к скорости растворения кристаллического ибупрофена.

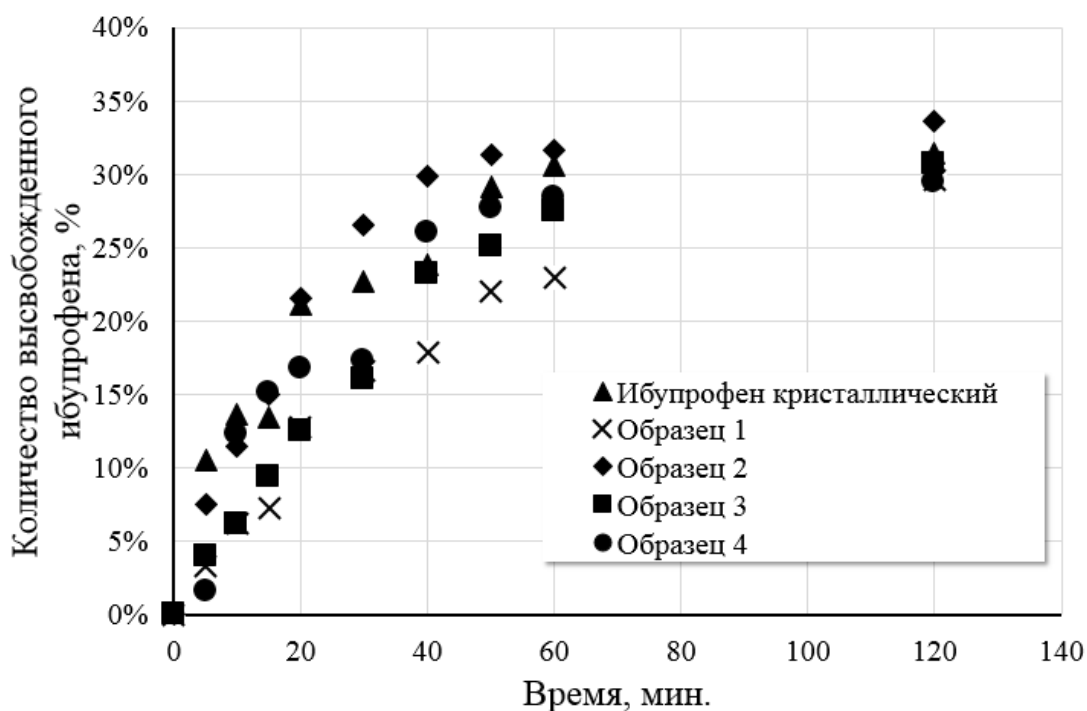


Рисунок 3.4 – Кинетические кривые высвобождения ибупрофена в кислотном буфере

Однако, если сравнивать профили высвобождения с профилями, представленными на рисунке 3.3, то различия значимые и можно сделать вывод, что использование для получения ТЛФ технологии инкапсуляции системы «labrasol – ибупрофен» распылительной сушкой позволяет добиться существенного увеличения скорости высвобождения АФИ за счет использования самоэмульгирующейся системы.

### 3.2 Технология распылительной сушки суспензий (микронизации на инертном носителе) для производства твердой лекарственной формы с улучшенным растворением ативного фармацевтического ингредиента (на примере глибенкламида)

При проведении исследований в качестве модельного активного фармацевтического ингредиента (АФИ) был выбран глибенкламид – 5-хлоро-N-(4-[N-(циклогексилкарбомил)sulfamoyl]фенилэтанол)-2-метоксибензамид, структур-

ная формула которого приведена на рисунке 3.5.

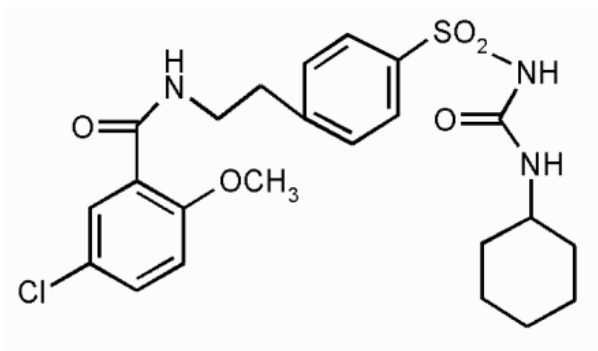


Рисунок 3.5 – Структурная формула глибенкламида

Глибенкламид представляет собой мелкокристаллический порошок белого цвета практически не растворимый в воде и малорастворимый в спирте. Глибенкламид является производным сульфомочевины второго поколения и используется при лечении инсулиннезависимого сахарного диабета в качестве глипокемического и глипохолестеринимического средства.

Выпускается в форме таблеток с содержанием АФИ 5 мг. Поскольку глибенкламид быстро и практически полностью адсорбируется из ЖКТ, то при разработке ТЛФ особое внимание уделяют его растворению при попадании в ЖКТ.

В данном исследовании для повышения растворимости глибенкламида при высвобождении из ТЛФ был опробован способ микронизации на носителе методом распылительной сушки суспензий. Данный способ включает три основные стадии:

- а растворение АФИ в пригодном для этого растворителе;
- б формирование суспензии путем добавления в раствор при интенсивном постоянном перемешивании мелкодисперсного сорбента или вспомогательного вещества, выпадающего при контакте с растворителем в осадок;
- в распылительная сушка полученной суспензии.

Микронизация АФИ в случае использования пористого носителя происходит частично на стадии получения эмульсии за счет адсорбции АФИ в порах, частично на стадии распылительной сушки в результате испарения растворителя из мелкодисперсных капель суспензии и оседания мелких кристаллов АФИ на

поверхности носителя. В случае использования вспомогательных веществ, выпадающих при контакте с растворителем в осадок, микронизация АФИ происходит только на стадии формирования суспензии.

В данной работе дополнительно было исследовано как меняется растворение лекарственной формы при добавлении в нее на стадии растворения таких ЛВВ, как suprocire NAI 50 и gelucire 44/14, которые были охарактеризованы в разделе 2.2.1.

В качестве носителей использовались aerosil 300, neusilin US2, описанные в разделе 3.1.2, и маннитол. Маннитол или d-маннит – многоатомный спирт, брутто-формула которого  $C_6H_{14}O_6$ . Представляет собой бесцветные кристаллы, сладкие на вкус и хорошо растворимые в воде, особенно в горячей. В абсолютном этиловом спирте практически не растворим, как и во многих других сильных органических растворителях.

Выбор ЛВВ и носителей был сделан на основании анализа литературных данных.

Поскольку глибенкламид практически не растворим в воде, то на стадии получения растворов были использованы органические растворители: дихлорметан и метанол.

Дихлорметан или хлористый метилен – галогеналкан с брутто-формулой  $CH_2Cl_2$ . Представляет собой прозрачную легкоподвижную и легколетучую жидкость с характерным для галогенпроизводных запахом. Смешивается с большинством органических растворителей, растворимость в воде составляет 20 г/л.

Метанол или метиловый спирт, брутто-формула  $CH_3OH$ , относится к группе одноатомных спиртов и представляет собой бесцветную ядовитую жидкость с алкогольным запахом. Смешивается во всех соотношениях с водой, этиловым спиртом и многими другими органическими растворителями.

В ходе исследований на первой стадии были приготовлены три раствора, содержащие 500 мг АФИ:

- а глибенкламид 0,5 г, дихлорметан 40 мл, метанол 10 мл;

б глибенкламид 0,5 г, suprocire NAI 50 0,5 г, дихлорметан 40 мл, метанол 10 мл;

в глибенкламид 0,5 г, gelucire 44/14 0,5 г, дихлорметан 50 мл.

Для получения суспензий в случае использования в качестве материалов носителей aerosil 300 и neusilin US2 в полученные растворы а-в медленно при постоянном перемешивании на магнитной мешалке вводят 0,5 г носителя и выдерживают перед стадией сушки в течение получаса.

При использовании в качестве носителя маннитола предварительно готовят 200 мл его 5 % водного раствора. Далее в водный раствор лактозы при интенсивном перемешивании с помощью верхнеприводной мешалки со скоростью 1500 об./мин тонкой струйкой вливают предварительно полученные растворы а-в. В результате снижения растворимости в смеси растворителей как маннитола, так и глибенкламида с ЛВВ, происходит их кристаллизация и образование микросуспензии, которую оставляют перемешиваться на сутки под тягой для удаления легколетучего растворителя, после чего сушат распылением.

Всего было приготовлено 9 образцов суспензий, составы которых приведены в сводной таблице 3.2.

Таблица 3.2

Сводная таблица составов и температурных режимов

№	АФИ, г	ЛВВ, название / г	ХМ, мл	М, мл	Н <sub>2</sub> О, мл	Носитель, название / г	T <sub>СА</sub> <sup>ВХ</sup> , °С	T <sub>СА</sub> <sup>ВЫХ</sup> , °С
1	0,5	–	40	10	–	neusilin US2 / 0,5	50	35
2		suprocire NAI 50 / 0,5	40	10	–			37
3		gelucire 44/14 /0,5	50	–	–			39
4		–	40	10	–	aerosil 300 / 0,5	50	36
5		suprocire NAI 50 / 0,5	40	10	–			35
6		gelucire 44/14 / 0,5	50	–	–			38
7		–	40	10	200	маннитол / 10	120	63
8		suprocire NAI 50 / 0,5	40	10	200			64
9		gelucire 44/14 / 0,5	50	–	200			64



Сушка суспензий проводилась на лабораторной установке mini spray dryer В-290, описание которой представлено в разделе 3.1.1. В течение всего времени сушки осуществляли непрерывное перемешивание суспензий. Для образцов суспензий, содержащих только органические растворители (образцы 1-6) температура сушильного агента на входе в камеру устанавливалась равной 50 °С, которая рекомендуется производителем оборудования для работы с растворами органических веществ. Расход суспензии подбирался таким образом, чтобы на выходе из камеры температура сушильного агента лежала в диапазоне 30-35 °С.

Такой температурный режим был выбран на основании анализа литературных данных, в которых исследователи отмечают, что более низкие температуры на выходе из сушильной камеры приводят к высокой остаточной концентрации растворителя в получаемых порошках. Расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, составил 601 нл/ч, расход сушильного агента – 30 м<sup>3</sup>/ч; скорость подачи суспензии – 6,1-6,3 г/мин; общее время, затраченное на сушку суспензии – около 8 мин.

Для образцов суспензий, содержащих воду (образцы 7-9), температура сушильного агента на входе в камеру устанавливалась равной 120 °С. Данное значение температуры на входе в сушильную камеру было определено экспериментальным путем. Более высокие температуры приводили к оплавлению образцов (наблюдалось появление выраженной кремовой окраски продукта). Расход суспензии подбирался таким образом, чтобы на выходе из камеры температура сушильного агента лежала в диапазоне 60-65 °С, поскольку в условиях более низких температур на выходе из распылительной камеры материал не досушивался (остаточное влагосодержание превышало 5 %). Расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, составил 601 нл/ч, расход сушильного агента – 30 м<sup>3</sup>/ч; расход суспензии – 9,8-10,1 г/мин; общее время, затраченное на сушку водной суспензии – около 25 мин.

В результате были получены мелкодисперсные порошки белого цвета. Остаточное влагосодержание образцов определялось при помощи анализатора влажности AGS, AXIS, при T= 160°C. Остаточное влагосодержание образцов не

превышало 2 %. Для исследования скорости высвобождения АФИ в кислотном буфере был проведен тест «Растворение». Для этого брали навеску образцов таким образом, чтобы она содержала 0,01 г глибенкламида, а в качестве образца сравнения использовали кристаллический глибенкламид той же массы – 0,01 г.

Тест «Растворение» проводился при следующих условиях: прибор Sotax AT 7, объем буферного раствора (кислотный буфер, pH=1,2) составлял 900 мл, метод «вращающаяся корзинка», скорость вращения – 1000 об./мин, температура 37 °С. Навеска образца рассчитывалась таким образом, чтобы в ней содержалось 10 мг глибенкламида. Пробы отбирали на 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 60 минутах, при этом после отбора 10 мл пробы в стакан добавляли аликвоту. Пробы перед анализом центрифугировали в течение 5 мин при 14000 об./мин для отделения возможной взвеси и фильтровали через фильтр 0,22 мкм.

Концентрацию глибенкламида в пробах определяли методом обратной высокоэффективной жидкостной хроматографии, методика для которой приведена в приложении Б. При приведенных в методике условиях была проведена хроматография проб, полученных в тесте «Растворение», и построены кривые высвобождения глибенкламида (рисунок 3.6).

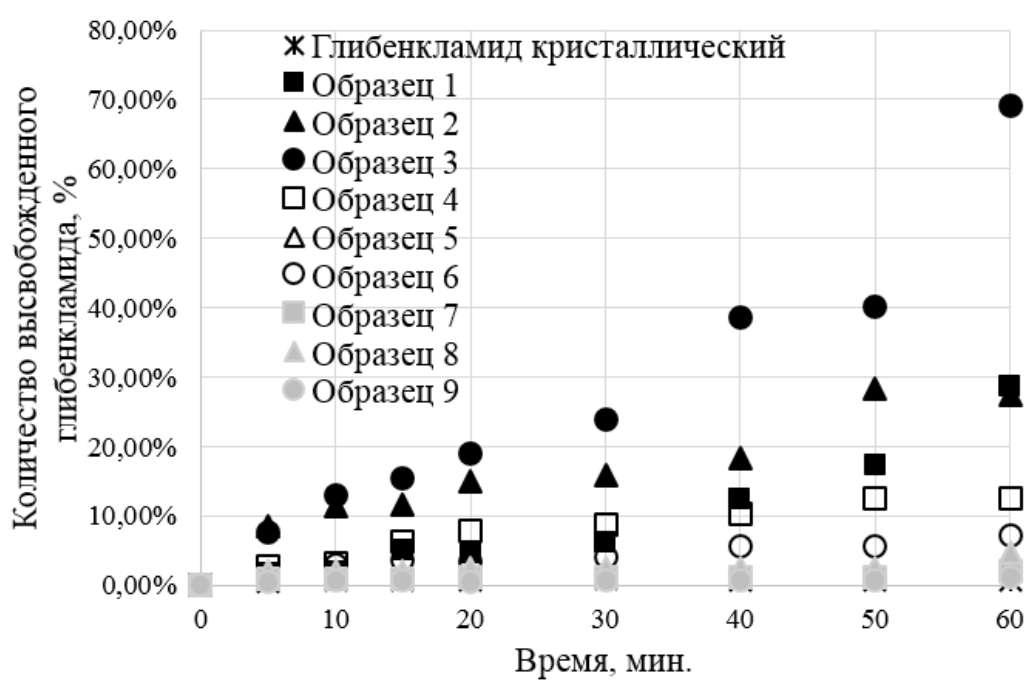


Рисунок 3.6 – профили высвобождения глибенкламида

Для сравнения на этот же график нанесены данные, соответствующие профилю растворения кристаллического глибенкламида.

Из представленных на рисунке 3.6 профилей высвобождения видно, что наибольшую скорость высвобождения глибенкламида в кислотном буфере обеспечивает образец 3, в котором содержится в качестве ЛВВ *gelucire 44/14*, а в качестве носителя – *neusilin*: в течение часа высвободилось 70 % АФИ, в то время как растворение кристаллического глибенкламида за тот же период времени не превысило 1 %. Можно предположить, что *gelucire 44/14*, являясь ПАВ-ом в данной композиции играет роль солюбилизатора и со-растворителя для микронизированного АФИ, обеспечивая его переход в кислотный буфер с носителя.

Стоит отметить, что два других образца, полученных с использованием сорбента *neusilin*, также обеспечивают более высокие скорости высвобождения АФИ по сравнению с образцами, полученными с использованием *aerosil 300* или маннитола. Можно предположить, что с данным пористым носителем процесс микронизации АФИ за счет его адсорбции носителем протекает более полно. Образцы, содержащие в качестве носителя *aerosil 300*, показали себя хуже. Высвобождение АФИ из образцов с маннитолом оказалось близким к растворению кристаллического глибенкламида, на основании чего можно предположить, что данный способ не обеспечивает требуемую степень микронизации глибенкламида.

Представленные в главе 3 результаты работ позволяют заключить, что использование при разработке ТЛФ самоэмульгирующихся композиций на основе ЛВВ, является перспективным методом повышения скорости высвобождения плохо растворимых АФИ, при условии, что АФИ или высвобождается из ТЛФ в растворенном виде, или находится в готовой форме в микронизированном виде в контакте с ЛВВ, который выступает в роли солюбилизатора, т.к. является ПАВ-ом. Такой подход будет способствовать повышению АФИ, относящихся ко II и IV классу АФИ по БФК, биодоступность которых полностью или частично лимитируется скоростью и полнотой их перехода в раствор. Преимуществом использования подхода на основе самоэмульгирующих композиций является

возможность применения для их перевода в твердое состояние типовой и широко распространенной технологии распылительной сушки, причем сушке можно подвергать как эмульсию, так и суспензию.

#### 4 Моделирование процесса растворения полученных композиций и алгоритм подбора компонентов для них

##### 4.1 Клеточно-автоматная модель процесса растворения полученных многокомпонентных композиций

Модель процесса растворения твёрдых тел на основе клеточных автоматов представляет собой набор кубических полей с линейным размером поля  $N$  клеток. Рассматривается случай, в котором объект растворения представлен микрочастицей, схематически изображенной на рисунке 4.1.

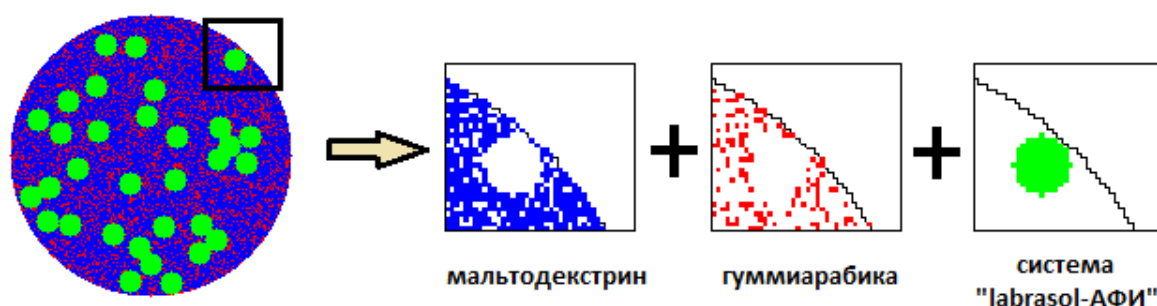


Рисунок 4.1 – Схематическое изображение объекта растворения, представленного в клеточно-автоматной модели

Диаметр одной микрочастицы – 15 мкм. Рассматривается двумерный случай, в котором линейный размер поля клеточного автомата – 300x300 клеток. Размер каждой клетки – 0.1 мкм, соответственно, диаметр гранулы в клеточно-автоматной модели – 150 клеток. Гранула представляет собой распределение включений системы «labrasol-АФИ» (на рисунке 4.1 обозначены зеленым цветом) в смеси растворимых веществ – мальтодекстрина (обозначен синим цветом) и гуммиарабика (обозначен красным цветом). Диаметр включений – 1 мкм (в клеточно-автоматной модели – 10 клеток).

Допущения к модели:

- а система представляет собой совокупность клеток;
- б поле имеет открытые границы, вещество удаляется из граничных клеток на каждой итерации;

в каждая клетка имеет три характеристики: тип вещества, количество вещества и агрегатное состояние (твердое, жидкость);

г расчет процессов ведется итеративно (на каждой итерации процессы растворения и диффузии вещества происходят в один промежуток времени);

д каждая клетка имеет четыре соседние клетки – рассматривается двумерное пространство;

е растворимые вещества не влияют на растворение друг друга.

Алгоритм расчета состоит из трех этапов:

а расчет процесса растворения (переход из твердого состояния в жидкое);

б расчет процесса диффузии растворенного вещества;

в расчет процесса переноса вещества за счет воздействия внешних факторов (перемешивания).

Расчет процесса растворения происходит следующим образом. В качестве входных данных задаются линейный размер поля и клетки. Исходя из объема клетки рассчитывается максимально возможное количество вещества, которое может содержаться в клетке. Далее определяется количество вещества, соответствующее насыщенному раствору. При расчетах принимается допущение, что если количество вещества в клетке находится в диапазоне от количества вещества, соответствующего насыщенному раствору, до максимально возможного количества вещества, то агрегатное состояние вещества в данной клетке принимается как «твердое». А агрегатное состояние вещества в клетке «жидкость» принимается в случае, если количество вещества в клетке находится в диапазоне от нуля до количества вещества, соответствующего насыщенному раствору.

Первым этапом в алгоритме расчета является процесс растворения – переход из твердого состояния в жидкость. Вещество из клеток с состоянием «твердое» переходит во все соседние клетки с состоянием «жидкость» (переходит в растворенное состояние). Изменение массы твердого вещества в процессе перехода в растворенное состояние описывается следующим уравнением:

$$\frac{dM}{dt} = -kF(C^* - C), \quad (4.1)$$

где  $M$  – масса твердого вещества,  $k$  – коэффициент растворения,  $F$  – поверхность растворения,  $C^*$  – концентрация насыщенного раствора,  $C$  – текущая концентрация вещества в растворе.

На рисунке 4.2 представлена визуализация процесса растворения твердого тела. Ярко-синим цветом в центре поля обозначено твердое тело, а голубым – тело в растворенном состоянии.

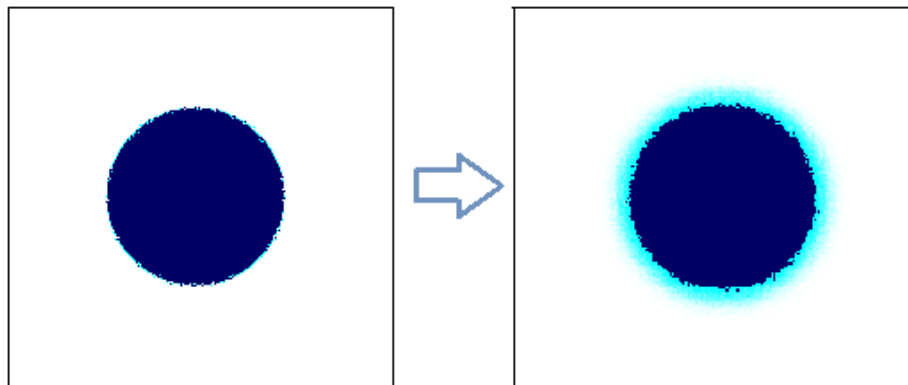


Рисунок 4.2 – Визуализация процесса растворения твердого тела

Коэффициент растворения  $k$  рассчитывается на основе предположения, что лимитирующим фактором во внешнем массообмене в аппаратах с мешалками является разрушение пограничного слоя мелкомасштабными турбулентными пульсациями:

$$k = e^{1/4} Sc^{-3/4}, \quad (4.2)$$

$$e = \frac{N}{G}, \quad (4.3)$$

$$Sc = \frac{\omega}{D} \quad (4.4)$$

где  $e$  – удельная диссипация механической энергии;  $Sc$  – критерий Шмидта;  $N$  – мощность, затрачиваемая на перемешивание;  $G$  – масса перемешиваемой системы.

Процесс диффузии растворенного вещества описывается уравнением (4.5):

$$\frac{dC}{d\tau} = D \cdot F \cdot (C_i - C_j) \quad (4.5)$$

где  $D$  – коэффициент диффузии (для мальтодекстрина  $D=10^{-11}$  м<sup>2</sup>/с, для гуммиарабики  $D=5 \cdot 10^{-12}$  м<sup>2</sup>/с),  $F$  – площадь поверхности контакта взаимодействующих клеток,  $C_i, C_j$  – концентрации в  $i$ -ой и  $j$ -ой ячейках. Процесс диффузии растворенного вещества происходит только в клетках с состоянием «жидкость».

Заключительным этапом итерации клеточного автомата является расчет переноса вещества за счет действия внешних факторов. Внешним фактором в данном случае является механическое перемешивание с помощью лопастной мешалки.

Для расчета процесса переноса вещества выбирается  $p$  процентов пар клеток, имеющих одно из следующих состояний: 1) «твердое вещество» – «растворенное вещество»; 2) «твердое вещество» – «растворитель»; 3) «растворенное вещество» – «растворенное вещество»; 4) «растворенное вещество» – «растворитель». Коэффициент  $p$  является эмпирическим и выбирается на основании сравнения результатов моделирования с экспериментальными данными.

На рисунке 4.3 представлено сравнение процесса растворения с перемешиванием и без перемешивания.

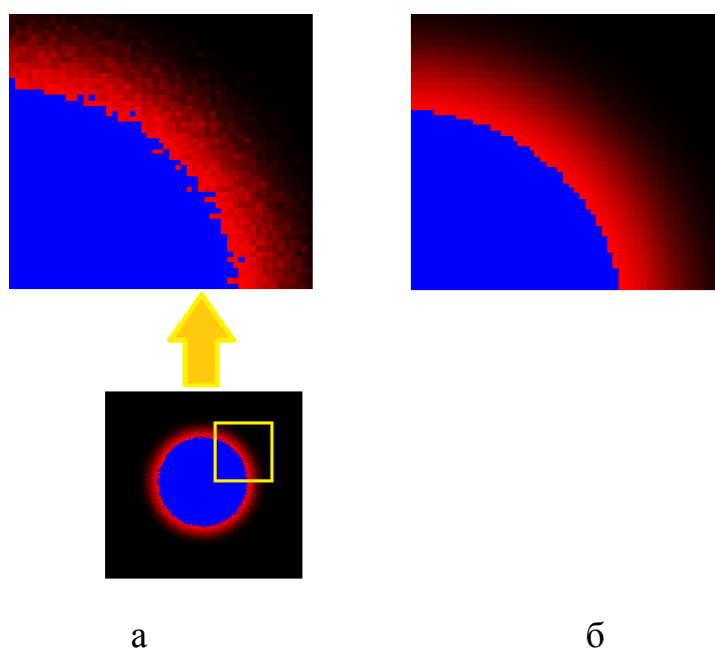


Рисунок 4.3 – Сравнение процесса растворения: а – с перемешиванием; б – и без перемешивания



Расчет процесса растворения завершается при полном растворении твердого вещества, либо может быть ограничен заданным числом итераций.

