



## Разработка состава вагинальных таблеток с заданными параметрами профиля высвобождения

А. В. Мелешко<sup>1</sup>✉, А. В. Панов<sup>1, 2</sup>, С. А. Кедик<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» (ПТУ МИРЭА). Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова. 119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 86

<sup>2</sup> Акционерное общество «Институт фармацевтических технологий» (АО «ИФТ»). 121353, Россия, г. Москва, Сколковское шоссе, д. 21, оф. 1

✉ **Контактное лицо:** Мелешко Анастасия Владимировна. **E-mail:** [meleshko.anastasia@yandex.ru](mailto:meleshko.anastasia@yandex.ru)

**ORCID:** А. В. Мелешко – <https://orcid.org/0000-0002-1073-5073>;

А. В. Панов – <https://orcid.org/0000-0002-1603-143X>;

С. А. Кедик – <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>.

**Статья поступила:** 03.08.2025

**Статья принята в печать:** 20.10.2025

**Статья опубликована:** 24.10.2025

### Резюме

**Введение.** Тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) при разработке лекарственных средств является одним из ключевых и моделирует биодоступность действующего вещества в условиях его применения, позволяет оценивать биоэквивалентность лекарственных препаратов. В материалах статьи изложен подход, при котором в процессе разработки за основу для получения лекарственного препарата, отличающегося по лекарственной форме и составу от препарата сравнения, берутся результаты ТСКР.

**Цель.** Подобрать состав вагинальных таблеток, который будет эквивалентен согласно тесту сравнительной кинетики растворения суппозиториям на липофильной основе.

**Материалы и методы.** Объектами исследования являются вагинальные таблетки и суппозитории на липофильной основе, содержащие в своем составе натамицин. Исследование проводилось с использованием тестеров растворения (аппарат «Вращающаяся корзинка») и УФ-спектрофотометра для контроля количества высвободившегося натамицина.

**Результаты и обсуждение.** Авторами был предложен подход, при котором при разработке новой лекарственной формы натамицина (вагинальные таблетки) за основу берутся профили высвобождения зарегистрированных в ЕАЭС вагинальных суппозиториях на липофильной основе. Для проведения ТСКР авторами был получен набор составов вагинальных таблеток. Подбор состава велся таким образом, чтобы получить набор результатов с различными профилями высвобождения и подобрать наиболее оптимальный как с точки зрения эквивалентности профиля по отношению к препарату сравнения, так и технологичности (легкости внедрения в производство и экономичности наработки лекарственного препарата) получаемого состава. Разработанные составы были подобраны таким образом, чтобы обеспечить набор получаемых профилей высвобождения, которые можно было бы в дальнейшем сравнить с референтом. Объекты исследования были проанализированы с помощью тестера растворения (аппарат «Вращающаяся корзинка»), контроль высвободившегося натамицина осуществляли методом УФ-спектрофотометрии.

**Заключение.** Проведен тест сравнительной кинетики растворения для вагинальных таблеток, содержащих натамицин, и выбран наиболее перспективный состав, отвечающий предъявленным требованиям эквивалентности профилей высвобождения.

**Ключевые слова:** ТСКР, натамицин, примацин, суппозитории, вагинальные таблетки

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** С. А. Кедик, А. В. Панов и А. В. Мелешко разработали дизайн эксперимента. А. В. Мелешко разработала методики количественного определения натамицина, проводила эксперимент и обработку данных. Все авторы участвовали в написании текста статьи и обсуждении результатов.

**Для цитирования:** Мелешко А. В., Панов А. В., Кедик С. А. Разработка состава вагинальных таблеток с заданными параметрами профиля высвобождения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(4):79–89. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2162>

## Development of a vaginal tablet formulation with specified release profile parameters

Anastasiya V. Meleshko<sup>1</sup>✉, Aleksey V. Panov<sup>1,2</sup>, Stanislav A. Kedik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> MIREA – Russian Technological University. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies. 86, prospekt Vernadskogo, Moscow, 119571, Russia

<sup>2</sup> Joint Stock Company "Institute of Pharmaceutical Technologies". 21/1, Skolkovskoye shosse, Moscow, 121353, Russia

✉ **Corresponding author:** Anastasiya V. Meleshko. **E-mail:** meleshko.anastasia@yandex.ru

**ORCID:** Anastasiya V. Meleshko – <https://orcid.org/0000-0002-1073-5073>;

Aleksey V. Panov – <https://orcid.org/0000-0002-1603-143X>;

Stanislav A. Kedik – <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>.

**Received:** 03.08.2025

**Accepted:** 20.10.2025

**Published:** 24.10.2025

### Abstract

**Introduction.** *In vitro* equivalence dissolution test is one of the main tests in drug development. *In vitro* equivalence dissolution test models the bioavailability of the active substance under the conditions of its use, allowing to assess the bioequivalence of drugs. The article describes an approach in which the results of *in vitro* equivalence dissolution test are used as a basis for obtaining a drug that differs in pharmaceutical dosage form and composition from the referent drug.

**Aim.** To select a composition of vaginal tablets that would be equivalent to suppositories on a lipophilic base according to *in vitro* equivalence dissolution test.

