ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

УДК 615.453.6:004.413.4

Check for updates

CC BY

Оценка возможных рисков на этапе фармацевтической разработки мини-таблеток

Я.С. Новиков, С.Н. Егорова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

Получена 04.08.2024 После рецензирования 26.06.2025 Принята к печати 15.07.2025

Производство мини-таблеток (МТ) значительно отличается от выпуска таблеток обычного размера и сопряжено с определёнными рисками. В статье проведён анализ научных публикаций на тему разработки и производства МТ, и на основе полученных данных оценены связанные с этим риски.

Цель. Провести оценку рисков при фармацевтической разработке МТ.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования за основу были взяты руководства по фармацевтической разработке ICHQ8 и управлению рисками для качества ICHQ9, рекомендации Государственной фармакопеи РФ XV издания, научные публикации по фармацевтической разработке и производству МТ. Исследование проводили методом PHA (предварительного анализа опасностей). В качестве критических показателей качества (КПК) МТ были рассмотрены: распадаемость, растворение, однородность дозирования, однородность массы, прочность на раздавливание, истираемость. Идентификация опасностей проводилась методом построения диаграммы Исикавы. Анализ рисков проводился на основании данных научных публикаций на тему разработки и производства МТ. Поиск статей осуществлялся за период с 1990 по 2024 год в базах данных ScienceDirect, PubMed, Академия Google и elibrary.ru. На основании сведений, представленных в этих статьях, и логическим методом были определены вероятность возникновения и тяжесть (последствия) рисков. Оценивание рисков проводилось с использованием матрицы рисков.

Результаты. Среди параметров технологического процесса производства МТ представляют опасность стадии прессования и смешивания. Прессование связано с высоким риском для следующих КПК: растворение, однородность дозирования, однородность массы и прочность МТ на раздавливание. Смешивание критически важно для обеспечения однородности дозирования. Параметры активной фармацевтической субстанции (АФС), такие как размер и форма частиц, существенно влияют на растворение. Кроме того, прессуемость и сыпучесть АФС являются рискообразующими факторами для обеспечения однородности дозирования и массы МТ. Огромное значение при разработке МТ имеет выбор вспомогательных веществ (ВВ). Наибольший риск воздействия на изучаемые КПК представляет тип и содержание наполнителя. Нерациональный выбор дезинтегранта и антифрикционного ВВ может привести к нарушению распадаемости и растворения МТ.

Заключение. В результате оценки рисков были идентифицированы опасности, проанализированы и оценены ключевые риски, связанные с фармацевтической разработкой МТ. Особое внимание было уделено основным группам опасностей — влиянию свойств АФС, ВВ и параметрам производственного процесса на КПК МТ. Выявлено, что при разработке МТ особый риск представляет форма и размер частиц АФС, прессуемость и сыпучесть порошковой смеси, тип и содержание наполнителя и дезинтегранта, а также такие параметры технологического процесса, как прессование и смешивание.

Ключевые слова: мини-таблетки; оценивание рисков; качество через дизайн; лекарственные формы для детей

Список сокращений: ЛФ — лекарственная форма; ЛП — лекарственный препарат; ВВ — вспомогательное вещество; МТ — мини-таблетка; PHA — предварительный анализ рисков (Preliminary Hazard Analysis); КПК — критический показатель качества; АФС — активная фармацевтическая субстанция.

Для цитирования: Я.С. Новиков, С.Н. Егорова. Оценка возможных рисков на этапе фармацевтической разработки мини-таблеток. *Фармация и фармакология.* 2025;13(4):260–269. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-4-260-269

© Я.С. Новиков, С.Н. Егорова, 2025

For citation: Ya.S. Novikov, S.N. Egorova. Assessment of potential risks at the pharmaceutical development stage of minitablets. *Pharmacy & Pharmacology.* 2025;13(4):260–269. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-4-260-269

Scientific and Practical Journal
PHARMACY & PHARMACOLOGY
(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-260-269

Assessment of potential risks at the pharmaceutical development stage of minitablets

Ya.S. Novikov, S.N. Egorova

Kazan State Medical University,
49, Butlerova str., Kazan, Russia, 420012

E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

Received 04 Aug 2024 After peer review 26 June 2025 Accepted 15 July 2025

The production of mini tablets (MTs) differs significantly from the production of regular-sized tablets and involves certain risks. The article analyzes scientific publications on the topic of MTs development and production, and based on the data obtained, assesses the risks associated with it.

The aim: To conduct a risk assessment during the pharmaceutical development of MTs.

Materials and methods. The research materials were based on the ICHQ8 guidelines for pharmaceutical development and ICHQ9 guidelines for quality risk management, State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition, scientific publications on the pharmaceutical development and production of MTs. The study was conducted using the PHA (preliminary hazard analysis) method. The following were considered as critical quality attributes (CQAs) of MTs: disintegration, dissolution, uniformity of dosage units, uniformity of mass, crushing strength, and friability. Hazards were identified using the Ishikawa diagram method. Risk analysis was performed based on data from scientific publications on the development and production of MTs. Articles were searched for between 1990 and 2024 in the ScienceDirect, PubMed, Google Scholar, and elibrary.ru databases. Based on the information presented in these articles and using a logical method, the probability of occurrence and severity (consequences) of the risks were determined. Risk assessment was carried out using a risk matrix.

