https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-44-52
УДК 615.014

CC BY 4.0

Оригинальная статья/Research article

Технологические аспекты создания лекарственной формы оригинальной субстанции 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана

Г. Э. Бркич[1], Н. В. Пятигорская[1], О. А. Зырянов[1]*, Н. Б. Дёмина[1], Е. О. Бахрушина[1], И. И. Краснюк[1]

1 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

***Контактное лицо:** Зырянов Олег Анатольевич. **E-mail:** zurianov2009@gmail.com

ORCID: Г. Э. Бркич – https://orcid.org/0000-0002-3469-9062; Н. В. Пятигорская – https://orcid.org/0000-0003-4901-4625; О. А. Зырянов – https://orcid.org/0000-0001-9038-8720; Н. Б. Дёмина – http://orcid.org/0000-0003-4307-8791; Е. О. Бахрушина – https://orcid.org/0000-0001-8695-0346; И. И. Краснюк – http://orcid.org/0000-0002-7242-2988.

Статья поступила: 03.03.2020. **Статья принята в печать:** 08.09.2020. **Статья опубликована:** 24.11.2020

Резюме

Введение. Инновационная фармацевтическая субстанция на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана обеспечивает продолжительную активацию AMPA-рецепторов и выработку нейротрофических факторов, что позволяет использовать его для терапии когнитивных нарушений и реабилитации пациентов, перенесших острую гипоксию мозга. Учитывая, что данная субстанция способна всасываться через стенки желудочно-кишечного тракта и проходить через гематоэнцефалический барьер, ограничений при разработке пероральной лекарственной формы не существует. Кроме того, пероральная лекарственная форма имеет значительные преимущества при применении в гериатрической и педиатрической практике.

Цель. Цель работы заключалась в проведении сравнительного исследования возможности применения желатиновых и гипромеллозных капсул для разработки состава и технологии получения лекарственной формы, содержащей фармацевтическую субстанцию на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана.

Материалы и методы. Изучение теста «Растворение» желатиновых и гипромеллозных капсул проводили на аппарате ERWEKA DT 720 «Лопастная мешалка» при скорости вращения мешалки 50 об/мин в трех средах: pH 1,2, pH 4,5 и pH 6,8. Содержание субстанции в каждой пробе определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием.

Результаты и обсуждение. Приведены результаты разработки и испытаний капсул, содержащих оригинальную фармацевтическую субстанцию ноотропного действия на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, обладающую низкими фармацевтико-технологическими характеристиками, практически не растворимую в воде. Значение D/S составило ≥250,00 мл в каждом физиологическом диапазоне pH. Результаты определения растворения разработанной лекарственной формы в трех средах при значениях pH 1,2, pH 4,5 и pH 6,8 показали положительное влияние использованной технологии на растворимость субстанции.

Заключение. Показано существенное увеличение растворимости практически нерастворимой субстанции производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана в разработанной лекарственной форме, что является результатом применения обоснованного комплекса вспомогательных веществ и технологии влагоактивизированного гранулирования. Согласно полученным результатам за 45 минут в среду растворения с pH 4,5 переходит (77,60 ± 2,50) % субстанции. Результаты исследования используются для разработки технологической схемы получения лекарственной формы, ее показателей и норм качества.

Ключевые слова: производное 3,7-диазабициклононана, фармацевтическая разработка, тест «Растворение», модулятор AMPA-рецептора, желатиновые и гипромеллозные капсулы.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Г. Э. Бркич, Н. В. Пятигорская осуществили дизайн исследования, провели анализ полученных данных. О. А. Зырянов осуществил обзор публикаций, оформил рукопись и перевод. Е. О. Бахрушина выполнила экспериментальные исследования и подготовила рукопись. Н. Б. Дёмина, И. И. Краснюк провели анализ полученных данных, осуществили проверку конечной версии рукописи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Благодарность. Авторы выражают благодарность ведущему научному сотруднику кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза НИЛ медицинской химии МГУ, кандидату химических наук Палюлину Владимиру Александровичу; старшему научному сотруднику кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза НИЛ медицинской химии МГУ, кандидату химических наук Лаврову Мстиславу Игоревичу и Запольскому Максиму Эдуардовичу за оказанную помощь при проведении данного исследования.
Исследования были выполнены в рамках государственного контракта № 14.N 08.11.0137 от 28 апреля 2017 г. «Доклинические исследования лекарственного средства на основе производных бициклононана для реабилитации больных после повреждения мозга» и при поддержке проекта «Повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров 5–100».

Для цитирования: Бркич Г. Э., Пятигорская Н. В., Зырянов О. А., Дёмина Н. Б., Бахрушина Е. О., Краснюк И. И. Технологические аспекты создания лекарственной формы оригинальной субстанции 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):15–20. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-44-52

Technologic Considerations of Creation Dosage Form of Original Substance 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

Galina E. Brkich[1], Natalia V. Pyatigorskaya[1], Oleg A. Zyryanov[1]*, Natalia B. Demina[1], Elena O. Bakhrushina[1], Ivan I. Krasnyuk[1]

1 – I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

***Corresponding author:** Oleg A. Zyryanov. **E-mail:** zurianov2009@gmail.com

ORCID: Galina E. Brkich – https://orcid.org/0000-0002-3469-9062; Natalia V. Pyatigorskaya – https://orcid.org/0000-0003-4901-4625; Oleg A. Zyryanov – https://orcid.org/0000-0001-9038-8720; Natalia B. Demina – http://orcid.org/0000-0003-4307-8791; Elena O. Bakhrushina – https://orcid.org/0000-0001-8695-0346; Ivan I. Krasnyuk – http://orcid.org/0000-0002-7242-2988.