Как можно заметить, алгоритм расчета процесса растворения на основе клеточно-автоматной модели состоит в последовательном расчете изменения концентрации каждой клетки на каждой итерации. По уравнению модели (4.5) рассчитываются изменения концентраций между данной клеткой и каждой из четырех соседних, как показано на рисунке 4.5.

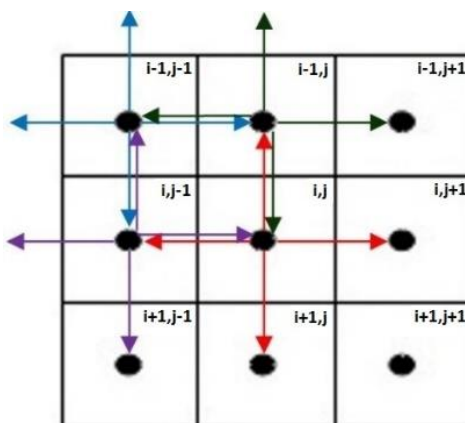


Рисунок 4.4 – Схема расчета изменения концентраций по алгоритму клеточно-автоматной модели

Затем суммируются все четыре изменения концентраций для каждой клетки и рассчитывается общее изменение концентрации в данной клетке. К примеру, для клетки  $i, j$  рассчитываются изменения концентраций  $dC_{(i,j) - (i,j+1)}$ ,  $dC_{(i,j) - (i-1,j)}$ ,  $dC_{(i,j) - (i,j-1)}$ , и  $dC_{(i,j) - (i+1,j)}$ . Общее изменение концентрации в  $i, j$  клетке  $dC_{i,j}$  равно сумме  $dC_{(i,j) - (i,j+1)}$ ,  $dC_{(i,j) - (i-1,j)}$ ,  $dC_{(i,j) - (i,j-1)}$ , и  $dC_{(i,j) - (i+1,j)}$ .

Из рисунка 4.4 можно заметить, что алгоритм имеет один недостаток – расчет каждого изменения концентраций между парой клеток производится дважды на каждой итерации. К примеру, изменение концентраций  $dC_{(i,j) - (i,j+1)}$ , вычисляемое для клетки  $i, j$ , равно изменению концентраций  $dC_{(i,j+1) - (i,j)}$ , вычисляемому для клетки  $i, j + 1$ . Для устранения данного недостатка был разработан алгоритм, позволяющий избежать повторные вычисления изменений концентраций.

В модифицированном алгоритме производится расчет изменения концентраций между данной клеткой и только двумя соседними клетками (к примеру, для клетки  $i, j$  вычисляются изменения концентраций  $dC_{(i,j) - (i,j+1)}$ ,  $dC_{(i,j) - (i+1,j)}$ ), а в качестве значений двух других изменений концентраций используются вычисленные изменения концентраций для соседних клеток, только с противоположным знаком (к примеру, для  $i, j$  клетки  $dC_{(i,j) - (i-1,j)} = -dC_{(i-1,j) - (i,j)}$ , а  $dC_{(i,j) - (i,j-1)} = dC_{(i,j-1) - (i,j)}$ ). Схема такой организации расчета показана на рисунке 4.5.

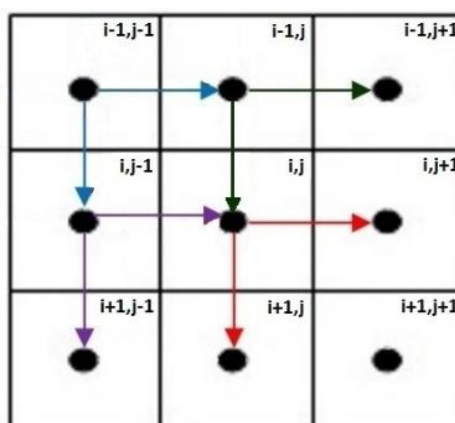


Рисунок 4.5 – Схема расчета изменения концентраций по модифицированному алгоритму клеточно-автоматной модели

Сокращение вычислений изменений концентраций в модифицированном алгоритме позволяет ускорить расчет в среднем в 1,5 раза, таким образом, время расчета процесса растворения составляет 3 часа.

## 4.2 Результаты расчета процесса растворения микрочастиц

Модель процесса растворения на основе клеточных автоматов позволяет построить кинетику высвобождения системы «ЛВВ – растворенный АФИ» из микрочастиц. В качестве тестовой задачи было проведено сравнение расчетных данных с экспериментальными на примере растворения микрочастиц кристаллического ибупрофена (рисунок 4.6).

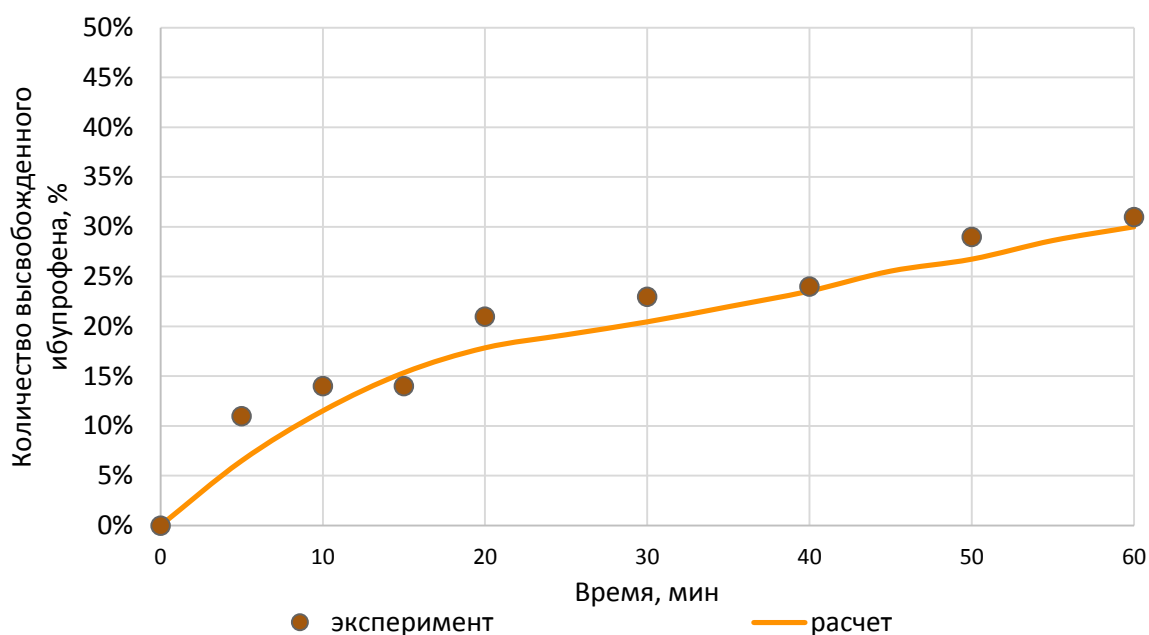


Рисунок 4.6 – Сравнение расчетных данных растворения кристаллического ибупрофена с экспериментальными

Состояние микрочастицы, состоящей из кристаллического ибупрофена в различные моменты времени (0, 5, 30, 60 минут) отображено на рисунке 4.7.

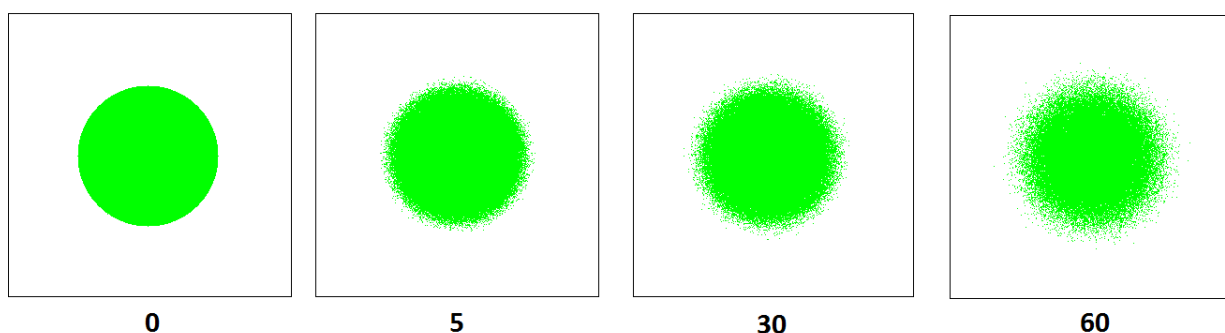


Рисунок 4.7 – Визуализация растворения микрочастицы ибупрофена в различные моменты времени

На рисунках 4.8–4.9 приведены расчетные данные по высвобождению включений системы «labrasol – ибупрофен» из микрочастиц, полученных при температурах сушильного агента 160 °С и 200 °С, и их сравнение с экспериментальными данными.

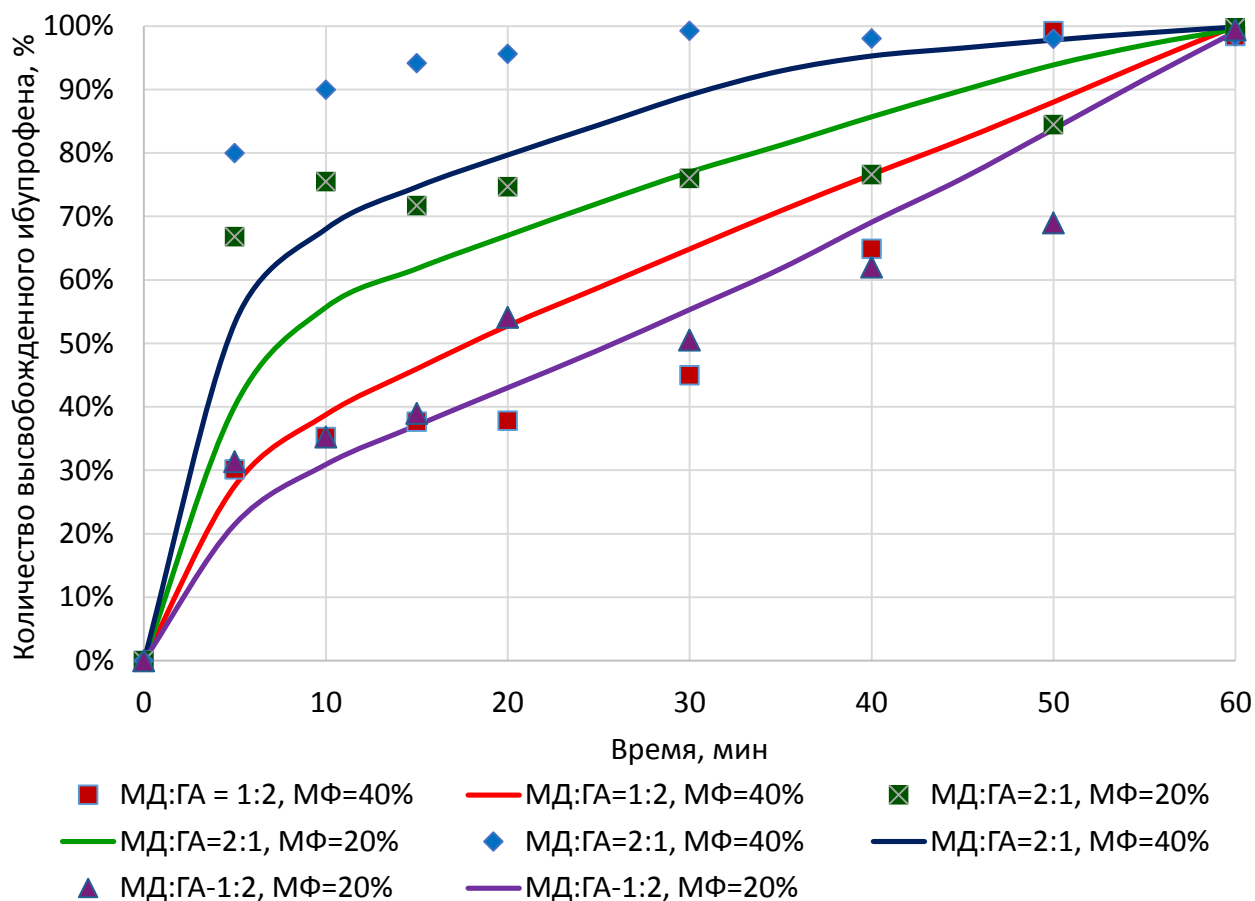


Рисунок 4.8 – Сравнение экспериментальных данных с расчетными данными растворения микрочастиц, полученных при температуре сушильного агента 160 °С, с различными соотношениями мальтодекстрина (МД) и гуммиарабика (ГА), а также с различной загрузкой масляной фазы (система «labrasol – ибупрофен», МФ)

Исходные и экспериментальные данные были взяты из эксперимента, описанного в главе 3. Время растворения составило 360 000 итераций, или 60 минут. На рисунках 4.8-4.9 точками отмечены экспериментальные значения кинетики высвобождения ибупрофена, а сплошными линиями – рассчитанные значения при различных соотношениях содержания мальтодекстрина и гуммиарабика и с различной загрузкой системы «labrasol – ибупрофен» (масляная фаза).

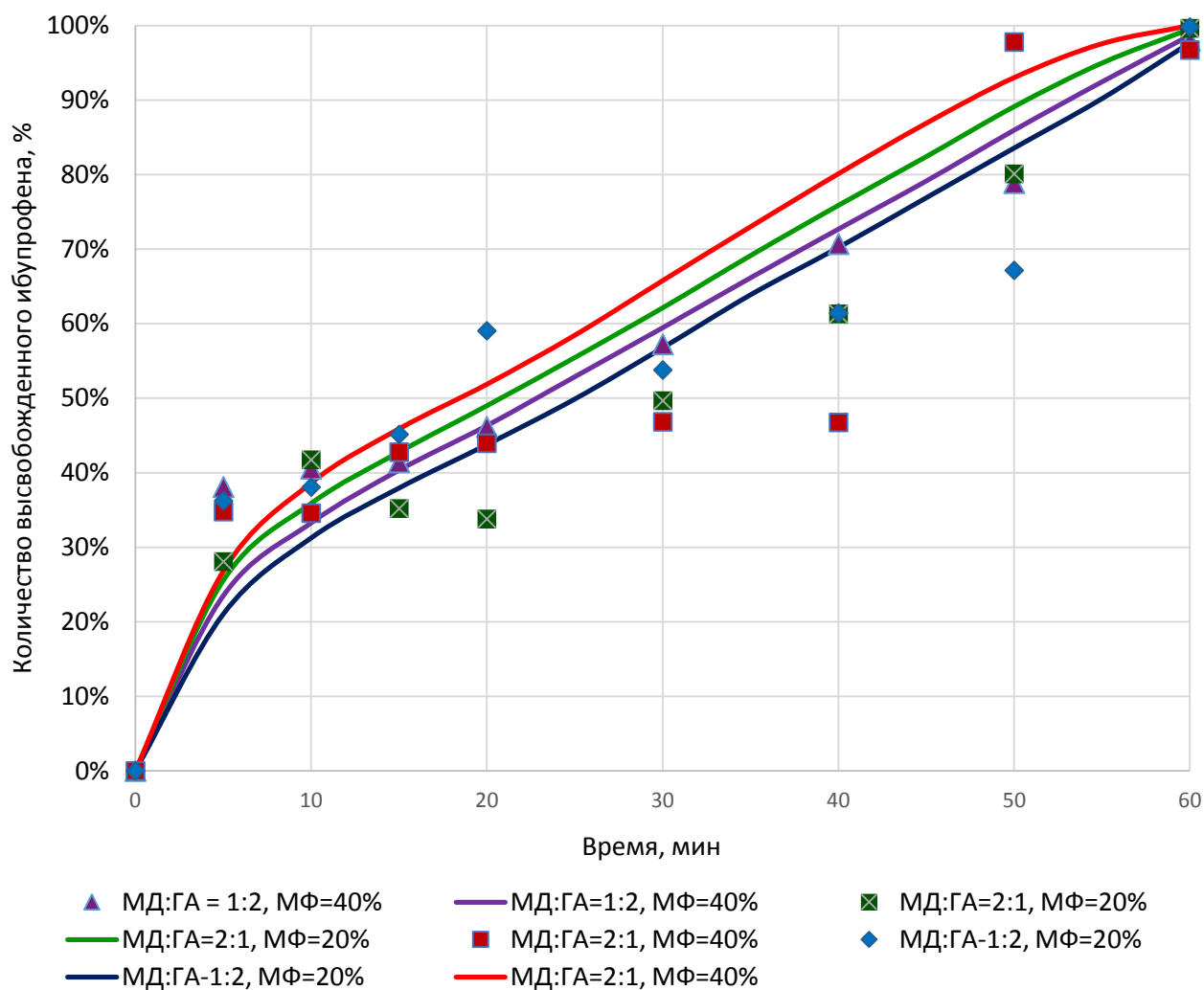


Рисунок 4.9 – Сравнение экспериментальных данных с расчетными данными растворения микрочастиц, полученных при температуре сушильного агента 200<sup>0</sup>С, с различными соотношениями мальтодекстрина (МД) и гуммиарабик (ГА), и различной загрузкой масляной фазы (система «labrasol – ибупрофен», МФ)

При анализе полученных данных было отмечено, что предсказательная способность модели снижается при расчете кинетики высвобождения системы «labrasol – ибупрофен» из микрочастиц, которые были получены при более высоких температурах. Из анализа экспериментальных данных было сделано предположение, что при получении микрочастиц при более высоких температурах сушки на их поверхности происходит стеклование гуммиарабика и мальтодекстрина, что приводит к образованию на поверхности более плотной

корки, растворимость которой более низкая по сравнению с растворимостью мальтодекстрина и гуммиарабика, которые не подвергались стеклованию.

Для учета данного эффекта в КА-модели было принято решение о введении поправочного множителя в коэффициенты диффузии мальтодекстрина и гуммиарабика, уменьшающего их при расчете первого этапа процесса растворения микрочастиц и высвобождения системы «labrasol – ибупрофен» из них. На рисунке 4.10 приведены результаты расчета для микрочастиц, полученных при температуре сушильного агента на входе в камеру, равную 200 °С.

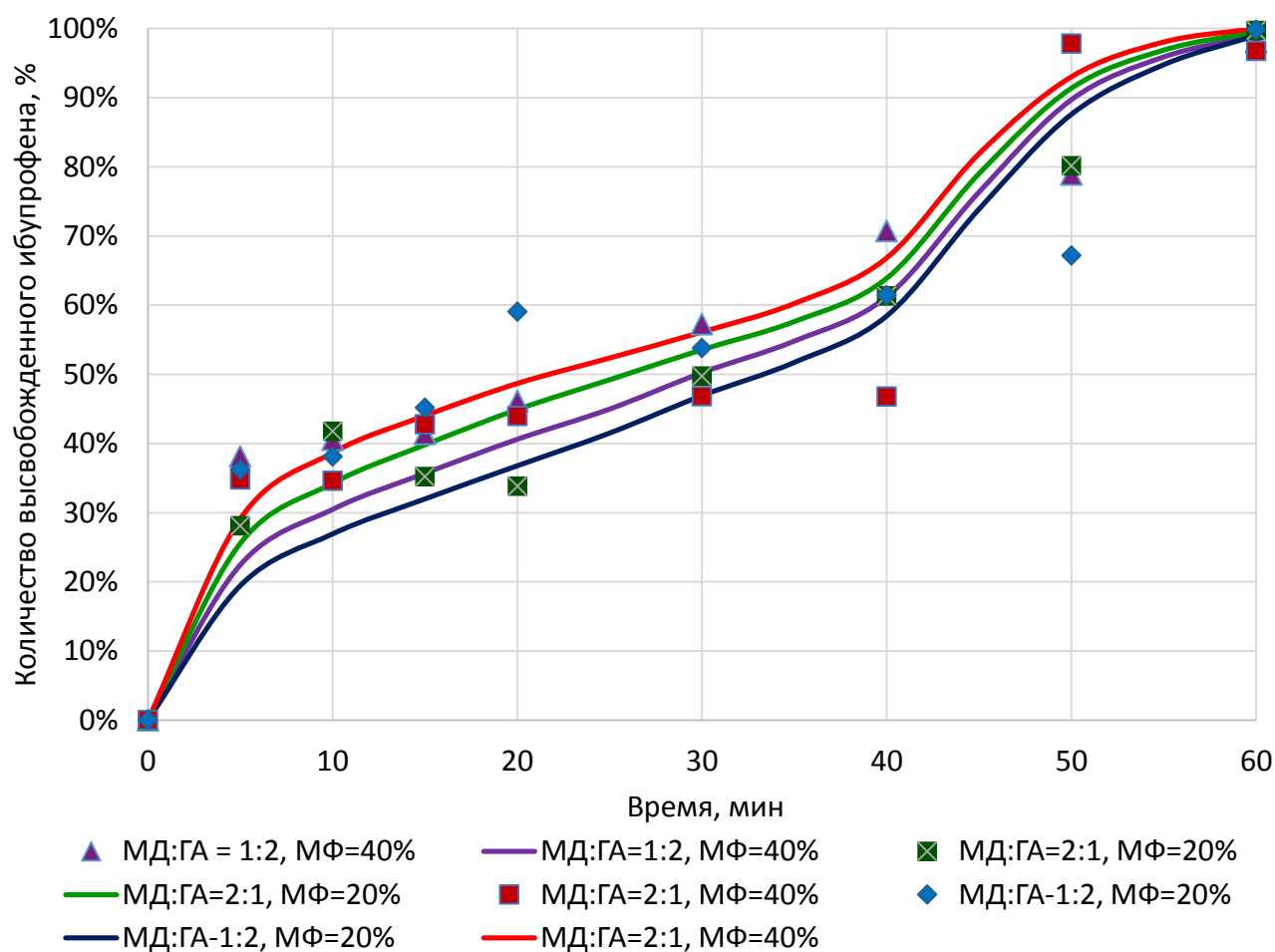


Рисунок 4.10 – Сравнение экспериментальных данных с расчетными данными растворения микрочастиц, полученных при температуре сушильного агента 200°С, с различными соотношениями мальтодекстрина (МД) и гуммиарабик (ГА), и различной загрузкой масляной фазы (система «labrasol – ибупрофен», МФ) с учетом изменения значений коэффициентов диффузии веществ

На рисунке 4.11 приведена визуализация работы программы в разные моменты времени (0, 5, 30, 60 минут) на примере растворения микрочастиц, содержащих систему «labrasol – ибупрофен», заданного состава.

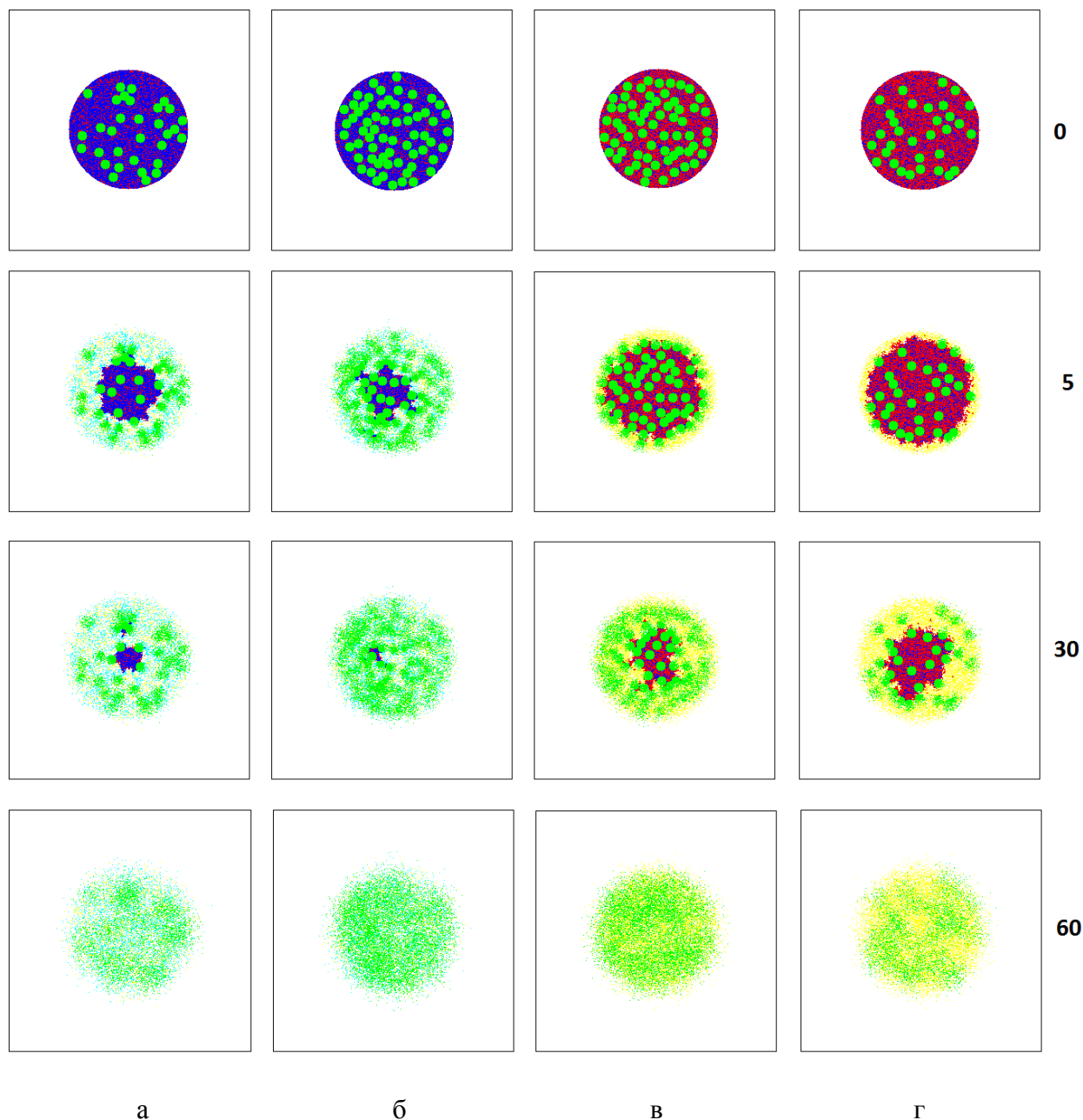


Рисунок 4.11 – Визуализация работы программы в различные моменты времени (0, 5, 30, 60 минут) для расчета процесса растворения гранул, полученных при температуре сушильного агента 160 °С, при различном соотношении мальтодекстрина (МД) и гуммиарабика (ГА), с различным содержанием системы «labrasol – ибупрофен» в качестве МФ: а) МД:ГА=2:1, МФ=20%; б) МД:ГА=2:1, МФ=40%; в) МД:ГА=1:2, МФ=40%; г) МД:ГА=1:2, МФ=20%

Из представленных на рисунке 4.11 результатов можно заметить, что расчет отражает общие экспериментально выявленные закономерности: увеличение доли гуммиарабика в оболочке микрокапсул замедляет их растворение, а увеличение содержания масляной фазы (системы «labrasol – ибупрофен»), ускоряет процесс высвобождения включений масляной фазы.