**Materials and methods.** The objects of the study are vaginal tablets and suppositories on a lipophilic base containing natamycin. The study was conducted using dissolution tester (the "Basket" apparatus) and a UV spectrophotometer to calculate the amount of released natamycin.

**Results and discussion.** The authors proposed an approach in which the development of a new dosage form of natamycin (vaginal tablets) is based on the development of similar to lipophilic base vaginal suppositories registered in the EAEU release profiles. For carrying out *in vitro* equivalence dissolution test, the authors developed samples of vaginal tablet formulations. The composition was selected to obtain a set of results with different release profiles and select the most optimal one both in terms of profile equivalence with the reference drug and the technological effectiveness (ease of introduction into production and cost-effectiveness of drug production) of the resulting composition. The formulations were selected to provide a set of release profiles that could be further compared with the reference. The objects of study were analyzed using a «Dissolution» test («Basket» apparatus), the released natamycin was monitored by UV spectrophotometry.

**Conclusion.** *In vitro* equivalence dissolution test was carried out for vaginal tablets containing natamycin, and the most promising formulation that meets the stated requirements for equivalence of release profiles was selected.

**Keywords:** *in vitro* equivalence dissolution test, natamycin, prymacin, lipophilic base suppository, vaginal tablet

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Stanislav A. Kedik, Aleksey V. Panov and Anastasiya V. Meleshko designed experimental work plan. Meleshko A.V. developed natamycin quantity control method, conducted the experiment and processed the data. All authors participated in writing the text of the article and discussing the results.

**For citation:** Meleshko A.V., Panov A.V., Kedik S.A. Development of a vaginal tablet formulation with specified release profile parameters. *Drug development & registration*. 2025;14(4):79–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2162>

## ВВЕДЕНИЕ

Тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) применяется в различной степени для обоснования биоэквивалентности различных лекарственных препаратов. В случае с лекарственными препаратами, действующие вещества которых относятся к I или III классам биофармацевтической классификацион-

ной системы (БКС), возможно проведение процедуры «биоэвейвер», которая позволяет значительно уменьшить объем проводимых испытаний и упростить выход лекарственного препарата на рынок.

Наряду с испытаниями, направленными на упрощение процедуры регистрации новых лекарственных препаратов, ТСКР может применяться в разработке лекарственных препаратов, которые относятся в том

числе и ко II и IV классам БКС, так как получение схожих профилей растворения может давать основания для предположений о более успешном прохождении клинических испытаний.

Около 30 % лекарственных препаратов, обращающихся на рынке, относятся ко II классу БКС, около 10 % – к IV. Хотя субстанции, относящиеся к этим классам, обладают низкой растворимостью (II и IV классы БКС), низкой проницаемостью (IV класс БКС) и, как следствие, низкой биодоступностью при пероральном пути введения [1], тем не менее такие лекарственные препараты обладают высокой эффективностью, активно разрабатываются и выводятся на рынок. Как известно из литературных данных, а также по результатам собственных исследований, натамицин относится к IV группе лекарственных веществ, то есть обладает низкими растворимостью и проницаемостью [4–5]<sup>1</sup>.

Наиболее распространенной инфекцией, вызываемой представителями рода *Candida*, является вульвовагинальный кандидоз. Около 20–30 % женщин в мире являются бессимптомными носителями представителей *Candida*, также по крайней мере 75 % женщин хотя бы однократно сталкивались с кандидозом. Несмотря на то, что основным возбудителем является *Candida albicans*, многие другие виды остальные виды *Candida* также являются возбудителями вульвовагинального кандидоза (например, распространены *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Такое расширение видов приводит к тому, что, с одной стороны, требуются все более совершенные диагностические инструменты, а с другой стороны, эти виды могут не реагировать на имеющуюся терапию аналогично *C. albicans*, что может приводить к осложнениям у 10–20 % [2].

Одним из классов противогрибковых препаратов являются полиены, представителем которых является натамицин, относящийся к IV классу БКС. Тем не менее в составе лекарственных препаратов («Пимафуцин», «Экофуцин», «Примацин» и др.) он активно назначается уже на протяжении более чем 40 лет, активен в отношении большинства патогенных видов *Candida* и особенно *C. albicans*. Проводимые исследования показали, что применение натамицина беременными женщинами не вызывает аномалий развития плода, что делает его доступным для применения у данной группы [3].

Согласно данным ГРЛС, на апрель 2025 г. в Российской Федерации зарегистрировано 12 суппозиторий вагинальных, содержащих в своем составе натамицин. Натамицин также представлен в виде таких лекарственных форм, как таблетки, покрытые кишеч-

норастворимой оболочкой, мазь и крем для наружного применения<sup>2</sup>.

Важной задачей является создание вагинальных таблеток, содержащих натамицин, поскольку технология производства будет проще и доступнее, чем изготовление суппозиторий, а эффективность приближена к зарегистрированным на рынке препаратам, выпускающимся в форме суппозиторий, что будет подтверждаться разработкой такого состава, который был бы сопоставим по профилю высвобождения к исходному препарату. Вагинальные таблетки впоследствии, при условии успешного прохождения дальнейших исследований, возможной корректировки состава и свойств, в случае необходимости могут быть зарегистрированы и обращаться на рынке.

