

Фармацевтическая разработка – инструмент контроля качества оригинального лекарственного средства с анксиолитическим действием

Д.В. Юдина¹, Е.В. Блынская¹, К.В. Алексеев¹, С.В. Минаев¹, А.И. Марахова²

¹НИИ фармакологии им. В.В. Закусова,

Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8;

²Российский университет дружбы народов;

Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юдина Дарья Валентиновна – младший научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ОТО ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Тел.: +7 (905) 781-25-05. E-mail: una_1093@mail.ru

Блынская Евгения Викторовна – кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных форм ОТО ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Тел.: +7 (495) 601-24-16. E-mail: mrsaureussnape@yandex.ru

Алексеев Константин Викторович – доктор фармацевтических наук, заместитель директора по инновационной работе ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Тел.: +7 (495) 601-21-56. E-mail: convieck@yandex.ru

Марахова Анна Игоревна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая лабораторией научно-образовательного центра «Нанотехнологии» РУДН, Российский университет дружбы народов. Тел.: +7 (916) 600-65-95. E-mail: agentcat85@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова синтезирована оригинальная фармацевтическая субстанция – производное пирролопиразина – *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2- α]пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-1), являющаяся лигандом транслокаторного белка. Фармацевтическая разработка – важнейший этап жизненного цикла лекарственного средства. Основная концепция фармацевтической разработки лекарственного средства – заложение его качества. Выделение критических параметров исходных материалов и процессов, установление пространства проектных параметров позволяют контролировать целевое качество продукта на всех стадиях производства.

Цель исследования – разработка лекарственного средства на основе оригинальной фармацевтической субстанции ГМЛ-1 и обозначение критических параметров, требующих непрерывного мониторинга в ходе производственного процесса.

Материал и методы. Данные, полученные при разработке состава и технологии таблетированной лекарственной формы ГМЛ-1, анализе критических параметров процесса, исходных материалов, качества конечного продукта.

Результаты. Разработан состав и технология оригинального анксиолитического средства на основе ГМЛ-1. Получена диаграмма Ишикавы, позволяющая обозначить критические контрольные точки (ККТ) технологического процесса. Проведены анализ и систематизация данных о выявленных ККТ технологического процесса. К наиболее важным отнесены данные гранулометрического состава фармацевтической субстанции и давление прессования для таблеток.

Заключение. Концепция фармацевтической разработки и оценка рисков качества производства позволяют выделить пространство проектных параметров и поддерживать качество таблеток ГМЛ-1 от серии к серии при наращивании объемов производства.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, ICH Q8, Q9, диаграмма Ишикавы, ГМЛ-1, качество, пространство проектных параметров, контрольные критические точки.

Для цитирования: Юдина Д.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Марахова А.И. Фармацевтическая разработка – инструмент контроля качества оригинального лекарственного средства с анксиолитическим действием. Фармация, 2018; 67 (8): 27–36. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-08-05>

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT IS A TOOL FOR THE QUALITY CONTROL OF AN ORIGINAL DRUG WITH AN ANXIOLYTIC EFFECT

D.V. Yudina¹, E.V. Blynskaya¹, K.V. Alekseev¹, S.V. Minaev¹, A.I. Marakhova²

¹V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, 8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russian Federation;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yudina Daria Valentinovna – Junior Researcher of the Dosage Forms Laboratory of Development Department, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology». Tel.: +7 (905) 781-25-05. E-mail: una_1093@mail.ru

Blynskaya Evgenya Viktorovna – PhD of Pharmaceutical Sciences, Head of the Dosage Forms Laboratory of Development Department, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology». Tel.: +7 (495) 601-24-16. E-mail: mrsaureussnape@yandex.ru

Alekseyev Konstantin Viktorovich – Grand PhD of Pharmaceutical Sciences, Associate Director of Innovative Activities, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology». Tel.: +7 (495) 601-21-56. E-mail: convieck@yandex.ru

Marahova Anna Igorevna – Grand PhD of Pharmaceutical Sciences, professor, Head of the Department of Scientific-educational centre «Nanotechnologies» IBCTN (SEC «Nanotechnologies»), Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Tel.: +7 (926) 600-65-95. E-mail: agentcat85@mail.ru

SUMMARY

Introduction. The original pharmaceutical substance (PS), such as a derivative of *N*-benzyl-*N*-methyl-1-phenylpyrrolo[1,2- α]pyrazine-3-carboxamide (GML-1), which is a translocator protein ligand, has been synthesized at the V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology. Pharmaceutical development is the most important stage in the life cycle of a drug. The basic concept of the pharmaceutical development of a drug is to lay the groundwork for its quality. To identify the critical parameters of raw materials and processes and to establish the space of design objectives make it possible to control the target quality of a product at all stages of its production.

Objective: to design a drug based on the original substance GML-1 and to designate the critical parameters requiring continuous monitoring during a manufacturing process.

Material and methods. The data obtained when developing the composition and technology of GML-1 tablets and analyzing the critical parameters of their manufacturing process, starting materials, and the quality of a finished product were analyzed.