Полученные результаты позволяют говорить о возможности применения клеточно-автоматной модели для прогнозирования кинетики высвобождения систем «ЛВВ – АФИ» из микрочастиц, следовательно, предложенная модель может быть применена при поиске составов исходных эмульсий в рамках разработки новых твердых лекарственных форм с predetermined кинетикой высвобождения АФИ из них.

#### 4.3 Алгоритм определения исходных составов на основании экспериментальных и расчетных данных для создания новых твердых лекарственных форм

В фармацевтической области растворение является неотъемлемым процессом на стадии разработки новых «оригинальных» лекарственных средств, а также для подбора составов дженериков (лекарственных средств, на которые истек срок патентной защиты). Моделирование процесса растворения позволяет сократить время разработки лекарственных препаратов путем варьирования геометрической формы и соотношений компонентов для соответствия заданной кинетике высвобождения.

При разработке составов дженериков, а также для разработки новых составов лекарственных средств, важным этапом является соответствие кинетики высвобождения активного вещества заданной кинетике высвобождения. Первым этапом алгоритма модификации состава гранул является выбор активного вещества и вспомогательных компонентов, входящих в состав лекарственного средства (рисунок 4.12). С целью быстрого доступа к актуальной информации о вспомогательных веществах, их свойствах, производителях и поставщиках была



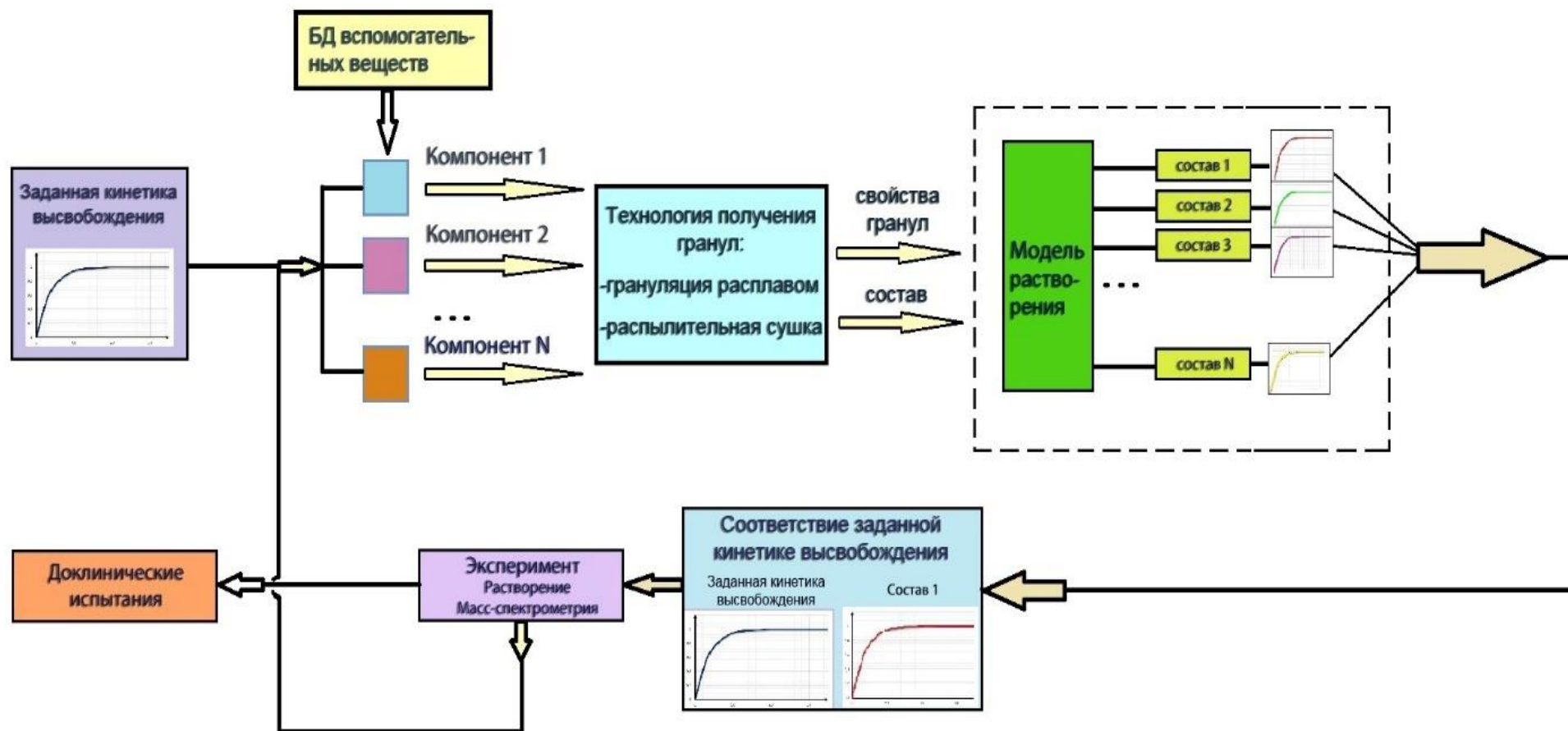


Рисунок 4.12 – Схематическое изображение алгоритма модификации состава гранул

разработана база данных вспомогательных веществ (подробное описание представлено в разделе 4.4).

В зависимости от желаемых свойств конечной лекарственной формы выбирается технология ее получения. В рамках данной задачи для получения гранул были использованы две технологии: грануляция расплавом и распылительная сушка. Технология получения гранул определяет их свойства и состав (диапазоны содержаний активного вещества и вспомогательных компонентов). Следующим этапом алгоритма является расчет кинетики высвобождения активного вещества для заданного набора составов на основе модели процесса растворения. Результатом расчета является построение графика кинетики высвобождения. Далее производится соответствие рассчитанной кинетики высвобождения заданной кинетике высвобождения для каждого состава гранул. Результатом этого этапа является выбор состава гранул, при котором кинетика высвобождения активного вещества соответствует или наиболее близка к заданной кинетике высвобождения. С целью верификации рассчитанной кинетики высвобождения для гранул выбранного состава производятся экспериментальные исследования. В случае неудовлетворительного результата данного этапа состав гранулы корректируется.

Моделирование процесса растворения позволяет сократить количество экспериментальных исследований, и, таким образом, уменьшить денежные и временные ресурсы, затрачиваемые на их проведение.

#### 4.4 База данных вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества в фармацевтическом производстве предназначены для придания лекарственной форме необходимых технологических свойств, обеспечивающих точность дозирования, механическую прочность, распадаемость и стабильность в процессе хранения.

На данный момент накоплен достаточно большой теоретический и экспериментальный материал в области технологии гранулирования. В связи с

этим возникает проблема хранения, упорядоченности и усвоения накопленных запасов информации по данному технологическому процессу.

Разработанная база данных представляет собой структурированную информацию о веществах (покрытиях, связующих и т.д.), их свойствах и производителях (рисунок 4.13.).

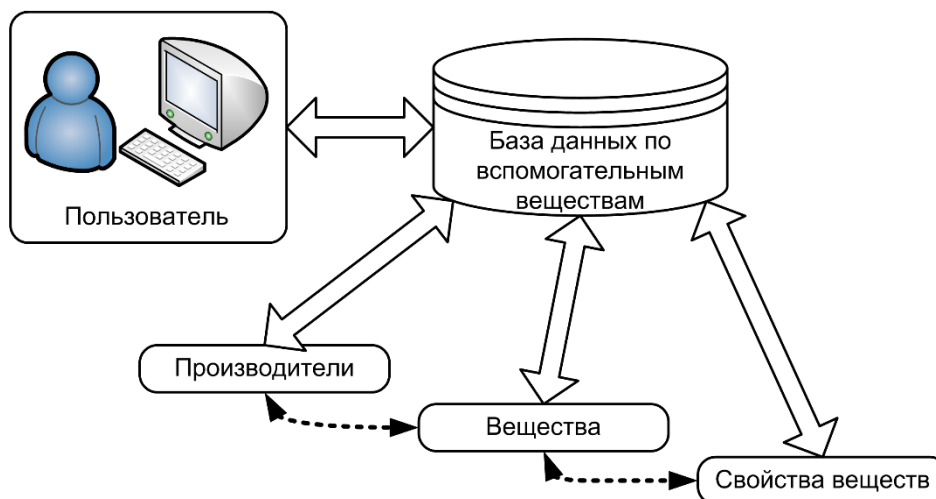


Рисунок 4.13 – Модель представления данных для пользователя

Так как в конечном итоге данная БД предназначена для использования пользователями-специалистами, то в нее загружены дополнительные источники информации в виде статей и книг.

Инфологическая модель базы данных (рис. 4.14) представлена девятью отношениями (таблицами): вещества, компании, страны, литература, статьи, изображения, структуры, растворение, растворитель.

*Таблица «вещества» содержит в себе следующие поля:*

- идентификатор (первичный ключ);
- название вещества;
- CAS номер;
- внешний вид;
- вязкость;
- ссылка на идентификатор компании-производителя;

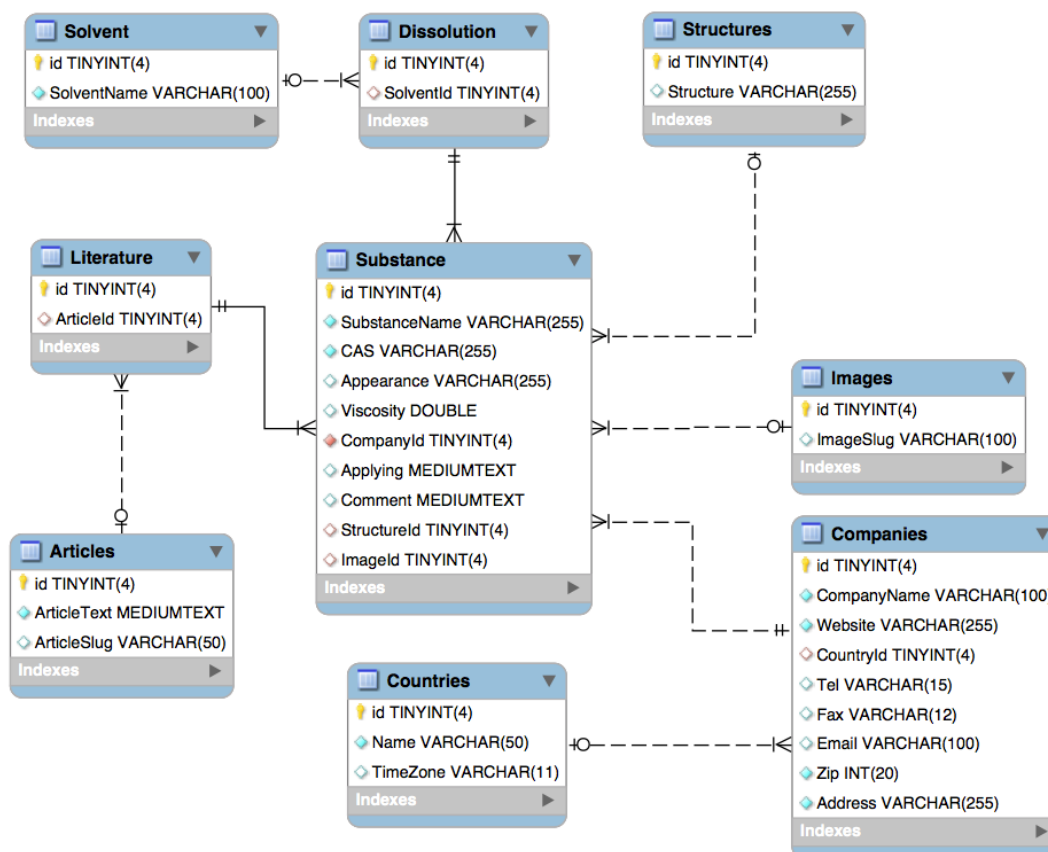


Рисунок 4.14 – Инфологическая модель базы данных по вспомогательным веществам

- применение;
- комментарий;
- ссылка на идентификатор структуры;
- ссылка на идентификатор изображения.

*Таблица «компании» содержит в себе следующие поля:*

- идентификатор (первичный ключ);
- название компании-производителя;
- URL (Internet) адрес компании;
- ссылка на страну;
- номер телефона;
- номер факса;
- адрес электронной почты;

- почтовый индекс;
- адрес.

*Таблица «страны» содержит в себе следующие поля:*

- идентификатор (первичный ключ);
- название страны;
- часовой пояс.

*Таблица «литература» содержит в себе следующие поля:*

- идентификатор (первичный ключ);
- ссылка на статью.

*Таблица «статьи» содержит в себе следующие поля:*

- идентификатор (первичный ключ);
- упрощенный текст статьи;
- месторасположение файла с полным текстом статьи.

*Таблица «изображения» содержит в себе следующие поля:*

- идентификатор (первичный ключ);
- месторасположение файла.

*Таблица «структура» содержит в себе следующие поля:*

- идентификатор (первичный ключ);
- структурная формула вещества.

*Таблица «растворение» содержит в себе следующие поля:*

- идентификатор (первичный ключ);
- ссылка на растворитель.

*Таблица «растворитель» содержит в себе следующие поля:*

- идентификатор (первичный ключ);
- имя растворителя.

На данный момент в базе данных представлено около 200 записей по веществам, а также информация о 50 производителей, различные статьи и книги. На рисунках 4.15–4.16 представлена визуализация программного модуля, предназначенного для работы с базой данных вспомогательных веществ.

CodeName

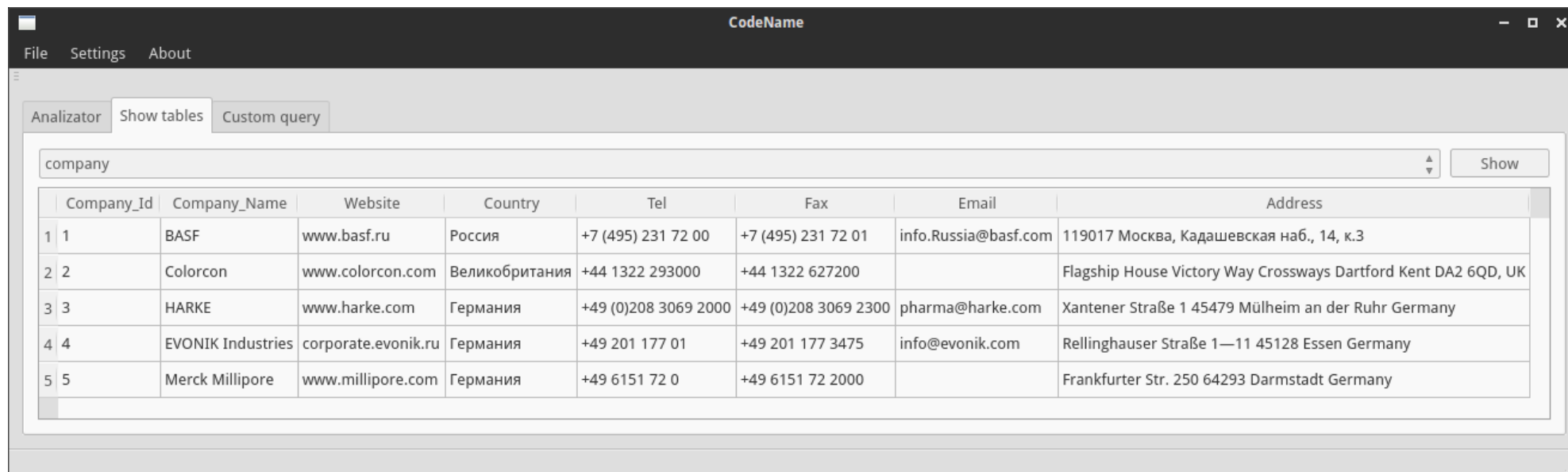
File Settings About

Analizator Show tables Custom query

substance Show

	Substance_Id	Substance_Name	CAS	Appearance	Solvation_pH	Viscosity	Company_Id	Applying
1	1	Kollocoat MAE 30 DP	25212-88-8	Водная дисперсия с сод...	5,5		1	Используется в качестве кишечно-растворимых покрытий, которые требую
2	2	Kollocoat MAE 100 P	25212-88-8	Белый редиспергируем...	5,5		1	Используется в качестве кишечно-растворимых покрытий, которые требую
3	3	Acryl-EZE 93A		Порошковая система на...	5,5		2	Применяется в качестве кишечно-растворимых покрытий для твердых лека
4	4	Acryl-EZE MP		Порошковая система на...	5,5		2	Применяется в качестве кишечно-растворимых покрытий для твердых лека
5	5	Kollidon F90	9003-39-8	Порошок белого цвета.	4,0	300-700 mPa*s	1	Используется как связующий агент в таблетированных биологически актив
6	6	Kollidon 25	9003-39-8	Порошок белого цвета.	3,0	3,5-5,5 mPa*s	1	Используется как связующий агент в таблетированных биологически актив
7	7	Starch 1500	9005-25-8	Белый порошок без зап...			2	Применяется в качестве связующего или разрыхлителя.
8	8	Pharmacoat 603	9004-65-3			3 cP	3	Используется в качестве связующего при влажной грануляции.
9	9	Pharmacoat 645	9004-65-3			4,5 cP	3	Используется в качестве желудочно-растворимых покрытий.
10	10	Pharmacoat 606	9004-65-3			6 cP	3	Используется как стандартное пленочное покрытие.
11	11	Pharmacoat 615	9004-65-3			15 cP	3	Применяется в качестве пленочного покрытия.
12	12	Pharmacoat 904	9004-65-3			4 cP	3	Используется в качестве желудочно-растворимых покрытий.
13	13	Metolose SM-4	9004-65-3			4 cP	3	Пеллеты, гранулы.
14	14	Metolose SM-15	9004-65-3			15 cP	3	Пеллеты, гранулы.
15	15	Gohsenol EG-05PW	9002-89-5			5 cP	3	Таблетки.
16	16	Easpray GAI					3	Таблетки.

Рисунок 4.15 – Визуализация базы данных вспомогательных веществ, таблица «Вещества», первые 16 записей



	Company_Id	Company_Name	Website	Country	Tel	Fax	Email	Address
1	1	BASF	www.basf.ru	Россия	+7 (495) 231 72 00	+7 (495) 231 72 01	info.Russia@basf.com	119017 Москва, Кадашевская наб., 14, к.3
2	2	Colorcon	www.colorcon.com	Великобритания	+44 1322 293000	+44 1322 627200		Flagship House Victory Way Crossways Dartford Kent DA2 6QD, UK
3	3	HARKE	www.harke.com	Германия	+49 (0)208 3069 2000	+49 (0)208 3069 2300	pharma@harke.com	Xantener Straße 1 45479 Mülheim an der Ruhr Germany
4	4	EVONIK Industries	corporate.evonik.ru	Германия	+49 201 177 01	+49 201 177 3475	info@evonik.com	Rellinghauser Straße 1—11 45128 Essen Germany
5	5	Merck Millipore	www.millipore.com	Германия	+49 6151 72 0	+49 6151 72 2000		Frankfurter Str. 250 64293 Darmstadt Germany

Рисунок 4.16 – Визуализация базы данных вспомогательных веществ, таблица «Компании»

Разработанная база данных вспомогательных веществ, как единый систематизированный источник данных о вспомогательных веществах, их свойствах, производителях и поставщиках позволяет существенно облегчить задачу поиска вспомогательных веществ и ускорить процесс разработки конечной лекарственной формы.



5 Разработка лабораторных регламентов в соответствии с требованиями ОСТ  
64-02-003-2002

В данной главе приведены отдельные разделы лабораторных регламентов на получения трех типов микрочастиц:

а Микрочастицы с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида, производимые грануляцией расплавом;

б Микрочастицы с улучшенным высвобождением ибупрофена, производимые распылительной сушкой эмульсии;

в Микрочастицы с улучшенным высвобождением глибенкламида, производимые распылительной сушкой суспензии.

Для каждой технологии были разработаны следующие основные разделы лабораторного регламента в соответствии с требованиями ОСТ 64-02-003-2002:

а Технологическая схема производства, графически отражающая в виде блок-схемы последовательность выполнения работ в данном производстве с подразделением их по стадиям и операциям технологического процесса, с указанием основных материальных потоков и мест образования отходов.

б Аппаратурная схема производства, отражающая основное и вспомогательное технологическое оборудование, выполненное в виде чертежа с приведенной соответствующей спецификацией.

в Изложение технологического процесса с приведением материального баланса по стадиям.

г Контроль производства, в котором приводятся перечень важнейших контрольных точек производства, обеспечивающих соблюдение установленного технологического режима.

Данные разделы были разработаны на основании рекомендаций, данных в рамках проведения экспериментальных исследований.

## 5.1 Разработка отдельных разделов лабораторного регламента на производство микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида грануляцией расплавом

Технологическая схема производства в соответствии с требованиями ОСТ 64-02-003-2002 приведена на рисунке 5.1. Технологическая схема включает две стадии вспомогательных работ (ВР) и одну стадию основного технологического процесса.

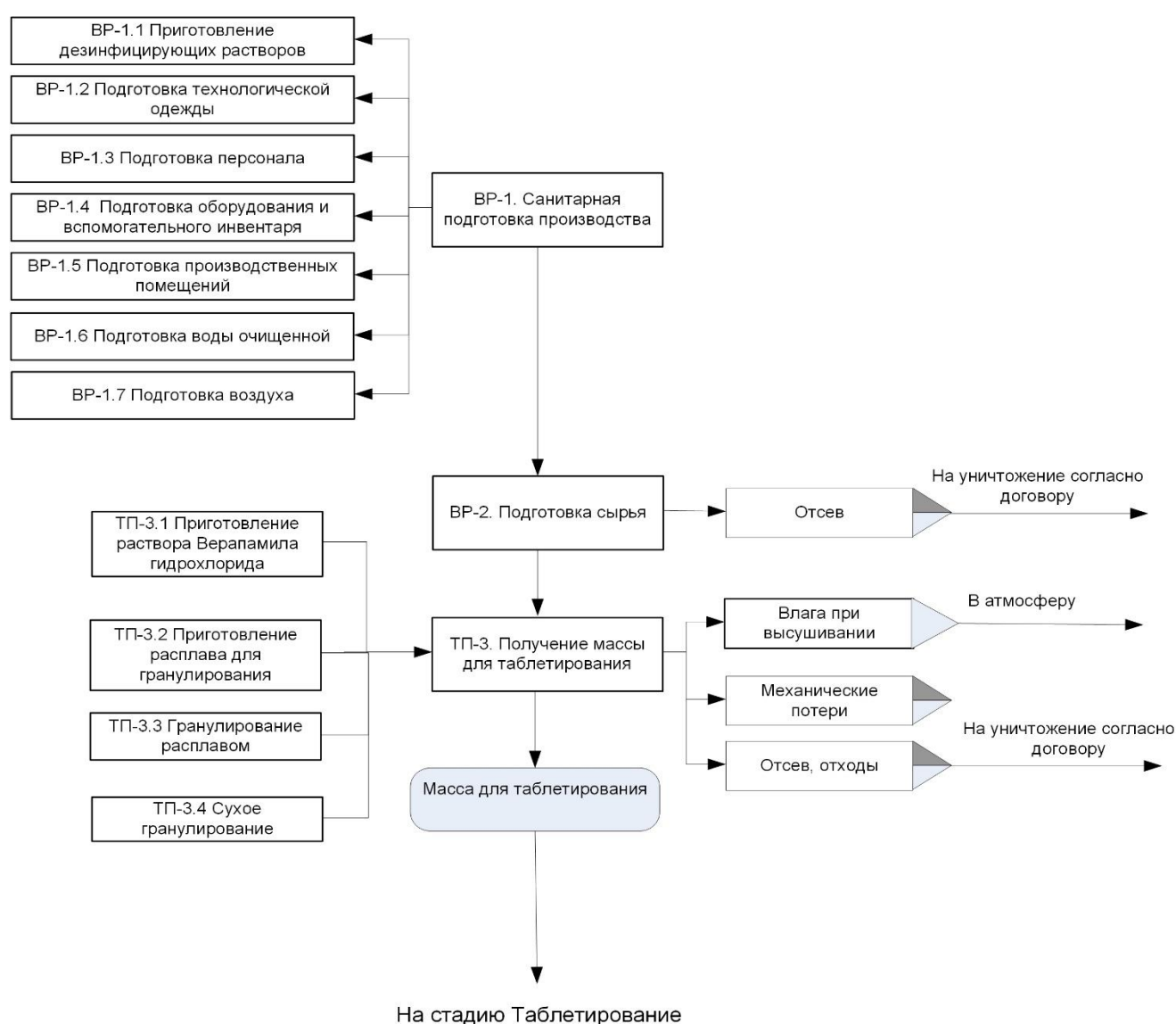


Рисунок 5.1 – Технологическая схема на производство микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида грануляцией расплавом

Аппаратурная схема на производство микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида грануляцией расплавом приведена на рисунке 5.2. Спецификация оборудования приведена в таблице 5.1.