Received: 03.03.2020. **Revised:** 08.09.2020. **Published:** 24.11.2020

© Бркич Г. Э., Пятигорская Н. В., Зырянов О. А., Дёмина Н. Б., Бахрушина Е. О., Краснюк И. И., 2020
© Brkich G. E., Pyatigorskaya N. V., Zyryanov O. A., Demina N. B., Bakhrushina E. O., Krasnyuk I. I., 2020

Abstract

Introduction. An innovative pharmaceutical substance based on the 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivative provides long-term activation of AMPA receptors and the production of neurotrophic factors, which makes it possible to use it for the treatment of cognitive impairments and rehabilitation of patients who have undergone acute brain hypoxia. Given that this substance is able to be absorbed through the walls of the gastrointestinal tract and pass through the blood-brain barrier, there are no restrictions on the development of an oral dosage form. In addition, the oral dosage form has significant advantages when used in geriatric and pediatric practice.

Aim. The aim of the work was to carry out a comparative study of the possibility of using gelatin and hypromellose capsules for the development of the composition and technology for obtaining a dosage form containing a pharmaceutical substance based on a 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivative.

Materials and methods. The study of the «Dissolution» test of gelatinous and hypromellose capsules was carried out on an ERWEKA DT 720 «Paddle stirrer» apparatus at a stirrer rotation speed of 50 rpm in three media: pH 1.2, pH 4.5 and pH 6.8. The content of the substance in each sample was determined by high performance liquid chromatography with UV detection.

Results and discussion. The results of the development and testing of capsules containing an original pharmaceutical substance of nootropic action based on a derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, which has low pharmaceutical and technological characteristics and is practically insoluble in water, are presented. The D/S value was ≥250.00 ml in each physiological pH range. The results of determining the dissolution of the developed dosage form in three media at pH values of 1.2, 4.5 and 6.8 showed a positive effect of the technology used on the solubility of the substance.

Conclusion. A significant increase in the solubility of the practically insoluble substance of the 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivative in the developed dosage form was shown, which is the result of the use of a well-founded complex of excipients and the technology of moisture-activated granulation. According to the results obtained, (77.60 ± 2.50) % of the substance passes into the dissolution medium with a pH of 4.5 in 45 minutes. The research results are used to develop a technological scheme for obtaining a finished dosage form, its indicators and quality standards.

Keywords: derivative of the 3,7-diazabicyclononane, pharmaceutical development, dissolution test, AMPA receptor modulator, gelatin and hypromellose capsules.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Galina E. Brkich, Natalia V. Pyatigorskaya have carried out the design of the study, analyzed of the obtained data. Oleg A. Zyryanov have reviewed publications, designed the manuscript and translated. Elena O. Bakhrushina has performed experimental research and prepared the manuscript. Natalia B. Demina, Ivan I. Krasnyuk have analyzed the obtained data and checked the final version of the manuscript. All authors participated in the discussion of the results.

Acknowledgment. The authors are grateful to the leading researcher of the Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis of the Research Laboratory of Medicinal Chemistry of Moscow State University, Candidate of Chemical Sciences Vladimir A. Palyulin; Senior Researcher of the Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis of the Research Laboratory of Medicinal Chemistry, Moscow State University, Candidate of Chemical Sciences Mstislav I. Lavrov and Maksim E. Zapolovich for the assistance provided during this study.
The studies were carried out under the state contract No. 14.N 08.11.0137 dated April 28, 2017 «Preclinical studies of a drug based on bicyclononane derivatives for the rehabilitation of patients after brain injury» and with the support of the project «Increasing the competitiveness of leading Russian universities among the world's leading scientific and educational centers 5–100».

For citation: Brkich G. E., Pyatigorskaya N. V., Zyryanov O. A., Demina N. B., Bakhrushina E. O., Krasnyuk I. I. Technologic considerations of creation dosage form of original substance 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(4):15–20. (In Russ.). https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-44-52

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая субстанция (ФС) на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (ТСТ-9) обеспечивает продолжительную активацию AMPA-рецепторов и выработку нейротрофических факторов, что позволяет использовать его для терапии когнитивных нарушений и реабилитации пациентов, перенесших острую гипоксию мозга вследствие ишемии, или другие повреждения головного мозга, например травму [1, 2].

ФС является оригинальной по структуре и способу получения. Разработчиками фармацевтической субстанции экспериментально были определены и оценены физико-химические и биологические свойства ФС ТСТ-9, способные повлиять на технологические свойства в условиях промышленного производства, в том числе растворимость, размер частиц, сыпучесть, насыпная плотность и др., фармакологическое действие [3].

С учетом физико-химических характеристик ФС ТСТ-9 в качестве лекарственной формы (ЛФ) были выбраны твердые капсулы. Эта лекарственная форма маскирует неприятные вкус и запах лекарственных и вспомогательных веществ, обеспечивает высокую точность дозирования, а главное – ФС при наполнении в капсулы не подвергается агрессивному технологическому воздействию (как при гранулировании и прессовании таблетированных ЛФ), что положительно сказывается на стабильности и эффективности лекарственного препарата.

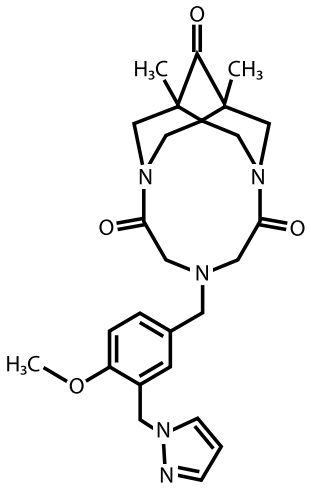
Производители отмечают также экономичность производства капсулированных лекарственных препаратов по сравнению с производством таблеток за счет снижения количества технологических стадий и видов необходимого производственного оборудования [4].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Фармацевтическая субстанция на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с химическим названием IUPAC 6-[4метокси-3-(1H-пиразол-1-илметил) бензил]-1,11диметил-3,6,9-триазатри-

цикло[7.3.1.1] тетрадекан-4,8,12-триона была впервые синтезирована на химическом факультете МГУ им. М. В. Ломоносова [1] (рисунок 1).