Для оценки сопоставимости профиля высвобождения разрабатываемых вагинальных таблеток с суппозиториями «Примацин» (производитель – ООО «Тульская фармацевтическая фабрика») проводился тест сравнительной кинетики растворения в 3 классических средах (0,1 М раствор хлороводородной кислоты; ацетатный буферный раствор с pH 4,5; фосфатный буферный раствор с pH 6,8). Также дополнительно оценивалась сопоставимость профилей в среде растворения, которая ранее была предложена в роли среды контроля качества для вагинальных суппозиторий, содержащих натамицин, – 0,5%-м растворе цетилтетраметиламмония бромид с pH 4,5 [5]. В классическом виде тест сравнительной кинетики растворения для подтверждения биоэквивалентности, процедуры «биовериф» не допускает использования органических растворителей и поверхностно активных веществ (ПАВ)<sup>3</sup>, тем не менее, для того чтобы получить адекватный профиль высвобождения натамицина, относящегося к IV классу БКС, данные меры являются необходимыми. Также, как отмечалось ранее, в данном случае ТСРП является первичным тестом для выбора наиболее перспективных прототипов для дальнейших исследований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения измерений использовалось следующее оборудование и реактивы: лабораторные аналитические весы Pioneer PA214C (OHAUS, США),

<sup>2</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%bd%d0%b0%d1%82%d0%b0%d0%bc%d0%b8%d1%86%d0%b8%d0%bd&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&regtype=1,6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1&token=9dd6f3fb-fab4-417a-86f7-66d73e1c5fdf>. Ссылка активна на 03.08.2025.

<sup>3</sup> Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. ОФС.1.3.0003 «Буферные растворы». Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-3/bufernye-rastvory/>. Ссылка активна на 03.08.2025.

<sup>1</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/456026107>. Ссылка активна на 03.08.2025.

тестер растворения ERWEKA DT820 (ERWEKA GmbH, Германия), спектрофотометр Cary 60 UV-Vis (Agilent Technologies, США). Для суппозиторий на липофильной основе традиционно используют аппарат растворения «Проточная ячейка», тогда как для таблеток используют аппараты «Лопастная мешалка» или «Вращающаяся корзинка». Для сопоставимости результатов авторами было принято решение о выборе единого аппарата растворения: вращающейся корзинки. Аппарат растворения выбран на основании предыдущих исследований, проведенных авторами [5].

При проведении исследования использовались следующие реактивы: натрия ацетата тригидрат (ч.д.а., Merck KGaA, Германия), цетилтриметиламмония бромид (ос.ч., VWR International LLC, США), хлороводородная кислота (х.ч., ООО «АЛЬДОСА», Россия), уксусная кислота ледяная (HPLC grade, Sharlau, Германия), калия дигидрофосфат (х.ч., ООО "ТД "ХИММЕД", Россия), натрия гидроксид (х.ч., ООО ТД «ХИММЕД», Россия). Субстанция натамицина произведена North China Pharmaceutical Huasheng Co. Ltd. (Китай). В качестве стандартного образца был использован Natamycin USP CRS (кат. номер 1457505) серии R10990, чистота стандартного образца составляет 91,3 %.

Наработку образцов вагинальных таблеток осуществляли на лабораторном таблеточном прессе (Natoli Engineering Company, Inc., США) с использованием пресс-инструмента, позволяющего получить таблетки типа «облонг» (длина – 25 мм; ширина – 11 мм; высота – 10 мм).

Приготовление сред растворения описано ниже.

Приготовление сред растворения с pH 1,2 (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты), 4,5 (натрия ацетатный буферный раствор с pH 4,5), 6,8 [фосфатный буферный раствор с pH 6,8 (4)] проводилось в соответствии с ГФ РФ XV<sup>1,2</sup>.

*Приготовление 30%-го раствора уксусной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещают около 50 мл воды, прибавляют 30 г ледяной уксусной кислоты, перемешивают и доводят объем раствора водой до метки.

*Приготовление ацетатного буфера с pH 4,5.* В стакан вместимостью 100 мл помещают 13,8 г ацетата натрия тригидрата, количественно переносят навеску в мерную колбу вместимостью 2000,0 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до

метки. pH полученного раствора доводят до значения  $4,5 \pm 0,05$  30%-й уксусной кислотой.

*Приготовление среды растворения – 0,5%-го раствора цетилтетраметиламмония бромида с pH 4,5.* В стакан вместимостью 100 мл навешивают 10 г ЦТАБ, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 2000,0 мл, растворяют в ацетатном буфере, перемешивают и доводят объем раствора до метки ацетатным буфером. Полученный буферный раствор фильтруют при помощи установки Millipore через PTFE-фильтры с размером пор 0,45 мкм.

Условия проведения теста сравнительной кинетики растворения:

- Тип аппарата – вращающаяся корзинка.
- Среда растворения – 0,1 М хлороводородная кислота (pH 1,2), ацетатный буферный раствор (pH 4,5), фосфатный буферный раствор (pH 6,8 (4)), 0,5 % (м./об.), цетилтриметиламмония бромид в 50 мМ растворе ацетата натрия тригидрата (pH 4,5).
- Объем среды растворения – 900 мл.
- Скорость вращения – 100 об/мин.
- Температура –  $37 \pm 0,5$  °C.

