

УДК 615.014.21:615.453.6

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2026.36.72.012>

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ МОДЕЛЬНОЙ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

С.В. Убушаев, ассистент кафедры разработки лекарственных средств ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ; ORCID: 0009-0000-5323-4247

ubushaev_sv@rsmu.ru

В.В. Сепп, канд. фарм. наук доцент кафедры разработки лекарственных средств ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ; ORCID: 0009-0009-7055-6761

sepp_va@rsmu.ru

К.С. Бакулин, старший преподаватель кафедры разработки лекарственных средств ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ; ORCID: 0009-0007-8138-7583

bakulin_ks@rsmu.ru

О.Ю. Сен, кафедра разработки лекарственных средств

В работе проведена комплексная оценка твердых дисперсий модельной активной фармацевтической субстанции с низкой растворимостью в водных средах. Экспериментальные образцы получали методом удаления растворителя и методом расплава с использованием полимерных носителей. Полученные твердые дисперсии анализировали не только по способности повышать растворимость в 0,1 М HCl, но и по гранулометрическому составу, морфологии частиц, насыпной плотности, плотности после уплотнения, индексу Хауснера и индексу Карра. Все составы увеличивали растворимость по сравнению с активной субстанцией, но наиболее выраженный эффект был установлен для составов 1 и 2, обеспечивших повышение растворимости в 5,9 и 5,4 раза соответственно. Вместе с тем большинство образцов характеризовались высокой полидисперсностью и неудовлетворительной сыпучестью. Установлено, что увеличение растворимости не всегда сопровождается формированием технологически приемлемого промежуточного продукта. Наиболее перспективными для дальнейшей разработки являются составы 1 и 2, однако оба требуют целенаправленной технологической оптимизации.

Ключевые слова: твердые дисперсии, биофармацевтическая классификационная система, плохо растворимые вещества, растворимость,

гранулометрический состав, морфология частиц, сыпучесть, технологические свойства

Низкая растворимость АФС в водных средах остается одной из наиболее значимых проблем современной фармацевтической разработки. Для лекарственных веществ, предназначенных для перорального применения, растворение является обязательным этапом, предшествующим абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Поэтому недостаточная растворимость и низкая скорость растворения могут ограничивать высвобождение, снижать биодоступность и усложнять создание лекарственных форм с воспроизводимым фармакокинетическим профилем [1,2]. По данным современных обзоров, значительная доля новых молекул, рассматриваемых как потенциальные АФС, характеризуется плохой растворимостью в воде, что делает поиск технологических подходов к ее повышению актуальным направлением фармацевтической технологии [3,4].

Одним из широко применяемых подходов к повышению растворимости и скорости растворения плохо растворимых веществ является получение твердых аморфных дисперсий. В таких системах активное вещество распределяется в инертном носителе или полимерной матрице в молекулярном, аморфном и (или)

высокодисперсном состоянии. Это может приводить к увеличению эффективной поверхности, улучшению смачиваемости, снижению вклада энергии кристаллической решетки и формированию пересыщенного состояния при контакте с водной средой [1,2,4]. В отечественной литературе также показано, что получение твердых дисперсий методом удаления растворителя может сопровождаться повышением растворимости и скорости растворения малорастворимых лекарственных веществ, потерей кристалличности и образованием коллоидно-дисперсных систем при последующем растворении [3,5].

Однако практическая ценность твердых дисперсий определяется не только биофармацевтическим эффектом. Получаемый продукт является промежуточной продукцией, которая должна быть пригодна для дальнейшей переработки: смешивания со вспомогательными веществами, дозирования, капсулирования, гранулирования или таблетирования. В литературе отмечены типичные ограничения твердых дисперсий: трудность измельчения, высокая когезия частиц, неудовлетворительная сыпучесть, низкая прессуемость, склонность к агломерации и возможная рекристаллизация при хранении [6,7]. Следовательно, оценка только растворимости может приводить к выбору состава, который биофармацевтически эффективен, но технологически неудобен.

Цель исследования – провести комплексную биофармацевтическую и технологическую оценку твердых дисперсий модельной активной фармацевтической субстанции с низкой растворимостью в водных средах.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи: получить серию твердых дисперсий с различными полимерными носителями; оценить влияние составов на растворимость модельной субстанции в кислой среде; изучить морфологию и гранулометрический состав частиц; рассчитать насыпную плотность, плотность после уплотнения, индекс Хауснера и индекс Карра; сопоставить биофармацевтические и технологические характеристики для выбора перспективных направлений дальнейшей оптимизации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали модельную липофильную АФС, относящуюся к II/IV классам БКС. Исходное сырье представляло собой микронизированный порошок (D90 3,9 мкм)

белого цвета со склонностью к агломерации. Технологические показатели субстанции характеризовались насыпной плотностью 0,265 г/мл, плотностью после уплотнения 0,364 г/мл, индексом Карра 27,27% и коэффициентом Хауснера 1,38, что свидетельствует о плохой сыпучести порошка и высокой способности к уплотнению.