Эмпирическая формула: $C_{25}H_{31}N_5O_4$.
Молекулярная масса: 465,54 г/моль
Empirical formula: $C_{25}H_{31}N_5O_4$.
Molecular weight: 465.54 g/mol

Рисунок 1. Структурная формула 6-[4-метокси-3-(1Н-пиразол-1-илметил) бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло[7.3.1.1] тетрадекан-4,8,12-трион

Figure 1. Schematic of the molecular structure of 6- [4-methoxy-3-(1H-pyrazol-1-ylmethyl) benzyl]-1,11-dimethyl-3,6,9-triazatricyclo[7.3.1.1] tetradecane-4,8, 12-trion

ФС ТСТ-9 представляет собой белый аморфный порошок без запаха. Хорошо растворима в хлороформе, ацетонитриле, хлористом метилене, ацетоне, диметилсуфоксиде, диметилформамиде, этиловом и метиловом спирте. Малорастворима в диэтиловом эфире, диоксане. Практически нерастворима в воде очищенной. Определение биофармацевтической растворимости ФС ТСТ-9 проводили методом встряхивания в термостатируемой колбе. Испытание проводили в течение 24 ч, при постоянной температуре 37 °С, в трех средах при значениях pH 1,2, pH 4,5 и pH 6,8. Значение D/S составило ≥250,00 мл в каждом физиологическом диапазоне pH. Полученные данные по растворению позволяют отнести субстанцию к II/IV классу по Биофармацевтической классификационной системе. Возможно именно низкая растворимость ФС ТСТ-9 служит фактором, лимитирующим ее всасывание.

Усредненные результаты определения технологических характеристик порошка ФС ТСТ-9, полученные в результате измерений 6 образцов, приведены в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствовали о низких технологических свойствах субстанции (сыпучесть, угол откоса, насыпная плотность). Кроме того, порошок пылил и электризовался. На основании рассчитанных величин индексов Карра и Хауснера сыпучесть субстанции была оценена как «очень плохая». С учетом малой дозировки субстанции, которая обусловливает введение в состав лекарственной формы наполнителей, порошковую смесь перед наполнением в капсулы необходимо было гранулировать [3].

Таблица 1. Технологические характеристики порошка и гранулята ФС ТСТ-9

Table 1. Technological characteristics of powder and granulate API TST-9

Показатель, ед. изм. Indicator, units rev	Порошок Powder	Гранулят Granulate
Размеры частиц Particle size	Менее 100 мкм Less than 100 μm	От 100 до 315 мкм 100 to 315 μm
Сыпучесть, г/с Free flow, g/s	1,70 ± 0,20*	5,91 ± 0,04
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл Bulk density before compaction, g / ml	0,15 ± 0,03	0,44 ± 0,03
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл Bulk density after compaction, g/ml	0,24 ± 0,02	0,51 ± 0,03
Угол естественного откоса, град. Angle of repose, degrees	45,00 ± 3,00	35,00 ± 2,00
Влажность, % Humidity, %	0,22 ± 0,30	0,22 ± 0,04
Индекс Карра Carr index	37,40 ± 0,20	13,72 ± 0,02
Индекс Хауснера Hausner index	1,59 ± 0,20	1,16 ± 0,02

Примечание. *Полученная величина – при диаметре отверстия воронки 10 мм.

Note. *The resulting value – with a funnel hole diameter of 10 mm.

Усредненные результаты измерений технологических характеристик 6 образцов гранулята ФС ТСТ-9 приведены в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствовали о хороших технологических свойствах гранулята: сыпучесть по сравнению с субстанцией повысилась от 1,70 до 5,91 г/с, насыпная плотность до уплотнения возросла от 0,15 до 0,44 г/мл, насыпная плотность после уплотнения – от 0,24 до 0,51 г/мл. На основании рассчитанных величин индексов Карра и Хауснера сыпучесть субстанции была оценена как «хорошая».

Для инкапсулирования ФС ТСТ-9 использовали капсулы желатиновые и капсулы из ГПМЦ размером № 3 производства CAPSUGEL [6]. Состав на одну капсулу представлен в таблице 2.

Тест «Растворение» для двух типов капсул проводили на аппарате ERWEKA DT 720 «Лопастная мешалка» при скорости вращения мешалки 50 об/мин в трех средах: с pH 1,2–0,1 М раствор хлороводородной кислоты (х.ч., ООО «Сигма Тек», Россия) каталожный № OOH 1789; с pH 4,5 – ацетатный буфер (х.ч., ООО «Сигма Тек», Россия) каталожный S7899; с pH 6,8 фосфатный буфер (Gibco, Thermo Scientific, Герма-

ния) каталожный № P5244. Поскольку фармацевтическая субстанция не растворима в воде, в среду добавляли 1 % твин-80 (Panreac, Италия, каталожный № P8192), что допускается Государственной фармакопеей XIV издания (ГФ XIV). При внесении 1 % твин-80 достигалась оптимальная доля растворимости ФС, и обеспечивалось отсутствие отрицательного влияния на дальнейшем определении качественных и количественных характеристики ФС методом ВЭЖХ. Объем среды растворения 500 мл (pH 1,2) и 800 мл (pH 4,5 и pH 6,8), температура среды растворения (37 ± 0,5) °C. Среды растворения готовили в соответствии с ГФ XIV ОФС.1.3.0003.15 «Буферные растворы» [7].

Таблица 2. Состав лекарственной формы ТСТ-9 на капсулу

Table 2. Composition of the TST-9 dosage form per 1 capsule

Наименование Name	Спецификация/ производитель Specification/ manufacturer	Содержание Content	
		мг mg	%
ФС ТСТ-9 API TST-9	Спецификация разработчика Developer Specification	15,00	7,14
Альгинат натрия Sodium alginate	EPh Protanal CR8133® FMC BioPolymer, США	130,00	61,91
Прежелатинизированный кукурузный крахмал (ПКК) Pregelatinized corn starch (PCA)	EPh LycatabPGS®Roquette, Франция (France)	35,00	16,67
Натрия крахмала гликолят Sodium starch glycolate	EPh Vivastar P® JRS PHARMA GmbH&Co.KG	10,00	4,76
Кремния диоксид коллоидный Colloidal silicon dioxide	EPh Evonik Resource Efficiency GmbH	10,00	4,76
Кальция хлорид гексагидрат Calcium chloride hexahydrate	ФС.2.2.0024.18 Pharmacopoeial monograph 2.2.0024.18	10,00	4,76
Итого Total		210,00	100,00
Масса наполненной капсулы Weight of the filled capsule		300,00–310,00	