Исходя из проведенных ранее экспериментов, отбор проб осуществлялся в нескольких временных точках: 5, 15, 30, 45, 60, 90 мин. Объем отбираемой пробы – 10 мл. При отборе проб объем среды растворения восполнялся до первоначального объема той же средой растворения. Для получения каждого из профилей использовали 12 единиц препарата.

Оценку количества действующего вещества проводили методом УФ-спектрофотометрии в кюветах с толщиной оптического слоя 1 см при длине волны 304 нм (максимум поглощения натамицина), используя в качестве раствора сравнения соответствующую среду растворения. Испытуемые образцы при необходимости разбавлялись соответствующей средой растворения для получения значений оптической плотности, лежащих в пределах градуировочных графиков и отвечающих границам применимости закона Бугера – Ламберта – Бера. Исходные стандартные растворы готовили в смеси соответствующей среды растворения и изопропилового спирта в соотношении 60:40 % об., далее исходные стандартные растворы разбавлялись соответствующей средой растворения для получения набора градуировочных растворов, по которым строилась зависимость оптической плотности от концентрации натамицина в растворе. По установленному методом наименьших квадратов уравнению линейной регрессии велись дальнейшие вычисления высвобождения действующего вещества из готовой лекарственной формы.

Сопоставимость профилей высвобождения оценивали с использованием факторов подобия и различия.

Фактор подобия – главный инструмент оценки эквивалентности профиля высвобождения согласно решению № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных

<sup>1</sup> Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. ОФС.1.4.2.0014 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/rastvorenie-dlya-tvuyerdykh-dozirovannykh-lekarstvennykh-form/> Ссылка активна на 03.08.2025.

<sup>2</sup> Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. ОФС 1.3.0003 «Буферные растворы». Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-3/bufernnye-rastvory/> Ссылка активна на 03.08.2025.

препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Фактор подобия, хотя и является универсальным инструментом, не может учесть многие особенности профиля высвобождения, например неполное высвобождение, форму профиля растворения, невосприимчивость к выбросам [9]. Приемлемыми считаются значения фактора подобия от 50 до 100. При проведении ТСКР с целью доказательства биоэквивалентности и процедуры биоэвивера стремятся, как правило, к получению как можно более высокого значения данного фактора. Фактор подобия рассчитывается по следующей формуле:

$$f_2 = 50 \cdot \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}},$$

где  $f_2$  – фактор подобия;  $R(t)$  – среднее количество вещества, высвободившегося на момент  $t$  из референтного лекарственного препарата, %;  $T(t)$  – среднее количество вещества, высвободившегося на момент  $t$  из референтного лекарственного препарата, %;  $n$  – количество временных точек.

Дополнительно была проведена оценка фактора различия, который отражает процент ошибки между двумя профилями высвобождения по времени. Приемлемыми считаются значения от 0 до 15, в этом случае кинетики растворения считаются сопоставимыми [9]. Формула расчета фактора различия представлена ниже:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]}{\sum_{t=1}^{t=n} R(t)} \cdot 100 \%,$$

где  $f_1$  – фактор различия, %;  $R(t)$  – среднее количество вещества, высвободившегося на момент  $t$  из референтного лекарственного препарата, %;  $T(t)$  – среднее количество вещества, высвободившегося на момент  $t$  из референтного лекарственного препарата, %;  $n$  – количество временных точек.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При разработке состава готовой лекарственной формы использовались следующие вспомогательные вещества: адипиновая кислота, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, лактозы моногидрат, лактоза безводная, микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), кросповидон, коповидон VA64, поливинилпирролидон К-30, гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ).

При разработке состава вагинальных таблеток придерживались стратегии наработки ряда образцов на основании профиля, который был бы достаточно

вариабельным для того, чтобы выбрать оптимальный состав для дальнейших исследований и масштабирования технологии. Все использованные составы содержали в своем составе по 1 % масс./масс. таких веществ, как кремния диоксид коллоидный и магния стеарат, что обеспечивало достаточную сыпучесть смеси и необходимую скользкость таблетки при прессовании, а также 8,75%-й адипиновой кислоты, чтобы поддерживать кислую среду pH при местном высвобождении лекарственного вещества. В качестве наполнителей использовали лактозу и микрокристаллическую целлюлозу, а профиль высвобождения корректировали использованием таких вспомогательных веществ, как кросповидон, коповидон, поливинилпирролидон (повидон) гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза [8].

Для приготовления вагинальных таблеток использовали метод прямого прессования. Нарботанные составы, которые обладают приемлемыми технологическими свойствами для дальнейшей работы и могут быть масштабированы, представлены в таблице 1.

В качестве эксперимента по первичному выбору состава была проведена оценка кинетики растворения в среде, которая предполагается для контроля качества наработанных таблеток, – 0,5%-м растворе цетилтетраметиламмония бромида с pH 4,5. Для оценки сопоставимости профилей высвобождения использовалось определение фактора подобия и фактора различия.

Результаты оценки высвобождения наработанных прототипов в сравнении с «Примацином» представлены в таблице 2. Согласно оценке кинетики растворения в 0,5%-м растворе цетилтетраметиламмония бромида с pH 4,5, наиболее перспективными прототипами являются составы № 7 и 9, для которых фактор подобия составляет соответственно 51,4 и 51,1.