Results. Among the parameters of the MTs production process, the compression and mixing stages pose a danger. The compression is associated with a high risk for the following CQAs: dissolution, uniformity of dosage units, uniformity of mass, and crushing strength. Mixing is critical to ensuring dosage uniformity. Parameters of the active pharmaceutical ingredient (API), such as particle size and shape, significantly affect dissolution. In addition, the compressibility and flowability of the API are risk factors for ensuring the uniformity of dosage and MTs mass. The choice of excipients (EPs) is of great importance in the development of MTs. The type and content of the filler are of the greatest risk to the studied MTs. An irrational choice of disintegrant and anti-friction EPs can lead to impaired disintegration and dissolution of MTs.

Conclusion. As a result of the risk assessment, hazards were identified, and key risks associated with the pharmaceutical development of MTs were analyzed and evaluated. Particular attention was paid to the main groups of hazards — the influence of the properties of API, EPs, and production process parameters on MTs CQAs. It was found that during the development of MTs, the shape and size of the API particles, the compressibility and flowability of the powder mixture, the type and content of the filler and disintegrant, as well as such technological process parameters as pressing and mixing, pose a particular risk.

Keywords: mini-tablets, risk assessment, quality by design, dosage forms for children.

Abbreviations: DF — dosage form; EP — excipient; SPh XV — State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition; MT — mini-tablet; PHA — Preliminary Hazard Analysis; CQA — critical quality atribute; API — active pharmaceutical ingredient.

ВВЕДЕНИЕ

Недостаток специальных лекарственных форм (ЛФ) с уменьшенной дозировкой для детей является важной проблемой современной педиатрической фармакотерапии. В значительной степени лекарственные препараты (ЛП), разработанные исключительно для взрослых, используются в педиатрии вне утверждённых инструкцией показаний (off-label) [1]. Например, для лечения сердечной недостаточности у детей применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл), блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан), β-адреноблокаторы (карведилол), диуретики (спиронолактон, гидрохлортиазид, фуросемид), сердечные гликозиды (дигоксин) и др. [2]. Зачастую на фармацевтическом рынке отсутствуют специально разработанные ЛФ для детей данных препаратов, что вынуждает использовать ЛП, предназначенные для взрослых. Такой подход влечёт за собой повышенные риски, связанные с отсутствием достоверных данных о безопасности и эффективности препаратов для детского организма [3].

В контексте текущих проблем педиатрической фармакотерапии актуальной является задача разработки новых ЛФ для детей. Однако процесс создания специализированных ЛП для детей сопряжён с определёнными трудностями. Твёрдые ЛФ, включая таблетки и капсулы, могут вызвать у детей проблемы при глотании, что негативно сказывается на соблюдении предписанного курса лечения. Жидкие ЛФ, такие как растворы и суспензии, являются более предпочтительными, но и они не лишены недостатков: низкие сроки годности, риск микробного загрязнения, наличие

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

неиндифферентных вспомогательных веществ (ВВ), а также неточность дозирования [4, 5].

Перспективной ЛФ для детей являются мини-таблетки (МТ). Количество публикаций на тему разработки МТ значительно выросло за последнее время [6]. При этом огромный интерес вызывают ородиспергируемые МТ, сочетающие в себе преимущества жидких ЛФ и обычных таблеток [7]. Согласно P. Lennartz и J.B. Mielck МТ — это таблетки диаметром 2–3 мм или менее [8]. МТ обладают рядом преимуществ: лёгкость проглатывания, возможность гибкого дозирования, обеспечение точности дозирования, высокая стабильность по сравнению с жидкими ЛФ [9]. В отличие от пеллетов МТ имеют постоянную форму и размеры, гладкую поверхность, низкую степень пористости и высокую механическую прочность, что в совокупности облегчает нанесение покрытия на МТ [10].

МТ являются подходящей ЛФ для детей разного возраста. V. Klingmann и соавт. изучали приемлемость МТ без оболочки у новорождённых. В исследовании участвовал 151 ребенок, средний возраст 4,07 сут. Участники исследования получали МТ-плацебо диаметром 2 мм и массой 7 мг. В результате 82,2% детей полностью проглотили МТ, ни у одного из новорождённых не возникало тяжёлых осложнений в виде аспирации [11]. В рамках другого исследования, проведённого также V. Klingmann и соавт., было изучено воздействие МТ-плацебо с оболочкой и без оболочки на детей в возрасте от 6 мес до 5 лет. МТ помещали на язык ребенка, после чего ему предлагалось проглотить их, запивая выбранным напитком (не более 3 глотков). В исследовании приняли участие 306 детей. Ни один ребенок не столкнулся с проблемами аспирации в результате приема МТ без оболочки. Зарегистрированы лишь два случая кашля после приёма МТ с оболочкой среди детей в возрасте от 0,5 до 1 года, однако эти случаи не имели клинической значимости [12].

В соответствии с руководством ICH Q8[1], одним из этапов фармацевтической разработки является оценка рисков. Оценка рисков — это ценный научный процесс, используемый в управлении рисками для качества с целью выявления показателей материалов и параметров процесса, потенциально влияющих на критические показатели качества (КПК) препарата. Оценка рисков, как правило, проводится на раннем этапе процесса фармацевтической разработки и повторяется по мере поступления больших сведений и получения больших знаний[2]. В то же время в соответствии с руководством по управлению рисками для качества ICH Q9 оценка рисков заключается в идентификации опасностей, анализе и оценивании рисков[3]. В процессе фармацевтической разработки МТ проведение оценки рисков является критически важным этапом для обеспечения высокого качества конечного продукта. Оценка рисков необходима для идентификации всех потенциальных элементов с повышенным уровнем риска и их последующего детального изучения в рамках планирования экспериментальных исследований.