Поскольку объектом исследования являлась новая оригинальная ФС, для детального изучения профиля растворения не ограничивались одной точкой отбора проб в 45 минут. Профили растворения должны состоять не менее чем из трех точек, исключая нулевую, поэтому пробы отбирали через 5, 10, 15, 30 и 45 минут порциями по 10 мл. Такой же объем соответствующего буферного раствора добавлялся в среду растворения для сохранения объема. Отбор проб осуществляли из зоны сосуда для растворения, находящейся между поверхностью среды растворения и верхней частью лопасти мешалки и на расстоянии не менее 1 см от стенок сосуда для растворения. Полученные пробы охлаждали при комнатной температуре, фильтровали через бумажный фильтр типа «синяя лента», отбрасывая первые 5 мл фильтрата. Определяли содержание субстанции в каждой пробе методом ВЭЖХ с УФ-детектированием. Требование по показателю «количественное содержание»: содержание не менее 99,85 и не более 102,00 % в пересчете на сухое и свободное от органических растворителей вещество. Для получения статистически достоверных результатов исследование проводили на 6 образцах желатиновых и ГПМЦ капсул. Условия хроматографического анализа представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Условия хроматографического анализа

Table 3. Chromatographic analysis conditions

Колонка: Column:	Poroshell 120 EC-C18, 2,1 × 50 мм ID, 2,7 мкм, Agilent Poroshell 120 EC-C18, 2.1 × 50 mm ID, 2.7 µm, Agilent
Элюент А: Eluent A:	0,1 % трифторуксусная кислота (ТФУ) в ацетонитриле («Panreac» кат. № 221881.1612) 0.1 % trifluoroacetic acid (TFA) in acetonitrile («Panreac» № 221881.1612)
Элюент В: Eluent B:	0,1 % трифторуксусная кислота в воде («Panreac» кат. № 363317.1608) 0.1 % trifluoroacetic acid (TFA) in water («Panreac» № 363317.1608)
Объем пробы: Sample volume:	20 мкл/промывка иглы 100 % ацетонитрилом 20 µl/flushing the needle with 100 % acetonitrile
Скорость потока: Flow rate:	1,0 мл/мин 1.0 ml/min
Время хроматографирования: Chromatography time:	12 мин 12 minutes
Температура колонки: Column temperature:	25 °C
Температура автосамплера: Autosampler temperature:	4 °C
Длина волны детектора: Detector Wavelength:	233 нм 233 nm

Таблица 4. Режим хроматографического элюирования

Table 4. Chromatographic elution mode

Градиент элюирования Elution gradient		
Время, мин Time, minutes	Элюент А, % Eluent A, %	Элюент В, % Eluent B, %
0	0,0	100,0
1,0	0,0	100,0
7,0	100,0	0,0
9,0	100,0	0,0
9,1	0,0	100,0
12,0	0,0	100,0

Элюент А представлял собой 0,1 % раствор трифторуксусной кислоты (ТФУ) в ацетонитриле, затем готовили элюент В – 0,1 % раствор ТФУ в воде. Также готовили раствор 3–50 % раствор ацетонитрила. При-

готовление стокового раствора СО: 10 мг ФС ТСТ-9 помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляли 9 мл раствора 3, перемешивали до полного растворения навески, доводили объём раствором 3 до метки. Приготовление стандартного раствора: 100 мкл стокового раствора СО ФС ТСТ-9 помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объём раствором 3 до метки. Конечная концентрация составляла 10 мкг/мл. Раствор использовали свежеприготовленным. Приготовление бланк-раствора: 130 мг альгината натрия, 35 мг прежелатинизированного кукурузного крахмала, 10 мг натрия крахмала гликолята, 10 мг кремния диоксида коллоидного и 10 мг кальция хлоридагексагидрата помещали в стакан вместимостью 10 мл, прибавляли 9 мл раствора 3 и перемешивали до максимального растворения компонентов. Полученный раствор доводили раствором 3 до метки. Аналитическую пробу в объеме 100 мкл помещали в микропробирку вместимостью 0,5 мл, центрифугировали на лабораторной центрифуге фирмы Eppendorf 16873g, ротор FA-45-18-11 в течение 2 мин при 14 000 об/мин для осаждения нерастворимых компонентов. Супернатант использовали для анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения достоверных результатов теста растворение (ТР) ФС ТСТ-9 из ГПМЦ капсул в раствор с pH 1,2 (0,1 М раствор хлороводородной кислоты, 1 % твин-80) был построен калибровочный график, представленный на рисунке 2. Усредненные результаты высвобождения, полученные на основании изучения 6 образцов, приведены в таблице 5 и на рисунках 3 и 4.

Результаты определения ТР показывают существенное улучшение растворимости нерастворимой субстанции, полученной в результате использованной технологии гранулирования: за 45 минут в среду растворения pH 1,2 переходит в среднем 64,75 ± 3,00 % ФС ТСТ-9. Однако полученный результат оказался не удовлетворительным. Отсутствие растворения в первые 5 минут обусловлено тем, что распа-

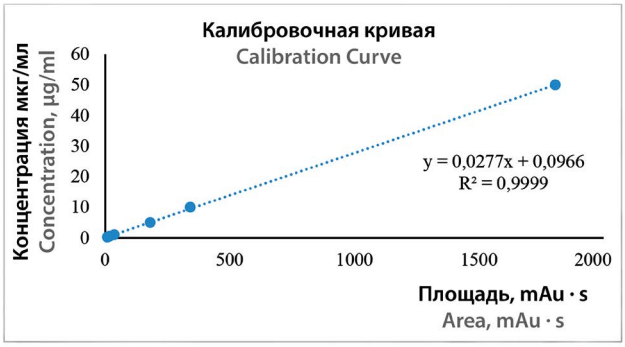


Рисунок 2. **Калибровочный график ФС ТСТ-9 в среде хлороводородной кислоты с pH 1,2 с 1 % содержанием твина-80**