Изложение технологического процесса включает в себя описание стадии подготовки сырья (ВР-2), на которой происходит растаривание сырья, его просеивание и отвешивание, и стадии основного технологического процесса (ТП-3), включающую четыре подстадии: приготовление раствора верапамила гидрохлорида (ТП-3.1), приготовление расплава для гранулирования (ТП-3.2), гранулирование расплавом (ТП-3.3), сухое гранулирование (ТП-3.4).

Таблица 5.1

Спецификация оборудования

Обозначение	Наименование	Количество	Примечание
1	2	3	4
ПМ-1	Просеивающая машина	1	
ПМ-1-1	Сито в комплектации просеивающей машины ПМ-1	2	Сита из нержавеющей стали с размером отверстий 200 мкм
ВТ-1	Весы технические	1	Точность взвешивания 0,1 г
ВА-1	Весы аналитические	1	Точность взвешивания 0,0001
Е-1	Емкость	1	Материал емкости: стекло, нержавеющая сталь
М-1	Мешалка верхнеприводная	1	Скорость перемешивания от 60 до 1200 об/мин

Продолжение таблицы 5.1

1	2	3	4
Р-1	Реактор	1	Должен быть оснащен термостатируемым контуром, поддерживающим температуру расплава в пределах 35-70 °С, мешалкой с верхним приводом материал колбы: стекло, нержавеющая сталь
Р-1-1	Гомогенизатор встроенный в комплектацию реактора Р-1	1	Скорость перемешивания от 5000 до 9000 об/мин
НП-1	Насос перистальтический	1	Материал шлангов: силикон, биопрен
ГПС-1	Гранулятор псевдоожиженного слоя	1	Материал камеры: нержавеющая сталь
К-1	Калибратор	1	Сетка с размером отверстий не более 1x1 мм

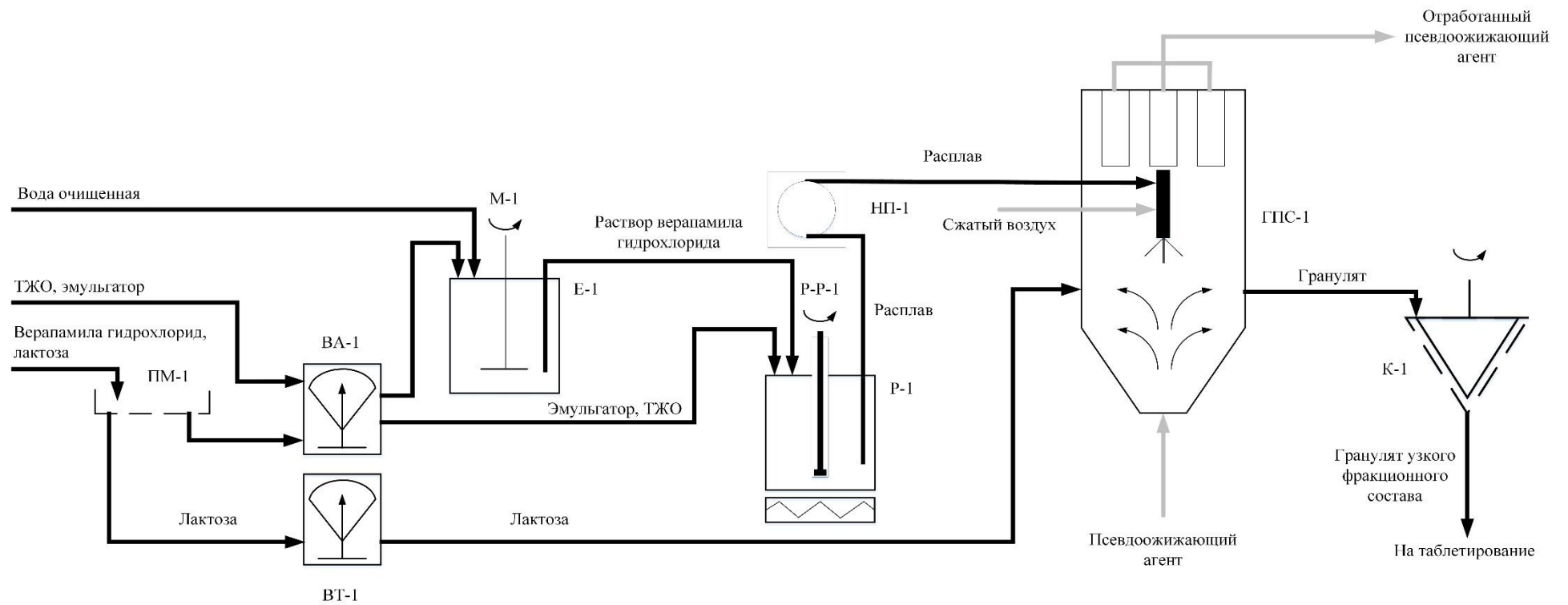


Рисунок 5.2 – Аппаратурная схема на производство микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида грануляцией расплавом

Материальный баланс стадии подготовки сырья приведен в таблице 5.2.

Таблица 5.2

Материальный баланс стадии подготовки сырья (ВР-2)

I - Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Сырьё</b>							
1	Верапамила гидрохлорид	-	0,00315	-	-	-	-
2	Лактоза	-	0,21000	-	-	-	-
3	Твердая жировая основа, estaram h15 8770	-	0,02100	-	-	-	-
4	Эмульгатор, plurol diisostearique	-	0,01340				
<b>Итого:</b>		-	0,24755	-	-	-	-

II - Получено на стадии (суммарно):

№ п/ п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Верапамила гидрохлорид	-	0,00300	-	-	-	-
2	Лактоза	-	0,20000	-	-	-	-
3	Твердая жировая основа, estaram h15 8770	-	0,02000				
4	Эмульгатор, plurol diisostearique	-	0,01300	-	-	-	-
<b>«Б». Потери</b>							
1	Верапамила гидрохлорид	-	0,00015	-	-	-	-
2	Лактоза	-	0,01000	-	-	-	-
3	Твердая жировая основа, estaram h15 8770	-	0,00100	-	-	-	-
4	Эмульгатор, plurol diisostearique	-	0,00040				
<b>Итого:</b>		-	0,24755	-	-	-	-

Сырье поступает на склад сырья и материалов в упаковке производителя. Отдел контроля качества (ОКК) проводит входной контроль сырья. Результаты входного контроля каждой серии сырья отражаются в нормативной документации. В производство передают только серии сырья, разрешенные к использованию, имеющие положительное заключение ОКК и сопровождающиеся аналитическим листом.

Перед использованием сырья (верапамила гидрохлорид, лактоза) просеивают для удаления механических включений и крупных частиц. Просеивание производят в помещении класса чистоты Д на просеивающей машине (ПМ-1) с использованием сита для просеивания (ПМ-1-1) с размером отверстий 200 мкм (КТ-1-ВР-2) для верапамила гидрохлорида и для лактозы. Для каждого наименования сырья используется отдельное сито. Все работы проводят с применением средств индивидуальной защиты органов дыхания и кожи (маска, перчатки).

На технических весах ВТ-1 производят отвешивание лактозы до требуемой массы 200 г (КТ-2-ВР-2), с точностью  $\pm 0,1$  г.

На аналитических весах ВА-1 производят отвешивание 200 г твердой жировой основы (КТ-3-ВР-2), 130 г эмульгатора (КТ-4-ВР-2) и 3 г верапамила гидрохлорида (КТ-5-ВР-2), с точностью до  $\pm 0,0001$  г. Максимальные потери на просеивание и на отвешивание указаны в Таблице 5.2.

Материальный баланс стадии приготовления раствора верапамила гидрохлорида приведен в таблице 5.3.

В предварительно подготовленную емкость Е-1 вводят 0,017 кг воды очищенной (КТ-1-ТП-3.1), отвешенной на весах ВТ-1. Далее в емкость Е-1 при постоянном перемешивании мешалкой верхнеприводной М-1 со скоростью 200 об/мин (КТ-2-ТП-3.1) вносят полученный со стадии ВР-2 просеянный и отвешенный верапамила гидрохлорид массой 3 г (КТ-5-ВР-2). Перемешивание ведут до полного растворения верапамила гидрохлорида. Полученный раствор должен быть прозрачным без посторонних включений видимых глазу (КТ-3-ТП-3.1). После этого полученный раствор передают на стадию ТП-3.2.

**Материальный баланс стадии приготовления раствора  
верапамила гидрохлорида (ВР-2)**

**I - Израсходовано на стадии (суммарно):**

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Сырьё</b>							
1	Верапамила гидрохлорид	-	0,003	-	-	-	-
2	Вода очищенная со стадии ВР-1	-	0,017	-	-	-	-
<b>Итого:</b>		-	0,020	-	-	-	-

**II - Получено на стадии (суммарно):**

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Раствор верапамила гидрохлорида (15 %)	-	0,020	-	-	-	-
<b>«Б». Отходы</b>			нет				
<b>«В». Потери</b>			нет				
<b>Итого:</b>		-	0,020	-	-	-	-

Материальный баланс стадии приготовления расплава для грануляции приведен в таблице 5.4.

Полученные со стадии ВР-2 отвешенные гранулы твердой жировой основы помещают в реактор Р-1 и плавят при температуре 60 °С (КТ-1-ТП-3.2). После полного расплавления твердой жировой основы включают гомогенизатор встроенный Р-1-1 со скоростью 9000 об/мин (КТ-2-ТП-3.2) и вводят по капельно полученный со стадии ВР-2 эмульгатор в растопленную твердую жировую основу.



Таблица 5.4

## Материальный баланс стадии приготовления расплава для гранулирования (ВР-2)

## I – Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Сырьё</b>							
1	Раствор верапамила гидрохлорида (15 %)	-	0,020	-	-	-	-
2	Твердая жировая основа, estagam h15 8770	-	0,02	-	-	-	-
3	Эмульгатор, plurol diisostearique	-	0,013	-	-	-	-
<b>Итого:</b>		-	0,053	-	-	-	-

## II - Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Расплав	-	0,053	-	-	-	-
<b>«Б». Отходы</b> нет							
<b>«В». Потери</b> нет							
<b>Итого:</b>		-	0,053	-	-	-	-

Гомогенизирование ведут в течение 10 мин (КТ-3-ТП-3.2), после чего, не прекращая гомогенизирование в смесь вводят тонкой струйкой водный раствор верапамила гидрохлорида, поступивший со стадии ТП-3.1. После введения всего количества раствора верапамила гидрохлорида смесь гомогенизируют в течение 10 мин (КТ-4-ТП-3.2) при 9000 об/мин (КТ-5-ТП-3.2). Полученный расплав передают на стадию ТП-3.3.

Материальный баланс стадии грануляции расплавом приведен в таблице 5.5.

## Материальный баланс стадии грануляции расплавом (ТП-3.3)

## I – Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Сырьё</b>							
1	Расплав	-	0,053	-	-	-	-
2	Лактоза	-	0,200	-	-	-	-
<b>Итого:</b>		-	0,253	-	-	-	-

## II - Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Гранулят	-	0,240	-	-	-	-
<b>«Б». Отходы</b>			нет				
<b>«В». Потери</b>							
1	Расплав	-	0,003				
1	Механические неучтенные потери	-	0,010	-	-	-	-
<b>Итого:</b>		-	0,253	-	-	-	-

Просеянную и отвешенную лактозу переносят в бункер аппарата псевдооживленного слоя ГПС-1. Бункер устанавливают на аппарат и герметично закрывают. Один конец шланга перистальтического насоса НП-1 присоединяют к форсунке аппарата с псевдооживленным слоем ГПС-1, а другой присоединяют к штуцеру реактора Р-1, при этом температуру расплава поддерживают  $60 \pm 2$  °С (КТ-1-ТП-3.3). Расплав в течение всего процесса гранулирования перемешивают встроенной мешалкой со скоростью 200 об/мин (КТ-2-ТП-3.3). Проводят гранулирование расплавом в псевдооживленном слое при температуре входящего воздуха 25 °С (КТ-3-ТП-3.3), давлении сжатого воздуха на форсунке 0,5 бар (КТ-4-ТП-3.3), расходе воздуха на псевдооживление 20 м<sup>3</sup>/ч (КТ-5-ТП-3.3), и скорости

подачи расплава 4 г/мин (КТ-6-ТП-3.3). При проведении процесса производят обогрев силиконовых шлангов, по которым поступает расплав на форсунку. Шланги могут обогреваться с помощью электрической оплетки или специально выделенным водяным контуром. Выбор способа обогрева обуславливается термолабильностью расплава.

После подачи всего расплава выключают перистальтический насос НП-1 и продолжают псевдооживление слоя в течение 10 минут (КТ-7-ТП-3.3) до окончательного застывания расплава. Гранулят выгружают из бункера с помощью совка и передают на следующую стадию.

Материальный баланс стадии сухой грануляции приведен в таблице 5.6.

Таблица 5.6

Материальный баланс стадии сухой грануляции (ТП-3.4)

I – Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Сырьё</b>							
1	Гранулят	-	0,240	-	-	-	-
<b>Итого:</b>		-	0,240	-	-	-	-

II - Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Гранулят калиброванный	-	0,212	-	-	-	-
<b>«Б». Отходы</b> нет							
<b>«В». Потери</b>							
1	Гранулят калиброванный на контроль	-	0,004				
<b>Итого:</b>		-	0,240	-	-	-	-

Гранулят со стадии ТП-3.3 загружают в бункер калибратора (К-1), где проводят сухую грануляцию через сетку с размером отверстий 1x1 мм (КТ-1-ТП-3.4). Из сборника калибратора полученный гранулят пересыпают в предварительно подготовленные емкости. Из всего объема полученного гранулята отбирают пробы для производственного контроля в количестве 4 г. Количество отобранной пробы может варьироваться в зависимости от нужд производства. После отбора проб гранулят калиброванный взвешивают на весах аналитических ВА-1(КТ-2-ТП-3.4).

Перечень важнейших контрольных точек производства микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида грануляцией расплавом приведен в таблице 5.7.

## 5.2 Разработка отдельных разделов лабораторного регламента на производство микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена распылительной сушкой эмульсии

Технологическая схема производства в соответствии с требованиями ОСТ 64-02-003-2002 приведена на рисунке 5.3. Технологическая схема включает две стадии вспомогательных работ (ВР-1, ВР-2) и одну стадию основного технологического процесса (ТП-3).

Аппаратурная схема на производство микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена распылительной сушкой эмульсии приведена на рисунке 5.4. Спецификация оборудования приведена в таблице 5.8.

Изложение технологического процесса включает в себя описание стадии подготовки сырья (ВР-2), на которой происходит растаривание сырья, его просеивание и отвешивание, и стадии основного технологического процесса (ТП-3), включающую четыре подстадии: приготовление масляной фазы (ТП-3.1), приготовление раствора мальтодекстрина и гуммиарабика (ТП-3.2), приготовление системы «масло в воде» (ТП-3.3), распылительная сушка (ТП-3.4).

Материальный баланс стадии подготовки сырья (ВР-2) приведен в таблице 5.9.

Таблица 5.7

## Перечень важнейших контрольных точек производства

Наименование стадий, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Регламентированный норматив (значение параметра)	Методы и средства контроля	Кто производит контроль и в каком документе регистрируют результаты
1	2	3	4	5	6
ВР-2. Подготовка сырья	КТ-1-ВР-2	Размер отверстий сита (ПМ-1-1), мкм	200	-	-
	КТ-2-ВР-2	Масса лактозы, г	200	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-3-ВР-2	Масса твердой жировой основы, г	200	Весы	Оператор в протоколе производства серии

Продолжение таблицы 5.7

1	2	3	4	5	6
	КТ-4-ВР-2	Масса эмульгатора, г	130	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-5-ВР-2	Масса верапамила гидрохлорида, г	3	Весы	Оператор в протоколе производства серии
ТП-3.1 Приготовление раствора Верапамила гидрохлорида	КТ-1-ТП-3.1	Масса воды очищенной, г	170	Весы	Оператор в протоколе производства серии
Мешалка верхнеприводная (М-1)	КТ-1-ТП-3.1	Скорость перемешивания, об/мин	200	Панель мешалки верхнеприводной	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-2-ТП-3.1	Растворение верапамила гидрохлорида	Однородный раствор без включений видимых глазу	Визуально	Оператор в протоколе производства серии

Продолжение таблицы 5.7

1	2	3	4	5	6
ТП-3.2 Приготовление расплава для гранулирования	КТ-3-ТП-3.2	Температура нагрева колбы реактора, °С	60	Панель реактора	Оператор в протоколе производства серии
Реактор (Р-1)	КТ-2-ТП-3.2	Скорость перемешивания, об/мин	9000	Панель реактора	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-3-ТП-3.2	Время гомогенизирования, мин	10	Часы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-4-ТП-3.2	Время гомогенизирования, мин	10	Часы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-5-ТП-3.2	Скорость перемешивания, об/мин	9000	Панель реактора	Оператор в протоколе производства серии

Продолжение таблицы 5.7

1	2	3	4	5	6
ТП-3.3 Грануляция расплавом	КТ-1-ТП-3.3	Температура расплава, °С	60+2	Панель реактора	Оператор в протоколе производства серии
Реактор (Р-1)	КТ-2-ТП-3.3	Скорость перемешивания, об/мин	200	Панель реактора	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-3-ТП-3.3	Температура входящего воздуха, °С	25	Термометр, термодатчик	Оператор в протоколе производства серии
Гранулятор псевдоожиген ного слоя (ГПС-1)	КТ-4-ТП-3.3	Давление сжатого воздуха на форсунке, бар	0,5	Манометр	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-5-ТП-3.3	Расход воздуха на псевдоожигение, м <sup>3</sup> /ч	20	-	Оператор в протоколе производства серии



Продолжение таблицы 5.7

1	2	3	4	5	6
Насос перистальтический (НП-1)	КТ-6-ТП-3.3	Скорость подачи расплава, г/мин	4	-	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-7-ТП-3.3	Время дообработки гранул, мин	10	-	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-9-ТП-3.3	Количество гранулята, г	216	Весы	Оператор в протоколе производства серии
ТП-3.4 Сухое гранулирование	КТ-1-ТП-3.4	Размер отверстий сетки калибратора (К-1), мм	1x1	-	-
	КТ-2-ТП-3.4	Количество гранулята, г	212	Весы	Оператор в протоколе производства серии

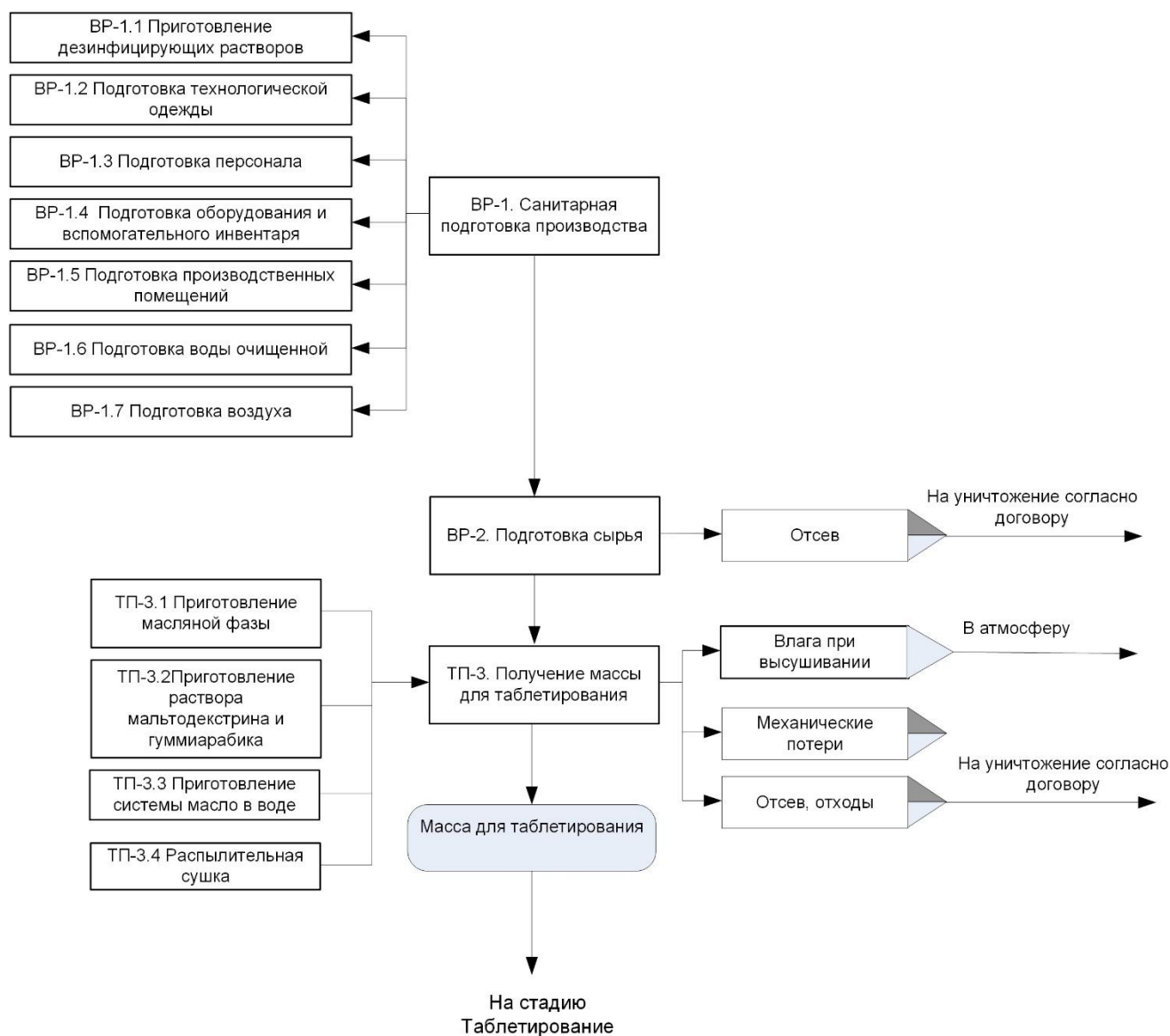


Рисунок 5.3 – Технологическая схема на производство микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена распылительной сушкой эмульсии

Сырье поступает на склад сырья и материалов в упаковке производителя. Отдел контроля качества (ОКК) проводит входной контроль сырья. Результаты входного контроля каждой серии сырья отражаются в нормативной документации.

В производство передают только серии сырья, разрешенные к использованию, имеющие положительное заключение ОКК и сопровождающиеся аналитическим листом.

Перед использованием сырья (мальтодекстрин, гуммиарабик, ибупрофен) просеивают для удаления механических включений и крупных частиц.