Для получения твердых дисперсий применяли полимерные носители и вспомогательные вещества, относящиеся к различным группам: гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон K17, полиэтиленгликоль 4000 и полоксамер 407. Выбор носителей был обусловлен их широким применением в технологии твердых дисперсий [1,2]. В качестве растворителей и сред использовали этанол, воду очищенную и 0,1 М HCl.

Были изготовлены пять составов твердых дисперсий, обозначенных как составы 1–5 (подробная информация представлена в **табл. 1**). Твердые дисперсии получали двумя технологическими подходами: методом удаления растворителя и методом расплава. Метод удаления растворителя включал совместное растворение компонентов в спиртовой среде с последующей сушкой, измельчением и просеиванием. Метод расплава включал введение субстанции в расплав полимерного носителя с последующим охлаждением, измельчением и фракционированием. Общая логика технологического процесса и анализ ключевых параметров представлены на **рис. 1**.

Растворимость оценивали в среде 0,1 М HCl при сравнении нативной субстанции и полученных твердых дисперсий. Испытание проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

Морфологический анализ проводили методом оптической микроскопии. Анализ и обработку полученных микрофотографий выполняли с помощью программного обеспечения ImageJ (National Institutes of Health, США). При описании подхода учитывали положения ОФС.1.2.1.0009 «Оптическая микроскопия». Для гранулометрической характеристики рассчитывали D10, D50, D90, диаметр Фере, стандартное отклонение размера по Фере и индекс полидисперсности Span. Дополнительно оценивали параметры формы частиц: вытянутость, циркулярность и округлость.

Технологические свойства порошков оценивали по насыпной плотности, плотности после

СОСТАВ, ТЕХНОЛОГИЯ И ОБОСНОВАНИЕ СКРИНИНГОВЫХ ОБРАЗЦОВ

Образец	Функциональный состав	Технология	Цель включения
Состав 1	модельная АФС + ПВП К17 + ГПМЦ	Удаление растворителя; более тонкая дисперсия	Оценка растворимости и технологических параметров за счет мелкодисперсного состояния
Состав 2	модельная АФС + ПВП К17 + ГПМЦ	Удаление растворителя; агломерация во время приготовления	Влияние технологических стадий и крупного размера частиц
Состав 3	модельная АФС + ПЭГ 4000 + полксамер 407	Метод расплава	Оценка термопластичной матрицы и технологии
Состав 4	модельная АФС + ПЭГ 4000 + полксамер 407	Удаление растворителя	Сравнение двух технологий получения ТД
Состав 5	модельная АФС + ГПМЦ + ПЭГ 4000	Удаление растворителя	Сравнительная гидрофильно-полимерная матрица

уплотнения, значениям индексов Хауснера и Карра, согласно ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков» и ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения».

Использовалось следующее оборудование: тестер растворения ERWEKA DT 827/1000 LH (ERWEKA GmbH, Германия), аппарат II типа (лопастная мешалка); двухлучевой УФ-спектрофотометр Shimadzu UV-2600 с кварцевыми кюветами с длиной оптического пути 10 мм (Shimadzu, Япония); микроскоп ОПТИКА серии В-350; тестер сыпучести серии GT (ERWEKA GmbH, Германия); тестер насыпной плотности SVM 122 (ERWEKA GmbH, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования была проведена оценка влияния твердых дисперсий на растворимость модельной активной субстанции в кислой среде. Нативная субстанция имела растворимость 15,70 мг/л. Все разработанные составы повышали данный показатель (табл. 2). Следовательно, кратность увеличения растворимости находилась в диапазоне от 1,23 до 5,90 раза.

Наиболее выраженное улучшение растворимости показали составы 1 и 2. Их результаты близки по величине и существенно превосходят другие составы. Полученные данные согласуются с литературными сведениями о том, что поли-

мерные носители и твердые дисперсные системы могут улучшать растворение за счет изменения кристалличности, повышения смачиваемости, солюбилизации и формирования высокодисперсного состояния [1–3,5,8].