Figure 2. **Calibration graph of AIP TST-9 in hydrochloric acid medium with pH 1.2 with 1 % Tween-80 content**

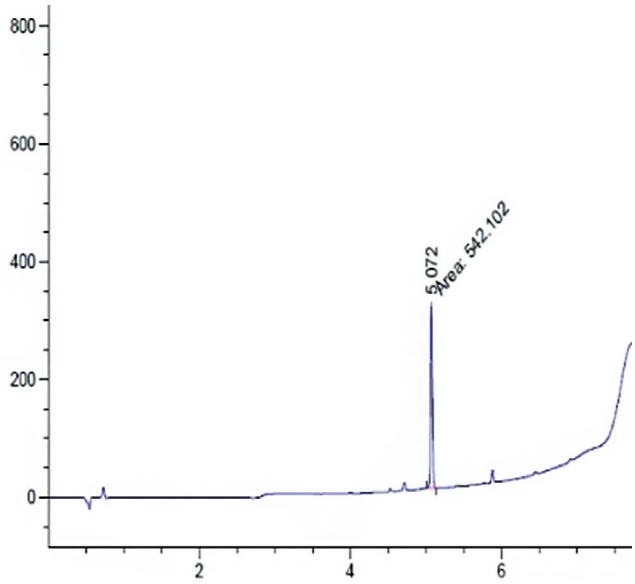


Рисунок 3. **Хроматограмма проведения ТР ГПМЦ капсул в среде хлороводородной кислоты с pH 1,2. Ось абсцисс – величина сигнала, mAU, ось ординат – время выхода, мин**

Figure 3. **Chromatogram of the dissolution test HPMC capsules in hydrochloric acid medium with pH 1.2. The abscissa is the signal value, mAU, the ordinate is the exit time, min**

Таблица 5. **Высвобождение ФС ТСТ-9 из ГПМЦ капсул в среду с pH 1,2**

Table 5. **Drug release of API TST-9 from HPMC capsules into a medium with pH 1.2**

Образец Sample	Высвобождение, % Drug release, %					
	5 мин 5 minutes	10 мин 10 minutes	15 мин 15 minutes	20 мин 20 minutes	30 мин 30 minutes	45 мин 45 minutes
1	1,05 ± 1,00	35,90 ± 1,80	50,15 ± 2,50	61,87 ± 2,90	63,36 ± 2,90	64,75 ± 3,00
2	1,56 ± 1,00	37,85 ± 1,90	52,43 ± 2,60	63,57 ± 3,10	65,78 ± 3,20	66,12 ± 3,30
3	2,31 ± 2,00	38,01 ± 1,90	54,12 ± 2,70	65,71 ± 3,20	69,41 ± 3,40	72,34 ± 3,60
4	1,98 ± 2,00	35,61 ± 1,70	52,97 ± 2,60	58,39 ± 2,90	60,12 ± 3,00	61,18 ± 3,00
5	1,75 ± 2,00	34,87 ± 1,70	49,65 ± 2,50	60,72 ± 3,00	60,98 ± 3,00	62,17 ± 2,80
6	1,65 ± 1,00	36,20 ± 1,80	50,81 ± 2,50	61,98 ± 3,00	62,13 ± 2,90	62,34 ± 2,90

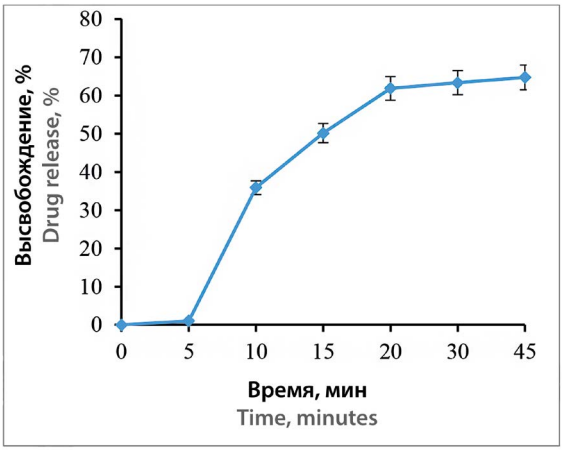


Рисунок 4. **Усредненный профиль растворения ЛФ (ГПМЦ капсулы) ТСТ-9 15 мг в среде хлороводородной кислоты с pH 1,2 с 1 % содержанием твина-80**

Figure 4. **Average dissolution profile of the dosage form (HPMC capsules) TST-9 15 mg in hydrochloric acid medium with pH 1.2 with 1 % Tween-80 content**

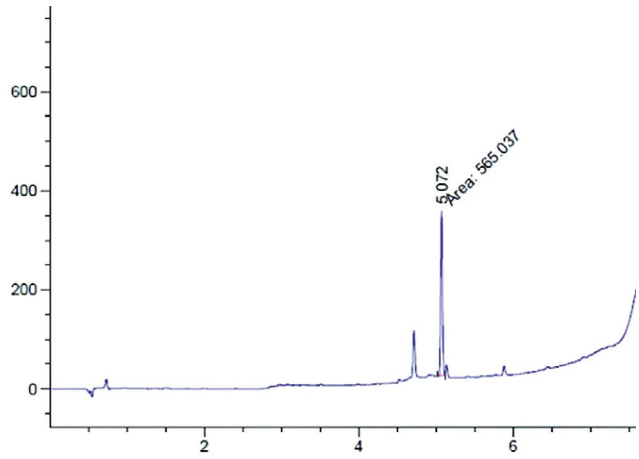


Рисунок 5. **Хроматограмма проведения ТР желатиновых капсул в среде хлороводородной кислоты с pH 1,2. Ось абсцисс – величина сигнала, mAU, ось ординат – время выхода, мин**

Figure 5. **Chromatogram of the dissolution test of gelatin capsules in hydrochloric acid medium with pH 1.2. The abscissa is the signal value, mAU, the ordinate is the exit time, min**

даемость ГПМЦ капсул в среде с pH 1,2 в среднем составило 300 ± 30 с, а в средах с более высоким значением pH превышало эту величину. Распадаемость желатиновых капсул в указанных средах составила от 1 до 3 минут. Поэтому в дальнейшем эксперименте капсулы из гипромеллозы не были использованы, а исследования проводились только на капсулах из желатина.