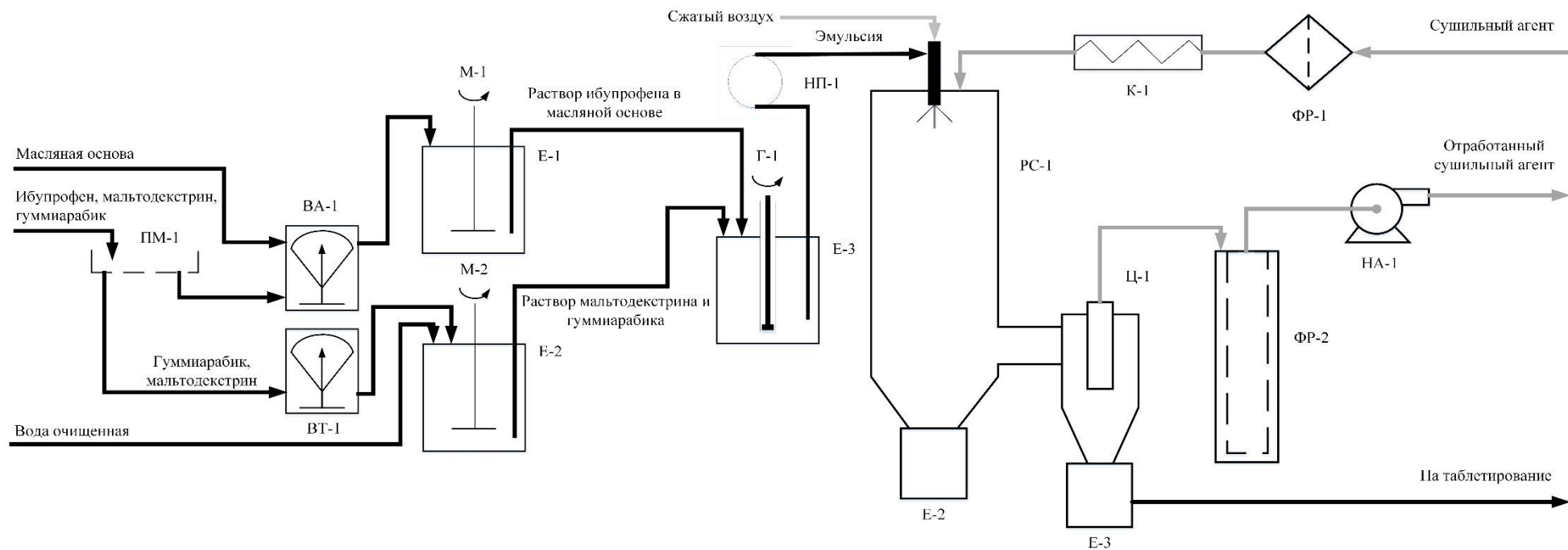


Рисунок 5.4 – Аппаратурная схема на производство микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена распылительной сушкой эмульсии

## Спецификация оборудования

Обозначение	Наименование	Количество	Примечание
1	2	3	4
ПМ-1	Просеивающая машина	1	
ПМ-1-1	Сито в комплектации просеивающей машины ПМ-1	1	Сита из нержавеющей стали с размером отверстий 300 мкм
ПМ-1-2	Сито в комплектации просеивающей машины ПМ-1	1	Сита из нержавеющей стали с размером отверстий 200 мкм
ВТ-1	Весы технические	1	Точность взвешивания 0,1г
ВА-1	Весы аналитические	1	Точность взвешивания 0,0001г
Е-1	Емкость	3	Материал емкости: стекло, нержавеющая сталь
М-1	Мешалка верхнеприводная	1	Скорость перемешивания от 60 до 1200 об/мин
Ф-1	Фильтр	1	Гидрофильный, размер пор 200 мкм
Г-1	Гомогенизатор погружной	1	Скорость перемешивания от 5000 до 9000 об/мин
МГ-1	Магнитная мешалка	1	Скорость перемешивания от 50 до 500 об/мин

1	2	3	4
НП-1	Насос перистальтический	1	Материал шлангов: силикон, биопрен
РС-1	Распылительная сушилка	1	
РС-1-1	Циклон в комплектации распылительной сушики РС-1	1	
РС-1-2	Калорифер электрический в комплектации распылительной сушики РС-1	1	
РС-1-3	Фильтр в комплектации распылительной сушики РС-1	2	
РС-1-4	Аспиратор в комплектации распылительной сушики РС-1 (насос воздушный)	1	

Просеивание производят в помещении класса чистоты Д на просеивающей машине (ПМ-1) с использованием сита для просеивания (ПМ-1-1) с размером отверстий 300 мкм (КТ-1-ВР-2) для гуммиарабика и мальтодекстрина и сита (ПМ-1-2) с размером отверстий 200 мкм для ибупрофена (КТ-2-ВР-2). Для каждого наименования сырья используется отдельное сито. Все работы проводят с применением средств индивидуальной защиты органов дыхания и кожи (маска, перчатки).

На технических весах ВТ-1 производят отвешивание гуммиарабика и мальтодекстрина до требуемых масс 50 г (КТ-3-ВР-2) и 100 г (КТ-4-ВР-2),

соответственно, с точностью  $\pm 0,1$  г.

Таблица 5.9

Материальный баланс стадии подготовки сырья (ВР-2)

I - Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Сырьё</b>							
1	Ибупрофен	-	0,034	-	-	-	-
2	Мальтодекстрин	-	0,105	-	-	-	-
3	Гуммиарабик	-	0,053	-	-	-	-
<b>Итого:</b>		-	0,192	-	-	-	-

II – Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Ибупрофен просеянный	-	0,032	-	-	-	-
2	Мальтодекстрин просеянный	-	0,100	-	-	-	-
3	Гуммиарабик просеянный	-	0,050	-	-	-	-
<b>«Б». Отходы</b>		нет					
<b>«В». Потери</b>							
1	Ибупрофен	-	0,002	-	-	-	-
2	Мальтодекстрин	-	0,005	-	-	-	-
3	Гуммиарабик	-	0,003	-	-	-	-
<b>Итого:</b>		-	0,192	-	-	-	-

На аналитических весах ВА-1 производят отвешивание ибупрофена до требуемой массы 32 г (КТ-5-ВР-2) с точностью до  $\pm 0,0001$  г. Максимальные потери на просеивание и отвешивание указаны в Таблице 5.9.

Материальный баланс стадии приготовления масляной фазы (ТП-3.1) приведен в таблице 5.10.

## Материальный баланс стадии приготовления масляной фазы (ТП-3.1)

I - Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья.	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л.	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Ибупрофен просеянный	-	0,032	-	-	-	-
<b>«Б». Сырье</b>							
2	Масляная основа (labrasol)	-	0,1	-	-	-	-
<b>Итого:</b>			-	0,132	-	-	-

II - Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л.	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Масляная фаза	-	0,132	-	-	-	-
<b>«Б». Отходы</b> нет							
<b>«В». Потери</b> нет							
<b>Итого:</b>			-	0,132	-	-	-

Полученный со стадии ВР-2 ибупрофен просеянный и отвешенный и полученную со склада сырья и материалов масляную основу (labrasol), доставляют на тележке в производственное помещение.

В предварительно подготовленную емкость Е-1 на весах ВА-1 отвешивают 100 г (КТ-1-ТП-3.1) масляной основы. При постоянном перемешивании мешалкой верхнеприводной со скоростью 150 об/мин (КТ-2-ТП-3.1) в емкость с масляной основой добавляют 32 г (КТ-5-ВР-2) ибупрофена просеянного. Перемешивание ведут до полного растворения ибупрофена (КТ-3-ТП-3.1). Масляная фаза должна быть прозрачной без видимых глазу включений.

Полученную масляную фазу передают на стадию (ТП-3.3) «Приготовление системы масло в воде».

Материальный баланс стадии приготовления раствора мальтодекстрина и гуммиарабика (ТП-3.2) приведен в таблице 5.11.

Таблица 5.11

Материальный баланс стадии приготовления раствора мальтодекстрина и гуммиарабика (ТП-3.2)

I - Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья.	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л.	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Мальтодекстрин просеянный	-	0,10	-	-		-
2	Гуммиарабик просеянный		0,05				
3	Вода очищенная		0,25				
<b>Итого:</b>			-	0,40	-	-	-

II - Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л.	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Раствор Мальтодекстрина и гуммиарабика	-	0,4	-	-	-	-
<b>«Б». Отходы</b>			нет				
<b>«В». Потери</b>			нет				
<b>Итого:</b>			-	0,4	-	-	-

Материальный баланс стадии приготовления системы масло в воде (ТП-3.3) приведен в таблице 5.12.

Полученный со стадии ТП-3.2 раствор мальтодекстрина и гуммиарабика переливают в емкость Е-1. Для смешения используют погружной гомогенизатор Г-1. Включают перемешивание со скоростью 9000 об/мин (КТ-1-ТП-3.3) и тонкой струйкой вливают в водную фазу масляную основу, полученную со стадии ТП-3.1.



Смесь гомогенизируют в течение 10 мин (КТ-2-ТП-3.3) со скоростью 9000 об/мин (КТ-1-ТП-3.3), после чего передают на стадию распылительной сушки (ТП-3.4).

Таблица 5.12

Материальный баланс стадии приготовления системы масло в воде (ТП-3.3)

I - Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья.	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л.	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Масляная фаза	-	0,132	-	-		-
2	Раствор Мальтодекстрина и гуммиарабика		0,4				
<b>«Б». Сырье</b>							
		-		-	-	-	-
<b>Итого:</b>			0,532	-	-	-	-

II - Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л.	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Система масло в воде	-	0,520	-	-	-	-
<b>«Б». Отходы</b> нет							
<b>«В». Потери</b> нет							
1.	Механические и неучтенные потери		0,012				
<b>Итого:</b>			0,532		-	-	-

Материальный баланс стадии распылительной сушки приведен в таблице 5.13.

Емкость Е-1 с системой «масло в воде», поступившую со стадии ТП-3.3 размещают на магнитной мешалке МГ-1 и включают перемешивание со скоростью 300 об/мин (КТ-1-ТП-3.4). Установку распылительной сушки включают в следующей последовательности:

- а Включают питание установки.
- б Включают aspirator (воздушный насос) и при помощи панели управления выставляют расход сушильного агента равный 30 м<sup>3</sup>/ч (КТ-2-ТП-3.4).

Таблица 5.13

Материальный баланс стадии распылительной сушки (ТП-3.4)

I – Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Сырьё</b>							
1	Система «масло в воде»	-	0,520	-	-	-	-
<b>Итого:</b>		-	0,520	-	-	-	-

II - Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Порошок	-	0,253	-	-	-	-
<b>«Б». Отходы</b> нет							
<b>«В». Потери</b>							
1	Пылевидная фракция	-	0,025				
2	Унос влаги при высушивании		0,238				
3	Порошок на контроль		0,004				
<b>Итого:</b>		-	0,520	-	-	-	-

в Открывают вентиль подачи сжатого воздуха на форсунку и при помощи регулировочного вентиля выставляют расход сжатого воздуха равный 50 мм.возд.ст. (КТ-3-ТП-3.4), отслеживая показания по ротаметру.

г Включают электрокалорифер и устанавливают температуру равную 160 0С (КТ-4-ТП-3.4).

д Установку прогревают до тех пор, пока не стабилизируется температура на выходе из сушильной камеры.

е Один конец силиконового шланга подсоединяют к форсунке, другой пропускают через прижимные элементы перистальтического насоса и погружают в емкость с растворителем (вода). Включают перистальтический насос на подачу 5 г/мин (КТ-5-ТП-3.4) растворителя. Добиваются стабилизации температуры в распылительной камере.

ж Перемещают силиконовый шланг из емкости с растворителем в емкость с системой «масло в воде». Устанавливают скорость подачи равную 8 г/мин (КТ-6-ТП-3.4).

з После подачи всего количества системы «масла в воде» перемещают силиконовый шланг в емкость с растворителем и устанавливают скорость подачи равную 5 г/мин (КТ-7-ТП-3.4).

и Через 5 мин (КТ-8-ТП-3.4) останавливают подачу растворителя, выключают калорифер и ожидают остывания установки до температуры сушильного агента на выходе из камеры 35-40 °С (КТ-9-ТП-3.4). Выключают aspirator, выгружают порошок из сборника.

Из всего объема полученного порошка отбирают пробу для производственного контроля. После отбора про порошок взвешивают на весах аналитических ВА-1 (КТ-10-ТП-3.4).

Перечень важнейших контрольных точек производства микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена распылительной сушкой эмульсии приведен в таблице 5.14.

### 5.3 Разработка отдельных разделов лабораторного регламента на производство микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида распылительной сушкой суспензии

Технологическая схема производства в соответствии с требованиями ОСТ 64-02-003-2002 приведена на рисунке 5.5.

Таблица 5.14

## Перечень важнейших контрольных точек производства

Наименование стадий, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Регламентированный норматив (значение параметра)	Методы и средства контроля	Кто производит контроль и в каком документе регистрируют результаты
1	2	3	4	5	6
BP-2. Подготовка сырья	КТ-1-BP-2	Размер отверстий сита (ПМ-1-1), мкм	300	-	-
	КТ-2-BP-2	Размер отверстий сита (ПМ-1-1), мкм	200	-	-
	КТ-3-BP-2	Масса гуммиарабика, г	50	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-4-BP-2	Масса мальтодекстрина, г	100	Весы	Оператор в протоколе производства серии

Продолжение таблицы 5.14

1	2	3	4	5	6
	КТ-5-ВР-2	Масса ибупрофена, г	32	Весы	Оператор в протоколе производства серии
ТП-3.1 Приготовление масляной фазы	КТ-1-ТП-3.1	Масса масляной основы, г	100	Весы	Оператор в протоколе производства серии
Мешалка верхнеприводная (М-1)	КТ-2-ТП-3.1	Скорость перемешивания, об/мин	150	Панель мешалки	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-3-ТП-3.1	Растворение ибупрофена	Раствор прозрачный без видимых глазу включений	Визуально	Оператор в протоколе производства серии
ТП-3.2 Приготовление раствора мальтодекстрина и гуммиарабика	КТ-1-ТП-3.2	Масса воды очищенной, г	250	Весы	Оператор в протоколе производства серии

Продолжение таблицы 5.14

1	2	3	4	5	6
Мешалка верхнеприводная (М-1)	КТ-2-ТП-3.2	Скорость перемешивания, об/мин	200	Панель мешалки	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-3-ТП-3.2	Растворение мальтодекстрина и гуммиарабика	Раствор прозрачный без видимых глазу включений	Визуально	Оператор в протоколе производства серии
ТП-3.3 Приготовление системы «масло в воде»	КТ-1-ТП-3.3	Скорость перемешивания, об/мин	9000	-	Оператор в протоколе производства серии
Гомогенизатор погружной (Г-1)	КТ-1-ТП-3.3	Время перемешивания, мин	10	Часы	Оператор в протоколе производства серии
ТП-3.4 Распылительная сушка Магнитная мешалка (МГ-1)	КТ-1-ТП-3.4	Скорость перемешивания, об/мин	300	-	Оператор в протоколе производства серии

Продолжение таблицы 5.14

1	2	3	4	5	6
Распылительная сушка (РС-1)	КТ-2-ТП-3.4	Расход сушильного агента, м <sup>3</sup> /ч	30	Расходомер	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-3-ТП-3.4	Расход сжатого воздуха, мм.возд.ст.	50	-	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-4-ТП-3.4	Температура калорифера, °С	160	Термометр	Оператор в протоколе производства
Насос перистальтический (НП-1)	КТ-5-ТП-3.4	Скорость подачи растворителя, г/мин	5	-	Оператор в протоколе производства
	КТ-6-ТП-3.4	Скорость подачи системы «масло в воде», г/мин	8	-	Оператор в протоколе производства
	КТ-7-ТП-3.4	Скорость подачи растворителя, г/мин	5	-	Оператор в протоколе производства

Продолжение таблицы 5.14

1	2	3	4	5	6
	КТ-8-ТП-3.4	Время подачи растворителя, мин	5	Часы	Оператор в протоколе производства серии
Распылительная сушка (РС-1)	КТ-9-ТП-3.4	Температура сушильного агента, 0С	35-40	Термометр	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-10-ТП-3.4	Количество гранулята, г	253	Весы	Оператор в протоколе производства серии



Технологическая схема включает две стадии вспомогательных работ (ВР-1, ВР-2) и одну стадию основного технологического процесса (ТП-3).

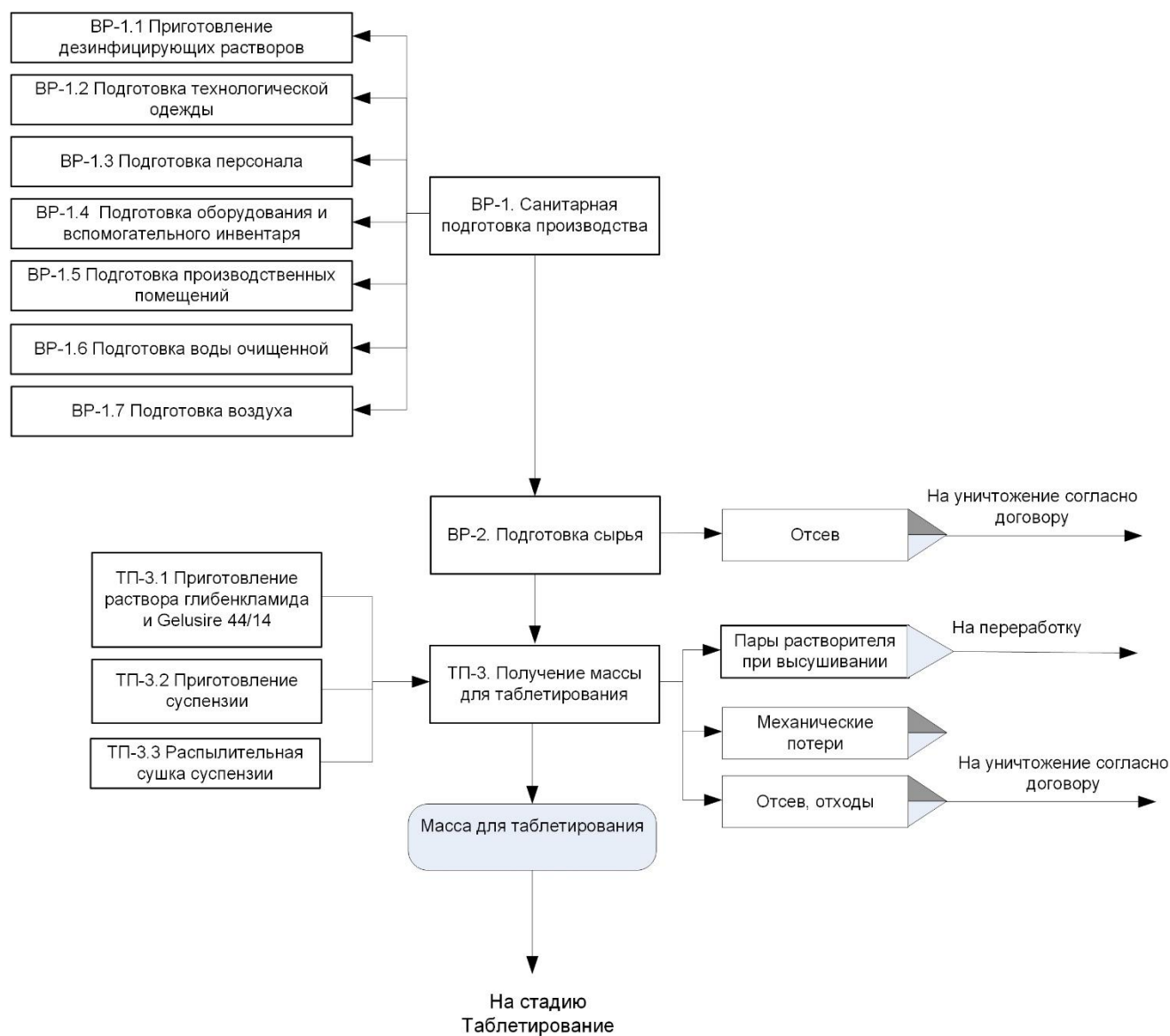


Рисунок 5.5 – Технологическая схема на производство микрочастиц с улучшенным высвобождением грибенкламида распылительной сушкой суспензии

Аппаратурная схема на производство микрочастиц с улучшенным высвобождением грибенкламида распылительной сушкой суспензии приведена на рисунке 5.5. Спецификация оборудования приведена в таблице 5.15.

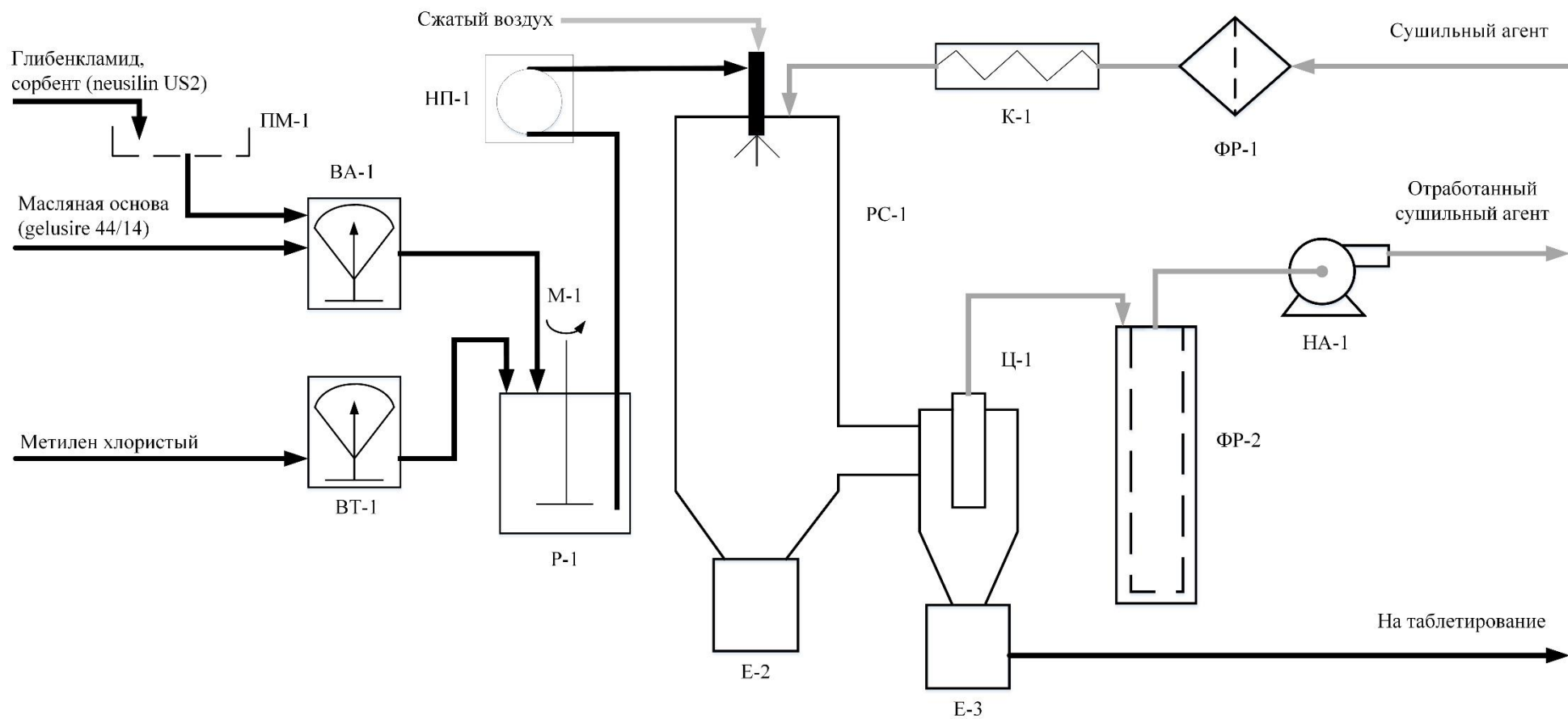


Рисунок 5.6 – Аппаратурная схема производства микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида распылительной сушкой суспензии

## Спецификация оборудования

Обозначение	Наименование	Количество	Примечание
1	2	3	4
ПМ-1	Просеивающая машина	1	
ПМ-1-1	Сито в комплектации просеивающей машины ПМ-1	1	Сита из нержавеющей стали с размером отверстий 500 мкм
ПМ-1-2	Сито в комплектации просеивающей машины ПМ-1	1	Сита из нержавеющей стали с размером отверстий 200 мкм
ВТ-1	Весы технические	1	Точность взвешивания 0,1г
ВА-1	Весы аналитические	1	Точность взвешивания 0,0001г
Р-1	Реактор	1	Материал емкости: стекло, нержавеющая сталь; оснащен верхнеприводной мешалкой со скоростью перемешивания от 60 до 1200 об/мин
НП-1	Насос перистальтический	1	Материал шлангов: силикон, биопрен
РС-1	Распылительная сшивка	1	
РС-1-1	Циклон в комплектации распылительной сушки РС-1	1	

Продолжение таблицы 1.15

1	2	3	4
РС-1-2	Калорифер электрический в комплектации распылительной сушки РС-1	1	
РС-1-3	Фильтр в комплектации распылительной сушки РС-1	2	

Изложение технологического процесса включает в себя описание стадии подготовки сырья (ВР-2), на которой происходит растаривание сырья, его просеивание и отвешивание, и стадии основного технологического процесса (ТП-3), включающую три стадии: приготовление раствора глибенкламида и gelucire 44/14 в метилена хлористом (ТП-3.1), приготовление суспензии (ТП-3.2), распылительная сушка суспензии (ТП-3.3).

Материальный баланс стадии подготовки сырья (ВР-2) приведен в таблице 5.16.

Сырье поступает на склад сырья и материалов в упаковке производителя. Отдел контроля качества (ОКК) проводит входной контроль сырья. Результаты входного контроля каждой серии сырья отражаются в нормативной документации.

В производство передают только серии сырья, разрешенные к использованию, имеющие положительное заключение ОКК и сопровождающиеся аналитическим листом.

Сырье в упаковке производителя, с разрешающей этикеткой ОКК, со склада сырья и материалов перемещают в производственное помещение. Просеивание производят в помещении класса чистоты Д на просеивающей машине (ПМ-1) с использованием сита для просеивания (ПМ-1-1) с размером отверстий 500 мкм (КТ-1-ВР-2) для глибенкламида и сита (ПМ-1-2) с размером отверстий 200 мкм для

neusilin US2 (КТ-2-ВР-2). Все работы проводят с применением средств индивидуальной защиты органов дыхания и кожи (маска, перчатки).

Таблица 5.16

Материальный баланс стадии подготовки сырья (ВР-2)

I - Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Сырьё</b>							
1	Глибенкламид	-	0,011	-	-	-	-
2	Neuselin US2	-	0,011	-	-	-	-
<b>Итого:</b>		-	0,022	-	-	-	-

II – Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Глибенкламид просеянный	-	0,01	-	-	-	-
2	Neuselin US2 просеянный	-	0,01	-	-	-	-
<b>«Б». Отходы</b>			нет				
<b>«В». Потери</b>							
1	Глибенкламид	-	0,001	-	-	-	-
2	Neuselin US2	-	0,001	-	-	-	-
<b>Итого:</b>		-	0,022	-	-	-	-

На весах аналитических ВА-1 производят отвешивание глибенкламида и neusilin US2 до требуемых масс 10 г (КТ-3-ВР-2) и 10 г (КТ-4-ВР-2), соответственно, с точностью  $\pm 0,001$  г.

Материальный баланс стадии приготовления раствора глибенкламида и gelusire 44/14 (ТП-3.1) приведен в таблице 5.17.