Фактор различия для данных композиций составляет 19,3 и 19,7 соответственно, что связано с более быстрым высвобождением вагинальных таблеток в точках 5 и 15 мин. В частности, для суппозиторий отмечается перегиб профиля высвобождения на начальной стадии высвобождения. Данное явление может быть связано с тем, что на начальном этапе происходит плавление (размягчение) суппозиторной основы, а уже в дальнейшем высвобождение натамицина происходит более интенсивно из мягкой расплава, тогда как для таблеток профили растворения более равномерные. Тем не менее, как отмечалось ранее, для обеспечения сопоставимости результатов был выбран единый аппарат для проведения теста в качестве предварительного критерия выбора состава.

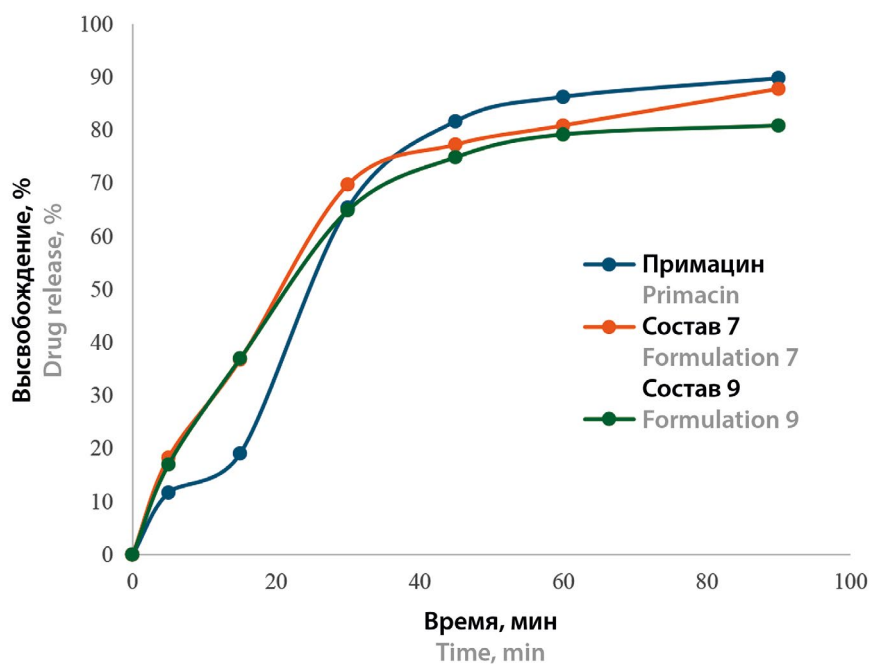
Профили растворения составов 7, 9, а также препарата сравнения «Примацин» (производитель – ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», Россия) представлены на рисунке 1.

Таблица 1. Нарботанные составы вагинальных таблеток с натамицином  
 Table 1. Formulations of vaginal tablet including natamycin

№	Вещество Component	Количество на 1 единицу лекарственной формы, мг Quantity per one tablet, mg																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	Натамицин Natamycin	113																			
2	Адипиновая кислота Adipic acid	140																			
3	Аэросил Aerosil	16																			
4	Магния стеарат Magnesium searate	16																			
5	Лактозы моногидрат Lactose monohdrate	1315	-	1235	-	700	620	-	-	700	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	МКЦ-102 MCC 102	-	1315	-	1235	-	-	700	620	-	-	700	620	-	-	700	620	-	-	700	620
7	Кросповидон Crospovidone	-	-	80	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80	-	80
8	Коповидон VA64 Copoidone VA 64	-	-	-	-	615	615	615	615	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	ПВП К-30 PVP K-30	-	-	-	-	-	-	-	615	615	615	615	615	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Лактоза безводная Lactose anhdrous	-	-	-	-	-	-	-	-	620	-	-	-	700	620	-	-	700	620	-	-
11	ГПЦ HPC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	615	615	615	615	-	-	-	-
12	ГПМЦ-606 HPMC 606	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	615	615	615	615
Итого: Total:		1600																			

Таблица 2. Результаты высвобождения в 0,5%-м растворе цетилтетраметиламмония бромида с pH 4,5  
Table 2. In vitro dissolution test results in 0.5 % cethyltetramethylammonium bromide solution pH 4.5

Время, мин Time, min	Высвобождение, % Drug release, %																			
	«Примацин» Primacin		Наработанные составы вагинальных таблеток Developed vaginal tablet formulation																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	23,4	94,0	92,4	43,0	10,1	11,3	18,3	20,2	17,0	13,9	2,2	15,8	3,3	2,9	2,9	5,0	2,6	7,2	2,7	3,8
15		19,1																		
30																				
45																				
60																				
90																				
f <sub>2</sub> (фактор подобия) f <sub>2</sub> (similarity factor)																				
f <sub>1</sub> (фактор различия) f <sub>1</sub> (difference factor)																				