ЦЕЛЬ. Оценка возможных рисков на этапе фармацевтической разработки МТ для детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов исследования за основу были взяты руководства по фармацевтической разработке ICH Q8[4] и управлению рисками для качества ICH Q9[5], рекомендации Государственной фармакопеи РФ XV издания (ГФ XV)[6], научные публикации по фармацевтической разработке и производству МТ.

В качестве КПК МТ были рассмотрены: распадаемость, растворение, однородность дозирования, однородность массы, прочность на раздавливание, истираемость.

Идентификация опасностей

На первом этапе оценки рисков методом PHA (предварительного анализа опасностей)[7] проводили идентификацию опасностей — систематизированное использование сведений для выявления опасностей, относящихся к вопросу касательно риска или описанию проблемы [13, 14]. Для оценки причинно-следственных связей использовали диаграмму Исикавы («рыбьи кости»). Она представляет собой графический инструмент организации и представления знаний и идей, сформированных в результате коллективного аналитического процесса исследовательской группы. Причины классифицируются в соответствии с их значимостью или уровнем детализации, что приводит к созданию иерархической структуры, аналогичной скелету рыбы, где главные категории причин представлены в виде «костей», соединённых с «позвоночником» [15, 16]. С помощью данного метода логическим путём были идентифицированы основные группы опасностей. Наиболее значимые группы были расположены ближе к «голове» рыбы.

Анализ и измерение рисков

На втором этапе проводили анализ и измерение рисков, связанных с выявленными опасностями[8]. С этой целью использовали данные научных

[1] International Conference on Harmonisation, Guideline ICH Q8 (R1) – Pharmaceutical Development, Step 4, November 2008.
[2] Там же.
[3] International Conference on Harmonisation, Guideline ICH Q9 – Quality Risk Management, 2005.
[4] International Conference on Harmonisation, Guideline ICH Q8 (R1) – Pharmaceutical Development, Step 4, November 2008.
[5] International Conference on Harmonisation, Guideline ICH Q9 – Quality Risk Management, 2005.
[6] Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/
[7] International Conference on Harmonisation, Guideline ICH Q9 – Quality Risk Management, 2005.
[8] Там же.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-260-269

публикаций на тему разработки и производства МТ. Поиск статей осуществлялся за период с 1990 по 2024 год в базах данных ScienceDirect, PubMed и Академия Google по ключевым словам: «minitablets», «minitablets», «minitablets development», «minitablets manufacturing», и в elibrary.ru по ключевым словам «мини-таблетки». Первичный поиск выявил 82 публикации; после удаления дубликатов осталось 52 уникальных статьи, которые были оценены по заголовкам и аннотациям на релевантность. Для детального анализа рисков по установленным критериям (публикации 1990–2024 гг., фокус на разработке/производстве МТ, доступность полного текста) были отобраны 15 наиболее релевантных статей, содержащих экспериментальные данные по составу и технологии производства МТ. На основании сведений, представленных в этих статьях, и логическим методом были определены вероятность возникновения и тяжесть (последствия) рисков.

Вероятность возникновения риска оценивалась по шкале: A — почти наверняка (1:2), B — вероятно (1:10), C — возможно (1:100), D — маловероятно (1:1000), E — редко (1:10000). Тяжесть риска оценивалась по 5-балльной шкале: 1 — незначительная, 2 — остановка технологического процесса, 3 — отклонение партии, 4 — несоответствие спецификации, 5 — обнаруживается только пациентом [17].

Оценка рисков

На последнем этапе проводили оценивание рисков — сравнение выявленного и проанализированного риска с заданными критериями риска [14]. Для этого использовали матрицу рисков, описанную N. Baker (табл. 1). Риски были разделены на низкие, средние и высокие [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификация опасностей

На первом этапе были идентифицированы основные группы опасностей, влияющие на КПК: свойства активной фармацевтической субстанции (АФС), тип и содержание ВВ, используемое оборудование, параметры технологического процесса, упаковка, контроль качества, персонал, окружающая среда[9] (Рис. 1). Как показано на рисунке 1, основными опасностями, связанными с АФС, являются форма и размер частиц, свойства сыпучести и прессуемости, гигроскопичность. Выбор основных групп ВВ, таких как наполнители, дезинтегранты, антифрикционные и связывающие вещества, является важным при разработке МТ. Основные параметры технологического процесса, такие как скорость, время и степень измельчения и смешивания, давление прессования влияют на показатели качества МТ. Выбор оборудования, а именно смесителя, измельчителя, типа таблеточного пресса и набора пресс-инструментов также представляет опасность.

Немаловажным является выбор вида упаковки, материала первичной и вторичной упаковки[10] и проведение контроля качества МТ. Опасности, связанные с персоналом и окружающей средой, имеют общий характер и также важны при разработке МТ.

На втором этапе было проанализировано влияние в наибольшей степени значимых при фармацевтической разработке опасностей[11] (АФС, ВВ, параметров процесса производства) на КПК. Другие риски (оборудование, упаковка, персонал и окружающая среда) были исключены из анализа, т.к. их роль проявляется на более поздних стадиях производства МТ.

Однородность массы и однородность дозирования

Однородность массы и однородность дозирования являются важными КПК для низкодозированных ЛФ. A. Alalaiwe и соавт. сообщают, что риск неоднородности дозирования и неоднородности массы увеличивается по мере уменьшения размера таблетки. Одним из способов снижения риска является уменьшение размера частиц. Однако уменьшение размера может привести к ухудшению сыпучести порошка из-за сцепления частиц и сегрегации, что в конечном итоге может уменьшить однородность дозирования и массы МТ, полученных методом прямого прессования [18].