Вместе с тем распределение результатов показывает, что факт получения твердой дисперсии сам по себе не гарантирует одинакового эффекта для всех составов. Разница между лидирующими образцами и составами 3–5 может быть связана с различиями в природе носителя, степени взаимодействия активной субстанции с полимером, характером высушивания, степенью измельчения, остаточной кристалличностью и особенностями диспергирования при контакте со средой растворения.

На следующем этапе была проведена оценка гранулометрического состава и морфологии частиц. Результаты представлены в табл. 3. Для составов 1, 3, 4 и 5 медианный размер частиц находился в относительно близком диапазоне: D50 составил 17,15; 14,42; 20,81 и 12,03 мкм соответственно. При этом состав 2 отличался от остальных (D50 = 616,80 мкм).

Индекс Span для составов 1, 3, 4 и 5 находился в диапазоне 3,54–4,29, что указывает на выраженную полидисперсность. Наиболее высокий Span был характерен для состава 1, который одновременно являлся лидером по повышению растворимости. Состав 2, напротив, имел минимальное значение Span — 0,90, что указывает на более узкое распределение частиц по размеру,

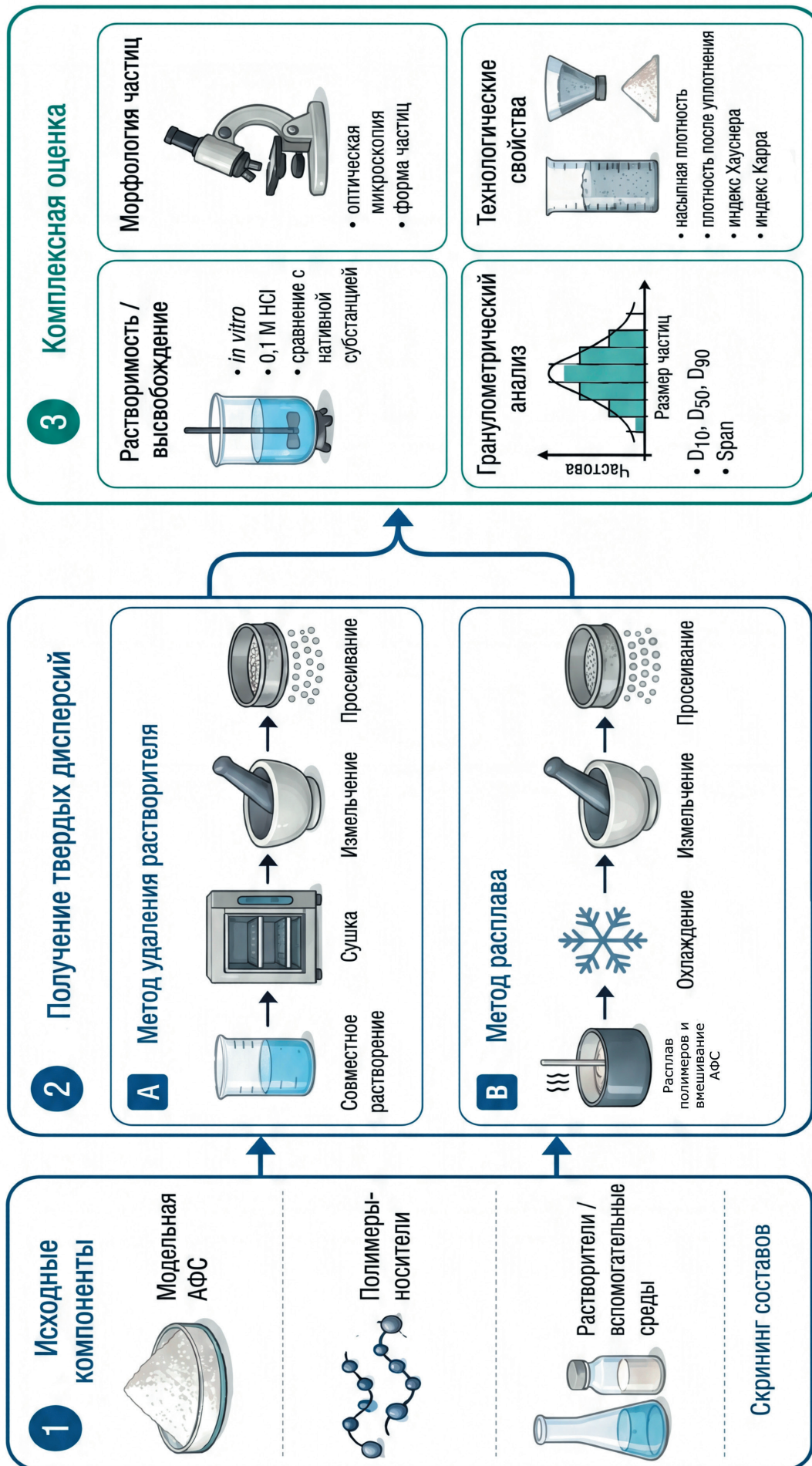


РИС. 1. Общая схема получения и комплексной оценки твердых дисперсий модельной АФС