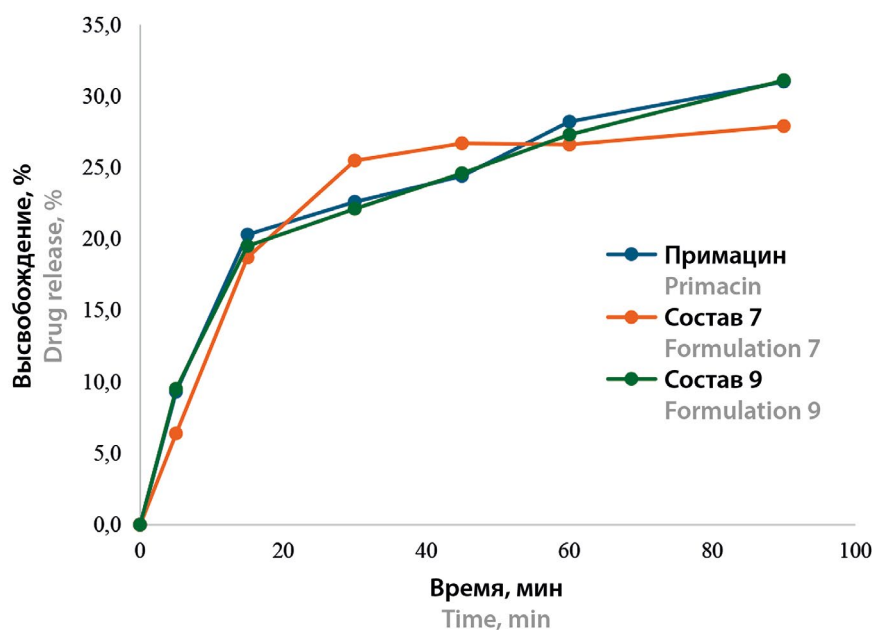


**Рисунок 1.** Профили растворения «Примацина», составов № 7 и 9 в 0,5%-м растворе цетилтетраметиламмония бромида с pH 4,5

**Figure 1.** Primacin and formulations № 7 and 9 *in vitro* dissolution profiles in 0.5 % cethyltetramethylammonium bromide solution pH 4.5

Для составов № 7, 9, а также суппозитория «Примацин» была дополнительно проведена оценка кинетики растворения в следующих средах: 0,1 М хлороводородной кислоте (pH 1,2), ацетатном буферном растворе (pH 4,5), фосфатном буферном растворе

(pH 6,8 (4)), поскольку именно эти среды являются классическими при проведении теста сравнительной кинетики растворения. Результаты оценки высвобождения в этих средах представлены в таблице 3 и на рисунках 2–4.



**Рисунок 2.** Профили растворения «Примацина», составов № 7 и 9 в 0,1 М хлороводородной кислоте

**Figure 2.** Primacin and formulations № 7 and 9 *in vitro* dissolution profiles in 0.1 M hydrochloric acid

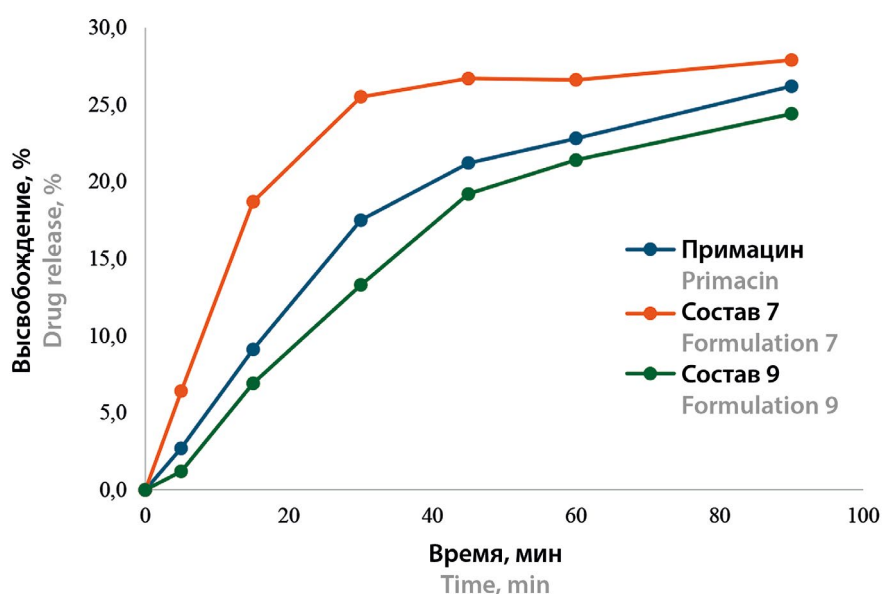
**Таблица 3.** Результаты высвобождения натамицина в 0,1 М хлороводородной кислоте, ацетатном буферном растворе с pH 4,5, фосфатном буферном растворе с pH 6,8

**Table 3.** *In vitro* dissolution test results in 0.1 M hydrochloric acid, acetate buffer solution pH 4.5, phosphate buffer solution pH 6.8