В рамках исследования, проведённого I. Stoltenberg и соавт., была осуществлена разработка ородиспергируемых МТ диаметром 2 мм, содержащих гидрохлортиазид в дозировке 1 мг. Процесс изготовления осуществлялся методом прямого прессования с применением различных ВВ, включая Ludiflash, Parteck ODT, Pearlitol Flash, Pharmaburst 500 и Prosolv ODT. Полученные МТ характеризовались средней массой в диапазоне от 6,41 до 6,61 мг. Авторы исследования подчёркивают критическую роль процесса прессования в обеспечении однородности дозирования и массы таблеток. Было установлено, что такие параметры, как сыпучесть смеси, размер и форма частиц, не оказывают заметного влияния на однородность дозирования [19].

D. Khan и соавт. отмечают, что для обеспечения постоянной массы таблетки и однородности дозирования необходимо обеспечить хорошую сыпучесть порошка. Это гарантирует поступление нужного количества порошка в матрицу. Авторы изучали влияние параметров смешивания порошковой смеси карведилола с различными ВВ

[9] Там же.

[10] International Conference on Harmonisation, Guideline ICH Q8 (R1) – Pharmaceutical Development, Step 4, November 2008.

[11] Там же.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

на однородность дозирования МТ. В состав МТ помимо карведилола (0,5 и 2 мг) входили такие ВВ, как маннитол, микрокристаллическая целлюлоза и магния стеарат. Предполагалось, что увеличение времени смешивания способствует улучшению однородности дозирования, однако продление смешивания до 15 минут приводило к сегрегации частиц карведилола, в результате чего более тяжелые частицы опускались на дно смеси. В итоге авторами был определён оптимальный режим смешивания: 5 минут со скоростью 250 об/мин с последующим добавлением микрокристаллической целлюлозы [20].

В своем исследовании A. Lura и J. Breitkreutz оценивали влияние различных пресс-инструментов, используемых для формирования таблеток, на однородность массы МТ. Авторы получали 2 и 3 мм МТ с использованием пуансонов с 1, 7 и 19 наконечниками на компакторе для таблеток Styl'OneEvo. В результате наибольшие различия в массе наблюдаются в зонах, в которых отверстия матрицы постоянно находились под башмачком (питателем) и в отверстиях, расположенных ближе к краям матрицы. Исследователи отмечают, что процесс наполнения матрицы является критически важным процессом производства МТ, а однородность массы МТ зависит от системы пресс-инструментов и механизмов заполнения матрицы [21].

Представленные данные свидетельствуют о том, что при фармацевтической разработке МТ значительное влияние на однородность дозирования и массы МТ оказывают сыпучесть порошковой смеси, давление прессования, тип и содержание наполнителя. Давление прессования вероятно (В) влияет на перечисленные КПК и может приводить к отклонению партии (3) (табл. 2). Особое внимание следует обратить на процесс смешивания. Недостаточное или избыточное время смешивания вероятно (В) могут привести к оседанию крупных частиц АФС или неравномерному распределению лубриканта, что приведёт к неоднородности дозирования МТ и отклонению партии (3) (табл. 2). Почти наверняка (А) плохая сыпучесть смеси АФС и наполнителя приведёт к проблемам заполнения матрицы и в конечном итоге — к остановке технологического процесса (2) или отклонению партии (3) (табл. 3 и 4).

Истираемость

Истираемость — это повреждение таблеток под воздействием механического удара или истирания в процессе обработки (встряхивание, вибрация и т.д.)[12]. В исследовании, проведённом A. Alalaiwe и соавт., было осуществлено получение МТ силденафила диаметром 3 мм на роторном таблеточном прессе при давлении прессования 8 кН. Авторы исследования определяли влияние ВВ, а именно прежелатинизированного крахмала (Starch 1500) и микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 105), на истираемость таблеток. В ходе 9 испытаний истираемость МТ колебалась в пределах от 0,65% до 1,22%. Было выявлено, что с увеличением концентрации микрокристаллической целлюлозы (от 10 до 40%) и прежелатинизированного крахмала (от 2 до 10%) истираемость таблеток снижалась, причем наибольшее воздействие на этот показатель оказывал прежелатинизированный крахмал [18].

B. Mitra и соавт. в своем исследовании изучали влияние размера частиц и содержания ибупрофена в МТ с диаметром 1,2, 1,5, 2 и 2,5 мм на показатель истираемости. Исследователи не выявили статистически значимого влияния таких переменных, как размер частиц и содержание ибупрофена, на истираемость МТ. Тем не менее, было обнаружено, что МТ меньшего размера (1,2 мм) демонстрировали более высокие показатели истираемости, варьирующиеся от 0,8 до 1,1%, в сравнении с таблетками большего диаметра (2,5 мм), у которых этот показатель составлял от 0,1 до 0,2% [22].

В исследовании Stoltenberg I. и соавт. применили, видоизменённый метод изучения истираемости ородиспергируемых МТ гидрохлортиазида. МТ массой 1 г во флаконе с закрывающейся крышкой встряхивали с помощью механического шейкера Universalshaker SM 25 (EdmundBühler, Hechingen, Germany) в течение 1 часа с частотой 200 rpm. Затем образцы обеспыливали с помощью воздушно-струйного сита с размером ячеек 125 мкм и давлением 600 Па в течение 1 минуты. Образцы взвешивали до и после обработки. Все образцы, полученные при давлении прессования от 5 до 10 кН, имели истираемость менее 1%. Кроме того, авторы отмечали, что истираемость МТ не всегда коррелирует с их прочностью на раздавливание. Состав Prosolv® ODT, прессованный при 3 кН, продемонстрировал более высокие показатели прочности на раздавливание по сравнению с составом Pearlitol® Flash, прессованным при 5,5 кН, который в свою очередь обладал удовлетворительной истираемостью. Исходя из данных результатов, авторы сделали вывод о необходимости применения давления прессования не менее 5,5 кН для достижения оптимальной прочности таблеток [19].