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ НА РАСТВОРИМОСТЬ МОДЕЛЬНОЙ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

Образец	Растворимость, мг/л ($M \pm SD$, $n=3$)	Кратность увеличения
АФС	15,70 $\pm$ 1,7	1,00
Состав 1	92,60 $\pm$ 4,2	5,90
Состав 2	85,25 $\pm$ 5,3	5,43
Состав 3	26,00 $\pm$ 2,2	1,66
Состав 4	22,26 $\pm$ 3,1	1,42
Состав 5	19,36 $\pm$ 2,5	1,23

но при значительно большем абсолютном размере. Для составов, по которым были доступны параметры формы, выявлена неправильная, преимущественно вытянутая форма частиц: средние значения вытянутости составляли около 1,65. Показатели циркулярности и округлости также свидетельствуют о заметном отклонении частиц от идеальной сферической формы.

Морфологические особенности имеют прямое технологическое значение. Мелкие частицы с неправильной формой, шероховатой поверхностью и широким распределением по размерам чаще обладают повышенной межчастичной адгезией и когезией (**рис. 2**). Это может ухудшать сыпучесть, приводить к агломерации, неравномерному дозированию и затруднениям при смешивании. В литературе для аморфных и мелкодисперсных порошков твердых дисперсий также описывается проблема повышенной поверхностной энергии и ухудшения объемных свойств, что подтверждает

необходимость одновременной оценки морфологии и сыпучести [4].

Результаты оценки насыпных характеристик и сыпучести представлены в **табл. 4**. Состав 2 продемонстрировал хорошую сыпучесть (индекс Хауснера – 1,12, индекс Карра – 10,7%). Остальные образцы характеризовались существенно более высокими значениями индексов, что указывает на их плохую или крайне плохую сыпучесть.

Оценка выявила дисбаланс между биофармацевтическими и технологическими свойствами образцов. Так, состав 1 лидирует по растворимости, но обладает очень плохой сыпучестью (индекс Карра – 32,4%). Состав 2 сочетает хорошую сыпучесть с высокой растворимостью, однако ограничен крупным размером частиц, что критично для технологии твердых лекарственных форм. Составы 3–5 уступают лидерам по обоим критериям, что делает их менее перспективными или требующими глубокой модификации.

Таблица 3

ГРАНУЛОМЕТРИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЧАСТИЦ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ

Образец	D10, мкм	D50, мкм	D90, мкм	Span	Вытянутость	Циркулярность	Округлость
Состав 1	3,97	17,15	77,48	4,29	1,68 $\pm$ 0,56	0,75 $\pm$ 0,23	0,65 $\pm$ 0,18
Состав 2	408,48	616,80	962,44	0,90	НД	НД	НД
Состав 3	4,47	14,42	55,45	3,54	1,61 $\pm$ 0,49	0,80 $\pm$ 0,18	0,66 $\pm$ 0,16
Состав 4	6,40	20,81	82,50	3,66	1,63 $\pm$ 0,50	0,75 $\pm$ 0,20	0,66 $\pm$ 0,16
Состав 5	3,42	12,03	51,48	3,99	1,63 $\pm$ 0,56	0,79 $\pm$ 0,21	0,67 $\pm$ 0,17