Время, мин Time, min	Высвобождение, % Drug release, %								
	0,1 М хлороводородная кислота 0.1 M Hydrochloric acid			Ацетатный буферный раствор с pH 4,5 Acetate buffer solution pH 4.5			Фосфатный буферный раствор с pH 6,8 Phosphate buffer solution pH 6.8		
	«Примацин» Primacin	Состав 7 Formulation 7	Состав 9 Formulation 9	«Примацин» Primacin	Состав 7 Formulation 7	Состав 9 Formulation 9	«Примацин» Primacin	Состав 7 Formulation 7	Состав 9 Formulation 9
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	9,3	6,4	9,5	2,7	6,4	1,2	3,2	15,6	3,3
15	20,3	18,7	19,5	9,1	18,7	6,9	10,1	28,6	12,1
30	22,6	25,5	22,1	17,5	25,5	13,3	17,9	30,1	24,0
45	24,4	26,7	24,6	21,2	26,7	19,2	25,7	30,7	27,4
60	28,2	26,6	27,3	22,8	26,6	21,4	27,6	31,1	29,3
90	31,0	27,9	31,1	26,2	27,9	24,4	29,9	31,6	30,9
$f_2$	–	78,7	97,4	–	60,7	79,4	–	48,5	76,2
$f_1$	–	10,6	1,9	–	32,5	13,1	–	46,6	11,0

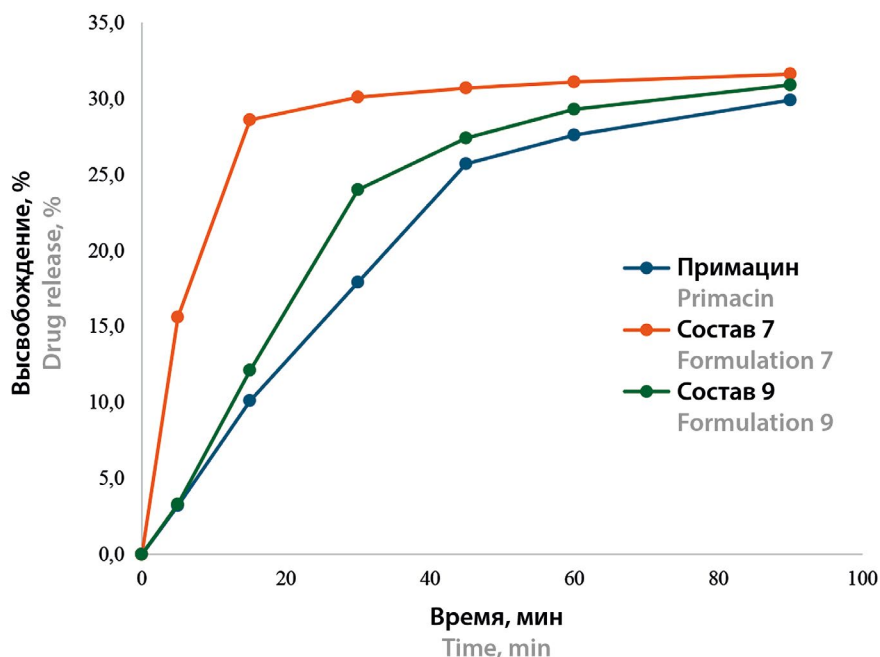
Поскольку в средах растворения без ПАВ натамицин растворим ограниченно, фактор подобия дает достаточно высокие значения, тем не менее в данном случае как дополнительный инструмент сопоставимости профилей высвобождения используется фактор различия. Для среды растворения 0,1 М хлороводородной кислоты значения фактора подобия

для составов № 7 и 9 соответственно составили 78,7 и 97,4, а фактора различия – 10,6 и 1,9 соответственно; в среде растворения ацетатном буферном растворе с pH 4,5 значения фактора подобия обозначенных составов – 60,7 и 79,4, фактор различия – 32,5 и 13,1 соответственно; в среде растворения фосфатном буферном растворе с pH 6,8 фактор подобия



**Рисунок 3.** Профили растворения «Примацина», составов № 7 и 9 ацетатном буферном растворе с pH 4,5

**Figure 3.** Primacin and formulations № 7 and 9 *in vitro* dissolution profiles in acetic buffer solution pH 4.5



**Рисунок 4.** Профили растворения «Примацина», составов 7 и 9 в фосфатном буферном растворе с pH 6,8

**Figure 4.** Primacin and formulations № 7 and 9 *in vitro* dissolution profiles in phosphate buffer solution pH 6.8

составляет 48,5 и 76,2 соответственно, а фактор различия – 46,6 и 11,0 соответственно. По совокупности имеющихся данных наиболее перспективным составом для дальнейших исследований является состав № 9.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования авторами были наработаны вагинальные таблетки 20 разных составов, которые возможно использовать в качестве прототипов для проведения дальнейших исследований. Для оценки сопоставимости профилей высвобождения был проведен тест сравнительной кинетики растворения наработанных образцов. В качестве первичного теста для выбора состава была определена кинетика растворения в 0,5%-м растворе цетилтетраметилламмония бромида с pH 4,5, поскольку в нем удастся достичь высвобождения натамицина, который ограниченно растворим в классических буферах для проведения ТСКР, так как относится к IV классу БКС. Далее было оценено высвобождение наиболее перспективных составов (№ 7 и 9) в таких средах растворения, как 0,1 М хлороводородная кислота с pH 1,2, ацетатный буферный раствор с pH 4,5, фосфатный буферный раствор с pH 6,8 (4). Для составов № 7 и 9 были определены факторы подобия и факторы различия в перечисленных средах в соответствующих средах растворения.