**Материальный баланс стадии приготовления раствора глибенкламида и gelusire 44/14 (ТП-3.1)**

I - Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья.	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л.	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Глибенкламид просеянный	-	0,01	-	-		-
<b>«Б». Сырье</b>							
2	Gelusire 44/14	-	0,01	-	-	-	-
3	Метилен хлористый		0,97				
<b>Итого:</b>		-		-	-	-	-

II - Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л.	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Раствор глибенкламида и gelusire 44/14	-	0,99	-	-	-	-
<b>«Б». Отходы</b>				нет			
<b>«В». Потери</b>				нет			
<b>Итого:</b>		-	0,99		-	-	-

Полученный со стадии просеивания глибенкламид просеянный и полученное со склада сырья и материалов липофильное вспомогательное вещество gelusire 44/14 доставляют на тележке в производственное помещение.

В предварительно подготовленный реактор Р-1, снабженный герметично закрываемой крышкой, на весах аналитических ВА-1 отвешивают 0,01 кг (КТ-1-ТП-3.1) липофильного вспомогательного вещества gelusire 44/14, добавляют глибенкламид просеянный, полученный со стадии ВР-2 и вливают 0,97 кг метилена хлористого (КТ-2-ТП-3.1), отвешенного на весах технических ВТ-1. Реактор герметично закрывают и включают верхнеприводную мешалку со скоростью

200 об/мин (КТ-3-ТП-3.1). Перемешивание ведут до полного растворения глибенкламида просеянного и gelusire 44/14 в течение 30 мин (КТ-4-ТП-3.1).

Полученный раствор передают на стадию (ТП-3.2) «Приготовление суспензии».

Материальный баланс стадии приготовления суспензии (ТП-3.2) приведен в таблице 5.18.

Таблица 5.18

Материальный баланс стадии приготовления суспензии (ТП-3.2)

I - Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья.	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л.	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Раствор глибенкламида и gelusire 44/14	-	0,99	-	-	-	-
<b>«Б». Сырье</b>							
2	Neusilin US2	-	0,01	-	-	-	-
<b>Итого:</b>			-	1,0	-	-	-

II - Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л.	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Суспензия	-	1,0	-	-	-	-
<b>«Б». Отходы</b>			нет				
<b>«В». Потери</b>			нет				
<b>Итого:</b>			-	1,0	-	-	-

В реактор Р-1 в раствор глибенкламида и gelusire 44/14 вносят сорбент neusilin US2 в количестве 0,01 кг, полученный со стадии ВР-1. Суспензию перемешивают в течение 30 мин (КТ-1-ТП-3.2), после чего передают на стадию распылительной сушки (ТП-3.3).

Материальный баланс стадии распылительной сушки приведен в

## Материальный баланс стадии распылительной сушки (ТП-3.3)

I – Израсходовано на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %.	Израсходовано				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Сырьё</b>							
1	Суспензия	-	1,0	-	-	-	-
<b>Итого:</b>		-	1,0	-	-	-	-

II - Получено на стадии (суммарно):

№ п/п	Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
			Масса			Объём, л	Кол-во, шт.
			кг	кг основного вещества	кг/моль		
<b>«А». Полупродукты</b>							
1	Порошок	-	0,023	-	-	-	-
<b>«Б». Отходы</b>							
			нет				
1	Пары метилена хлористого	-	0,97				
<b>«В». Потери</b>							
1	Пылевидная фракция	-	0,003				
2	Порошок на контроль		0,004				
<b>Итого:</b>		-	1,000	-	-	-	-

Из реактора Р-1 суспензию, полученную на стадии ТП-3.3 передают с помощью насоса перестальтического НП-1 в установку распылительной сушки. Суспензия должна непрерывно перемешиваться верхнеприводной мешалкой. Скорость перемешивания 200 об/мин (КТ-1-ТП-3.3).

Установку распылительной сушки включают в следующей последовательности:

- а Включают питание установки.
- б Включают aspirator (воздушный насос) и при помощи панели управления выставляют расход сушильного агента равный 30 м<sup>3</sup>/ч (КТ-2-ТП-3.3).



в Открывают вентиль подачи сжатого воздуха на форсунку и при помощи регулировочного вентили выставляют расход сжатого воздуха равный 50 мм.возд.ст. (КТ-3-ТП-3.3), отслеживая показания по ротаметру.

г Включают электрокалорифер и устанавливают температуру равную 50 °С (КТ-4-ТП-3.3).

д Установку прогревают до тех пор, пока не стабилизируется температура на выходе из сушильной камеры.

е Один конец силиконового шланга подсоединяют к форсунке, другой пропускают через прижимные элементы перистальтического насоса и погружают в емкость с растворителем (вода). Включают перистальтический насос на подачу 5,5 г/мин растворителя (КТ-5-ТП-3.3). Добиваются стабилизации температуры в распылительной камере. Перемещают силиконовый шланг из емкости с растворителем в емкость с суспензией. Устанавливают скорость подачи равную 6,3 г/мин (КТ-6-ТП-3.3).

ж После подачи всего количества суспензии перемещают силиконовый шланг в емкость с растворителем и устанавливают скорость подачи равную 5,5 г/мин (КТ-7-ТП-3.3).

з Через 5 мин (КТ-8-ТП-3.3) останавливают подачу растворителя, выключают калорифер и ожидают остывания установки до температуры сушильного агента на выходе из камеры 35-40 °С (КТ-9-ТП-3.3). Выключают aspirator, выгружают порошок из сборника и взвешивают на весах аналитических (КТ-10-ТП-3.3).

Из всего объема полученного порошка пробу для производственного контроля.

Перечень важнейших контрольных точек производства микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида распылительной сушкой суспензии приведен в таблице 5.20.

Разработанные отдельные разделы лабораторных регламентов могут быть использованы при проектировании лабораторного производства для наработки опытной партии продукции с целью проведения ее испытаний.

Таблица 5.20

## Перечень важнейших контрольных точек производства

Наименование стадий, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Регламентированный норматив (значение параметра)	Методы и средства контроля	Кто производит контроль и в каком документе регистрируют результаты
1	2	3	4	5	6
BP-2. Подготовка сырья	КТ-1-BP-2	Размер отверстий сита (ПМ-1-1), мкм	500	-	-
	КТ-2-BP-2	Размер отверстий сита (ПМ-1-1), мкм	200	-	-
	КТ-3-BP-2	Масса глибенкламида, г	10	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-4-BP-2	Масса neusilin US2, г	10	Весы	Оператор в протоколе производства серии

Продолжение таблицы 5.20

1	2	3	4	5	6
ТП-3.1 Приготовление раствора глибенкламида и gelusire 44/14	КТ-1-ТП-3.1	Масса gelusire 44/14, г	10	Весы	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-2-ТП-3.1	Масса метилена хлористого, г	970	Весы	Оператор в протоколе производства серии
Реактор (Р-1)	КТ-3-ТП-3.1	Скорость перемешивания, об/мин	200	Панель мешалки	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-4-ТП-3.1	Время перемешивания, мин	30	Часы	Оператор в протоколе производства серии
ТП-3.2 Приготовление суспензии	КТ-1-ТП-3.2	Время перемешивания, мин	30	Часы	Оператор в протоколе производства серии

Продолжение таблицы 5.20

1	2	3	4	5	6
ТП-3.4 Распылитель- ная сушка Реактор (Р-1)	КТ-1-ТП-3.3	Скорость перемешивания, об/мин	200	-	Оператор в протоколе производства серии
Распылитель- ная сушка (РС-1)	КТ-2-ТП-3.3	Расход сушильного агента, м3/ч	30	Расходомер	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-3-ТП-3.3	Расход сжатого воздуха, мм.возд.ст.	50	-	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-4-ТП-3.3	Температура калорифера, 0С	50	Термометр	Оператор в протоколе производства
Насос перистальти- ческий (НП-1)	КТ-5-ТП-3.3	Скорость подачи растворителя, г/мин	5,5	-	Оператор в протоколе производства
	КТ-6-ТП-3.3	Скорость подачи системы суспензии, г/мин	6,3	-	Оператор в протоколе производства

Продолжение таблицы 5.20

1	2	3	4	5	6
	КТ-7-ТП-3.3	Скорость подачи растворителя, г/мин	5,5	-	Оператор в протоколе производства
	КТ-8-ТП-3.3	Время подачи растворителя, мин	5	Часы	Оператор в протоколе производства серии
Распылительная сушка (РС-1)	КТ-9-ТП-3.3	Температура сушильного агента, 0С	35-40	Термометр	Оператор в протоколе производства серии
	КТ-10-ТП-3.3	Количество гранулята, г	27	Весы	Оператор в протоколе производства серии

## Выводы

1 Экспериментально получены данные и выявлены зависимости поведения трехкомпонентных систем (расплавов) при смешении с водой.

2 Разработана технология грануляции расплавом для получения пролонгированной твердой лекарственной формы (на примере верапамила гидрохлорида).

3 Экспериментально получены данные о растворимости ибупрофена в некоторых липофильных вспомогательных вещества с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса.

4 Построены фазовые диаграммы состояния трехкомпонентных смесей, содержащих два липофильных вспомогательных вещества с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса и воду.

5 Разработана технологии грануляции расплавом для получения микрочастиц с улучшенной кинетикой высвобождения ибупрофена.

6 Разработана технология распылительной сушки эмульсий типа «масло-в-воде» для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена.

7 Разработана технология распылительной сушки суспензий (микронизации на инертном носителе) для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида.

8 Разработана клеточно-автоматная модель процесса растворения микрочастиц, содержащих самоэмульгирующиеся системы, и алгоритма ее применения при определении состава микрочастиц с целью достижения заданной кинетики высвобождения.

9 Разработаны отдельные главы лабораторных регламентов производства:

- Микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида грануляцией расплавом.

- Микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена распылительной сушкой эмульсии.
- Микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида распылительной сушкой суспензии (микронизацией на носителе).

## Сокращения

АФИ	– активный фармацевтический ингредиент
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ТЖО	– твердая жировая основа
ГЛБ	– гидрофильно-липофильный баланс
ЛВВ	– липофильные вспомогательные вещества
ТЛФ	– твердая лекарственная форма
МФ	– масляная фаза
ЛП	– лекарственный препарат
БКС	– биофармацевтическая классификационная система
ПВП	– поливинилпирролидон
ПВС	– поливиниловый спирт
ПЭГ	– полиэтиленгликоль
ПАВ	– поверхностно-активное вещество
ЛСД АФИ	– липофильные системы доставки АФИ
ГПМЦ	– гидроксипропилметил целлюлозы
МКЦ	– микрокристаллическая целлюлоза
ГФ	– Государственная фармакопея
Э	– эмульгатор



## Список литературы

- 1 Лыков А.В. Теория сушки / А.В. Лыков // Учебное пособие. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Энергия. – 1968. – С. 472.
- 2 Yue, P., Wang, Z., Peng, W., Li, L., Chen, W., Guo, H., Li, X. Spray-drying synthesized  $\text{LiNi}_{0.6}\text{Co}_{0.2}\text{Mn}_{0.2}\text{O}_2$  and its electrochemical performance as cathode materials for lithium ion batteries / P. Yue // Powder Technology. – 2011. – V.214, №3. – P. 279–282.
- 3 Vicent, M., Sánchez, E., Moreno, A., Moreno, R. Preparation of high solids content nano-titania suspensions to obtain spray-dried nanostructured powders for atmospheric plasma spraying / M. Vicent // Journal of the European Ceramic Society. – 2012. – V.32, №1. – P. 185–194.
- 4 Lundberg M., Wang H.-J., Blennow P., Menon M. Mesoporous high surface area  $\text{Ce}_{0.9}\text{Gd}_{0.1}\text{O}_{1.95}$  synthesized by spray drying // Ceramics International. 2011. Volume 37. Issue 3. P. 797 – 802.
- 5 Huang, H.-Y., Shieh, Y.-T., Shih, C.-M., Twu, Y.-K. Magnetic chitosan/iron (II, III) oxide nanoparticles prepared by spray-drying / H.-Y. Huang // Carbohydrate Polymers. – 2010. – V.81, №4. – P. 906–910.
- 6 Baek, J.-I., Ryu, C.K., Eom, T.H., Lee, J.B., Jeon, W.-S., Yi, J. Chemical-looping combustion of syngas by means of spray-dried NiO oxygen carrier / J.-I. Baek // Korean Journal of Chemical Engineering. – 2011. – V.28, №11. – P. 2211–2217.
- 7 Шерышев, М.А., Тихонов, Н.Н. Производство профильных изделий из ПВХ / М.А. Шерышев // – СПб.: Научные основы и технологии. – 2012. – С. 614.
- 8 Платонов, А.Д., Михайлова, Ю.С. Оценка воздействия отработанного агента сушки на окружающую среду при сушке древесины бука и дуба / А.Д. Платонов // Вестник московского государственного университета леса – лесной вестник. – 2011. – №5. – С. 133-134.
- 9 Киселева А.В. Древесиноведение и сушка древесины. Раздел: сушка древесины / А.В. Киселева // Учебное пособие. – Воронеж: Воронежский государственный лесотехнический университет. – 2009. – С. 59.

10 Губарь, В.Н., Зайченко, Н.М., Белый, Е.А. Тонкозернистая сухая бетонная смесь наливного типа с комбинированным органоминеральным модификатором на основе отходов промышленности / В.Н. Губарь // Вісник Донбаської національної академії будівництва і архітектури. Сучасні будівельні матеріали. – 2011. – Т.87, №1. – С. 192-199.

11 Drusch, S., Berg, S. Extractable oil in microcapsules prepared by spray drying: Localisation, determination and impact on oxidative stability / S. Drusch // Food Chemistry. – 2008. – V.109, №1. – P. 17-24.

12 Borreguero, A.M., Carmona, M., Sanchez, M.L., Valverde, J.L., Rodriguez, J.F. Improvement of the thermal behaviour of gypsum blocks by the incorporation of microcapsules containing PCMs obtained by suspension polymerization with an optimal core/coating mass ratio / A.M. Borreguero // Applied Thermal Engineering. – 2010. – V.30, №10. – P. 1164–1169.

13 Sanchez-Silva, L., Rodriguez, J.F., Romero, A., Borreguero, A.M., Carmona, M., Sanchez, P. Microencapsulation of PCMs with a styrene-methyl methacrylate copolymer shell by suspension-like polymerization / L. Sanchez-Silva // Chemical Engineering Journal. – 2010. – V.157. – P. 216–222.

14 Gaiani, C., Mullet, M., Arab-Tehrany, E., Jacquot, M., Perroud, C., Renard, A., Scher, J. Milk proteins differentiation and competitive adsorption during spray-drying / C. Gaiani // Food Hydrocolloids. – 2011. – V.25, №5. – P. 983–990.

15 Nadeem, H. S., Torun, M., Özdemir, F. Spray drying of the mountain tea (*Sideritis stricta*) water extract by using different hydrocolloid carriers / H. S. Nadeem // LWT - Food Science and Technology. – 2011. – V.44, №7. – P. 1626–1635.

16 Goula, A.M., Adamopoulos, K.G. A new technique for spray drying orange juice concentrate / A.M. Goula // Innovative Food Science and Emerging Technologies. – 2010. – V.11, №2. – P. 342–351.

17 Chik, C.T., Abdullah, A., Abdullah, N., Mustapha, W.A.W. The effect of maltodextrin and additive added towards pitaya juice powder total phenolic content and antioxidant activity / C.T. Chik // ICFEB. – 2011. – V.9. – P. 224–228.

18 Vincze, I., Vatai, G. Application of nanofiltration for coffee extract

concentration / I. Vincze // *Desalination*. – 2004. – V.162. – P. 287–294.

19 Santos, M., Auxiliadora, S.M., Chalfoun, S.M., Pimenta, C.J. Influence of the wet processing and drying types on chemical and physicochemical composition of coffee (*Coffea arabica* L.) / M. Santos // *Ciência e Agrotecnologia*. – 2009. – V.33, №1. – P. 213–218.

20 Ogulata, R.T. Utilization of waste-heat recovery in textile drying / R.T. Ogulata // *Applied Energy*. – 2004. – №79. – P. 41–49.

21 Brunzell, L. Energy Efficient Textile Drying: licentiate thesis / L. Brunzell // *Karlstad University*. – 2006. – P. 48.

22 Walters, R.H., Bhatnagar, B., Tchessalov, S., Izutsu, K.I., Tsumoto, K., Ohtake, S. Next generation drying technologies for pharmaceutical applications / R.H. Walters // *J. Pharm. Sci.* – 2014. – №103. – P. 2673–2695.

23 Pomazi, A., Ambrus, R., Sipos, P., Szabo-Revesz, P. Analysis of co-spray-dried meloxicam–mannitol systems containing crystalline / A. Pomazi // *Microcomposites Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2011. – V.56. – P. 183-190.

24 Hu, J., Ng, W.K., Dong, Y., Shen, S., Tan, R.B. Continuous and scalable process for water-redispersible nanoformulation of poorly aqueous soluble APIs by antisolvent precipitation and spray-drying / J. Hu // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2011. – V.404. – P. 198-204.

25 Sou, T., Orlando, L., McIntosh, M.P., Kaminskas, L.M., Morton, D.A.V. Investigating the interactions of amino acid components on a mannitol-based spray-dried powder formulation for pulmonary delivery: A design of experiment approach / T. Sou // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2011. – V.421. – P. 220-229.

26 Lee, S.H., Heng, D., Ng, W.K., Chan, H.-K., Tan, R.B.H. Nano spray drying: A novel method for preparing protein nanoparticles for protein therapy / S.H. Lee // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2011. – V.403. – P. 192-200.

27 Cruz, L., Fattal, E., Tasso, L., Freitas, G.C., Carregaro, A.B., Guterres, S.S., Pohlmann, A.R., Tsapis, N. Formulation and in vivo evaluation of sodium alendronate spray-dried microparticles intended for lung delivery / L. Cruz // *Journal of Controlled*

Release. – 2011. – V.152, №3. – P. 370-375.

28 Shoyele, S.A., Sivadas, N., Cryan, S.-An. The Effects of Excipients and Particle Engineering on the Biophysical Stability and Aerosol Performance of Parathyroid Hormone (1-34) Prepared as a Dry Powder for Inhalation / S.A. Shoyele // AAPS PharmSciTech. – 2011. – V.12, №1. – P. 304 – 311.

29 Tawfeek, H., Khidr, S., Samy, E., Ahmed, S., Murphy, M., Shabir, A., Hutcheon, G., Saleem, I. Poly(Glycerol Adipate-co- $\omega$ -Pentadecalactone) Spray-Dried Microparticles as Sustained Release Carriers for Pulmonary Delivery / H. Tawfeek // Pharmaceutical Research. – 2011. – V.28, №9. – P. 2086-2097.

30 Cui, Y., Wang, J, Liu, W. Preparation and characterization of scandia-doped tungsten powders prepared by a spray-drying method / Y. Cui // Research on Chemical Intermediates. – 2011. – V.37, №2-5. – P. 341-350.

31 Daggupati, V.N., Naterer, G.F., Gabriel, K.S., Gravelins, R.J., Wang, Z.L. Effects of atomization conditions and flow rates on spray drying for cupric chloride particle formation // International Journal of Hydrogen Energy. – 2011. – V.36, №17. – P. 11353-11359.

32 Mujumdar, A. S., Huang, L. X. Global R&D Needs in Drying / A. S. Mujumdar // Drying Technology: An International Journal. – 2007. – №25. – P. 647–658.

33 Howard, W.G., Guile, B.R., Profiting from Innovation/ W.G. Howard // New York: Free Press. – 1992.

34 Kudra, T., Mujumdar, A.S. Advanced Drying Technologies / T. Kudra // New York: Marcel Dekker. – 2002.

35 Mujumdar, A.S. Research and developments in drying: Recent trends and future prospects / A.S. Mujumdar // Drying Technology. – 2004. – V.22, №1–2. – P. 1–26.

36 Wang, B.H., Zhang, W.B., Zheng, W., Mujumdar, A.S., Huang, L.X. Progress in drying technology for nanomaterials / B.H. Wang // Drying Technology. – 2005. – V.23, №1–2. – P. 3–18.

37 Zhang, M., Tang, J., Mujumdar, A.S., Wang, S. Trends in Microwave Related Drying of Fruits and Vegetable / M. Zhang // Trends in Food Science and

Technology. – 2006. – №17. – P. 524-534.

38 Woo, M.W., Mujumdar, A.S. Effects of Electric and Magnetic Field on Freezing and Possible Relevance in Freeze Drying / M.W. Woo // Drying Technology. – 2010. – V.28, №4. – P. 433-443.

39 Teunou, E., Poncelet, D. Batch and continuous fluid bed coating – review and state of the art / E. Teunou // Journal of Food Engineering. – 2002. – №53. – P. 325–340.

40 Patel, R.P., Patel, M.P., Suthar, A.M. Spray Drying Technology: an overview / R.P. Patel // Indian Journal of Science and Technology. – 2009. – V.2, №10. – P. 44-47.

41 Головенко, Н.Я., Борисюк, И.Ю. Биофармацевтическая классификационная система – экспериментальная модель прогнозирования биодоступности лекарственных средств / Н.Я. Головенко// Биомедицинская химия. – 2008. – Т. 54, № 4. – С. 392-407.

42 Ипатова, О.М., Торховская, Т.И., Медведева, Н.В., Прозоровский, В.Н., Иванова, Н.Д., Широнин, А.В., Баранова, В.С., Арчаков, А.И. Биодоступность пероральных лекарственных форм и способы ее повышения / О.М. Ипатова // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, № 1. – С. 101-119.

43 Kawabata, Y., Wada, K., Nakatani, M., et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications / Y. Kawabata // Int J Pharm. – 2011. – №10. – P. 1–10.

44 Алексеев, К.В., Тихонова, Н.В., Блынская, Е.В., Карбушева, Е.Ю., Турчинская, К.Г., Михеева, А.С., Алексеева, В.К., Уваров, Н.А. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ / К.В. Алексеев// Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 4 – С.43-47.

45 Yu, L.X., Amidon, G.L., Polli, J.E., et al. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions / L.X. Yu// Pharm Res. – 2002. – №19. – P. 921–925.

46 Childs, S.L., Stahly, G.P., Park, A. The salt-cocrystal continuum: the

influence of crystal structure on ionization state / S.L. Childs// *Molecular Pharmaceutics* 4. – 2007. – P. 323–338.

47 Guzman, H.R., Tawa, M., Zhang, Z., Ratanabanangkoon, P., Shaw, P., Gardner, C.R., Chen, H., Moreau, J.P., Almarsson, O., Remenar, J.F. Combined use of crystalline salt forms and precipitation inhibitors to improve oral absorption of celecoxib from solid oral formulations / H.R. Guzman// *Journal of Pharmaceutical Sciences* 96. – 2007. – P. 2686–2702.

48 Krotova, L.I., Mironov, A.V., Popov, V.K. SCF micronization of poly-3-hydroxybutyrate using supercritical antisolvent / L.I. Krotova// *Russian Journal of Physical Chemistry B*. – 2013. – Volume 7, Issue 8. – P. 932-937.

49 Kaerger, J.S., Robert, P. Processing of Spherical Crystalline Particles via a Novel Solution Atomization and Crystallization by Sonication (SAXS) Technique / J.S. Kaerger// *Pharmaceutical Research*. – 2004. – Volume 21, Issue 2. – P. 372-381.

50 Foster, N.R., Dehghani, F., Charoenchaitrakool, K.M., Warwick, B. Application of dense gas techniques for the production of fine particles / N.R. Foster// *AAPS PharmSci*. – 2003. – Volume 5, Issue 2. – P. 32-38.

51 Park, Y.-J., Kwon, R., Quan, Q.Z., Oh, D.H., Kim, J.O., Hwang, M.R., Koo, Y.B., Woo, J.S., Yong C.S. Development of novel ibuprofen-loaded solid dispersion with improved bioavailability using aqueous solution / Y.-J. Park// *Archives of Pharmacal Research*. – 2009. – Volume 32, Issue 5. – P. 767-772.

52 Park, Y.-J., Xuan, J.J., Oh, D.H., Balakrishnan, P., Yang, H.-J., Yeo, W.H., Lee, M.-K., Choi, H.-G., Yong, C.S. Development of novel itraconazole-loaded solid dispersion without crystalline change with improved bioavailability / Y.-J. Park// *Archives of Pharmacal Research*. – 2010. – Volume 33. Issue 8. – P. 1217-1225.

53 Qi, S., Roser, S., Edler, K.J., Pigliacelli, C., Rogerson, M., Weuts, I., Van Dycke, F., Stokbroekx, S. Insights into the role of polymer-surfactant complexes in drug solubilisation/stabilisation during drug release from solid dispersions / S. Qi// *Pharmaceutical Research*. – 2013. – Volume 30, Issue 1. – P. 290-302.

54 Pisárčik, M., Polakovičová, M., Devínsky, F. Solubilisation of camptothecin by nonionic surfactants and alkyldimethylamine oxides / M. Pisárčik // *Central European*

Journal of Chemistry. – 2013. – Volume 11, Issue 4. – P 619-628.

55 Tewa-Tagne, P., Degobert, G., Briançon, S., Bordes, C., Gauvrit, J.-Y., Lanteri, P., Fessi, H. Spray-drying nanocapsules in presence of colloidal silica as drying auxiliary agent: formulation and process variables optimization using experimental designs / P. Tewa-Tagne // *Pharmaceutical Research*. – 2007. Volume 24, Issue 4. – P. 650-661.

56 Tan, A., Rao, S., Prestidge, C.A. Transforming lipid-based oral drug delivery systems into solid dosage forms: an overview of solid carriers, physicochemical properties, and biopharmaceutical performance / A. Tan // *Pharmaceutical Research*. – 2013. – Volume 30, Issue 12. – P. 2993-3017.