Результаты проведения теста растворения желатиновых капсул в среде с pH 1,2 приведены в таблице 6 и на рисунках 5 и 6.

Данные таблицы 6 и рисунка 6 демонстрируют улучшение кинетики растворения из желатиновых капсул по сравнению с ГПМЦ капсулами из-за быстрого перехода субстанции в среду растворения на начальном этапе. Полученные результаты выше результатов растворения субстанции, но не обеспечивают фармакопейных стандартов растворения (в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм») в среду с pH 1,2.

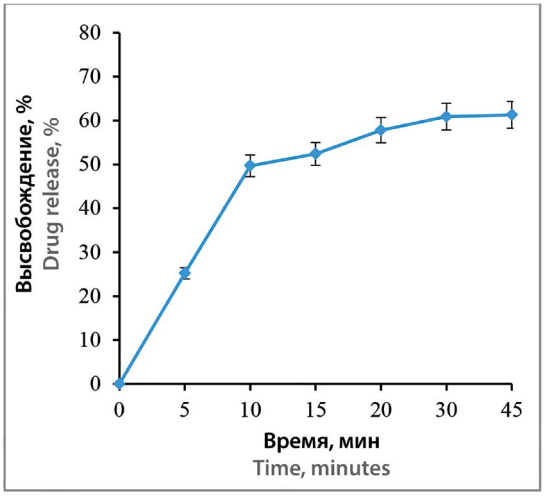


Рисунок 6. **Усредненный профиль растворения ЛФ (желатиновые капсулы) ТСТ-9 15 мг в среде хлороводородной кислоты с pH 1,2 с 1 % содержанием твина-80**

Figure 6. **Average dissolution profile of the dosage form (gelatin capsules) TST-9 15 mg in hydrochloric acid medium with pH 1.2 with 1 % Tween-80 content**

Таблица 6. **Высвобождение ФС ТСТ-9 из желатиновых капсул в среду с pH 1,2**

Table 6. **Drug release of API TST-9 from gelatin capsules into a medium with pH 1.2**

Образец Sample	Высвобождение, % Drug release, %					
	5 мин 5 minutes	10 мин 10 minutes	15 мин 15 minutes	20 мин 20 minutes	30 мин 30 minutes	45 мин 45 minutes
1	25,50 ± 1,80	44,60 ± 2,20	49,60 ± 1,90	55,60 ± 1,50	60,50 ± 2,10	62,50 ± 1,90
2	23,20 ± 1,60	45,80 ± 2,40	50,50 ± 1,80	57,10 ± 1,70	59,20 ± 1,90	60,20 ± 1,80
3	25,80 ± 1,50	44,70 ± 2,30	52,10 ± 1,70	57,90 ± 1,60	59,80 ± 1,80	63,80 ± 2,00
4	20,30 ± 1,70	42,90 ± 2,50	50,50 ± 1,80	55,10 ± 1,90	58,30 ± 1,70	59,30 ± 1,40
5	23,00 ± 1,20	47,20 ± 2,60	54,90 ± 1,70	59,20 ± 1,60	60,00 ± 2,00	63,00 ± 1,40
6	24,20 ± 1,40	49,50 ± 2,60	52,20 ± 1,70	58,60 ± 1,80	61,20 ± 1,90	62,20 ± 1,60

Результаты изучения кинетики растворения желатиновых капсул в среде с pH 4,5 представлены в таблице 7 и на рисунках 8 и 9. Для получения достоверных результатов ТР ФС ТСТ-9 была построена калибровочная кривая, представленная на рисунке 7.

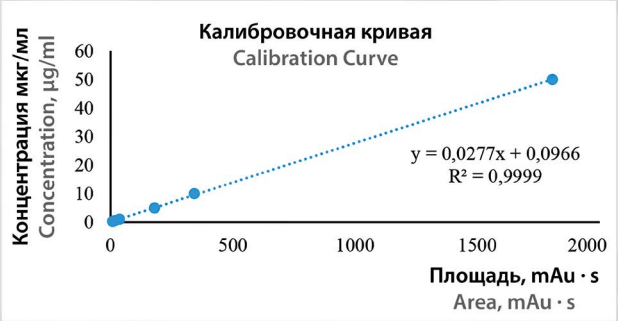


Рисунок 7. Калибровочный график ФС ТСТ-9 в среде ацетатного буферного раствора pH 4,5

Figure 7. Calibration graph of API TST-9 in an acetate buffer solution pH 4.5

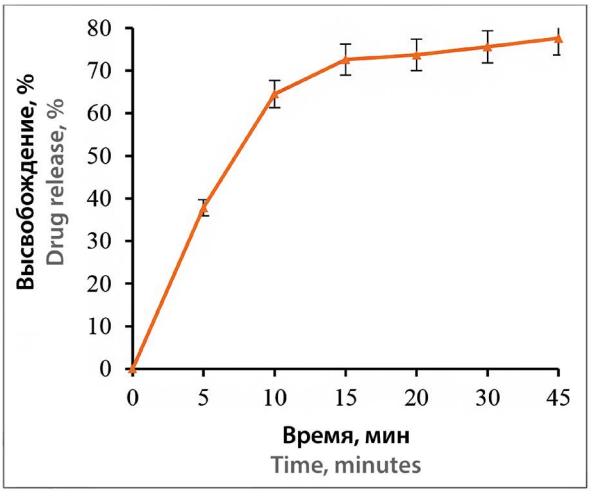


Рисунок 9. Усредненный профиль растворения ЛФ (желатиновые капсулы) ТСТ-9 15 мг в среде ацетатного буферного раствора pH 4,5 с 1 % содержанием твина-80

Figure 9. Average dissolution profile of dosage form (gelatin capsules) TST-9 15 mg in an acetate buffer solution pH 4.5 with 1 % Tween-80 content