В результате проведенных исследований в качестве наиболее перспективного состава выбран состав № 9, в котором в качестве вспомогательных веществ используются адипиновая кислота, кремния

диоксид коллоидный, магния стеарат, лактозы моногидрат и поливинилпирролидон К-30.

Описанный авторами подход может быть применен к разработке других лекарственных препаратов, содержащих в своем составе действующие вещества, которые ограниченно растворяются в буферных растворах, так как позволяет, используя относительно недорогие способы экспериментального исследования, выбрать перспективные составы для проведения дальнейших доклинических и клинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Н.Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(2):56–60.
2. Kroustali V., Kanioura L., Resoulai E., Siopi M., Antonopoulou S., Meletiadiis J. Antifungal susceptibility testing and determination of local epidemiological cut-off values for *Candida* species isolated from women with vulvovaginal candidiasis. *Microbiology Spectrum*. 2025;13(3):e0248824. DOI: 10.1128/spectrum.02488-24.
3. Онгарбаева Н.С., Балгимбаева А.С., Баймаханова Б.Б., Саданов А.К., Лахк О.Н., Оразымбет С.Э., Треножников Л.П., Березин В.Э., Богоявленский А.П., Миралимова Ш.М. Фармакотерапия вульвовагинального кандидоза. *Микробиология и вирусология*. 2024;2(45):83–107. DOI: 10.53729/MV-AS.2024.02.06.
4. Дружининская О.В., Смехова И.Е. Среда растворения, применяемые в разработке и контроле качества лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(3):144–150.

5. Мелешко А. В., Волкова А. М., Тюкова В. С., Панов А. В., Кедик С. А. Особенности проведения теста «Растворение» для суппозиторий вагинальных, содержащих в своем составе натамицин. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):254–264. DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-1-1778.
6. Мелешко А. В. Определение биофармацевтической растворимости натамицина. В сб.: Горизонты биофармацевтики. Сборник научных трудов по материалам IX Международной научно-практической молодежной конференции, посвященной 89-летию Курского государственного медицинского университета. 23 мая 2024 года. Курск: Изд-во ЗАО «Университетская книга»; 2024. С. 271–273.
7. Sheskey P. J., Hancock B. C., Moss G. P., Goldfarb D. J., editors. Handbook of pharmaceutical excipients – Ninth edition. New York: Pharmaceutical Press; 2020. 1400 p.
8. Шохин И. Е., Багаева Н. С., Малашенко Е. А., Кузина В. Н. Методы оценки эквивалентности профилей растворения: современный взгляд. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):145–150. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-145-150.
9. Зырянов С. К., Бутранова О. И., Раменская Г. В., Гильдеева Г. Н., Шохин И. Е. Оценка эквивалентности in vitro воспроизведенных препаратов бетагистина как инструмента, потенциально определяющего эффективность фармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018;118(11):43–48. DOI: 10.17116/jnevro201811811143.
3. Ongarbayeva N. S., Balgimbaeva A. S., Baimakhanova B. B., Sadanov A. K., Lakhk O. N., Orazymbet S. E., Trenozhnikova L. P., Berezin V. E., Bogoyavlenskiy A. P., Miralimova Sh. M. Pharmacotherapy for vulvovaginal candidiasis. *Microbiology Spectrum*. 2025;13(3):e0248824. DOI: 10.1128/spectrum.02488-24.
4. Druzhininskaya O. V., Smekhova I. E. Dissolution media used in development and quality control of drugs. *Drug development & registration*. 2017;3:144–150. (In Russ.)
5. Meleshko A. V., Volkova A. M., Tyukova V. S., Panov A. V., Kedik S. A. Development of the «Dissolution» test method for vaginal suppositories Pimafucin®. *Drug development & registration*. 2025;14(1):254–264. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-1-1778.
6. Meleshko A. V. Determination of natamycin biopharmaceutical solubility. In: Horizons of biopharmaceuticals. Collection of scientific papers based on the materials of the IX International scientific and practical youth conference dedicated to the 89<sup>th</sup> anniversary of Kursk State Medical University. May 23, 2024. Kursk: Publishing house JSC "Universitetskaya kniga"; 2024. P. 271–273. (In Russ.)
7. Sheskey P. J., Hancock B. C., Moss G. P., Goldfarb D. J., editors. Handbook of pharmaceutical excipients – Ninth edition. New York: Pharmaceutical Press; 2020. 1400 p.
8. Shohin I. E., Bagaeva N. S., Malashenko E. A., Kuzina V. N. Method of Estimating the Equivalence of Dissolution Profiles: a Modern View. *Drug development & registration*. 2020;9(2):145–150. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-145-150.
9. Zyryanov S. K., Butranova O. I., Ramenskaya G. V., Gildееva G. N., Shohin I. E. In vitro equivalence evaluation of betahistine generic medicinal products as a tool potentially determining the efficacy of pharmacotherapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(11):43–48. DOI: 10.17116/jnevro201811811143.

## REFERENCES

1. Demina N. B. Biopharmaceutical classification system as a tool for the development of drug formulations and their designs. *Drug development & registration*. 2017;(2):56–60. (In Russ.)
2. Kroustali V., Kanioura L., Resoulai E., Siopi M., Antonopoulou S., Meletiadiis J. Antifungal susceptibility testing and determination of local epidemiological cut-off values for