57 Lovskaya, D.D., Lebedev, A.E., Menshutina, N.V. Aerogels as drug delivery systems: In vitro and in vivo evaluations [Электронный ресурс] / D.D. Lovskaya // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2015. – Режим доступа: doi:10.1016/j.supflu.2015.07.011.

58 Rick, S. Oral protein and peptide drug delivery. In: Binghe W, Teruna S, Richard S, editors. *Drug delivery: Principles and applications* / S. Rick // New Jersey: Wiley Interscience. – 2005. – P. 189.

59 Rajewski, R.A., Stella, V.J. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2: In vivo drug delivery / R.A. Rajewski // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1996. – №85. – P. 1142–1169.

60 Loftsson, T., Brewster, M.E., Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1: Drug solubilization and stabilization / T. Loftsson // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1996. – №85. – P. 1017–1025.

61 Becket G, Schep LJ, Tan MY. Improvement of the in vitro dissolution of praziquantel by complexation with alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins. *Int J Pharm* 1999;№ 179, 65–71

62 Iton, K., Matsui, S., Tozuka, Y., Oguchi, T., Yamamoto, K. Improvement of physicochemical properties of N-4472. Part II: characterization of N-4472 microemulsion and the enhanced oral absorption / K. Iton // *Int. J. Pharm.* – 2002. – № 246. – P. 75-83.

63 Araya, H., Tomita, M., Hayashi, M. The novel formulation design of O/W

microemulsion for improving the gastrointestinal absorption of poorly water soluble compounds / H. Araya // *Int. J. Pharm.* – 2005. – № 305. – P. 61-74.

64 Gursoy, R.N., Benita, S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs / R.N. Gursoy // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* – 2004. – №58. – P. 173–182.

65 Kohli, K., Chopra, S., Dhar, D., Arora, S., Khar, R.K. Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability / K. Kohli // *Drug Discovery Today.* – 2010. – №15. – P. 958–965.

66 Shelkea, S., Shahib, S., Jalalpurec, S., Dhamechac, D., Shengule, S. Formulation and evaluation of thermoreversible mucoadhesive in-situ gel for intranasal delivery of naratriptan hydrochloride / S. Shelkea // *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* – 2015. – V.29. – P. 238–244.

67 Bonengela, S., Hauptsteina, S., Leonaviciutea, G., Griessingerb, J., Bernkop-Schnürch, A. Thiolated alkyl-modified carbomers: Novel excipients for mucoadhesive emulsions / S. Bonengela // *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2015. – V.75 – P. 123–130.

68 Serajuddin, A.T. Salt formation to improve drug solubility / A.T. Serajuddin // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2007. – №59. – P. 603–616.

69 Avdeef, A. Solubility of sparingly-soluble ionizable drugs / A. Avdeef // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2007. – №59. – P. 568–590.

70 Midoux, N., Hosek, P., Pailleres, L., et al. Micronization of pharmaceutical substances in a spiral jet mill / N. Midoux // *Powder Technology.* – 1999. – № 104. – P. 113–120.

71 Liversidge, G.G., Cundy, K.C. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs: I. absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs / G.G. Liversidge // *Int. J. Pharm.* – 1995. – № 125. – P. 91–97.

72 Patterson, J.E., James, M.B., Forster, A.H., et al. Preparation of glass solutions of three poorly water soluble drugs by spray drying, melt extrusion and ball milling / J.E. Patterson // *Int. J. Pharm.* – 2007. – №336. – P. 22–34.



- 73 Graeser, K.A., Patterson, J.E., Zeitler, J.A., et al. The role of configurational entropy in amorphous systems / K.A. Graeser // *Pharmaceutics*. – 2010. – №2. – P. 224–244.
- 74 Kluge, J., Muhrer, G., Mazzotti, M. High pressure homogenization of pharmaceutical solids / J. Kluge // *J Supercrit Fluid*. – 2012. – №66. P. 380–388.
- 75 Savjani, K.T., Gajjar AK, Savjani JK. Drug solubility: importance and enhancement techniques / K.T. Savjani // *ISRN Pharm*. – 2012. – P. 1–10.
- 76 Chiou, W.L., Riegelman, S: Pharmaceutical applications of solid dispersion systems / W.L. Chiou // *J. Pharm. Sci*. – 1971. – № 60. – P. 1281-1302.
- 77 Abd Elbary, A.A. , Salem, H.F., Maher, M.E. In vitro and in vivo evaluation of glibenclamide using surface solid dispersion (SSD) approach / A.A. Abd Elbary // *British journal of pharmacology and toxicology*. – 2011. V.1, №2. – P. 51-62.
- 78 Sekiguchi, K., Obi, N. Absorption of eutectic mixtures. 1. A comparison of the behavior of a eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man / K. Sekiguchi // *Chem. Pharm. Bull*. – 1961. – №9. – P. 866-872.
- 79 Goldberg, A.H., Gibaldi, M., Kanig, J.L: Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II: Experimental evaluation of a eutectic mixture: Urea-acetaminophen system / AH Goldberg // *J. Pharm. Sci*. – 1966. – №55. – 482-487.
- 80 Kranz, H., Guthmann, C., Wagner, T., Lipp, R., Reinhard, J. Development of a single unit extended release formulation for a weakly basic drug / H. Kranz // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2005. – №26. – P. 47–53.
- 81 Streubel, A., Siepmann, J., Dashevsky, A., Bodmeier, R. PH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and -soluble matrix tablets / A. Streubel // *Journal of Controlled Release*. – 2000. – №67. – P. 101–110.
- 82 Алексеев, К.В., Тихонова, Н.В., Блынская, Е.В., Карбушева, Е.Ю., Турчинская, К.Г., Михеева, А.С., Алексеев, В.К., Уваров, Н.А. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ / К.В. Алексеев // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2012. – Т. XIX, № 4 – С.43-47.

- 83 Patil, P., Joshi, P., Paradkar, A. Effect of formulation variables on preparation and evaluation of gelled self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) of ketoprofen / P. Patil // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2004. – V.5, №3, – P. 43-50.
- 84 Patil, P., Paradkar, A. Porous polystyrene beads as carriers for self-emulsifying system containing loratadine / P. Patil // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2006. – V.7, №1. – P. E199-E205.
- 85 Brewster, M.E., Loftsson, T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers / M.E. Brewster // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2007. – №59 – P. 645–666.
- 86 Carrier, R.L., Miller, L.A., Ahmed, I. The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability / R.L. Carrier // J. Control Release. – 2007. – №123. – P. 78–99.
- 87 Rasheed, A., Kumar, A., Sravanthi, V. Cyclodextrins as drug carrier molecule: a review / Rasheed A // Sci. Pharm. – 2008. – №76. – P. 567–598.
- 88 Humberstone, A.J., Charman, W.N. Lipid-based vehicles for the oral delivery of poorly water soluble drugs / A.J. Humberstone // Adv. Drug Del. Rev. – 1997. – №25. – P. 103-128.
- 89 Chakrabarti, S., Belpaire, F.M. Bioavailability of phenytoin in lipid containing dosage forms in rats / S. Chakrabarti // J. Pharm. Pharmacol. – 1978. – №30. – P. 330-331.
- 90 Carrigan, P.J., Bates, T.R. Biopharmaceutics of drugs administered in lipid-containing dosage forms 1: GI absorption of griseofulvin from an oil-in-water emulsion in the rat / P.J. Carrigan // J. Pharm. Sci. – 1973. – №62. – P. 1476-1479.
- 91 Christensen, K.L., Pedersen, G.P., Kristensen, H.G. Preparation of redispersible dry emulsions by spray drying. Part I / K.L. Christensen // Int. J. Pharm. – 2001. – №212. – P. 187-194.
- 92 Christensen, K.L., Pedersen, G.P., Kristensen, H.G. Preparation of redispersible dry emulsions by spray drying. Part II / K.L. Christensen // Int. J. Pharm. – 2001. – №212. – P. 195-202.
- 93 Takeuchi, H., Sasaki, H., Niwa, T. et al. Redispersible dry emulsion system as novel oral dosage form of oily drugs: In vivo studies in beagle dogs / H. Takeuchi //

Chem. Pharm. Bull. – 1991. – №39. – P. 3362-3364.

94 Dollo, G., Le Corre, P., Guerin, A. et al. Spray-dried redispersible oil-in-water emulsion to improve oral bioavailability of poorly soluble drugs / G. Dollo // Eur. J. Pharm. Sci. – 2003. – №19. – P. 273-280.

95 Goundalkar, A., Mezei, M. Chemical modification of triamcinolone acetonide to improve liposomal encapsulation / A. Goundalkar // J. Pharm. Sci. – 1983. – №73. – P. 834-835.

96 Fresta, M., Villaryi, A., Puglisi, G., Cavallaro, G. 5-Fluorouracil: various kinds of loaded liposomes: encapsulation efficiency, storage stability and fusogenic properties / M. Fresta // Int. J. Pharm. – 1993. – №99. – P. 145-156.

97 Olson, F., Mayhew, E., Maslow, D., Rustum, Y., Szoka, F. Characterization, toxicity and therapeutic efficiency of adriamycin encapsulated in liposomes / F. Olson // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. – 1982. – №18. – P. 167-176.

98 Mohamed, A.R., Weston, N., Coombes, A.G.A., Fitzgerald, M., Perrie, Y. Liposome formulation of poorly water soluble drugs: optimization of drug loading and ESEM analysis of stability / A.R. Mohamed // Int. J. Pharm. – 2004. – №285. – P. 23-34.

99 MacGregor, K.J., Embleton, J.K. and et al. Influence of lipolysis on drug absorption from the gastrointestinal tract / K.J. MacGregor // Adv. Drug Deliv. Rev. – 1997. – №25. – P. 33-46.

100 Reitz, C., Kleinebudde, P. Solid lipid extrusion of sustained release dosage forms / C. Reitz // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2007. – №67. – P. 440-448.

101 Martini, L.G., Coles, M., Gravell, K., Stephenson, S., Thomson, C.M. The use of a hydrophobic matrix for the sustained release of a highly water soluble drug / L.G. Martini // Drug Dev. Ind. Pharm. – 2000. – №26. – P. 79-83.

102 Rosiaux, Y., Jannin, V., Hughes, S., Marchaud, D. Solid lipid excipients – matrix agents for sustained drug delivery / Y. Rosiaux // J. Control. Release. – 2014. – V.188C. – P. 18-30.

103 Jannin, V., Musakhanian, J., Marchaud D. Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations / V. Jannin // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2008. – №60. – P. 734-746.

104 Aungst, B.J. et al. Enhancement of the intestinal absorption of peptides and non-peptides / B.J. Aungst // *J. Control. Release.* – 1996. – №41. – P. 19–31.

105 Pouton, C.W. Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and ‘self-microemulsifying’ drug delivery systems / C.W. Pouton // *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* – V.11, №2. – 2000. – P. S93–S98.

106 The LFCS Consortium: Developing standardized tests and performance criteria for lipid formulations [Электронный ресурс] / 2015. – Режим доступа: <http://www.lfcsconsortium.org/home.aspx>

107 MacGregor, K.J., Embleton, J.K., Lacey, J.E., Perry, E.A., Solomon, L.J., Seager, H., Pouton, C.W. Influence of lipolysis on drug absorption from the gastrointestinal tract / K.J. MacGregor // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 1997. – №25. – P. 33–46.

108 Kaukonen, A.M., Boyd, B.J., Porter, C.J., Charman, W.N. Drug solubilization behavior during in vitro digestion of simple triglyceride lipid solution formulations / A.M. Kaukonen // *Pharm. Res.* – 2004. – №21. – P. 245–253.

109 Porter, C.J., Kaukonen, A.M., Taillardat-Bertschinger, A., Boyd, B.J., O'Connor, J.M., Edwards, G.A., Charman, W.N. Use of in vitro lipid digestion data to explain the in vivo performance of triglyceride-based oral lipid formulations of poorly water-soluble drugs: studies with halofantrine / C.J. Porter // *J. Pharm. Sci.* – 2004. – №93. – P. 1110–1121.

110 Pouton, C.W. Self-emulsifying drug delivery systems – assessment of the efficiency of emulsification / C.W. Pouton // *Int. J. Pharm.* – 1985. – №27. – P. 335–348.

111 Wakerly, M.G., Pouton, C.W., Meakin, B.J., Morton, F.S. Self-emulsification of vegetable oil-non-ionic surfactant mixture: a proposed mechanism of action / M.G. Wakerly // *A.C.S. Symp. Ser.* – 1986. – №311. – P. 242–255.

112 Grove, M., Mullertz, A. Liquid self-microemulsifying drug delivery systems, in: D.J. Hauss (Ed.), *Oral lipid-based formulations: enhancing the bioavailability of poorly water soluble drugs* / M. Grove // Informa Healthcare, Inc. – New York. – 2007. – P. 107–127.

113 Odeberg, J.M., Kaufmann, P., Kroon, K.G., Hoglund, P. Lipid drug delivery and rational formulation design for lipophilic drugs with low oral bioavailability, applied to cyclosporine / J.M. Odeberg // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2003. – №20. – P. 375–382.

114 Gursoy, R.N., Benita, S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs / R.N. Gursoy // *Biomed. Pharmacother.* – 2004. – №58. – P. 173–182.

115 Strickley, R.G. Currently marketed oral lipid-based dosage forms: drugs products and excipients, in: D.J. Hauss (Ed.), *Oral lipid-based formulations: enhancing the bioavailability of poorly water soluble drugs* / D.J. Hauss // Informa Healthcare, Inc. – New York. – 2007. – P. 1–31.

116 Strickley, R.G. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations / R.G. Strickley // *Pharm. Res.* – 2004. – №21. – P. 201–230.

117 Kallakunta, V.R., Eedara, B.B., Jukanti, R., Ajmeera, R.K., Bandari S. A Gelucire 44/14 and labrasol based solid self emulsifying drug delivery system: formulation and evaluation / V.R. Kallakunta // *Journal of Pharmaceutical Investigation.* – 2013. – V.43, №3. – P. 185-196.

118 Krupa, A., Szlęk, J., Jany, B.R., Jachowicz, R. Preformulation studies on solid self-emulsifying systems in powder form containing magnesium aluminometasilicate as porous carrier / A. Krupa // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2015. – V.3, №16. – P. 623-35.

119 Fernandez, S., Chevrier, S., Ritter, N., Mahler, B., Demarne, F., Carrière, F., Jannin, V. In vitro gastrointestinal lipolysis of four formulations of piroxicam and cinnarizine with the self emulsifying excipients Labrasol and Gelucire 44/14 / S. Fernandez // *Pharm. Res.* – 2009. – V.26, №8. – P. 1901-1910.

120 Parmar, K., Patel, J., Sheth N. Self nano-emulsifying drug delivery system for Embelin: Design, characterization and in-vitro studies / K. Parmar // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2015. – V.10, №5. – P. 396–404.

121 Sriamornsak, P., Limmatvapirat, S., Piriyaprasarth, S., Mansukmanee, P., Huang, Z. A new self-emulsifying formulation of mefenamic acid with enhanced drug dissolution / P. Sriamornsak // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2015. – V.10,

№2. – P. 121–127.

122 Alqahtani, S., Alayoubi, A., Nazzal, S., Sylvester, P.W., Kaddoumi, A. Nonlinear absorption kinetics of self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) containing tocotrienols as lipophilic molecules: in vivo and in vitro studies / S. Alqahtani // AAPS J. – 2013. – V.15, №3. – P. 684-695.

123 Ishak, R.A., Osman, R. Lecithin/TPGS-based spray-dried self-microemulsifying drug delivery systems: In vitro pulmonary deposition and cytotoxicity / R.A. Ishak // Int. J. Pharm. – 2015. – V.485, №1-2. – P. 249-260.

124 Fetih, G.N. Formulation and characterization of Gelucire pellets for sustained release of Ibuprofen / G.N. Fetih // Bull. Pharm. Sci. – 2010. – №33. – P. 217–224.

125 Rao, M.R., Ranpise, A.A., Thanki, K.C., Borate, S.G., Parikh, G.N. Effect of processing and sintering on controlled release wax matrix tablets of ketorolac tromethamine / M.R. Rao // Indian J. Pharm. Sci. – 2009. – №71. – P. 538–544.

126 Schroeder, H.G., Dakkuri, A., DeLuca, P.P. Sustained release from inert wax matrixes I: drug–wax combinations / H.G. Schroeder // J. Pharm. Sci. – 1978. – №67. – P. 350–353.

127 Singh, I., Kumar, P., Rani, N., Rana, V. Investigation of different lipid based materials as matrices designed to control the release of a hydrophobic drug / I. Singh // Int. J. Pharm. Sci. Drug Res. – 2009. – №1. – P. 158–163.

128 Amaral, M.H., Lobo, J.M., Ferreira, D.C. Effect of hydroxypropyl methylcellulose and hydrogenated castor oil on naproxen release from sustained-release tablets / M.H. Amaral // AAPS Pharm. Sci. Technol. – 2001. – 2. – P. E6.

129 Jannin, V., Pochard, E., Chambin, O. Influence of poloxamers on the dissolution performance and stability of controlled-release formulations containing Precirol ATO 5 / V. Jannin // Int. J. Pharm. – 2006. – №309. – P. 6–15.

130 Savolainen, M., Herder, J., Khoo, C., Lovqvist, K., Dahlqvist, C., Glad, H., Juppo, A.M. Evaluation of polar lipid–hydrophilic polymer microparticles / M. Savolainen // Int. J. Pharm. – 2003. – №262. – P. 47–62.

131 Upadhyay, P., Pandit, J.K. Formulation of Fast-Release Gastroretentive

Solid Dispersion of Glibenclamide with Gelucire 50/13 / P. Upadhyay // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – 2012. – V.11, №3. – P. 361-369.

132 Prashant, U., Jayant, K.P., Sukirti, U., Ashoke, K.G. Studies on Formulation and optimization of Gastro Retentive multi- Particulates of Glibenclamide and Metformin hydrochloride for the treatment of Type II Diabetes mellitus using Gelucire: A Review / U. Prashant // J. Pharm. Sci. & Res. – 2010. – V.2, №6. – P. 351-354.

133 Hariharan, M., Wowchuk, C., Nkansah, P., Gupta, V.K. Effect of formulation composition on the properties of controlled release tablets prepared by roller compaction / M. Hariharan // Drug Dev. Ind. Pharm. – 2004. – №30. – P. 565–572.

134 Zhang, Y.E., Tchao, R., Schwartz, J.B. Effect of processing methods and heat treatment on the formation of wax matrix tablets for sustained drug release / Y.E. Zhang // Pharm. Dev. Technol. – 2001. – №6. – P. 131–144.

135 Hamdani, J., Moes, A.J., Amighi, K. Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process / J. Hamdani // Int. J. Pharm. – 2002. – №245. – P. 167–177.

136 Patere, S.N., Desai, N.S., Jain, A.S., Kadam, P.P., Thatte, U.M., Gogtay, N., Kapadia, C.J., Farah, N., Nagarsenker, M.S. Compritol®888 ATO a lipid excipient for sustained release of highly water soluble active: formulation, scale-up and IVIVC study / S.N. Patere // Curr. Drug Deliv. – 2013. – №10. – P. 548–556.

137 Thies, R., Kleinebudde, P. Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer. Part 2. Mutual compensation of influence variables / R. Thies // Eur. J. Pharm. Sci. – 2000. – №10. – P. 103–110.

138 Boyd, B.J., Nguyen, T.H., Muellertz, A. Lipids in oral controlled release drug delivery, in: Wilson, C.G., Crowley P.J. (Eds.), Controlled Release in Oral Drug Delivery / C.G. Wilson, P.J. Crowley // Springer, US. – 2011. – P. 299–327.

139 Jannin, V., Cuppok, Y. Hot-melt coating with lipid excipients / V. Jannin // Int. J. Pharm. – 2013. – №457. – P. 480–487.

140 Patil, A., Chafle, S., Khobragade, D., Umathe, S., Avari, J. Evaluation of hot melt coating as taste masking tool / A. Patil // Int. Res. J. Pharm. – 2011. – №2. – P. 169–172.

- 141 Kakiguchi, Y., Yokota, K., Miyawaki, M. Process for producing coated preparation and its use / Y. Kakiguchi // US patent – 2002. – №6485742 B1.
- 142 Achanta, A.S., Adusumilli, P.S., James, K.W., Rhodes, C.T. Hot melt coating water sorption behavior of excipient films / A.S. Achanta // Drug Dev. Ind. Pharm. – 2001. – №27. – P. 241–250.
- 143 Chen, H., Shi, S., Liu, A., Tang, X. Combined application of extrusion–spheronization and hot-melt coating technologies for improving moisture-proofing of herbal extracts / H. Chen // J. Pharm. Sci. – 2010. – №99. – P. 2444–2454.
- 144 Jannin, V., Bérard, V., N'Diaye, A., Andrès, C., Pourcelot, Y. Comparative study of the lubricant performance of Compritol® 888 ATO either used by blending or by hot melt coating / V. Jannin // Int. J. Pharm. – 2003. – №262. – P. 39–45.
- 145 Albertini, B., Passerini, N., Pattarino, F., Rodriguez, L. New spray congealing atomizer for the microencapsulation of highly concentrated solid and liquid substances / B. Albertini // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2008. – №69. – P. 348–357.
- 146 Speiser, P. Lipid nanopellets as carrier system for drugs for oral administration / P. Speiser // European Patent. – 1990. – №EP0167825 B1.
- 147 Siepmanna, J., Siepmann, F. Mathematical modeling of drug dissolution / J. Siepmanna // International Journal of Pharmaceutics. – 2013. – V.453, №1. – P. 12–24.
- 148 Fick, A. Ueber diffusion / A. Fick // Annalen der Physik. – 1855. – V.170, №1. – P. 59–86.
- 149 Noyes, A.A., Whitney, W.R. The rate of solution of solid substances in their own solutions / A.A. Noyes // J. Am. Chem. Soc. – 1897. – №19. – P. 930–934.
- 150 Brunner, E. Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. / E. Brunner // Z. Phys. Chem. – 1904. – №47. – P. 56–102.
- 151 Nernst, W. Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. / W. Nernst // Z. Phys. Chem. – 1904. – №47. – P. 52–55.
- 152 Hixson, A.W., Crowell, J.H. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation I. Theoretical consideration / A.W. Hixson // Ind. Eng. Chem. – 1934. – №23. – P. 923–931.
- 153 Hixson, A.W., Crowell, J.H. Dependence of reaction velocity upon



surface and agitation. II. Experimental procedure in study of surface / A.W. Hixson // *Ind. Eng. Chem.* 1931. №23. P. 1002–1009.

154 Siepmann, J., Goepferich, A. Mathematical modeling of bioerodible polymeric drug delivery systems / J. Siepmann // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – №48. – P. 229–247.

155 Siepmann, J., Peppas, N.A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) / J. Siepmann // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – №48. – P. 139–157.

156 Paul, D.R. Elaborations on the Higuchi model for drug delivery / D.R. Paul // *Int. J. Pharm.* – 2011. – №418. – P. 13–17.

157 Siepmann, J., Peppas, N.A. Higuchi equation: derivation, applications, use and misuse / J. Siepmann // *Int. J. Pharm.* – 2011. – №418. – P. 6–12.

158 Siepmann, J., Karrouta, Y., Gehrke, M., Penz, F.K., Siepmann, F. Predicting drug release from HPMC/lactose tablets / J. Siepmann // *International Journal of Pharmaceutics.* 2013. V.441, №1-2. P. 826–834.

159 Vergnaud, J.M. Controlled Drug Release of Oral Dosage Forms / J.M. Vergnaud // Ellis Horwood Limited, Chichester. 1993. P. 413.

160 Narasimhan, B. Mathematical models describing polymer dissolution: consequences for drug delivery / B. Narasimhan // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – №48. – P. 195–210.

161 Cuperaa, J., Lansky, P., Sklubalova, Z. Sampling times influence the estimate of parameters in the Weibull dissolution model / J. Cuperaa // *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2015. – V.78. – P. 171–176.

162 Medina, J.R., Salazar, D.K., Hurtado, M., Cortés, A.R., Domínguez-Ramírez, A.M. Comparative in vitro dissolution study of carbamazepine immediate-release products using the USP paddles method and the flow-through cell system / J.R. Medina // *Saudi Pharmaceutical Journal.* – 2014. – V.22, №2. – P. 141–147.

163 Sangoia, M.S., Todeschini, V., Monolithic, M.S. LC method applied to fesoterodine fumarate low dose extended-release tablets: Dissolution and release kinetics / M.S. Sangoia // *Journal of Pharmaceutical Analysis.* – 2015. – V.5, №2. – P. 137–141.

164 Kumar, D., Chirravuri, S.V.S., Shastri, N.R. Impact of surface area of silica particles on dissolution rate and oral bioavailability of poorly water soluble drugs: A case study with aceclofenac / D. Kumar // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2014. – V.461, №1–2. – P. 459–468.

165 Alway, B., Sangchantra, R., Stewart, P.J. Modelling the dissolution of diazepam in lactose interactive mixtures *International* / B. Alway // *Journal of Pharmaceutics*. – 1996. – V.130, №2. – P. 213–224.

166 Pascoala, A.D.S.M.R., Silvab, P.M., Pinheiro, M.N.C. Drug dissolution profiles from polymeric matrices: Data versus numerical solution of the diffusion problem and kinetic models / A.D.S.M.R. Pascoala // *International Communications in Heat and Mass Transfer*. – 2015. – V.61. – P. 118–127.

167 Franco, M., Trapani, G., Latrofa, A., Tullio, C., Provenzano, M.R., Serra, M., Muggironi, M., Biggio, G., Liso, G. Dissolution properties and anticonvulsant activity of phenytoin-polyethylene glycol 6000 and -polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions / M. Franco // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2001. – V.225, №1–2. – P. 63–73.