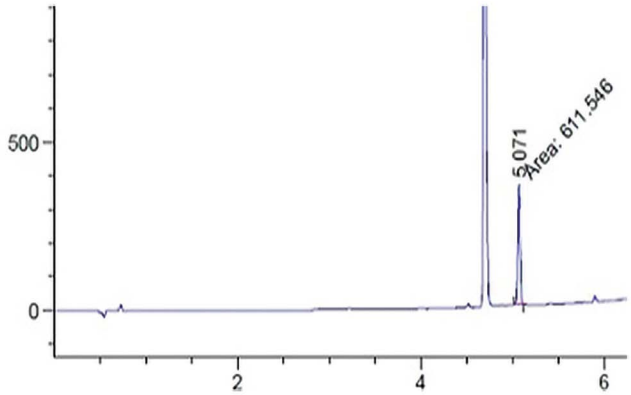


Рисунок 8. Хроматограмма проведения ТР желатиновых капсул в среде ацетатного буферного раствора pH 4,5. Ось абсцисс – величина сигнала, mAU, ось ординат – время выхода, мин

Figure 8. Chromatogram of the dissolution test of gelatin capsules in an acetate buffer solution pH 4.5. The abscissa is the signal value, mAU, the ordinate is the exit time, min

В среднем высвобождение ФС из желатиновых капсул в среде с pH 4,5 происходит интенсивнее, чем в среде с pH 1,2 и заметно быстрее по сравнению с капсулами из ГПМЦ. Замедление растворения после 15 минуты возможно связано с достижением предела растворимости ФСТСТ-9.

Результаты проведения теста «Растворение» в среде с pH 6,8 представлены в таблице 8 и в рисунках 11, 12. Для получения достоверных результатов ТР ФС ТСТ-9 была построена калибровочная кривая, представленная на рисунке 10.

В среде с pH 6,8 также, как и в среде с pH 4,5, происходит интенсивное высвобождение субстанции в первые 5 минут. К 45 минуте в среде растворения обнаружено 79,30 ± 2,20 % ФС ТСТ-9, что демонстрирует существенное улучшение растворимости субстанции в разработанной ЛФ.

Таблица 7. Высвобождение ФС ТСТ-9 из желатиновых капсул в среду с pH 4,5

Table 7. Drug release of API TST-9 from HPMC capsules into a medium with pH 4.5

Образец Sample	Высвобождение, % Drug release, %					
	5 мин 5 minutes	10 мин 10 minutes	15 мин 15 minutes	20 мин 20 minutes	30 мин 30 minutes	45 мин 45 minutes
1	37,80 ± 2,10	64,50 ± 3,10	72,60 ± 3,20	73,70 ± 3,50	75,60 ± 3,90	77,60 ± 3,50
2	35,40 ± 1,70	66,20 ± 3,30	69,80 ± 3,40	70,40 ± 3,50	73,50 ± 3,60	79,10 ± 3,70
3	28,90 ± 1,40	61,80 ± 3,00	65,70 ± 3,20	69,30 ± 3,40	71,10 ± 3,50	73,90 ± 3,60
4	40,10 ± 2,00	67,30 ± 3,30	75,90 ± 3,70	76,30 ± 3,80	77,50 ± 3,80	78,10 ± 3,90
5	38,70 ± 1,90	65,00 ± 3,20	71,20 ± 3,50	73,40 ± 3,60	74,90 ± 3,70	77,20 ± 3,60
6	41,50 ± 2,00	69,20 ± 3,40	73,50 ± 3,60	73,90 ± 3,60	74,20 ± 3,70	78,60 ± 3,60

Таблица 8. **Высвобождение ФС ТСТ-9 из желатиновых капсул в среду с pH 6,8**

Table 8. **Release of API TST-9 from gelatin capsules into a medium with pH 6.8**

Образец Sample	Высвобождение, % Drug release, %					
	5 мин 5 minutes	10 мин 10 minutes	15 мин 15 minutes	20 мин 20 minutes	30 мин 30 minutes	45 мин 45 minutes
1	35,50 ± 1,70	44,20 ± 2,00	54,40 ± 2,80	58,70 ± 2,90	60,10 ± 2,10	79,30 ± 2,20
2	31,90 ± 1,60	39,70 ± 1,90	52,90 ± 2,60	56,90 ± 2,80	60,70 ± 2,00	78,10 ± 2,20
3	29,40 ± 1,40	38,90 ± 1,90	52,40 ± 2,60	59,10 ± 2,90	61,40 ± 2,00	79,20 ± 2,20
4	30,60 ± 1,40	42,50 ± 2,10	56,10 ± 2,80	61,30 ± 3,00	64,80 ± 2,20	77,70 ± 2,30
5	37,40 ± 1,80	47,80 ± 2,30	55,90 ± 2,80	60,10 ± 3,00	64,10 ± 2,20	79,20 ± 2,30
6	34,80 ± 1,70	45,10 ± 2,20	53,80 ± 2,70	58,60 ± 2,90	62,80 ± 2,10	78,90 ± 2,30

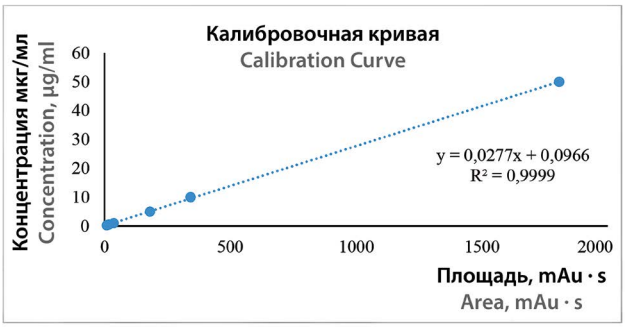


Рисунок 10. **Калибровочный график ФС ТСТ-9 в среде фосфатного буферного раствора pH 6,8**

Figure 10. **Calibration graph of API TST-9 in the phosphate buffer solution pH 6.8**