С учётом вышеизложенного, сделан вывод о том, что на показатель истираемости в МТ влияют наличие ВВ, размер МТ и давление прессования. Зачастую с увеличением давления прессования уменьшается истираемость таблеток. Почти наверняка (А) недостаточное давление может привести к несоответствию МТ спецификации (4) (табл. 2). Тип и содержание наполнителя вероятно (В) также может приводить к несоответствию спецификации (4) (табл. 3). Влияние АФС стоит рассматривать только при ее высоком содержании в МТ. Стоит отметить, что метод определения истираемости, предназначенный для

[12] ОФС.1.1.1.0015 Истираемость таблеток. Государственная фармакопея Российской Федерации xv издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/1-1-2/istiraemost-tabletok/

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-260-269

обычных таблеток, недостаточно чувствителен, поэтому для МТ целесообразно рассмотреть иные методы, например, метод определения истираемости для гранул и сфероидов [23].

Прочность на раздавливание

Показатель прочности таблеток на раздавливание (устойчивость таблеток к давлению) показывает силу, необходимую для разрушения таблеток[13]. В исследовании, проведённом I. Stolnberg и соавт., была оценена зависимость прочности ородиспергируемых МТ гидрохлортиазида от давления прессования и входящих ВВ. Было установлено, что прочность на раздавливание более 7 Н достигается в составах с Parteck ODT при давлении прессования 5,5 кН (7,4 Н) и 8 кН (11,8 Н), Ludiflash при давлении 8 кН (8,1 Н), и Pharmaburst при давлении 8 кН (8 Н). В то же время составы с Proslov ODT при давлении 5,5 кН и 8 кН, а также Pearlitol Flash при давлении 8 кН и 10 кН, показали прочность на раздавливание менее 7 Н [19].

A. Alalaiwe и соавт. изучали прочность на раздавливание МТ силденафила. Прочность полученных МТ варьировалась в диапазоне от 2,86 килопонд (28Н) до 5.31 килопонд (52Н). К тому же прочность на раздавливание увеличивалась с увеличением содержания МКЦ и прежелатизированного крахмала [18].

В исследовании C. Cho и соавт. изучалось влияние наполнителей и лубрикантов на прочность и силу выталкивания МТ. Авторы получали МТ ацикловира на компакторе STYL'OneEvo с использованием комплекта пуансонов с 29 наконечниками. В качестве наполнителей для сравнения были выбраны МКЦ 101 (от 24,25% до 97%) и прежелатизированный крахмал (от 24,25% до 97%), а в качестве лубрикантов — магния стеарат (0,5% и 2%). Предварительно были получены гранулы методом влажного гранулирования. Авторы утверждают, что прежелатизированный крахмал оказался более эффективным в снижении силы выталкивания МТ. Увеличение количества магния стеарата также приводило к снижению силы выталкивания. Однако исследователи обращают внимание на то, что использование лубрикантов в высоких количествах нежелательно из-за снижения механической прочности МТ [24].

Таким образом, одним из главных факторов, на которые стоит обратить внимание при разработке МТ, является давление прессования (табл. 2). Почти наверняка (A) неоптимальное давление прессования приведет к несоответствию спецификации по показателю прочности МТ на раздавливание (4). Выбор соответствующего наполнителя вероятно (B) обеспечит хорошее сцепление частиц порошковой смеси и, следовательно, достаточную прочность МТ, что предотвращает тяжёлые последствия при производстве МТ (4) (табл. 4). Также для проведения теста может понадобиться специальное оборудование для измерения прочности МТ на раздавливание [18].

Растворение

Растворение применяется для определения количества действующего вещества, которое высвобождается в среду растворения из ЛП в твёрдой дозированной ЛФ за определённый промежуток времени[14]. В исследовании, проведённом B. Mitra и соавт., было осуществлено изучение влияния размера частиц и содержания ибупрофена, а также диаметра МТ на высвобождение. Для испытаний использовался аппарат для растворения типа USP I. Исследователи указывают, что МТ с 3% содержанием ибупрофена демонстрируют более высокую скорость высвобождения по сравнению с МТ, содержащими 25% ибупрофена: 80 и 45% за 30 минут, 90 и 65% — 60 минут соответственно, при этом полное растворение достигается через 90 минут. Авторы также отмечают, что с увеличением диаметра МТ (от 1,2 до 2,5 мм) с 25% содержанием ибупрофена и размером частиц 60 мкм наблюдается снижение скорости высвобождения. В дополнение к этому было выявлено, что размер частиц оказывает влияние на эффективность высвобождения: МТ с 25% содержанием ибупрофена и размером частиц 60 мкм показали более быстрое высвобождение по сравнению с теми, что имели размер частиц 100 мкм, с результатами 74 и 61% за 30 минут, и 91 и 83% — 60 минут соответственно [22].

[13] ОФС.1.1.1.0017 Прочность таблеток на раздавливание. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/1-1-2/prochnost-tabletok-na-razdavlivanie/

[14] Там же.