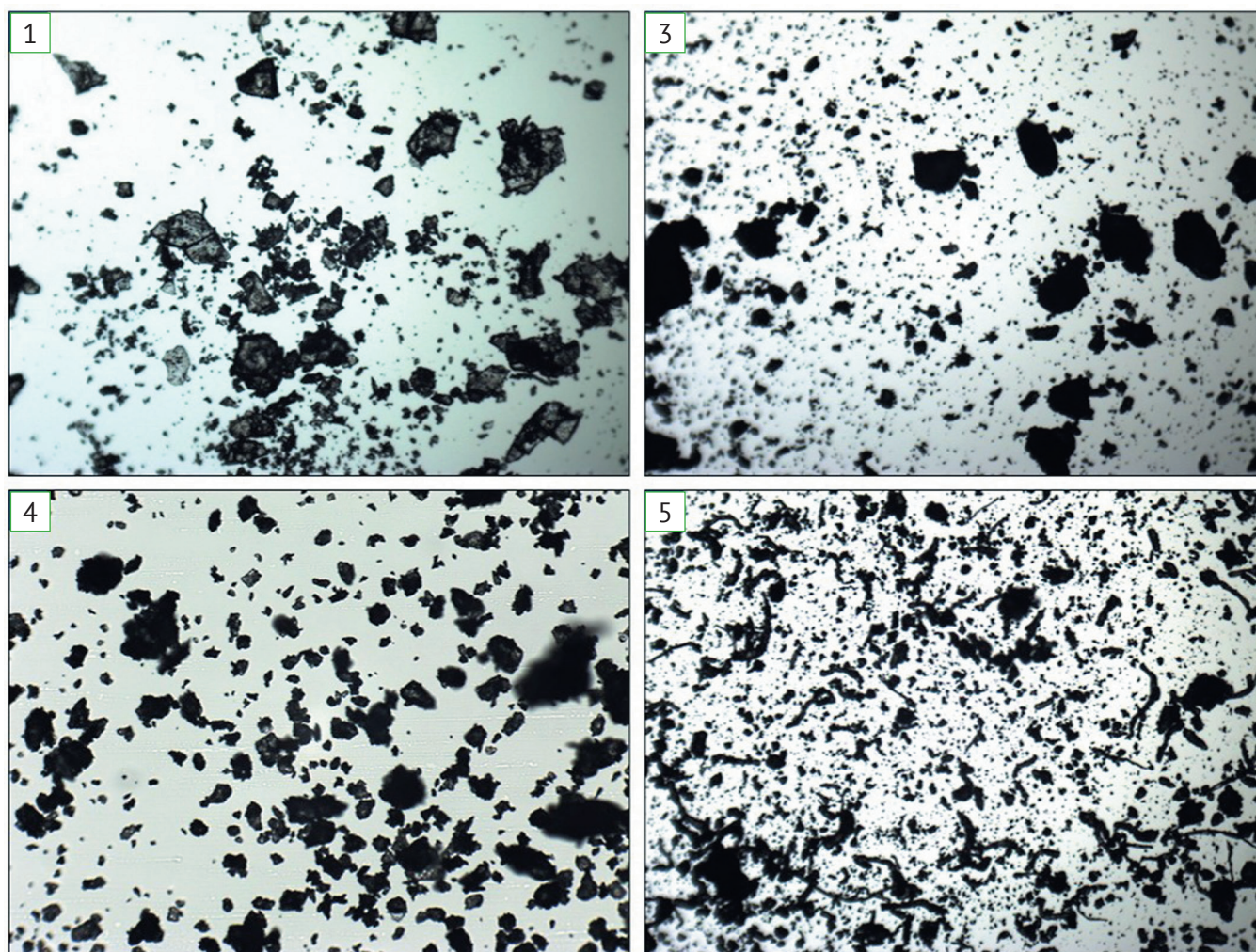


РИС. 2. Микрофотографии составов № 1, № 3–5. Увеличение 40х

Полученные результаты позволяют сформулировать основной вывод: повышение растворимости за счет получения твердой дисперсии не является достаточным критерием выбора состава. На ранних этапах разработки необходимо одновременно оценивать показатели раствори-

мости, гранулометрический состав, морфологию и сыпучесть.

Направления дальнейшей оптимизации могут включать изменение режима сушки и толщины слоя при удалении растворителя, подбор альтернативных полимерных носителей, оптимизацию

Таблица 4

НАСЫПНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОЦЕНКА СЫПУЧЕСТИ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ

Образец	Насыпная плотность, кг/м ³	Плотность после уплотнения, кг/м ³	Индекс Хауснера	Индекс Карра, %	Характеристика сыпучести
Состав 1	448	665	1,48	32,4	Очень плохая
Состав 2	446	498	1,12	10,7	Хорошая
Состав 3	544	746	1,37	27,0	Плохая
Состав 4	468	758	1,62	38,3	Крайне плохая
Состав 5	444	643	1,45	31,0	Плохая

стадии измельчения и просеивания, введение веществ, улучшающих объемные свойства порошка, а также применение поверхностной модификации или адсорбции на инертных носителях.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что технология твердых дисперсий эффективно повышает растворимость плохо растворимой активной фармацевтической субстанции. Наибольший эффект был достигнут для составов 1 и 2, где растворимость увеличилась почти в 6 раз.