168 Karasulua, H.Y., Ertana, G., Köse, T. Modeling of theophylline release from different geometrical erodible tablets *European* / H.Y. Karasulua // *Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2000. – V.49, №2. – P. 177–182.

169 Grin, A., Moor, E., Friedman, M. Sustained release of doxycycline as matrix metalloproteinase inhibitor for treatment of chronic periodontal diseases: in vitro evaluation / A. Grin // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2009. – V.19, №4. – P. 295–300.

170 Chang, S. *Encyclopedia of biopharmaceutical statistics* / Ed.: S. Chang // Informa Health Care, New York. – 2003. – P. 1504.

171 El-Arini, S.K., Leuenberger, H. Dissolution properties of praziquantel–PVP systems / S.K. El-Arini // *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. – 1998. – V.73, №2. – P. 89–94.

172 Ramtoola, Z., Corrigan, O.I. Dissolution characteristics of benzoic acid and salicylic acid mixtures in reactive media / Z. Ramtoola // *Drug development and industrial*

pharmacy. – 1987. – №13. – P. 9–11.

173 Barat, A., Ruskin, H.J., Crane, M. Probabilistic methods for drug dissolution. Part 2. Modelling a soluble binary drug delivery system dissolving in vitro Simulation / A. Barat // Modelling practice and theory. – 2006. – №14. – P. 857–873.

174 He, J., Zhong, C., Mi, J. Modeling of drug release from bioerodible polymer matrices / J.He // Drug Delivery. – 2005. – №12. – P. 251–259.

175 Siafaka, P.I. et al. Controlled release formulations of risperidone antipsychotic drug in novel aliphatic polyester carriers: Data analysis and modelling / P.I. Siafaka // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2015. – V.94. – P. 473–484.

176 Dragoi, E.N., Horoba, C.A., Mamaliga, S.C. Grey and black-box modelling based on neural networks and artificial immune systems applied to solid dissolution by rotating disc method / E.N. Dragoi // Chemical Engineering and Processing: Process Intensification. – 2014. – №82. – P. 173–184.

177 Ehtezazi, T., Washington, C. Controlled release of macromolecules from PLA microspheres: using porous structure topology / T. Ehtezazi // Journal of Controlled Release. – 2000. – №68. – P. 361–372.

178 Zygourakis, K. Development and temporal evolution of erosion fronts in bioerodible controlled release devices / K. Zygourakis // Chemical Engineering Science. – 1990. – V.45, №8 – P. 2359–2366.

179 Zygourakis, K., Markenscoff, P.A. Computer-aided design of bioerodible devices with optimal release characteristics: a cellular automata approach / K. Zygourakis // Biomaterials. – 1996. – V.17, №2. – P. 125–135.

180 Gopferich, A., Langer, R. Modeling monomer release from bioerodible polymers / A. Gopferich // Journal of Controlled Release. – 1995. – №33. P. 55–69.

181 Srinivasan, R. Application of the Monte Carlo method to the dissolution of a polycrystalline solid / R. Srinivasan // Materials Letters. – 1997. – №31. – P. 5–9.

182 Williford, R.E., Baer, D.R., Amonette, J.E., Lea, A.S. Dissolution and growth of calcite in flowing water: estimation of back reaction rates via kinetic Monte Carlo simulations / R.E. Williford // Journal of Crystal Growth. – 2004. – №262. – P.

503–518.

183 Gopferich, A. Bioerodible implants with programmable drug release / A. Gopferich // *Journal of Controlled Release*. – 1997. – №44. – P. 271–281.

184 Lee, S.-J.E., Chakraborty, A.K. Sequence dependence of polymer dynamics in quenched disordered media: weak attraction facilitates transport / S.-J.E. Lee // *Journal of Chemical Physics*. – 2002. – V.23, №117. – P. 167-172.

185 Kosmidis, K., Argyrakis, P. Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices / K. Kosmidis // *Journal of Chemical Physics*. – 2000. – V. 12, №119. – P.134-187.

186 Laaksonen, T.J., Laaksonen, X.M., Hirvonen, T.J., Murtom,aki L. Cellular automata model for drug release from binary matrix and reservoir polymeric devices / T.J. Laaksonen // *Biomaterials* – 2009. – №30. – P. 1978–1987.

187 Шохин, И.Е. Изучение сравнительной кинетики растворения генерических лекарственных средств [Электронный ресурс] / И.Е. Шохин // Автореферат на соискание ст. к.фарм.н. – 2009. – Режим доступа: <http://medical-diss.com/farmakologiya/izuchenie-sravnitelnoy-kinetiki-rastvoreniya-genericheskikh-lekarstvennyh-sredstv-1#ixzz3j4cgQ9hh>.


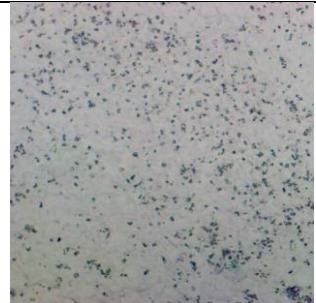

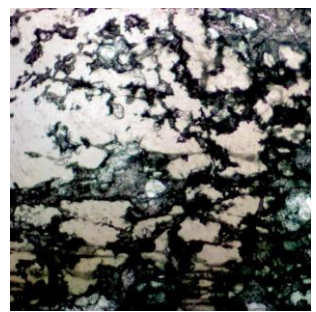
188 Gordienko, M.G., Voynovskiy, A.A., Menshutina, N.V. Design of a Kinetic Model for Degradation of Substances During Spray Drying Using Yeast Biosuspension, Oil-In-Water Emulsion, and Alumosilicate Suspension / M.G. Gordienko // *Drying technology. An international journal*. – 2015. – V. 33. – I. 1. – P. 24-36.


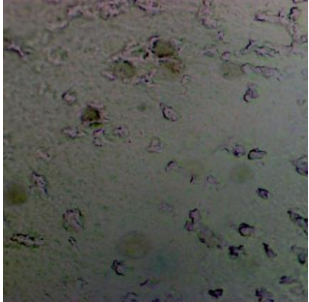
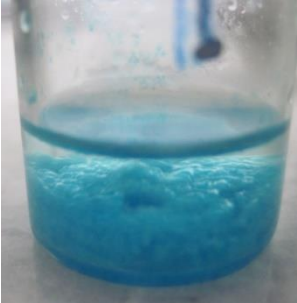
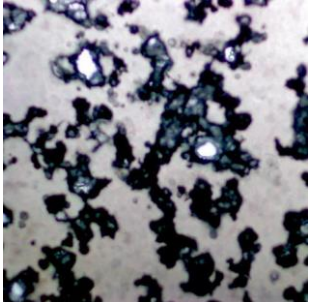
189 Гордиенко, М.Г., Войновский, А.А., Меньшутина, Н.В. Исследование двухстадийной инкапсуляции липофильных функциональных компонентов / М.Г. Гордиенко // *Вестник МИТХТ*. – 2012. – Т.7, №2. – С. 21-25.


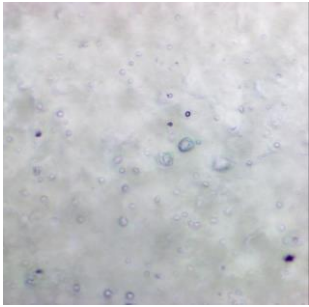

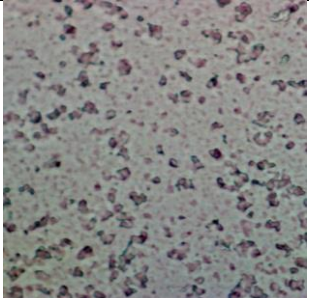

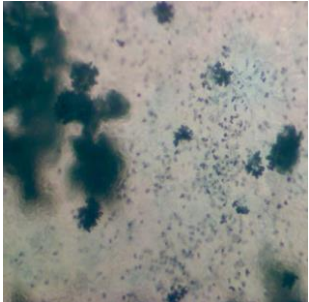


Таблица А.1


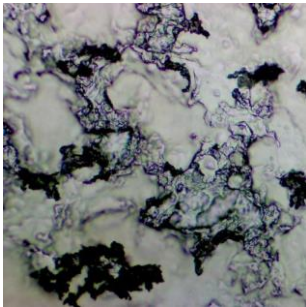
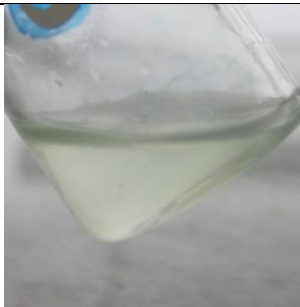
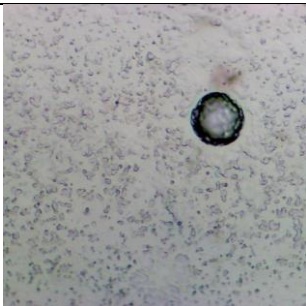
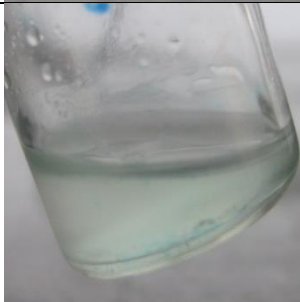
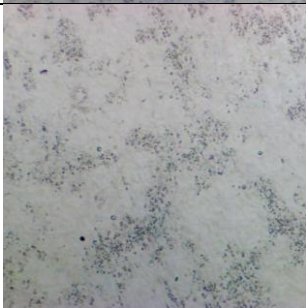
## Результаты исследований композиций


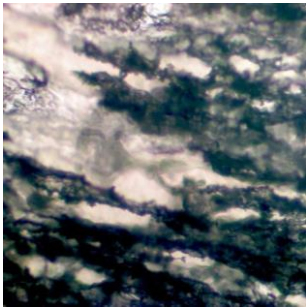

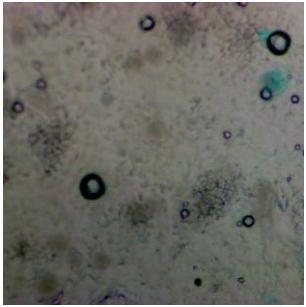

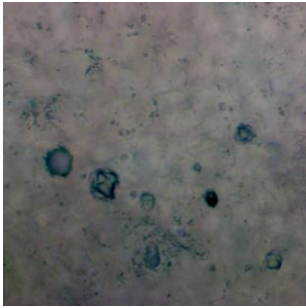
№	Описание	Внешний вид	Микрофотография мазка
1	2	3	4
1	<p>Визуальное наблюдение: эмульсия однородная, мутно-белого цвета, без осадка и визуально заметного отслоения водной фазы</p> <p>Микроснимок: видны равномерно распределенные голубые точки, которые соответствуют водной фазе, подкрашенной красителем</p>		
2	<p>Визуальное наблюдение: образовался хлопьевидный гелеобразный осадок голубого цвета, надосадочная жидкость прозрачная, визуальное заметного отслоения водной фазы в виде отдельной темно-синей жидкости нет</p> <p>Микроснимок: видны большие скопления темно-синего цвета, соответствующие воде</p>		



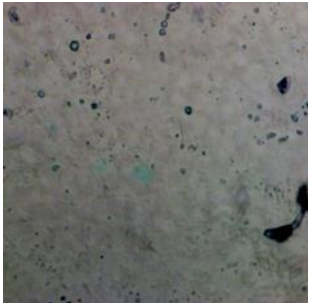
1	2	3	4
3	<p>Визуальное наблюдение: эмульсия однородная, мутно-белого цвета, без осадка и визуально заметного отслоения водной фазы</p> <p>Микроснимок: видны равномерно распределенные голубые точки, которые соответствуют водной фазе, подкрашенной красителем; однако размер наблюдаемых включений в данном образце значительно больше, чем в композиции под номером 1</p>		
4	<p>Визуальное наблюдение: образовался рыхлый гелеобразный осадок голубого цвета, надосадочная жидкость прозрачная, визуально заметного отслоения водной фазы в виде отдельной темно-синей жидкости нет</p> <p>Микроснимок: видны большие скопления темно-синего цвета, соответствующие воде, однако в отличие от образца 2, включения распределены в жировой основе более равномерно</p>		

1	2	3	4
5	<p>Визуальное наблюдение: визуально видно наличие двух жидкостей, а именно бледно-голубой, соответствующей однородной эмульсии, и насыщенно синей, соответствующей отслоившейся водной фазе. Микроснимок: видны равномерно распределенные голубые точки, которые соответствуют водной фазе, подкрашенной красителем</p>		
6	<p>Визуальное наблюдение: эмульсия однородная, мутно-белого цвета, без осадка и визуально заметного отслоения водной фазы</p> <p>Микроснимок: видны равномерно распределенные голубые точки, которые соответствуют водной фазе, подкрашенной красителем</p>		
7	<p>Визуальное наблюдение: образовался хлопьевидный гелеобразный осадок голубого цвета, надосадочная жидкость прозрачная, визуально заметного отслоения водной фазы в виде отдельной темно-синей жидкости нет</p> <p>Микроснимок: видны большие скопления и мелкие вкрапления темно-синего цвета, соответствующие воде</p>		



1	2	3	4
8	<p>Визуальное наблюдение: образовался хлопьевидный гелеобразный осадок голубого цвета, надосадочная жидкость прозрачная, визуально заметного отслоения водной фазы в виде отдельной темно-синей жидкости нет</p> <p>Микроснимок: видны большие скопления темно-синего цвета, соответствующие воде</p>		
9	<p>Визуальное наблюдение: эмульсия однородная, мутно-белого цвета, без осадка и визуально заметного отслоения водной фазы</p> <p>Микроснимок: видны равномерно распределенные голубые точки, которые соответствуют водной фазе, подкрашенной красителем</p>		
10	<p>Визуальное наблюдение: эмульсия однородная, мутно-белого цвета, без осадка и визуально заметного отслоения водной фазы</p> <p>Микроснимок: видны равномерно распределенные голубые точки, которые соответствуют водной фазе, подкрашенной красителем</p>		

1	2	3	4
11	<p>Визуальное наблюдение: образовался хлопьевидный гелеобразный осадок голубого цвета, надосадочная жидкость прозрачная, визуально заметного отслоения водной фазы в виде отдельной темно-синей жидкости нет</p> <p>Микроснимок: видны большие скопления темно-синего цвета, соответствующие воде</p>		
12	<p>Визуальное наблюдение: эмульсия однородная, прозрачно-голубого цвета, без осадка и визуально заметного отслоения водной фазы</p> <p>Микроснимок: видны равномерно распределенные голубые точки и отдельные более крупные округлые включения, которые соответствуют водной фазе, подкрашенной красителем</p>		
13	<p>Визуальное наблюдение: эмульсия однородная, прозрачно-голубого цвета, без осадка и визуально заметного отслоения водной фазы</p> <p>Микроснимок: видны равномерно распределенные голубые точки и отдельные более крупные округлые включения, которые соответствуют водной фазе, подкрашенной красителем</p>		

1	2	3	4
14	<p>Визуальное наблюдение: образовался хлопьевидный гелеобразный осадок голубого цвета, надосадочная жидкость прозрачная с голубым оттенком характеризует эмульсию, в которой часть водной фазы распределилась равномерно, визуально заметного отслоения водной фазы в виде отдельной темно-синей жидкости нет</p> <p>Микроснимок: видны большие скопления темно-синего цвета, соответствующие воде</p>		
15	<p>Визуальное наблюдение: эмульсия однородная, прозрачно-голубого цвета, без осадка и визуально заметного отслоения водной фазы</p> <p>Микроснимок: видны равномерно распределенные темно-синие округлые включения, которые соответствуют водной фазе, подкрашенной красителем</p>		

### Б.1 Методика определения концентрации ибупрофена в растворе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Хроматографирование проводили на приборе 1220 Infinity LC, Agilent с применением хроматографической колонки zorbax eclipse plus, размер которой составлял 4,6×12,5 мм, с установленным предварительным фильтром. Колонка набита обратнообращенной фазой C-18, размер зерна – 5 мкм.

В качестве мобильной фазы был взят раствор ацетонитрила и воды с добавлением ортофосфорной кислоты (600/400/0,5 мл). Расход мобильной фазы составил 0,8 мл/мин. Объем вводимой пробы – 40 мкл, температура колонки – 30 °С. Детектирование велось при длине волны 264 нм. Время выхода пика ибупрофена составило 7,1 мин. Калибровочная кривая была построена на результате анализа 3-х серий стандартных растворов с известной концентрацией и приведена на рисунке Б.1.

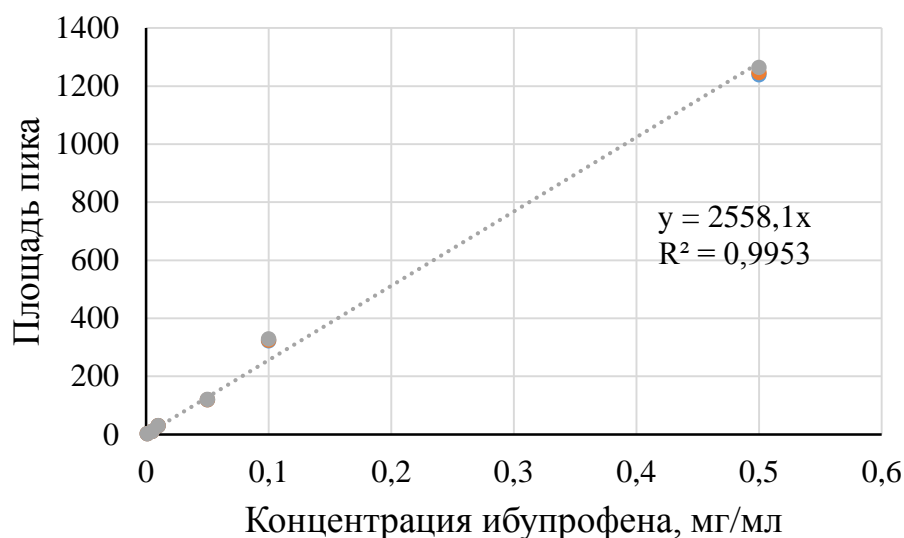


Рисунок Б.1 – Калибровочная кривая для ибупрофена

На рисунке Б.2а в качестве примера приведена хроматограмма, сделанная для стандартного раствора с концентрацией 0,5 мг/мл.

При разработке методики была проведена оценка возможности разделения пиков, соответствующих ЛВВ labrasol и ибупрофену (отсутствия наложения пиков). Для этого заданное массовое количество системы «labrasol – ибупрофен» было растворено при перемешивании в кислотном буфере заданного объема, соответствующего среде проведения теста «Растворение». Хроматографирование образца проводилось при подобранных условиях, описанных выше. Соответствующая хроматограмма представлена на рисунке 3.4б.

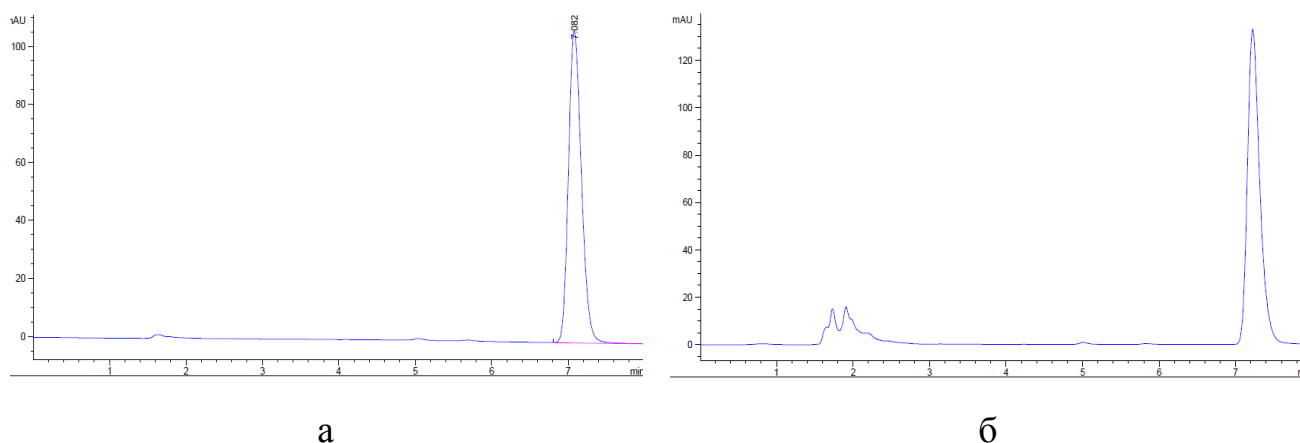


Рисунок Б.2 - Хроматограммы: а – стандарт раствора ибупрофена, концентрация 0,5 мг/мл; б – раствор, содержащий систему «labrasol – ибупрофен»

Из представленной хроматограммы видно, что пики, соответствующие компонентам смеси, разошлись: между первой и третьей минутой выходит серия пиков, соответствующая labrasol, и на 7,1 мин выходит пик, соответствующий ибупрофену, следовательно, присутствие в растворе ЛВВ не мешает определению АФИ.

## Б.2 Методика определения концентрации глибенкламида в растворе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Хроматографирование проводили на приборе 1220 Infinity LC, Agilent с применением хроматографической колонки zorbax eclipse plus, размер которой составлял 4,6×12,5 мм, с установленным предварительным фильтром. Колонка набита обратнообращенной фазой C-18, размер зерна – 5 мкм.

В качестве мобильной фазы была взята смесь метанола с 0,2 М фосфатным буфером (рН 7) в соотношении 70:30. Для приготовления 0,2 М фосфатного буфера в мерную колбу объемом 1000 мл отвешивают 27 г  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  и растворяют в 800 мл воды бидистиллята. После полного растворения соли в колбу доливают еще 170-180 мл бидистиллята, перемешивают и доводят рН до 7,0 путем добавления 0,1 Н раствора NaOH, после чего доводят объем до метки. Готовый фосфатный буфер хранят в плотно закрытой емкости не более 3 дней. Требуемое количество фосфатного буфера смешивают перед проведением хроматографии с метанолом, смесь обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин для дегазации.

Расход мобильной фазы составил 1 мл/мин. Объем вводимой пробы – 20 мкл, температура колонки – 30 °С, время хроматографирования – 8 мин. Детектирование велось при длине волны 264 нм. Время выхода пика глибенкламида составило 5,4 мин. Калибровочная кривая приведена на рисунке Б.3.

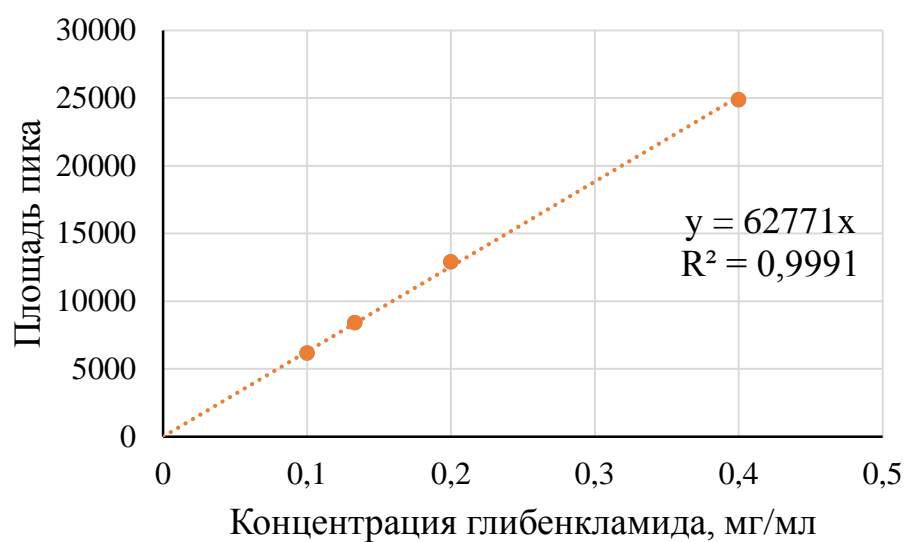
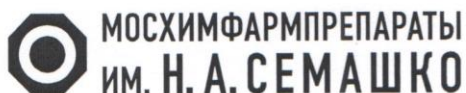


Рисунок Б.3 – Калибровочная кривая для глибенкламида

Для данной методики также была проведена проверка и было подтверждено, что на колонке происходит разделение ЛВВ и АФИ, т.е. пики, им соответствующие, имеют разное время детектирование и не накладываются друг на друга.



**МОСХИМФАРМПРЕПАРАТЫ  
ИМ. Н. А. СЕМАШКО**

ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «МОСКОВСКОЕ  
ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ  
ОБЪЕДИНЕНИЕ ИМ. Н. А. СЕМАШКО»

ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н. А. Семашко», ул. Большие Каменщики, д. 9, г. Москва, 115172  
OJSC «Moschempharm» after N. A. Semashko», B. Kamenshiki 9, Moscow, Russia, 115172  
Тел: +7 (495) 912-4624, Факс: +7 (495) 912-0180, +7 (495) 912-7161, Сбыт: +7 (495) 912-5426,  
Снаб.: +7 (495) 912-7584, E-mail: secretary@mhfp.ru, www.mhfp.ru

02.11.2015 № 945  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Исследовательская лаборатория ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко», являющаяся подразделением, которое проводит работы по фармацевтической разработке и внедрению в промышленное производство новых лекарственных препаратов, настоящим письмом выражает свою заинтересованность в результатах, полученных в рамках диссертационной работы на соискание степени кандидата технических наук Синицы Е.А. по теме «Технологии получения микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем в псевдооживленном слое и распылительной сушкой».

Считаем, что предложенные подходы к модификации кинетики высвобождения фармацевтических веществ из готовой лекарственной формы могут найти научное и практическое применение при разработке инновационных методов доставки лекарственных веществ, улучшению биодоступности и снижению дозировки активной фармацевтической субстанции. Помимо вышеизложенного исследование представляет коммерческий интерес.

Начальник Центральной лаборатории



Полковникова Е.В.