Таблица 1 — Матрица рисков

		Тяжесть				
		1	2	3	4	5
Вероятность	A					
	B					
	C					
	D					
	E					

Примечание: риски: — низкий, — средний, — высокий

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

Таблица 2 — Риски критических показателей качества, обусловленные параметрами технологического процесса

КПК	Параметры технологического процесса			
	Просеивание	Смешивание	Лубрикация	Прессование
Распадаемость	Низкий	Низкий	Низкий	Средний
Растворение	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
Однородность дозирования	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий
Однородность массы МТ	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
Прочность на раздавливание	Низкий	Низкий	Средний	Высокий
Истираемость	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий

Таблица 3 – Риски критических показателей качества, обусловленные фармацевтико-технологическими свойствами активной фармацевтической субстанции

КПК	Фармацевтико-технологические свойства АФС			
	Сыпучесть	Размер и форма частиц	Прессуемость	Растворимость
Распадаемость	Низкий	Низкий	Средний	Средний
Растворение	Низкий	Высокий	Средний	Высокий
Однородность дозирования	Высокий	Средний	Высокий	Низкий
Однородность массы	Высокий	Средний	Высокий	Низкий
Прочность на раздавливание	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий
Истираемость	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий

Таблица 4 – Риски критических показателей качеств, обусловленные типом и содержанием вспомогательных веществ

КПК	Группы вспомогательных веществ (тип и содержание)			
	Наполнители	Дезинтегранты	Связующие	Антифрикционные
Распадаемость	Средний	Высокий	Средний	Средний
Растворение	Средний	Высокий	Средний	Высокий
Однородность дозирования	Высокий	Низкий	Низкий	Средний
Однородность массы	Высокий	Низкий	Низкий	Низкий
Прочность на раздавливание	Высокий	Средний	Средний	Средний
Истираемость	Высокий	Средний	Средний	Средний

Рисунок 1 – Факторы, влияющие на критические показатели качества мини-таблеток

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-260-269

В исследовании A. Alalaiwe и соавт. показано, что на высвобождение силденафила из МТ в большей степени влияло содержание прежелатизированного крахмала. С увеличением содержания прежелатизированного крахмала (от 2 до 10%) процент высвободившегося силденафила увеличивался с 76,49 до 89,31% в течение 30 минут испытания [18].

Вместе с тем стоит иметь в виду, что для МТ стандартные способы определения растворения могут быть непригодны, а в некоторых случаях требуются видоизменённые методы. Один из таких методов описан E. Hellberg и соавт. В исследовании применялся модифицированный метод определения растворения для ородиспергируемых МТ натрия салицилата с использованием мини-сосуда на 250 мл, мини-лопастей размером 1/3 от стандартных лопастей и разных скоростей вращения мини-лопастей. Авторы делают вывод о том, что указанный метод оказался полезным для тестирования МТ, однако, схожие результаты можно получить и с использованием стандартного оборудования [25].

Таким образом, на растворение МТ значительное влияние оказывают АФС и ВВ. Почти наверняка (А) неправильный выбор дезинтегранта или лубриканта приведёт к отклонению указанного КПК и снижению эффективности ЛП, что может быть обнаружено только пациентом (5).

Распадаемость

Согласно ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки», если в фармакопейной статье предусмотрено испытание по показателю «Растворение», то допускается не проводить испытание по показателю «Распадаемость» [15]. Тем не менее, данный показатель (способность твёрдых дозированных ЛФ распадаться в жидкой среде за определённый промежуток времени[15]), по нашему мнению, является очень важным и необходим при фармацевтической разработке МТ.

В исследовании, проведённом N. Subh и соавт., было продемонстрировано, что дезинтеграция таблеток в значительной мере зависит от типа и содержания ВВ. Авторы получали МТ парацетамола размером 5 мм с дозировкой 40 мг методом прямого прессования. В ходе эксперимента оценивалось воздействие содержания различных ВВ на время распадаемости МТ: Pharmaburst (от 10 до 70 мг), гликолята крахмала натрия (от 1 до 10 мг) и стеарата магния (от 1 до 6 мг). Было установлено, что наибольшее влияние на скорость дезинтеграции оказывает содержание стеарата магния, что подтверждается его коэффициентом влияния, равным 11,10, в то время как для Pharmaburst и гликолята крахмала натрия коэффициенты составили -0,4 и -0,6 соответственно [9].

В рамках исследования, проведённого Z. Warnken и соавт., методом прямого прессования были получены МТ диаметром 2 мм, содержащие 50% клофазимина. Клофазимин отличается плохой растворимостью в воде и мелким размером частиц. В работе подчёркивается, что процесс прессования клофазимина сопряжен с трудностями из-за образования межмолекулярных связей между мелкими частицами, что препятствует распаду таблеток. Авторы добавляли различные ВВ, включая 1% стеарилфумарат натрия и 5% кроскармеллозы натрия. Наибольшее снижение времени дезинтеграции было зафиксировано при использовании кроскармеллозы натрия, которая, не растворяясь в воде, способна набухать, обеспечивая тем самым быстрый распад таблеток. Для снижения межфазного взаимодействия между матрицей таблетки и порошкообразным веществом было предложено использование 1% стеарилфумарата натрия и 1% лаурисульфата натрия. Применение широко используемого скользящего агента магния стеарата было признано нецелесообразным, поскольку он может создавать гидрофобный слой, препятствующий дезинтеграции и растворению таблеток [26].

В исследовании I. Stolnderg и соавт. были охарактеризованы негативные эффекты, связанные с применением лубрикантов, которые приводят к снижению смачивания и увеличению времени распадаемости ородиспергируемых МТ гидрохлортиазида. Авторы сравнили эффективность магния стеарата и стеарилфумарата натрия, используемых в качестве смазочных добавок в концентрациях от 2 до 5%. Результаты показали, что стеарилфумарат натрия обеспечивает более быструю дезинтеграцию МТ, даже при более высоком содержании, что указывает на его преимущества в качестве лубриканта по сравнению со стеаратом магния [19].