Results. The composition and technology of the original anxiolytic agent based on GML-1 were developed. The Ishikawa diagram identifying the critical control points (CCPs) of a manufacturing process was obtained. The data on the identified CCPs of a technological process were analyzed and systematized. The most important data are those on the granulometric composition of the pharmaceutical substance and on tablet compaction pressure.

Conclusion. The concept of pharmaceutical development and the assessment of production quality risks make it possible to identify the space of design objectives and to maintain the quality of GML-1 tablets from series to series while increasing production quantity.

Key words: pharmaceutical development; ICH Q8; Q9; Ishikawa diagram; GML-1; quality; space of design objectives; critical control points.

For citation: Yudina D.V., Blynskaya E.V., Alekseev K.V., Minaev S.V., Marakhova A.I. Pharmaceutical development is a tool for the quality control of an original drug with an anxiolytic effect. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2018; 67 (8): 27–36. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-08-05>

Введение

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что состояния тревоги, включающие по МКБ-10 генерализованные тревожные, фобические, панические и обсессивно-компульсивные расстройства, встречаются у 6–10% населения. Специалистами отмечается неуклонный рост распространенности этих заболеваний. Симптомы патологической тревоги выявляются у 30–40% больных, обращающихся к врачам общей практики. Тревожные состояния коморбидны соматическим заболеваниям и отягощают их, например увеличивая вероятность инфаркта миокарда в 2–3 раза и внезапной смерти в 4–5 раз. 30% от всех затрат на терапию психических заболеваний приходится на лечение тревожных состояний. Существующие на данный момент лекарственные препараты для лечения тревожных расстройств недостаточно эффективны. Быстродействующие бензодиазепиновые транквилизаторы вызывают такие нежелательные эффекты, как седация, миорелаксация, при-

выкание и зависимость [1]. Эффект от приема серотонинергических анксиолитиков, свободных от этих побочных действий, наступает лишь через 2 нед.

В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова синтезирована оригинальная фармацевтическая субстанция (ФС) – производное пирролопиразина – ГМЛ-1 (рис.1), являющаяся лигандом транслокаторного белка (TSPO), который участвует в синтезе нейростероидов, обуславливающих психологиче-

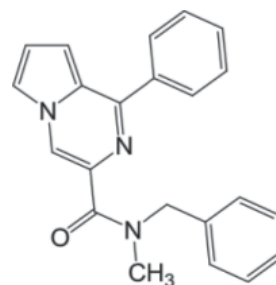


Рис. 1. Структурная формула ГМЛ-1

ский статус человека [2]. Преимущество лигандов TSPO перед используемыми анксиолитическими препаратами заключается в том, что их эффект развивается быстро, поскольку действие лигандов TSPO опосредовано взаимодействием нейростероидов с ГАМКА-рецептором. Они не имеют нежелательных побочных эффектов, свойственных бензодиазепинам, так как нейростероиды имеют собственный сайт связывания на ГАМКА-рецепторе [3].

Основные нормативные документы, регламентирующие разработку и производство лекарственных средств (ЛС) в России: Приказ Минпромторга РФ № 916 от 14 июня 2013 г. «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» и Решение Совета Европейской экономической комиссии № 77 от 3 ноября 2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики». В настоящее время отечественное законодательство в сфере разработки, контроля качества и оборота ЛС продолжает совершенствоваться с ориентиром на западные стандарты, в частности на руководства ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» и ICH Q9 «Управление рисками для качества», принятыми в рамках Международной конференции по гармонизации требований к регистрации ЛС. Основная концепция фармацевтической разработки – заложение качества в процессе разработки ЛС (Quality by Design). Выделение критических параметров исходных материалов и процессов, а также установление пространства проектных параметров, т.е. анализ рисков производства, что позволяет контролировать целевое качество продукта на всех стадиях производства ЛС.

Для оценки рисков производства, помимо стандартных операционных процедур (СОПов), рекомендованы следующие инструменты: основные методы управления рисками (блок-схемы, контрольные карты и т.д.); анализ характера, последствий и критичности отказов (Failure Mode Effects Analysis – FMEA); анализ характера последствий и критичности отказов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA); анализ дерева ошибок (Fault Tree Analysis – FTA); анализ опасностей и критические контрольные точки (Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP); анализ опасности и работоспособности (Hazard Operability Analysis – HAZOP); предварительный анализ опасности (Preliminary Hazard Analysis – PHA) [4]. Наиболее простым инструментом анализа риска является диаграмма Ишикавы, которая

позволяет наглядно обозначить критические контрольные точки технологического процесса, где необходим контроль тех или иных параметров для предупреждения изменения качества конечного продукта.

Цель исследования – разработка ЛС на основе оригинальной ФС ГМЛ-1 с учетом требований, изложенных в руководствах ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» и ICH Q9 «Управление рисками для качества», и обозначение критических параметров, требующих непрерывного мониторинга в ходе производственного процесса.

Материал и методы

В основу дизайна легли данные, полученные в ходе разработки состава и технологии таблетированной ЛФ ГМЛ-1, анализа критических параметров процесса и исходных материалов, а также анализа качества конечного продукта.

ФС: *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамид (ГМЛ-1).

Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза 101 (МКЦ 101) [Microcel MCC 101, *Blanver*, Бразилия (USP/BP/JP/EP)], двухосновный фосфат кальция [(*Emcompress*, *JRS Pharma*, Германия (USP/NF, FCC)], лактозы моногидрат [*Lactochem*, *DFE Pharma* (USP/NF, Ph.Eur., JP)]; кросповидон [*Polypladone XL*, *ISP* (USP/NF, Ph.Eur., JP)], кроскармеллоза натрия (NaКК) [*Solutab*, *Blanver*, Бразилия (USP, EP, BP, JP)], натрия крахмала гликолят (NaКГ) [*Solutab*, *Blanver*, Бразилия (USP, EP, BP, JP)], поливинилпирролидон (ПВП) [*Kollidon 25*, *BASF*, Германия (USP/NF, EP, JP)], гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) [*Walocel HM 3Wolf Cellulosics*, Германия (USP/NF)], магния стеарат (MgSt) [*Niticka Pharm. Specialities PVT.LTD.*, (USP/NF)], натрия стеарилфумарат [(*Pruv*, *JRS Pharma* (USP/NF)].

В ходе исследования было использовано следующее оборудование: приборы для определения сыпучести порошков – вибрирующая воронка *Erweka GDT* (*Erweka*, Германия), прочности таблетки на раздавливание *TBF 1000* (*CopleyScientific*, Великобритания), насыпной плотности порошков *Erweka* (*Erweka*, Германия), распадаемости таблеток *PTZ-S* (*PharmaTest*, Германия), истираемости таблеток *PharmaTest* (Германия), ручной гидравлический пресс (ПРГ-1-50, ВНИИР, Россия), прибор для определения размера частиц методом лазерной дифракции *SYMPATEC* модуль *Helos* (H3526)& *RODOS, R5*: 0,5/4,5...875µm (*Sympatec*), модуль *HELOS* (H3526) & *RODOS, R3*: 0.5/0.9...175µm, анализатор влажности *SartoriusMA-35* (*SartoriusAG*, Германия).

Оборудование Sypmatec позволяет определять гранулометрический состав порошков без предварительной пробоподготовки. Небольшая навеска порошка ($\approx 0,5$ г) помещается на желоб устройства VIBRI и с помощью вибрационных колебаний передается на диспергатор (RODOS), где происходит непосредственное измерение размера частиц методом лазерной дифракции. Таким образом получают параметры среднemasового (среднеобъемного) размера частиц (VMD), X_{10} , X_{50} и X_{90} .

Измерение технологических параметров ФС ГМЛ-1 и модельных таблеточных смесей проводилось по фармакопейным методикам (ГФ РФ XIII изд., том 2). Растворимость микронизированной ФС ГМЛ-1 оценивали в соответствии с ОФС.1.2.0005.15. «Растворимость» ГФ РФ XIII изд., выпуск 1. Неизменность структуры ФС ГМЛ-1 была подтверждена методом ВЭЖХ. Количественное содержание ФС ГМЛ-1 в таблеточной смеси определяли методом УФ-спектрометрии. Оптимальное давление прессования таблеток ГМЛ-1 подбирали с применением математической модели Хеккеля. Для математического обоснования выбора и сравнения модельных составов использовали функцию желательности Харрингтона. Диаграмма Ишикавы выполнена с применением онлайн-платформы Realtime Board. Гранулометрический состав микронизи-

рованной и немикронизированной навески ФС определяли методом лазерной дифракции с последующим расчетом интервала распределения частиц (ИРЧ) по размеру [4] с помощью следующей формулы:

$$\text{ИРЧ} = \frac{(X_{90} - X_{10})}{X_{50}},$$

где значения X представлены на рис. 2. Интерпретация расчетных значений ИРЧ дает представление также о сыпучести порошка.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам изучения физико-химических свойств ФС ГМЛ-1, выделены проблемы, требующие решения с целью получения ЛФ, удовлетворяющей требованиям ГФ РФ XIII изд.:

- растворимость – ФС ГМЛ-1 в воде практически не растворима (1:10000);
- низкая дозировка – фармакодинамические исследования активности ФС позволили рекомендовать для клинических исследований терапевтическую дозировку 1 мг;
- неудовлетворительные характеристики сыпучести порошка ГМЛ-1 (сыпучесть – $0,06 \pm 0,02$; угол откоса – $55,00 \pm 0,58^\circ$, коэффициент прессуемости – 41,0 %, индекс Хауснера – 1,69).