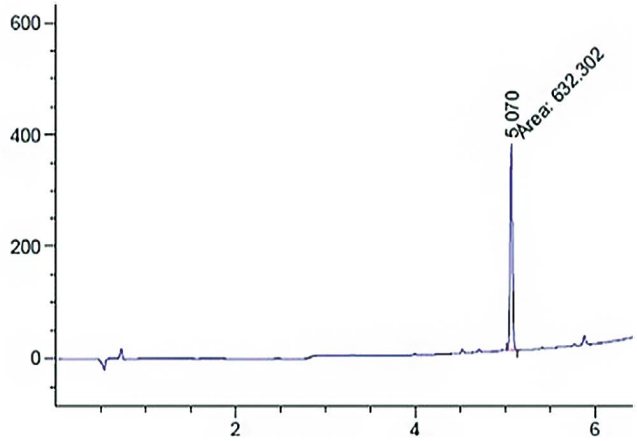


Рисунок 11. **Хроматограмма проведения ТР желатиновых капсул в среде фосфатного буферного раствора pH 6,8. Ось абсцисс –величина сигнала, mAU, ось ординат – время выхода, мин**

Figure 11. **Chromatogram of of the dissolution test of gelatin capsules in a phosphate buffer solution pH 6.8. The abscissa is the signal value, mAU, the ordinate is the exit time, min**

Как правило, между скоростью растворения ФС в биологических жидкостях и ее биологической доступностью имеется прямая зависимость. Для практически нерастворимых в воде ФС скорость абсорбции определяется скоростью их растворения. Таким образом, повышение растворимости субстанции, возможно, будет способствовать повышению ее биодоступности.

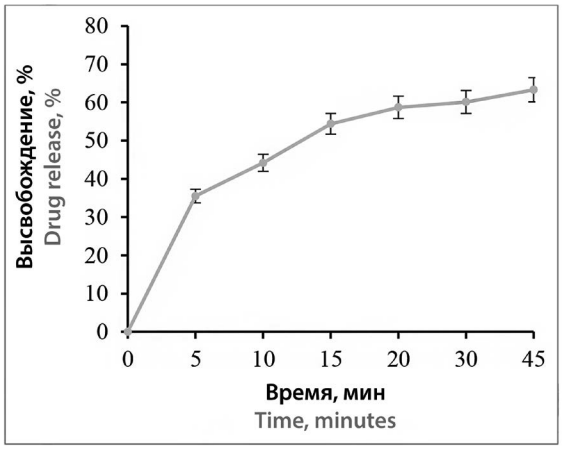


Рисунок 12. **Усредненный профиль растворения ЛФ (желатиновые капсулы) ТСТ-9 15 мг в среде фосфатного буферного раствора pH 6,8 с 1 % содержанием Твина-80**

Figure 12. **Average dissolution profile of dosage form (gelatin capsules) TST-9 15 mg in a phosphate buffer solution pH 6.8 with 1 % Tween-80**

Таким образом, в результате научно-обоснованного выбора состава ЛФ и ее технологии гранулирования отмечено не только увеличение значений фармакопейных показателей капсулируемой массы – угла естественного откоса, сыпучести, насыпной плотности и ее технологических характеристик – индексов Карра и Хауснера, влияющих на технологический процесс, но также существенно повышен профиль растворения субстанции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты определения фармацевтико-технологических характеристик ФС ТСТ-9 показали, что она является практически не растворимой субстанцией с низкими технологическими характеристиками.

Существенное улучшение растворимости ФС в разработанной ЛФ (твердые желатиновые капсулы) и

хорошие технологические характеристики гранулированной субстанции показали перспективность проведенных исследований, которые могут служить основой для детальной разработки технологической схемы получения ЛФ ТСТ-9, её показателей и норм качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Запольский М. Э., Лавров М. И., Палюлин В. А., Зефиров Н. С. Патент РФ № RU 2480470 C2. Трициклические производные N, N-замещенных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов, потенциально обладающие фармакологической активностью и лекарственные средства на их основе. 2013.
2. Pyatigorskaya N. V., Brkich G. E., Lavrov M. I., Palyulin V. A., Aladysheva Z. I. New AMPA receptor positive modulators for rehabilitation of patients after cerebral accidents. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018;10(5):1103–1106.
3. Brkich G. E., Pyatigorskaya N. V., Demina N. B., Zyryanov O. A., Krasnyuk I. I. Scientific and Methodical approach to developing the formulation of an Innovative Medicinal Product based on a derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (hydrindane). *Research J. Pharm. and Tech*. 2019;12(12):5752–5756.
4. Дёмина Н. Б., Дёмин М. С. Разработка технологии производства капсульных форм лекарственных препаратов. Глава в монографии «Фармацевтическая разработка». Концепция и практические рекомендации. М.: *Изд-во Перо*. 2015. С. 196–236.
5. Демина Н.Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(2):56-60.
6. Technical Reference File Hard Gelatin Capsules. 3rd edition. *Capsugel*. 2010. 55 p.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. 2018.

REFERENCES

1. Zapolskiy M. E., Lavrov M. I., Palyulin V. A., Zefirov N. S. RF Patent No. RU 2480470 C2. Tricyclic derivatives of N, N-substituted 3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonanes with pharmacological activity and drugs based on them. 2013. (In Russ.).
2. Pyatigorskaya N. V., Brkich G. E., Lavrov M. I., Palyulin V. A., Aladysheva Z. I. New AMPA receptor positive modulators for rehabilitation of patients after cerebral accidents. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018;10(5):1103–1106.
3. Brkich G. E., Pyatigorskaya N. V., Demina N. B., Zyryanov O. A., Krasnyuk I. I. Scientific and Methodical approach to developing the formulation of an Innovative Medicinal Product based on a derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (hydrindane). *Research J. Pharm. and Tech*. 2019;12(12):5752–5756.
4. Demina N. B., Demina M. S. Development of technology for the production of capsule forms of drugs. Chapter in the monograph Pharmaceutical Development. Concept and practical recommendations. Moscow. *Publisher Pero*. 2015. P. 196–236. (In Russ.).
5. Demina N. B. Biopharmaceutical classification system as a tool for the development of drug formulations and their designs. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & Registration*. 2017;(2):56–60. (In Russ.).
6. Technical Reference File Hard Gelatin Capsules. 3rd edition. *Capsugel*. 2010. 55 p.
7. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. 2018. (In Russ.).