Установлено, что повышение растворимости не является единственным критерием выбора оптимального состава. Состав 1 обеспечивал максимальное увеличение растворимости, но обладал неудовлетворительной сыпучестью, тогда как состав 2 характеризовался хорошей сыпучестью при более крупном размере частиц. Различие между составами 1 и 2 связывается преимущественно с технологическими факторами и фракционным составом/степенью измельчения, а различия между составами 1–2 и 3–5 – с природой носителя и способом получения.

Таким образом, при разработке твердых дисперсий необходимо учитывать как биофармацевтические, так и технологические характеристики. Наиболее перспективными являются составы 1 и 2, однако они требуют дальнейшей оптимизации технологических свойств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Malkawi R., Malkawi W.I., Al-Mahmoud Y. et al. *Current Trends on Solid Dispersions: Past, Present, and Future* // *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*. – 2022. – V. 2022. – Article ID 5916013. – DOI: 10.1155/2022/5916013.
2. Zhang J., Guo M., Luo M. et al. *Advances in the development of amorphous solid dispersions: The*
3. *role of polymeric carriers* // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2023. – V. 18. – Article 100834. – DOI: 10.1016/j.ajps.2023.100834.
4. Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В., Краснюк И.И. и др. *Влияние полимеров на физико-химические свойства бензонала в твердых дисперсиях* // *Вестник Моск. ун-та. Сер. 2. Химия*. – 2021. – Т. 62, №1. – С. 44–48.
5. Markeev V.B., Vinogradov V.P., Sedova M.K. et al. *Creation of Solid Dispersions by Rapid Expansion of Supercritical Fluids to Improve the Solubility of Active Pharmaceutical Ingredients (Review)* // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2025. – V. 59, №2. – P. 230–240. – DOI: 10.1007/s11094-025-03384-2.
6. Беленова А.С., Полковникова Ю.А., Сливкин А.И. и др. *Изучение влияния природы и концентрации солюбилизатора на процесс образования твердых дисперсий хлорнитрофенола* // *Конденсированные среды и межфазные границы*. – 2025. – Т. 27, №4. – С. 573–580. – DOI: 10.17308/kcmf.2025.27/13294.
7. Gupta M.K., Goldman D., Bogner R.H. et al. *Enhanced Drug Dissolution and Bulk Properties of Solid Dispersions Granulated with a Surface Adsorbent* // *Pharmaceutical Development and Technology*. – 2001. – V. 6, №4. – P. 563–572.
8. Suhaidi D., Dong Y.-D., Wynne P. et al. *Bulk Flow Optimisation of Amorphous Solid Dispersion Excipient Powders through Surface Modification* // *Pharmaceutics*. – 2023. – V. 15, №5. – Article 1447. – DOI: 10.3390/pharmaceutics15051447.
9. Маркеев В.Б., Виноградов В.П., Тишков С.В. и др. *Влияние аморфных твердых дисперсий с привитым сополимером поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля на кристалличность и кинетику растворения N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло [1,2-a] пиазин-3-карбоксамида* // *Вестник Моск. ун-та. Сер. 2. Химия*. – 2025. – Т. 66, №4. – С. 319–327. – DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2025-66-4-319-327.

COMPREHENSIVE EVALUATION OF BIOPHARMACEUTICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF SOLID DISPERSIONS OF A MODEL ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT

S.V. Ubushaev, V.V. Sepp, K.S. Bakulin, O.Yu. Sen

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Institute of Pharmacy and Medicinal Chemistry, Moscow, Russia

The study presents a comprehensive evaluation of solid dispersions of a model poorly soluble active pharmaceutical ingredient. Five coded compositions were prepared using solvent-removal and melt-based technological approaches with polymeric carriers. The samples were evaluated not only by their ability to increase solubility in acidic medium, but also by particle-size distribution, particle morphology, bulk density, tapped density and flow-related indices. All solid dispersions increased solubility compared with the native substance. The most effective compositions provided 5.9- and 5.4-fold improvement. However, most samples had high polydispersity and unsatisfactory flowability according to Carr's index. The results demonstrate that biopharmaceutical improvement does not automatically ensure technological suitability of an intermediate product; therefore, solubility, particle engineering and flowability should be considered together at early stages of solid dosage form development.

Keywords: solid dispersions, poorly soluble substances, biopharmaceutical classification system, solubility, particle-size distribution, flowability, technological properties