Однако в исследовании B. Sabbatini и соавт. утверждается, что присутствие лубриканта не влияет на кинетику водопоглощения в присутствии дезинтегранта. Авторы изучали распадаемость таблеток в зависимости от количества кроскармеллозы натрия (от 0 до 5%) при постоянном количестве (3%) разных лубрикантов, таких как магния стеарат, натрия стеарилфумарат и натрия лаурилсульфат. Время распадаемости зависело только от концентрации дезинтегранта, а тип лубриканта не оказывал никакого влияния. Таблетки без дезинтегранта оставались неповреждёнными в течение более чем 15 мин, но при добавлении кроскармеллозы натрия время уменьшалось до менее чем 20 с [27].

[15] ОФС.1.4.2.0013 Распадаемость твёрдых лекарственных форм. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/raspadaemost-tvyerdykh-lekarstvennykh-form-/

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

Исходя из этого, при разработке МТ следует уделять особое внимание выбору лубрикантов, т.к. они существенно влияют на показатель распадаемости (табл. 4). По возможности следует избегать добавления магния стеарата, т.к. он вероятно (B) образует гидрофобный слой и тем самым снижает распадаемость, приводя к несоответствию спецификации (4). Почти наверняка (A) распадаемость зависит от типа и содержания дезинтегранта (табл. 4). Его выбор является одним из ключевых факторов при разработке ородиспергируемых МТ (A). Заметное влияние возможно (C) оказывает и давление прессования, снижая распадаемость МТ (3) (табл. 2). Кроме того, для ородиспергируемых МТ необходимо рассмотреть проведение теста на смачиваемость [23].

На заключительном этапе было проведено оценивание рисков параметров технологического процесса (табл. 2), АФС (табл. 3) и ВВ (табл. 4) на КПК МТ с использованием матрицы рисков.

В результате оценки рисков установлено, что среди параметров технологического процесса (табл. 2) опасность представляют собой процессы прессования и смешивания. Прессование связано с высоким риском для следующих КПК: растворение, однородность дозирования и однородность массы МТ и прочность МТ на раздавливание. Смешивание критически важно для обеспечения однородности дозирования. Параметры АФС (табл. 3), такие как размер и форма частиц, существенно влияют на растворение. Кроме того, прессуемость и сыпучесть АФС представляет собой опасность при обеспечении однородности дозирования и массы МТ. Огромное значение при разработке МТ имеет выбор ВВ (табл. 4). Наибольший риск на изучаемые КПК представляет тип и содержания наполнителя. Нерациональный выбор дезинтегранта и антифрикционного ВВ может привести к нарушению распадаемости и растворения МТ.

Ограничения исследования

Ограничения исследования включают недостаточность экспериментальных данных по фармацевтической разработке и промышленному производству МТ. Рекомендуются дальнейшие экспериментальные исследования по фармацевтической разработке МТ для педиатрической практики с учётом выявленных рискообразующих факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, были идентифицированы опасности, проанализированы и оценены ключевые риски, связанные с фармацевтической разработкой МТ. Особое внимание было уделено основным группам опасностей — влиянию свойств АФС, ВВ и параметрам производственного процесса на КПК МТ. Выявлено, что при разработке МТ особый риск представляет форма и размер частиц АФС, прессуемость и сыпучесть порошковой смеси, тип и содержание наполнителя и дезинтегранта, а также такие параметры технологического процесса, как прессование и смешивание. Указанные фармацевтические факторы необходимо учитывать при фармацевтической разработке МТ.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Я.С. Новиков — разработка концепции и методологии, проведение исследования, написание черновика рукописи, написание рукописи (рецензирование и редактирование), визуализация; С.Н. Егорова — разработка концепции, научное руководство, написание рукописи (рецензирование и редактирование). Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Gore R., Chugh P.K., Tripathi C.D., Lhamo Y., Gautam S. Pediatric off-label and unlicensed drug use and its implications // Curr Clin Pharmacol. – 2017. – Vol. 12, No. 1. – P. 18–25. DOI: 10.2174/1574884712666170317161935
2. Ahmed H., VanderPluym C. Medical management of pediatric heart failure // Cardiovasc Diagn Ther. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 323–335. DOI: 10.21037/cdt-20-358
3. Malkawi W.A., AlRafayah E., AlHazabreh M., AbuLaila S., Al-Ghananeem A.M. Formulation challenges and strategies to develop pediatric dosage forms // Children (Basel). – 2022. – Vol. 9, No. 4. – P. 488. DOI: 10.3390/children9040488
4. Meruva S., Singaraju A.B., Vinjamuri B.P., Ternik R., Stagner W.C. Current state of minitablet product design: a review // J Pharm Sci. – 2024. – Vol. 113, No. 5. – P. 1123–1154. DOI: 10.1016/j.xphs.2024.02.016
5. Егорова С.Н., Кондаков С.Э., Гордеев В.В., Белецкий С.О., Хаятов А.Р., Ихалайнен Е.С.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-260-269

Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – № 4. – С. 220–228. EDN: FLQJCB