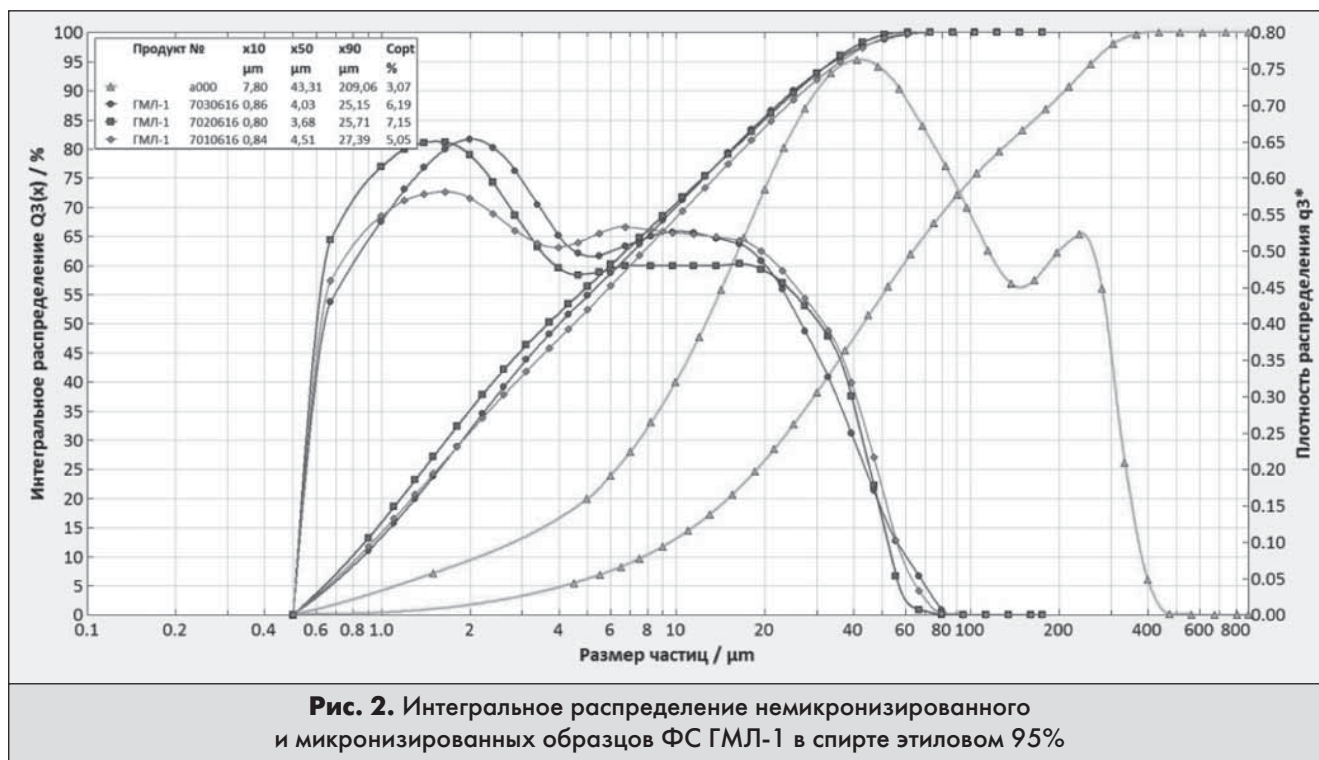


Рис. 2. Интегральное распределение немикронизированного и микронизированных образцов ФС ГМЛ-1 в спирте этиловом 95%

В качестве лекарственной формы (ЛФ) выбрана таблетка как наиболее простая в производстве и обеспечивающая высокий комплаенс за счет отсутствия необходимости создания специальных условий приема.

Для решения 1-й проблемы применяли механическую микронизацию в спирте этиловом 95%. Спирт этиловый 95% был выбран в качестве растворителя, поскольку является хорошо летучей жидкостью и обладает относительно невысокой токсичностью при пероральном введении в низких дозах [5]. Методом лазерной дифракции с помощью разноразмерных модулей HELOS/RODOS установлен размер частиц микронизированной ФС ГМЛ-1. Механическую микронизацию навески ФС ГМЛ-1 проводили помолом в течение 5 мин с добавлением спирта этилового 95% в соотношении с ГМЛ-1 1:1, 1:2 и 1:3. Наименьшее значение показателя VMD (табл.1) имеет ФС ГМЛ-1, измельченная в спирте этиловом 95% в соотно-

шении 1:2. При этом увеличение соотношения ФС ГМЛ-1:спирт не дает значительного уменьшения размера частиц. На рис. 2 представлены сравнительные графики распределения частиц по размеру.

После микронизации ФС ГМЛ-1 в спирте этиловом 95% в соотношении 1:2 растворимость ФС ГМЛ-1 улучшилась в 10 раз; причем ФС характеризуется по ГФ РФ XIII изд. как малорастворимая (1:1000). Трехкратное увеличение спирта этилового по отношению к ФС ГМЛ-1 в процессе микронизации не показало значительного уменьшения размера частиц и улучшения растворимости. Таким образом, микронизированная ФС ГМЛ-1 имеет распределение частиц по размеру (рис. 3).

Проблемы низкой дозировки и неудовлетворительных технологических характеристик ФС ГМЛ-1 разрешаются тщательным выбором вспомогательных веществ (ВВ) и технологии

Таблица 1

Гранулометрические характеристики микронизированной и немикронизированной ФС ГМЛ-1, полученные методом лазерной дифракции

Образец ФС	X_{10}	X_{50}	X_{90}	ИРЧ	VMD, мкм
Немикронизированная (000)	7,80±0,21	43,31±2,02	209,06±2,84	4,65±0,21	76,08±1,26
1:1 (7010616)	0,84±0,02	4,51±1,34	27,39±2,01	5,87±0,57	9,77±0,89
1:2 (7020616)	0,80±0,12	3,68±1,03	25,71±1,93	6,77±1,02	8,91±0,72
1:3 (7030616)	0,86±0,10	4,03±0,96	25,15±1,18	6,02±1,14	9,23±0,98

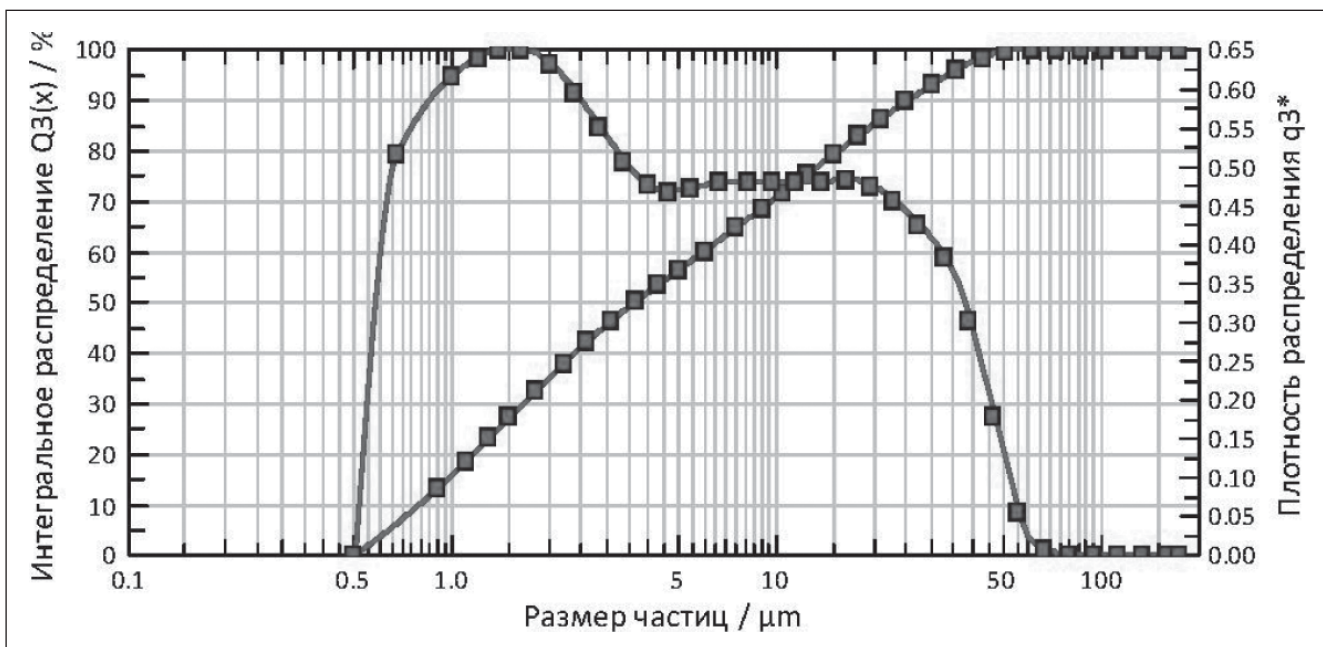


Рис. 3. Гранулометрический состав микронизированной ФС ГМЛ-1

получения ЛФ. Для технологии получения таблетированной ЛФ ГМЛ-1 использовали метод влажного гранулирования, позволяющий добиться удовлетворительного значения показателя «Однородность дозирования» [6]. Плохая растворимость ФС ГМЛ-1 требовала подбора ВВ и параметров получения таблетки для достижения требуемой кинетики и полноты высвобождения ФС ГМЛ-1 из таблетки. С применением математической функции Харрингтона и дисперсионного анализа удалось оптимизировать состав путем сведения к минимуму влияния природы и количеств ВВ на растворимость ФС ГМЛ-1. (табл.2).

Состав таблеток ГМЛ-1, 1 мг

Компоненты состава таблеток	Количество, г
N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2- <i>a</i>]пипразин-3-карбоксамид (ГМЛ-1)	0,001
МКЦ 101 (<i>Microcel MCC 101, Blanver</i>)	0,088
ПВП 25 (<i>Kollidon 25, BASF</i>)	0,006
Кросповидон (<i>Polyplasdone XL, ISP</i>)	0,004
Магния стеарат (<i>Niticka Pharm.</i>)	0,001

Технологические характеристики ФС ГМЛ-1 и таблеточной смеси ГМЛ-1

Характеристика	Субстанция ГМЛ-1	Таблеточная смесь ГМЛ-1
Степень сыпучести, г/с	0,06±0,02	11,54±1,56
Угол естественного откоса	55,00±0,58	35,5±1,45
Насыпная плотность, г/см ³ : без уплотнения после уплотнения	0,309±0,004 0,524±0,007	0,259±0,010 0,312±0,008
Индекс Карра, %	41,00	19,4
Индекс Хауснера	1,69	1,23

Технологические характеристики готовых таблеток на основе ГМЛ-1

Характеристика	Значение	Нормы ГФ РФ XIII изд.
Прочность на раскол, Н	81,15±0,94	30,0 (минимально допустимое)
Истираемость, %	0,5±0,03	Не более 3% (по методу 1)
Распадаемость, мин	1,5±0,5	Не более 15 мин
Тест «Растворение»	Не менее 75% за 45 мин	Соответствует

Подбор ВВ и применение технологии влажного гранулирования позволили улучшить технологические характеристики таблеточной смеси (табл.3). Таблетки ГМЛ-1 разработанного состава и полученные технологией влажного гранулирования удовлетворяли требованиям ГФ РФ XIII изд. (табл. 4).

Построенная диаграмма Ишикавы иллюстрирует основные критические контрольные точки (ККТ) технологического процесса, выявленные в ходе разработки таблеток ГМЛ-1, полученных методом влажного гранулирования (рис. 4).

Качество таблеток ГМЛ-1 в первую очередь обеспечивается входным контролем ФС и ВВ по всем параметрам нормативной документации и совместимостью компонентов рецептуры. Для обеспечения однородности дозирования ГМЛ-1 при прессовании важно контролировать показатель влажности ВВ и ФС ГМЛ-1 и потерю в массе при высушивании на стадии сушки гранулята. Известно, что количество связанной влаги влияет на прессуемость таблеточной смеси. В ходе эксперимента, направленного на выявление зависимости прочности таблетки от содержания связанной влаги, установлено, что оптимальное значение влажности гранулированной таблеточной смеси, при которой достигается необходимое значение прочности и распадаемости таблетки, составляет 3,5%. Влажность таблеточной смеси увеличивается на 1,0±0,5% каждые 1,5 ч при относительной влажности воздуха 65%. Следовательно, необходим контроль влажности в производственном помещении.

Поскольку ФС ГМЛ-1 практически нерастворима в воде, необходимо контролировать фракци-



Рис. 4. Диаграмма Ишикавы для получения таблеток ГМЛ-1 установленного качества

онный состав ФС на стадии механической микропизации ФС ГМЛ-1 в спирте этиловом 95%. В нормативной документации (НД) на ФС редко устанавливаются нормативы технологических характеристик, в частности диапазона распределения частиц по размеру и форме, что может отразиться на процессах абсорбции ЛС в организме, несмотря на неизменный качественный и количественный состав и технологию получения ЛФ. Увеличение размера частиц может снизить скорость растворения за счет уменьшения свободной энергии поверхности. Форма частиц ФС в основном оказывает влияние на такие технологические свойства, как сыпучесть [7]. Методом электронной микроскопии установлено, что частицы преобладающей фракции ФС имеют форму пластин и иголок. Методом лазерной дифракции определен фракционный состав микропизированной ФС ГМЛ-1, при котором достигалась максимально возможная растворимость ФС ГМЛ-1 в воде (см. рис. 4). Результаты теста «Растворение» таблеток ГМЛ-1, полученных из ФС с указанным размером частиц, удовлетворяют требованиям ГФ РФ XIII изд. для непокрытых таблеток.

Контроль показателя «Родственные примеси» у исходных компонентов состава таблеток ГМЛ-1 снижает вероятность образования соединений, способных модифицировать фармакологическое действие ЛС, и возникновения нежелательных эффектов.

Технологический процесс получения таблеток ГМЛ-1 можно разделить на 2 стадии: получение гранулированной таблеточной смеси ГМЛ-1 (стадия 1) и получение таблеток ГМЛ-1 (стадия

2). На обеих стадиях получения промежуточного и конечного продуктов в ходе фармацевтической разработки выделены следующие этапы, на которых контроль нижеописанных параметров обеспечит регламентированное качество таблеток ГМЛ-1.

Стадия 1а. Время и техника перемешивания. Поскольку таблетки имеют низкую дозировку 1 мг, необходимо контролировать время перемешивания при введении ФС в таблеточную смесь для достижения однородности дозирования. Важен также правильный выбор техники перемешивания. Для получения таблеточной смеси ГМЛ-1 из 2 техник перемешивания – с использованием горизонтального лопастного смесителя с постепенным добавлением наполнителя к ФС ГМЛ-1 (1-я техника) и с разовой загрузкой наполнителя и ФС ГМЛ-1 в бункер смесителя (2-я техника) – наиболее эффективное перемешивание достигалось при применении 1-й техники.

Стадия 1б. Время и скорость подачи увлажнителя. Контроль этих параметров необходим для того, чтобы избежать образования центров комкования и обеспечить равномерное распределение раствора связующего в таблеточной смеси ГМЛ-1. Так как МКЦ-101 – высокомолекулярный полимер, обладающий способностью к набуханию, необходимо установить точку, когда добавление очередной порции увлажнителя приведет к мгновенному переувлажнению таблеточной смеси. Выбранная марка МКЦ содержит большой процент связанной влаги (2–5%), что позволяет уменьшить объем раствора для увлажнения и не переувлажнить таблеточную смесь.

Стадия 1с. Время и температура сушки. Параметры сушки гранулированной таблеточной смеси ГМЛ-1 подбирались на основе данных температуры плавления ФС ГМЛ-1. Температура сушки не должна превышать 112°C. Время сушки гранулята варьирует в зависимости от объема загрузки. Конечная точка сушки определялась содержанием остаточной связанной влаги, которое было установлено в ходе эксперимента по выявлению зависимости прочности таблетки на раздавливание от времени сушки и содержания влаги, и составило 3,0–3,5%. При влажности таблеточной смеси, значение которой находится в установленном интервале, прочность таблетки составила не менее 70,0 Н при давлении $P=3,1$ МПа. Влажность менее 3,0% приводит к уменьшению прочности таблетки, при этом требуется увеличение давления прессования, что отражается на времени распадаемости. Последнее, вероятно, вызвано отсутствием или ослаблением капиллярного эффекта, возникающего при помещении таблетки в среду растворения.

Стадия 1д. Время опудривания. Время опудривания – критичный показатель, особенно в случае получения таблеток на основе ФС практически нерастворимой в воде. В качестве лубриканта использовался MgSt как наиболее эффективное смазывающее вещество, сочетающее в себе антиадгезивную функцию и способность улучшить сыпучесть таблеточной смеси. Однако из-за способности образовывать прочную гидрофобную пленку на поверхности частиц MgSt может влиять на скорость проникновения воды в таблетку, а также на кинетику высвобождения ГМЛ-1 [8]. Поэтому необходимо регламентировать время опудривания во избежание эффекта сверхперемешивания. В ходе проведенного эксперимента по изучению чувствительности вы-

бранных наполнителей к опудриванию разными количествами MgSt установили влияние на прочность таблетки. Эффективное время опудривания количеством MgSt в концентрации 1% от массы таблетки составило 1,5–2 мин; при этом время распадаемости модельных таблеток соответствовало норме ГФ РФ XIII изд.

Стадия 2а. Значение давления прессования. Значение давления прессования напрямую влияет на время распадаемости таблетки и кинетику высвобождения ФС ГМЛ-1. Необходимо учитывать соотношение связующее/дезинтегрант в составе таблеток, влажность таблеточной массы и наличие пленочной оболочки. Таблетки ГМЛ-1 не требуют нанесения покрытия по причине установленной стабильности структуры ГМЛ-1 в процессе хранения и отсутствия органолептических свойств, требующих маскировки. Оптимизацию давления прессования проводили с помощью математической модели Хеккеля. Метод Хеккеля позволяет понять процессы, происходящие в таблеточной массе при наложении давления разных значений [9]. С учетом всех критичных моментов производства таблеток ГМЛ-1 методом Хеккеля было установлено оптимальное значение давления прессования 86,32 мПа или 3,1 кН (рис. 5). При таком давлении прессования время распадаемости таблеток ГМЛ-1 не превышает 2 мин.

Стадия 2в. Количественный анализ таблеток ГМЛ-1. Для подтверждения качества конечного продукта – таблеток ГМЛ-1, 1 мг – определяли количественное содержание ФС ГМЛ-1 в таблетках. Проводили анализ примесного состава ЛФ. Примеси могут появляться как в процессе производства таблеток, так и в процессе их хранения. При разработке состава таблеток ГМЛ-1 учитывали химическую структуру молекулы ГМЛ-1 и оценивали потенциальное взаимодействие с ней выбранных ВВ.

Комплексный анализ разработанной диаграммы Ишикавы показал необходимость контроля указанных параметров на всех стадиях технологического процесса (табл. 5).

Заключение

Проведены исследования по разработке состава и технологии таблеток ГМЛ-1, 1 мг в соответствии с требованиями, изложенными в руководствах ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» и ICH Q9 «Управление рисками для качества». На основе полученных данных разработана диаграмма Ишикавы, позволяющая

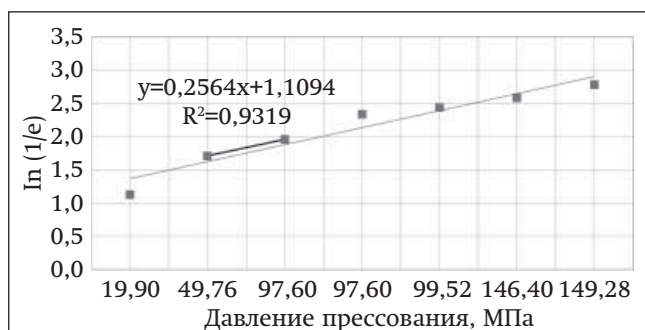


Рис. 5. Зависимость давления прессования от натурального логарифма пористости таблеток ГМЛ-1

**Рекомендуемые контрольные точки
технологического процесса получения таблеток ГМЛ-1, 1 мг**

Контроль параметров	Стадия технологического процесса			
	подготовка сырья	получение таблеточной массы	таблетирование	фасовка и упаковка
Гранулометрический состав	Просеивание сырья	Гранулирование		
Влажность	Входной контроль качества	Сушка гранулята		
Родственные примеси	Входной контроль качества		Анализ качества таблеток	
Время и техника перемешивания		Смешивание и опудривание		
Время и скорость подачи увлажнителя		Гранулирование		
Время и температура сушки				
Время опудривания		Смешивание и опудривание		
Давление прессования			+	
Однородность массы дозирования таблеток			+	
Однородность дозирования ГМЛ-1		+	+	
Кинетика высвобождения ГМЛ-1			+	
Количественное определение ГМЛ-1 в таблетке		+	+	
УФ-защита				+

обозначить контрольные критические точки технологического процесса получения таблеток ГМЛ-1. Концепция фармацевтической разработки и оценка рисков качества производства позволяют выделить пространство проектных параметров и поддерживать качество таблеток ГМЛ-1 от серии к серии при наращивании объемов производства. К наиболее важным для пероральных лекарственных форм, содержащих практически не растворимую в воде ФС, отнесены данные гранулометрического состава для ФС ГМЛ-1 и давление прессования для таблеток ГМЛ-1. Выявление пространства проектных параметров технологического процесса получения таблеток ГМЛ-1 позволяет контролировать планируемое качество ЛС.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Rupprecht R., Papadopoulos V., Rammes G. et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a the rapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2010; 9. 12: 971–88.
- Середенин С.Б., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. и др. 1-Арил-пиролло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамиды с нейротропной активностью. Патент РФ 2572076, 2014 г. Дата приоритета: 26.03.2014.
- Ярков С.А., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. и др. Фармакокинетика потенциального анксиолитика ГМЛ-1 у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2016; 79. (1): 7–11
- Hamad Alyami, Eman Dahmash, James Bowen, Afzal R. Mohammed. An investigation into the effects of excipient particle size, blending techniques and processing parameters on the homogeneity and content uniformity of a blend containing low-dose model drug. *PLoS ONE.*, 2017; 12 (6): 19. DOI: 10.1371/journal.pone.0178772
- Shayne C. Gad., Crystal D. Cassidy, Nicolas Aubert et al. Nonclinical Vehicle Usein Studies by Multiple Routesin Multiple Species. *International Journal of Toxicology*, 2006; 25: 499–521.
- Юдина Д.В., Блынская Е.В., Алексеев В.К. Обоснование выбора технологии влажного гранулирования при разработке таблеток на основе ГМЛ-1. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конфе-

ренции «Достижения естественных и технических наук в XXI веке». Белгород: Агентство перспективных научных исследований, 2017; 103–6.

7. Емшанова С.В., Садчикова Н.П., Зуев А.П. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ. Химико-фармацевтический журнал, 2007; 41 (1): 41–9.

8. Abul Haider Shipar, Ashish Wadhwa, Cherian Varughese, et al. Effect of lubricant concentration on tablet properties (hardness and disintegration time). MT13-3, TIPT, 2013–2014: 16.

9. Михеева А.С., Алексеев К.В., Блынская Е.В. Применение математической модели Хеккеля для подбора оптимального диапазона давления прессования. Фармация, 2015; 8: 18–20.

Поступила 28 февраля 2018 г.

References

1. Rupprecht R., Papadopoulos V., Rammes G., et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a the rapeutic target for neurological and psychiatric disorders. Nat. Rev. Drug Discov., 2010; 9 (12): 971–88.

2. Seredenin S.B., Mokrov G.V., Gudasheva T.A. 1-Arilylpyrrolidone [1,2-a]pirazin-3-karboksamidny with neurotropic activity. Patent RF №2572076 (2014). Data prioriteta: 26.03.2014 (in Russian).

3. Jarkov S.A., Mokrov G.V., Gudasheva T.A., et al. Pharmacokinetics of a potential laxiolitic drug in rats. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya, 2016; 79 (1): 7–11 (in Russian).

4. Hamad Alyami, Eman Dahmash, James Bowen, Afzal R. Mohammed. An investigation into the effects of excipient particle size, blending techniques and processing parameters on the homogeneity and content uniformity of a blend containing low-dose model drug. PLoS ONE., 2017; 12 (6): 19. DOI:10.1371/journal.pone.0178772

5. Shayne C. Gad., Crystal D. Cassidy, Nicolas Aubert et al. Nonclinical Vehicle Use in Studies by Multiple Routes in Multiple Species. International Journal of Toxicology, 2006; 25: 499–521.

6. Yudina D.V., Blynskaya E.V., Alekseyev V.K. Feasibility demonstration of selecting wet granulation technology for GML-1 tablets development. Collection of proceedings on the materials of the International Scientific and Practical Conference «Advances in technical and natural sciences in XXI century». Belgorod, Agenstvo perspektivnykh nauchnykh issledovaniy, 2017; 103–6 (in Russian).

7. Emshanova S.V., Sadchikova N.P., Zuev A.P. On the control of the size and shape of particles of drugs. Himiko-farmaceuticheskiy zhurnal, 2007; 41 (1): 41–9 (in Russian).

8. Abul Haider Shipar, Ashish Wadhwa, Cherian Varughese et al. Effect of lubricant concentration on tablet properties (hardness and disintegration time). MT13-3, TIPT, 2013–2014: 16.

9. Miheeva A.S., Alekseev K.V., Blynskaja E.V. Application of the mathematical model of Heckel to select the optimum pressure range of pressing. Farmatsiya, 2015; 8: 18–20 (in Russian).