6. Zuccari G., Alfei S., Marimpietri D., Iurilli V., Barabino P., Marchitto L. Mini-tablets: a valid strategy to combine efficacy and safety in pediatrics // Pharmaceuticals (Basel). – 2022. – Vol. 15, No. 1. – P. 108. DOI: 10.3390/ph15010108
7. Comoglu T., Dilek Ozyilmaz E. Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets – novel dosage forms for pediatric use // Pharmaceutical Development and Technology. – 2019. – Vol. 24, No. 7. – P. 902–914. DOI: 10.1080/10837450.2019.1615090
8. Lennartz P., Mielck J.B. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures // International Journal of Pharmaceutics. – 1998. – Vol. 173, No. 1–2. – P. 75–85. DOI: 10.1016/S0378-5173(98)00206-3
9. Naman S., Madhavi N., Singh B., Madan J., Baldi A. Implementing risk-based quality by design for development and optimization of flavored oral disintegrating mini tablets // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2021. – Vol. 66. – P. 102799. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102799
10. Priyanka P., Kumar K., Teotia D. A comprehensive review on pharmaceutical mini tablets // Journal of Drug Delivery and Therapeutics. – 2018. – Vol. 8, No. 6. – P. 382–390. DOI: 10.22270/jddt.v8i6.2060
11. Klingmann V., Seitz A., Meissner T., Breitkreutz J., Moeltner A., Bosse H.M. Acceptability of uncoated mini-tablets in neonates - a randomized controlled trial // J Pediatr. – 2015. – Vol. 167, No. 4. – P. 893–896.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.07.010
12. Klingmann V., Spomer N., Lerch C., Stoltenberg I., Frömke C., Bosse H.M., Breitkreutz J., Meissner T. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children // J Pediatr. – 2013. – Vol. 163, No. 6. – P. 1728–1732.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.07.014
13. Charoo N.A., Ali A.A. Quality risk management in pharmaceutical development // Drug Dev Ind Pharm. – 2013. – Vol. 39, No. 7. – P. 947–960. DOI: 10.3109/03639045.2012.699065
14. Charoo N.A., Shamsher A.A., Zidan A.S., Rahman Z. Quality by design approach for formulation development: a case study of dispersible tablets // Int J Pharm. – 2012. – Vol. 423, No. 2. – P. 167–178. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.12.024
15. Федорова А.В., Крылова И.Ю., Безукладова Е.Ю. Использование графических моделей при анализе рисков // Экономический вектор. – 2023. – Т. 32, № 1. – С. 109–115. DOI 10.36807/2411-7269-2023-1-32-109-115
16. Rausand M., Haugen S. Causal and Frequency Analysis. In book: Risk assessment: Theory, Methods, and Applications (2nd edition). John Wiley & Sons Ltd. – 2020. – P. 339–400. DOI: 10.1002/9781119377351.ch11
17. Baker N. Quality Risk Management (QRM). In book: Pharmaceutical quality by design: a practical approach (eds Schlindwein W.S. and Gibson M.). John Wiley & Sons Ltd. – 2018. – P. 11–47. DOI: 10.1002/9781118895238.ch2
18. Alalaiwe A., Alsenaidy M.A., Almalki Z.S., Fayed M.H. Development and optimization of sildenafil orodispersible mini-tablets (ODMTs) for treatment of pediatric pulmonary hypertension using response surface methodology // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15, No. 3. – P. 923. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030923
19. Stoltenberg I., Breitkreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – a novel solid oral dosage form for paediatric use // Eur J Pharm Biopharm. – 2011. – Vol. 78, No. 3. – P. 462–469. DOI: 10.1016/j.ejpb.2011.02.005
20. Khan D., Kirby D., Bryson S., Shah M., Mohammed A.R. Development of an age-appropriate mini orally disintegrating carvedilol tablet with paediatric biopharmaceutical considerations // Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 13, No. 6. – P. 831. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060831
21. Lura A., Breitkreutz J. Manufacturing of mini-tablets. Focus and impact of the tooling systems // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2022 – Vol. 72. – P. 103357. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.103357
22. Mitra B., Thool P., Meruva S., Aycinena J.A., Li J., Patel J., Patel K., Agarwal A., Karki S., Bowen W. Decoding the small size challenges of mini-tablets for enhanced dose flexibility and micro-dosing // Int J Pharm. – 2020. – Vol. 574. – P. 118905. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118905
23. Page S., Rode T., Breitkreutz J., Wagner-Hattler L. Minitablets current use and future opportunities – An APV course on manufacturing, packaging, characterization and use of minitablets // Eur J Pharm Biopharm. – 2024. – Vol. 199. – P. 114294. DOI: 10.1016/j.ejpb.2024.114294
24. Cho C.H., Kim J.Y., Park E.S. Utilization of a compaction simulator to formulate mini-tablets containing high dose of acyclovir // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2021. – Vol. 64. – P. 102602. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102602 Corrigendum // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2021. – Vol. 66. – P. 102820. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102820
25. Hellberg E., Westberg A., Appelblad P., Mattsson S. Evaluation of dissolution techniques for orally disintegrating mini-tablets // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2021. – Vol. 61. – P. 102191. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.102191
26. Warnken Z., Trementozzi A., Martins P.P., Parekh J., Koleng J.J., Smyth H.D.C., Brunaugh A. Development of low-cost, weight-adjustable clofazimine mini-tablets for treatment of tuberculosis in pediatrics // Eur J Pharm Sci. – 2023. – Vol. 187. – P. 106470. DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106470
27. Sabbatini B., Perinelli D.R., Palmieri G.F., Cespi M., Bonacucina G. Sodium lauryl sulfate as lubricant in tablets formulations: Is it worth? // Int J Pharm. – 2023. – Vol. 643. – P. 123265. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123265

АВТОРЫ

Новиков Ярослав Сергеевич — ассистент Института фармации, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0005-2916-3756. E-mail: yaroslav.novikov@kazangmu.ru

Егорова Светлана Николаевна — доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7671-3179. E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru