

УДК 615.014+615.453.6



Разработка состава и технологии получения мини-таблеток пропранолола гидрохлорида с применением подхода «качество через проектирование»

Я.С. Новиков, М.Д. Урясова, 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: voilt01-12@mail.ru

Получена 12.01.2026

После рецензирования 16.04.2026

Принята к печати 24.04.2026

Инфантильная гемангиома (ИГ) представляет собой доброкачественное сосудистое новообразование, встречающееся у 4–10% новорождённых и требующее своевременной терапии при осложнённом течении. На сегодняшний день пропранолол признан «золотым стандартом» лечения ИГ благодаря доказанной эффективности и безопасности. Однако в Российской Федерации отсутствуют доступные лекарственные формы (ЛФ) пропранолола для детей, что создает значительную проблему для педиатрической практики. В связи с этим актуальна разработка ЛФ, обеспечивающей точность дозирования и удобство применения у детей.

Цель. Разработка состава и технологии получения ородиспергируемых мини-таблеток (ОДМТ) пропранолола гидрохлорида для детей с использованием подхода «качество через дизайн» (Quality by Design, QbD).

Материалы и методы. Для достижения цели исследования использовали активную фармацевтическую субстанцию пропранолола гидрохлорида и вспомогательные вещества: маннитол, микрокристаллическая целлюлоза 102 (МКЦ 102), кросповидон (КПВ), натрия сахарината дигидрат, натрия стеарилфумарат (НСФ) и кремния диоксид коллоидный. Разработку состава проводили с использованием методологии QbD, планирование эксперимента методом Mixture Design (MD). Независимыми переменными выступали содержание МКЦ 102, КПВ и НСФ. ОДМТ диаметром 3 мм получали прямым прессованием. Таблеточную смесь и ОДМТ испытывали по методикам, представленным в Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания: сыпучесть, насыпная плотность и плотность после уплотнения, прочность на раздавливание, истираемость, распадаемость, однородность массы. Однородность дозирования оптимизированного состава определяли методом ВЭЖХ.

Результаты. На первом этапе определили целевой профиль качества ОДМТ. В соответствии с ним установлены критические показатели качества (КПК): для порошковой смеси — сыпучесть, насыпная плотность, плотность после уплотнения; для ОДМТ — прочность на раздавливание, распадаемость, истираемость и однородность дозирования. Разработан и оптимизирован состав, позволивший достичь требуемых значений всех КПК. В ходе статистического анализа выявлены значимые межкомпонентные взаимодействия, влияющие на прочность и распадаемость ОДМТ.

Заключение. Разработан состав и технология получения ОДМТ пропранолола гидрохлорида.

Ключевые слова: пропранолола гидрохлорид; мини-таблетки; ородиспергируемые формы; качество через проектирование; инфантильная гемангиома

Список сокращений: ИГ — инфантильная гемангиома; ОДМТ — ородиспергируемые мини-таблетки; ЛФ — лекарственные формы; ЛП — лекарственный препарат; QbD — качество через проектирование; QTPP — целевой профиль качества; DoE — планирование эксперимента; НСФ — натрия стеарилфумарат; МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза; КПВ — кросповидон; КПК — критические показатели качества.

Для цитирования: Я.С. Новиков, М.Д. Урясова, С.Н. Егорова. Разработка состава и технологии получения мини-таблеток пропранолола гидрохлорида с применением подхода «качество через проектирование». *Фармация и фармакология*. 2026;14(2):201-213. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-201-213

© Я.С. Новиков, М.Д. Урясова, С.Н. Егорова, 2026

For citation: Ya.S. Novikov, M.D. Uryasova, S.N. Egorova. Development of the Composition and Technology for Obtaining Mini-Tablets of Propranolol Hydrochloride Using the Quality by Design Approach. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(2):201-213. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-201-213

Development of the Composition and Technology for Obtaining Mini-Tablets of Propranolol Hydrochloride Using the Quality by Design Approach

Ya.S. Novikov, M.D. Uryasova, S.N. Egorova

Kazan State Medical University,
49 Butlerov Str., Kazan, Russia, 420012

E-mail: voilt01-12@mail.ru

Received 12 Jan 2026

After peer review 16 April 2026

Accepted 24 Apr 2026

Infantile hemangioma (IH) is a benign vascular neoplasm, occurring in 4–10 % of newborns and requiring timely therapy in cases of complicated progression. Currently, propranolol is recognized as the “gold standard” for IH treatment due to its proven efficacy and safety. However, in the Russian Federation, there are no readily available dosage forms (DFs) of propranolol for children, which creates a significant problem for pediatric practice. In this regard, the development of a DFs that ensures accurate dosing and ease of use in children is relevant.

The aim. To develop the composition and technology for obtaining orodispersible mini-tablets (OMT) of propranolol hydrochloride for children using the Quality by Design (QbD) approach.

Materials and methods. The active pharmaceutical substance of propranolol hydrochloride and excipients were used: mannitol, microcrystalline cellulose 102 (MCC 102), crospovidone (CPV), sodium saccharin dihydrate, sodium stearyl fumarate (SSF), and colloidal silicon dioxide. The composition development was carried out using the QbD methodology, with experimental design planned using the Mixture Design (MD) method. The independent variables were the content of MCC 102, CPV, and SSF. OMT with a diameter of 3 mm were obtained by direct compression. The tablet blend and OMT were tested according to the methods presented in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XV edition: flowability, bulk density and tapped density, crushing strength, friability, disintegration, and mass uniformity. The dose uniformity of the optimized composition was determined by HPLC.

Results. During the first stage, the target quality profile of the OMT was determined. In accordance with this, critical quality attributes (CQAs) were established: for the powder blend — flowability, bulk density, tapped density; for the OMT — crushing strength, disintegration, friability, and dose uniformity. A composition was developed and optimized, which allowed the required values for all CQAs to be achieved. Statistical analysis revealed significant inter-component interactions affecting the crushing strength and disintegration of the OMT.

Conclusion. The composition and technology for obtaining orodispersible mini-tablets of propranolol hydrochloride have been developed.

Keywords: propranolol hydrochloride; mini-tablets; orodispersible forms; Quality by Design; infantile hemangioma

Abbreviations: IH — infantile hemangioma; OMTs — orodispersible mini-tablets; DFs — dosage forms; QbD — Quality by Design; QTPP — Quality Target Product Profile; DoE — Design of Experiments; SSF — sodium stearyl fumarate; MCC — microcrystalline cellulose; CPV — crospovidone; CQA — critical quality attribute.

ВВЕДЕНИЕ

Инфантильная гемангиома — доброкачественное сосудистое новообразование, встречающееся, по разным данным, у 4–10% новорождённых [1]. На данный момент патогенез заболевания изучен не полностью [2], однако предполагается, что ИГ является следствием нарушения регуляции васкулогенеза и ангиогенеза [3]. В большинстве случаев ИГ не представляют собой угрозы и проходят спонтанно, однако в 10–15% случаев гемангиомы, локализованные в области головы, шеи, на границе со слизистыми, представляют собой опасность¹. Они могут привести к таким осложнениям, как кровотечение, изъязвление, деформация и обструкция с функциональными нарушениями [1, 4].

К основным методам лечения ИГ относится медикаментозная терапия. Хотя длительное время кортикостероидная терапия

рассматривалась как наиболее эффективный подход, впоследствии был выявлен ряд серьёзных побочных эффектов, обусловленных её продолжительным применением [5]. Известна терапия ИГ иммунодепрессантом сиролимусом (рапамицином) — ингибитором mTOR рецепторов. Однако в связи с такими побочными эффектами, как иммуносупрессия, нарушение обмена веществ и нефротоксичность, препарат не является средством первой линии [4]. Для местного и перорального применения в лечении ИГ используются бета-блокаторы — атенолол и тимолол, тем не менее «золотым стандартом» остаётся пропранолол [3, 6, 7].

Пропранолол относится к неселективным бета-адреноблокаторам и оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Применение его в качестве средства для лечения ИГ известно с 2008 года [8]. Дозирование пропранолола согласно клиническим рекомендациям² зависит

¹ Гемангиома инфантильная // Рубрикатор клинических рекомендаций. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/769_1

² Там же.

от формы ИГ и варьирует от 0,5 до 3 мг на 1 кг массы тела ребенка в сутки, а доза разделяется на 2–3 приёма. При этом передозировка может привести к развитию брадиаритмии и артериальной гипотензии. На сегодняшний день в РФ отсутствуют доступные лекарственные формы (ЛФ) пропранолола для детей [9]. В связи с этим актуальна разработка пропранолола в ЛФ, обеспечивающей точность дозирования и удобство применения у детей младшего возраста.

Мини-таблетки (МТ) являются перспективной ЛФ для детей. По определению P. Lennartz и J.V. Mielck, МТ представляют собой таблетки диаметром 2–3 мм или менее [10], демонстрируют высокую приемлемость у детей раннего возраста, что позволяет рассматривать их как предпочтительную альтернативу жидким ЛФ, в частности сиропам [11]. В отличие от последних, МТ не содержат сахара и консервантов, обладают стабильной дозировкой, не требуют использования дозирующего устройства и снижают риск несоответствия принятой дозы.

Интерес к МТ за последние годы стремительно возрос [11]. Разработаны МТ для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта [12, 13], сердечно-сосудистых [14–16] офтальмологических [17] и других патологий [18–20]. Целесообразность и безопасность применения МТ в педиатрической практике подтверждена регуляторными решениями Европейского агентства лекарственных средств (EMA). Так, препарат Slenyto (мелатонин) [21] представляет собой МТ пролонгированного действия, одобренные для лечения бессонницы у детей с двухлетнего возраста. Препарат Aqumeldi (эналаприла малеат) [22], выпускаемый в форме ородиспергируемых мини-таблеток (ОДМТ), разрешён к применению у детей с первых дней жизни для терапии сердечной недостаточности. Промышленный выпуск указанных ЛФ подтверждает технологическую реализуемость и клиническую приемлемость МТ даже для самых младших возрастных групп.

В соответствии с международным стандартом ICH Q8 (R2) при фармацевтической разработке лекарственных препаратов (ЛП) рекомендуется применение подхода «качество через проектирование» (Quality by Design, QbD). В основе QbD лежит системный подход к проектированию и разработке продукта, что позволяет повысить эффективность разработки, сократить временные затраты и оптимизировать состав ЛП [23]. При этом разработка включает последовательное определение целевого профиля качества ЛП (Quality Target Product Profile, QTPP), определение критических показателей качества (КПК, Critical Quality Attributes, CQAs), оценку рисков (risk assesment), установление пространства дизайна (design space), разработку стратегии контроля (control strategy), а также управление жизненным циклом и непрерывное совершенствование продукта (Product Lifecycle Management and

Continual Improvement). Одним из ключевых инструментов, обеспечивающих эффективную реализацию QbD, является планирование эксперимента (Design of Experiments, DoE) [24]. Применение DoE позволяет существенно сократить время и ресурсы, затрачиваемые на определение оптимального состава и технологии получения разрабатываемого препарата [25]. Среди различных видов DoE особого внимания заслуживает «смесь дизайнов» (mixture design, MD). Данный метод позволяет совмещать определение оптимального соотношения компонентов в смеси с влиянием различных технологических параметров одновременно [26].

ЦЕЛЬЮ исследования стала разработка состава и технологии получения ОДМТ пропранолола гидрохлорида для детей с использованием подхода QbD.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

При разработке ОДМТ использовали фармацевтическую субстанцию пропранолола гидрохлорида (Changzhou Yabang Pharmaceutical Co., Ltd., Китай) и следующие вспомогательные вещества (ВВ): маннитол — Pearlitol 200 SD (Roquette, Франция), микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) 102, кросповидон — Polyplasdone™ XL-10 (Huangshan Bonsun Pharmaceuticals Co., Ltd., Китай), натрия сахарината дигидрат (China Pingmei Shenma Group Kaifeng Xinghua Fine Chemical Ltd., Китай), натрия стеарилфумарат — PRUV (JRS Pharma, Германия), кремния диоксид коллоидный — аэросил (Madhu Silica Pvt. Ltd., Индия).

Для анализа образцов методом ВЭЖХ использовали ацетонитрил для градиентной ВЭЖХ (ООО «Гринвэн СПб», Россия), формиат аммония (Thermo Fisher Scientific's, Германия) и муравьиную кислоту (Scharlab S.L., Испания). Сверхчистая вода I типа была получена в системе очистки воды Simplicity UV (Merck, Германия). Для приготовления стандартного раствора использовали стандартный образец пропранолола гидрохлорида (ООО «НЦСО», Россия). Фильтрацию образцов проводили с помощью 25 мм шприцевого фильтра из полипропилена с диаметром пор 0,45 мкм (Filter-Bio, Китай). Фильтрацию подвижной фазы проводили с помощью 47 мм мембранных фильтров из регенерированной целлюлозы с диаметром пор 0,45 мкм (Filter-Bio, Китай).

Все взвешивания проводили на полумикровесках SHPBG-215i-ION (Bel Engineering Srl, Италия).

Фармацевтическая разработка мини-таблеток

Определение целевого профиля качества мини-таблеток

На первом этапе необходимо определить характеристики ОДМТ, которые должны быть

достигнуты для получения безопасного и эффективного ЛП, т.н. целевой профиль качества ЛП [27].

Определение критических показателей качества и оценка рисков

На начальном этапе разработки были определены КПК ОДМТ: сыпучесть порошковой смеси, прочность, истираемость, время распадаемости и отсутствие адгезии (налипания) на пресс-инструмент. В ходе последующей оценки рисков систематизированы факторы, способные повлиять на данные КПК: параметры технологического процесса (смешивание, усилие прессования); свойства АФС (форма и размер частиц); тип и содержание вспомогательных веществ (соотношение наполнителя, дезинтегранта и лубриканта). Наибольшее влияние на достижение целевых показателей качества оказывают недостаточная сыпучесть порошковой смеси и дисбаланс содержания супердезинтегранта и лубриканта, что было учтено при планировании эксперимента. Детальный анализ и ранжирование выявленных рисков представлены в ранее опубликованной работе [28].

Планирование эксперимента и статистическая обработка данных

Разработка и оптимизация состава ОДМТ пропранолола гидрохлорида осуществлялась с применением DoE. Планирование эксперимента и статистическую обработку полученных данных проводили в программном обеспечении Minitab 21, США. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $\alpha=0,05$.

В качестве независимых переменных рассматривали содержание микрокристаллической целлюлозы 102 (МКЦ 102, X_1 , 31,0–36,5%), кросповидона (КПВ, X_2 , 1,0–5,0%) и натрия стеарилфумарата (НСФ, X_3 , 0,5–2,0%) в процентах от общей массы. Содержание маннитола, натрия сахарина дигидрата и аэросила было зафиксировано на постоянном уровне. Состав исследованных ОДМТ приведён в таблице 1. В качестве зависимых переменных (откликов) оценивали: прочность таблеток на раздавливание (Y_1), истираемость (Y_2), распадаемость (Y_3), сыпучесть порошковой смеси (Y_4) и индекс Карра (Y_5).

В качестве дизайна эксперимента выбран MD в виде Extreme Vertex (табл. 2).

На основании полученных данных оптимизирован состав ОДМТ. При этом проведено ранжирование зависимых переменных по степени значимости и приоритетности с присвоением весового коэффициента и коэффициента важности.

Технология получения мини-таблеток

Получение ОДМТ осуществляли методом прямого прессования в несколько

последовательных стадий. На первом этапе активную фармацевтическую субстанцию и все ВВ просеивали через лабораторное сито с размером ячеек 315 мкм. Просеянные компоненты, за исключением НСФ и кремния диоксида коллоидного, смешивали в лабораторном смесителе Шатца M10 (Powtec, Китай) при скорости вращения 30 об/мин в течение 30 минут, после чего полученную смесь повторно просеивали. На заключительном этапе добавляли кремния диоксид коллоидный и НСФ и перемешивали при скорости 20 об/мин в течение 3 мин.

Полученную смесь загружали в эксцентриковый таблеточный пресс EP-1 (Erweka, Германия). Прессование проводили с использованием стального пресс-инструмента, включающего 3 мм двояковогнутые пуансоны с одним наконечником и матрицу.

Характеристика порошковой смеси

Оценка сыпучести

Сыпучесть оценивали в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания (ГФ РФ XV изд.) ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков»³ с помощью тестера сыпучести GTB (Erweka, Германия) путём измерения времени свободного истечения 100,0 г смеси, помещённой в воронку на 450 мл с отверстием 10,0 мм, в трёх повторностях. При этом использовали встроенную в тестер функцию перемешивания.

Оценка насыпной плотности и плотности после уплотнения

Насыпную плотность до и после уплотнения оценивали в соответствии с требованиями ГФ РФ XV изд. ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения»⁴ с помощью тестера SVM-223 (Erweka, Германия). Насыпную плотность до уплотнения рассчитывали путём измерения объема 40,0 г смеси, свободно насыпанной в цилиндр объёмом 100 мл. Плотность после уплотнения рассчитывали путём определения объёма порошка после 10, 500 и 1250 соскоков. Также рассчитывали коэффициент Хауснера и коэффициент прессуемости.

Характеристика показателей качества мини-таблеток

Однородность массы

Оценку однородности массы проводили в соответствии с ГФ РФ XV изд. ОФС.1.4.2.0009

³ ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков». Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/sypuchest-poroshkov/>

⁴ ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения». Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/nasypnaya-plotnost-i-plotnost-posle-uplotneniya/>

«Однородность массы дозированных лекарственных форм»⁵ путём индивидуального и совокупного взвешивания 20 ОДМТ.

Оценка прочности

Прочность ОДМТ ($n=10$) оценивали в соответствии с ГФ РФ XV изд. ОФС.1.1.1.0017 «Прочность таблеток на раздавливание»⁶ с использованием тестера ТВН-125 (Erweka, Германия).

Геометрические параметры

Измерение толщины и диаметра ОДМТ ($n=10$) проводили одновременно с оценкой прочности на раздавливание с использованием тестера ТВН-125 (Erweka, Германия).

Истираемость

Истираемость ОДМТ ($n=10$) проводили в соответствии с ГФ РФ XV изд. ОФС.1.1.1.0015 «Истираемость таблеток»⁷, метод 2, с использованием тестера TAR-220 (Erweka, Германия). Предварительно таблетки взвешивали, затем помещали в барабан на скорости 20 оборотов в минуту, в течение 5 минут. По окончании таблетки обеспыливали и взвешивали повторно.

Распадаемость

Время дезинтеграции МТ ($n=6$) оценивали с помощью тестера ZT-221 (Erweka, Германия) при $37\pm 0,5$ С. В связи с малым размером ОДМТ применяли модифицированную сборку: на нижнюю часть корзинки закрепляли стальное сито с ячейками $0,25\times 0,25$ мм (в отличие от сита, регламентированного ОФС).

Однородность дозирования

Однородность дозирования оптимизированного состава МТ была оценена в соответствии с ГФ РФ XV изд. ОФС.1.4.2.0008 «Однородность дозирования»⁸ путём прямого определения содержания действующего вещества (способ 1). Рассчитывали величины среднего арифметического (\bar{X}_i), стандартного отклонения (s), относительного

стандартного отклонения (RSD) и приемлемого значения (AV) по указанной в ОФС методике.

Определение пропранолола гидрохлорида проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Предварительно методика была валидирована по показателям линейность, правильность, специфичность и повторяемость (сходимость).

Подвижная фаза А (ПФ А)

Около 630 мг формиата аммония помещали в мерный стакан вместимостью 1000 мл и растворяли в 900 мл воды для хроматографии Р и доводили рН раствора муравьиной кислотой Р до $3,0\pm 0,1$. Полученный раствор переносили в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводили объем раствора водой для хроматографии Р до метки и перемешивали.

Подвижная фаза Б (ПФ Б)

Ацетонитрил для хроматографии Р.

Стандартный раствор

Около 11,4 мг (точная навеска) стандартного образца пропранолола гидрохлорида помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 10 мл воды для хроматографии Р, растворяли, доводили ацетонитрилом для хроматографии Р до метки и перемешивали.

Концентрация пропранолола основания — около 0,1 мг/мл.

Испытуемый раствор

1 ОДМТ пропранолола гидрохлорида помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 1 мл воды для хроматографии Р, обрабатывали ультразвуком 15 мин, охлаждали до комнатной температуры, доводили ацетонитрилом для хроматографии Р до метки и перемешивали. Полученный раствор фильтровали через шприцевой фильтр.

Концентрация пропранолола основания — около 0,1 мг/мл.

Хроматографические условия

Анализ проводили на хроматографической системе LicArt 62 (Россия) с градиентным четвертичным насосом низкого давления QP-62d, автосамплером S-42dc, термостатом колонок T-85C, спектрофотометрическим детектором DAD-62 на колонке Atlantis HILIC Silica $150\times 4,6$ мм, размер частиц 5 мкм, заполненной сорбентом типа L3 (Waters, Ирландия). Определение пропранолола проводили при длине волны 290 нм. Элюирование проводили в изократическом режиме с использованием подвижной фазы (А:В) в соотношении 20:80. Скорость потока — 1 мл/мин, температура термостата колонки 30°C, температура автосамплера — 6°C. Время хроматографирования — 6 мин, время удерживания пропранолола гидрохлорида ~3,8 мин.

⁵ ОФС.1.4.2.0009 «Однородность массы дозированных 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/odnorodnost-massy-dozirovannykh-lekarstvennykh-form/>

⁶ 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/>

⁷ 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/>

⁸ ОФС.1.4.2.0008 «Однородность дозирования». Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/odnorodnost-dozirovaniya/>

Расчёт содержания пропранолола гидрохлорида в МТ относительно номинального проводили по формуле:

$$G_{\%} = \frac{s_x \times a_{cm} \times W_x \times P \times 100}{S_{ct} \times W_{ct} \times L \times 100} = \frac{s_x \times a_{cm} \times W_x \times P}{S_{ct} \times W_{ct} \times L},$$

где S_x — площадь пика пропранолола гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора, мAU×мин; S_{ct} — площадь пика пропранолола гидрохлорида на хроматограмме стандартного образца мAU×мин; a_{cm} — навеска стандартного образца, мг; L — заявленное содержание пропранолола гидрохлорида в МТ, мг; W_x — объём мерной колбы, взятой для разведения испытуемого образца; W_{ct} — объём мерной колбы, взятой для разведения стандартного образца; P — содержание пропранолола гидрохлорида в стандартном образце, %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Целевой профиль качества проектируемых МТ с обоснованием выбранных характеристик и их целевым значением представлен в таблице 3.

Оценка распадаемости

В результате экспериментальной оценки 10 составов МТ значения времени дезинтеграции варьировало от 7,00 до 23,00 с (табл. 4). Большинство составов показали стабильные и воспроизводимые результаты (стандартное отклонение в пределах 1–2 с), за исключением составов 6 (15,33±5,30 с) и 7 (10,33±3,82 с), характеризовавшихся повышенной вариабельностью распадаемости. Анализ регрессионной модели (табл. 5) показал, что все парные взаимодействия между компонентами смеси оказывают статистически значимое влияние на время дезинтеграции ($p < 0,05$). Отрицательные значения коэффициентов при данных взаимодействиях свидетельствуют о том, что фактическое время дезинтеграции для бинарных смесей оказывается меньше расчетного, предсказанного на основе аддитивного вклада каждого из компонентов. Наиболее сильный эффект наблюдался для пары КПВ и НСФ (коэффициент -9440).

Оценка прочности

Экспериментально установленные значения прочности исследуемых составов варьировали от 19,10±1,22 до 33,00±2,84 Н (см. табл. 4). Анализ регрессионной модели для прочности (см. табл. 5) показал неоднородную картину значимости взаимодействий между компонентами. Из трёх возможных парных взаимодействий два оказались статистически значимыми: взаимодействие МКЦ 102×НСФ ($p=0,028$) и КПВ×НСФ ($p=0,015$). Отрицательные значения коэффициентов при данных взаимодействиях свидетельствуют о том, что фактическая прочность таблеток, содержащих одновременно НСФ с МКЦ 102

или НСФ с КПВ, оказалась ниже расчётной, предсказанной на основе аддитивного вклада каждого из компонентов. Наибольший по величине отрицательный эффект наблюдался для взаимодействия КПВ×НСФ (коэффициент -10362). Модель показала, что ключевым фактором, модифицирующим твёрдость, является взаимодействие НСФ с другими компонентами смеси.

Оценка сыпучести

Все исследованные составы продемонстрировали удовлетворительную сыпучесть: значения находились в интервале от 31,77±0,65 до 38,17±0,94 с, что соответствует технологически приемлемому диапазону для прямого прессования (см. табл. 4). Воспроизводимость результатов была удовлетворительной для большинства составов; незначительное повышение вариабельности отмечено лишь для состава 7 (33,47±3,78 с).

Согласно результатам регрессионного анализа (см. табл. 5) линейные эффекты компонентов не оказывали значимого влияния на сыпучесть ($p > 0,05$). Статистически значимыми признаны эффекты взаимодействий МКЦ 102 × НСФ ($p=0,017$) и КПВ×НСФ ($p=0,043$); взаимодействие МКЦ 102×КПВ не достигло уровня значимости ($p=0,081$). Отрицательные коэффициенты при значимых взаимодействиях указывают на улучшение сыпучести при совместном присутствии указанных пар. Таким образом, сыпучесть определяется главным образом межкомпонентными взаимодействиями, в частности, с участием НСФ.

Оценка истираемости

Полученные данные не показали какой-либо статистической значимости влияния взаимодействий на истираемость ($p > 0,05$) (см. табл. 5). Стоит отметить, что ни для одного из составов не наблюдалось проблем с истираемостью в виде пограничных значений. Показатель истираемости для всех исследованных составов не превышал 3% (см. табл. 4).

Оценка однородности массы и геометрических параметров

Для всех исследуемых составов ОДМТ оценивали однородность массы, толщину и диаметр (см. табл. 4). Средняя масса таблеток варьировала от 19,50±0,14 до 20,49±0,13 мг, при этом низкие значения стандартных отклонений (0,07–0,14 мг) свидетельствовали о высокой воспроизводимости процесса прессования и равномерности заполнения матрицы. Толщина ОДМТ находилась в пределах от 2,60±0,02 до 2,84±0,01 мм, а диаметр — от 2,99±0,01 до 3,02±0,03 мм.

Оптимизация состава

На основе полученных экспериментальных данных провели оптимизацию состава ОДМТ

пропранолола с использованием многофакторного подхода. В качестве откликов выбраны прочность, сыпучесть, распадаемость и адгезия на пресс-инструмент. Для каждого отклика задали коэффициент веса и важности в диапазоне от 0,1 до 10, где больший вес усиливал влияние отклика на результат оптимизации. Целевые функции включали минимизацию, максимизацию, либо достижение заданного значения показателя в установленных интервалах (табл. 6).

Наивысший приоритет был присвоен отсутствию адгезии: вес — 10, важность — 4, цель — минимизация (целевое значение 0, допустимый максимум — 1). Распадаемость, как критический показатель ородиспергируемых ЛФ, также подлежала минимизации: целевое значение — 10 с, верхняя граница — 15 с, вес — 1, важность — 1. Для прочности установлена цель максимизации: нижняя граница — 21 Н, целевое значение — 23 Н, вес — 1, важность — 2. Сыпучесть, характеризуемая наименее точной предсказательной моделью, оптимизировалась в сторону минимизации: целевое значение — 34 с, верхний предел — 36 с, вес — 1, важность — 3. В результате оптимизации получен состав, удовлетворяющий заданным критериям.

В результате проведённой оптимизации определён следующий состав МТ (масс. %): МКЦ 102 — 31,55; КПВ — 5,00; НСФ — 1,45. Значение функции желательности для всех откликов составило 1,00, что свидетельствует о полном

соответствии достигнутых показателей заданным критериям (табл. 7). Прогнозируемые значения критических параметров качества: прочность — 23,47 Н; сыпучесть — 33,98 с; распадаемость — 7,1 с; адгезия — -0,097 (практически полное отсутствие налипания).

Оптимизированный состав был воспроизведён и подвергнут экспериментальной оценке. Учитывая, что прочность исходного состава была недостаточной, авторы увеличили давление прессования до 1,0–1,1 кН, убедившись в отсутствии риска налипания. Полученные МТ характеризовались следующими показателями: средняя масса 20,15±0,11 мг, толщина 2,62±0,01 мм, диаметр 3,00±0,01 мм, прочность от 30 до 39 Н (средняя 33,60±2,05 Н), распадаемость 20,67±2,12 с, истираемость 0,5%. Таким образом, увеличение давления прессования позволило достичь прочности, полностью соответствующей фармакопейным требованиям (>30 Н), при сохранении приемлемых показателей распадаемости и отсутствии адгезии.

Для полученных МТ был также проведён тест на однородность дозирования (рис. 1). Среднее содержание пропранолола гидрохлорида составило 99,05% от номинального, стандартное отклонение — 4,24, относительное стандартное отклонение — 4,28, рассчитанное значение приемлемости — 10,18, что соответствует установленным фармакопейным требованиям (AV <15).

Таблица 1 — Состав мини-таблеток пропранолола гидрохлорида

Наименование ингредиентов	Функция	Массовая доля в таблетке, %	Количество на мини-таблетку, мг
Пропранолола гидрохлорид	Основное действующее вещество	5,70	1,14
Маннитол	Наполнитель	27,15	5,43
Микрокристаллическая целлюлоза 102	Наполнитель	31,00–36,50	6,20–7,30
Кросповидон	Супердесинтегрант	1,00–5,00	0,20–1,00
Натрия стеарилфумарат	Гидрофильный лубрикант	0,50–2,00	0,10–0,40
Диоксид кремния	Глидант	1,00	0,20
Сахаринат натрия	Искусственный подсластитель	1,00	0,20
Масса таблетки:		100,00	20

Таблица 2 — Матрица эксперимента Mixture Design

Эксперимент	Значения уровней		
	Количество МКЦ 102, %	Количество КПВ, %	Количество НСФ, %
1	31,00	5,00	2,00
2	33,00	3,00	2,00
3	31,75	5,00	1,25
4	32,50	5,00	0,50
5	33,75	3,00	1,25
6	35,75	1,00	1,25
7	33,75	3,00	1,25
8	35,00	1,00	2,00
9	36,50	1,00	0,50
10	34,50	3,00	0,50

Примечание: МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза; КПВ — кросповидон; НСФ — натрия стеарилфумарат.

Таблица 3 — Целевой профиль качества мини-таблеток

Характеристика	Целевое значение	Обоснование
Лекарственная форма	Ородиспергируемые мини-таблетки	Обеспечение точности дозирования и удобства применения у детей до 1 года
Дозировка	1 мг пропранолола основания в каждой мини-таблетке	В соответствии с клиническими рекомендациями суточная доза пропранолола от 0,5 до 3 мг/кг, разделенная на 2–3 приёма. Препарат назначают в интервале возраста от 35 дней до 5 недель, длительность терапии от 6 до 24 месяцев и более. Вес ребенка в этот промежуток варьирует от 2,5 до 12 кг, следовательно, за один приём будет выдано от 1 до 4 мини-таблеток, что обеспечивает удобство применения.
Масса мини-таблеток	Не более 20 мг	Обеспечение удобства применения.
Размер мини-таблеток	Диаметр мини-таблеток не более 3 мм	Обеспечение удобства применения.
Органолептические свойства	Нейтральный вкус, отсутствие горечи	Нейтральный вкус (не сладкий) предотвращает восприятие препарата как кондитерского изделия, минимизируя риск случайной передозировки и формирования пищевой поведенческой привычки. Отсутствие выраженной горечи необходимо для предупреждения рвотного рефлекса и отказа от проглатывания.
Описание	Белые круглые двояковыпуклые таблетки с фаской, без риски	Деление мини-таблеток недопустимо, фаска обеспечит удобство применения за счёт сглаживания острых краев.
Подлинность	Соответствие требованиям нормативного документа по качеству	Идентификация пропранолола гидрохлорида.
Распадаемость	Не более 30 с в воде	Короткое время дезинтеграции гарантирует, что при случайном разжевывании или удержании во рту мини-таблетки мгновенно дезинтегрируются, исключая риск аспирации твердым инородным телом, а также делает невозможным последующее выплевывание мини-таблетки, что обеспечивает полноту принятой дозы и безопасность применения.
Прочность на раздавливание	Не менее 25Н	Обеспечение целостности мини-таблетки при транспортировке и хранении.
Истираемость	Не более 3% (метод 1)	Обеспечение целостности мини-таблетки при транспортировке и хранении.
Однородность дозирования	Приемлемое значение для 10 таблеток не более 15%	Обеспечение эффективности и безопасности каждой мини-таблетки.
Родственные примеси / количественное определение	Соответствие требованиям нормативного документа по качеству	Обеспечение эффективности и безопасности мини-таблетки.
Микробиологическая чистота	Категория 3А	Эффективность и безопасность лекарственного препарата

Таблица 4 — Параметры таблеточной смеси и мини-таблеток

Параметр	Эксперимент									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Показатели смеси									
Сыпучесть	38,17±0,94	37,33±0,28	33,77±1,78	32,90±1,15	35,13±0,92	31,77±0,65	33,47±3,78	35,70±0,97	34,77±0,76	36,53±1,67
Насыпная плотность	0,49	0,50	0,50	0,50	0,49	0,50	0,49	0,49	0,49	0,49
Плотность после уплотнения	0,66	0,66	0,67	0,66	0,65	0,65	0,65	0,65	0,64	0,64
Коэффициент прессуемости	25,31	24,38	25,46	23,99	24,53	23,15	24,39	23,46	22,84	23,55
Индекс Хауснера	1,34	1,32	1,34	1,32	1,33	1,30	1,32	1,31	1,30	1,31
	Показатели мини-таблеток									
Средняя масса, мг	20,08±0,10	20,17±0,11	20,01±0,09	20,49±0,13	19,94±0,14	19,91±0,07	19,50±0,14	20,06±0,08	19,84±0,07	19,57±0,11
Средняя толщина, мм	2,84±0,01	2,79±0,01	2,80±0,09	2,74±0,02	2,75±0,01	2,75±0,00	2,69±0,01	2,76±0,00	2,70±0,01	2,60±0,02
Средний диаметр, мм	3,02±0,02	2,99±0,01	2,99±0,08	3,01±0,01	3,02±0,03	3,01±0,02	3,02±0,02	3,00±0,01	3,01±0,03	3,02±0,03
Распадаемость, сек	7,00±1,84	10,33±1,06	9,33±1,06	14,33±1,06	11,00±0,00	15,33±5,30	10,33±3,82	20,00±1,84	23,00±1,84	17,00±1,84
Прочность, Н	21,80±1,51	21,90±1,26	25,50±2,90	33,00±2,84	20,30±1,94	21,10±1,80	19,10±1,22	20,30±1,52	25,80±2,22	27,50±0,89
Истираемость, %	0,75	0,60	0,50	0,25	0,46	0,45	0,57	0,50	0,41	0,77

Таблица 5 — Коэффициенты регрессии и уровни значимости результатов

Независимая переменная	Распадаемость		Прочность		Сыпучесть		Индекс Карра	
	Коэффициент	p-value	Коэффициент	p-value	Коэффициент	p-value	Коэффициент	p-value
МКЦ 102	33,62	>0,05	33,09	>0,05	38,23	>0,05	21,31	>0,05
КПВ	615	>0,05	680	>0,05	-455	>0,05	1,1	>0,05
НСФ	8219	>0,05	7730	>0,05	6271	>0,05	-1032	>0,05
МКЦ 102×КПВ	-754	0,103	-665	0,128	555	0,081	37,4	0,553
МКЦ 102×НСФ	-8827	0,026	-8325	0,028	-6696	0,017	1139	0,05
КПВ×НСФ	-10623	0,015	-10362	0,015	-5097	0,043	1345	0,033

Примечание: МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза; КПВ — кросповидон; НСФ — натрия стеарилфумарат.

Таблица 6 — Параметры оптимизации состава

Отклик	Цель	Нижний	Целевой	Верхний	Вес	Важность
Прочность, Н	Максимизация	21	23	—	1	2
Сыпучесть, сек	Минимизация	—	34	36	1	3
Распадаемость, сек	Минимизация	—	10	15	1	1
Налипание	Минимизация	—	0	1	10	4

Таблица 7 — Предсказанные отклики

Отклик	Значение	Индивидуальная вероятность получения желаемых результатов
Прочность, Н	23,47	1,00
Сыпучесть, сек	33,98	1,00
Распадаемость, сек	7,13	1,00
Налипание	-0,097	1,00
Составная вероятность получения желаемых результатов		1,00

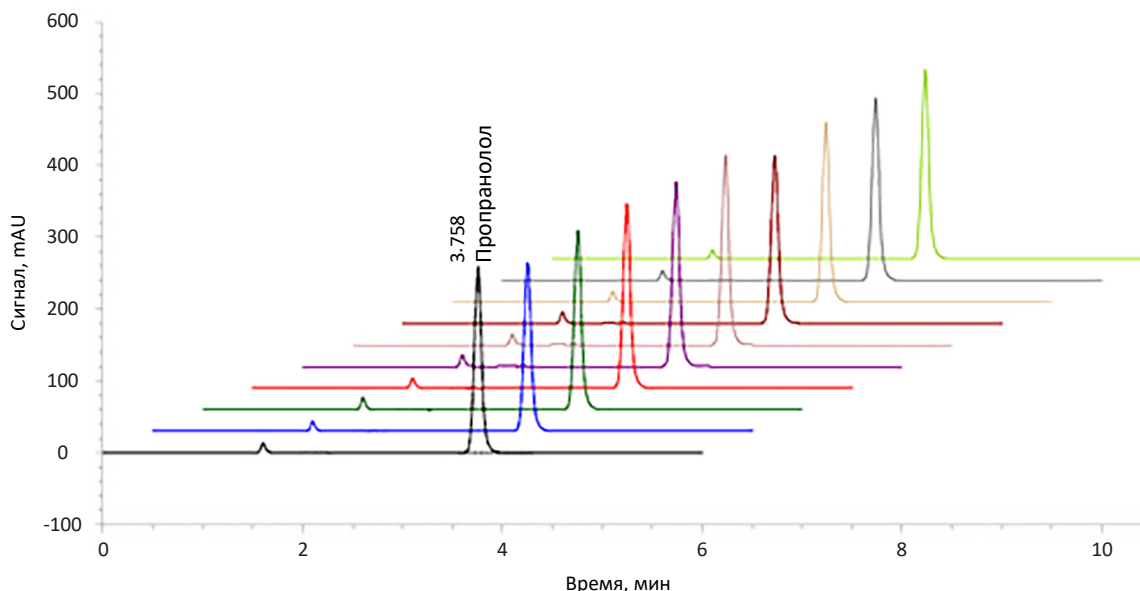


Рисунок 1 — Хроматограммы испытуемых растворов при определении однородности дозирования мини-таблеток пропранолола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд полученных результатов, по мнению авторов, требует более подробного обсуждения и интерпретации в контексте существующих литературных данных.

Обоснование выбора дизайна эксперимента

В качестве дизайна эксперимента авторами выбран метод MD. В отличие от метода поверхностного отклика (Response Surface Methodology), где факторы независимы, MD рассматривает компоненты как часть смеси: отклик здесь определяется не абсолютными значениями, а соотношением долей, сумма которых всегда равна 100%. Существует три типа MD: simplex lattice, simplex centroid и optimal mixture (Extreme vertex), где «simplex» обозначает равные диапазоны всех компонентов, «lattice» — решетчатый способ выбора экспериментальных точек, а «centroid» — включает только центральные точки. Последний тип, extreme vertex — метод крайних вершин, используют в случаях, когда на компоненты наложены двусторонние ограничения (нижние и верхние границы) или добавлены линейные ограничения для нескольких компонентов⁹. Extreme vertex был выбран как один из наиболее подходящих для разработки многокомпонентного фармацевтического состава. Выбранный дизайн позволил сократить число экспериментальных точек с 27 (полный трехфакторный эксперимент) до 10, включая 2 степени свободы и одну центральную точку, выполненную в двух повторностях. При этом стоит отметить, что в соответствии со спецификой MD, влияние индивидуальных линейных переменных не включается в расчет из-за ограничения постоянства суммы долей. Их вклад в отклик полностью учтён через систему значимых взаимодействий. Наличие значимых отрицательных взаимодействий между всеми парами компонентов позволяет целенаправленно оптимизировать состав МТ для достижения минимального времени дезинтеграции.

Обоснование состава и технологии получения ородиспергируемых мини-таблеток

Метод прямого прессования наиболее часто встречается при получении МТ [11], поскольку его преимущества обусловлены сокращённым количеством технологических стадий и, следовательно, экономической эффективностью. Авторы настоящего исследования последовали данному примеру и также использовали метод прямого прессования.

Проведённый анализ рисков показал, что эффективность метода прямого прессования

обусловлена сыпучестью порошковой смеси. Учитывая низкое содержание действующего вещества (содержание пропранолола гидрохлорида — 5,7%) сыпучесть главным образом определяется составом ВВ [14]. Для подбора оптимального состава авторы проанализировали существующие рецептуры ОДМТ [16, 29–31], полученных прямым прессованием, а также справочные данные по ВВ¹⁰.

Основной группой ВВ в МТ являются наполнители. Выбор маннитола являлся необходимым — это одно из немногих ВВ, которое в полной мере отвечает задачам разработки ородиспергируемых форм — за счёт благоприятных органолептических свойств и низкой гигроскопичности¹¹. Однако использование маннитола в высоких концентрациях приводило к адгезии порошковой смеси на пуансоны, в связи с чем его содержание было ограничено до 55,3%. При этом варьирование доли маннитола вблизи указанного значения не оказывало значимого влияния на сыпучесть. Для компенсации наполнителя в состав дополнительно вводили МКЦ 102. Ее выбор обусловлен оптимальной сыпучестью, а также способностью выполнять функцию связующего вещества, обеспечивая формирование прочных таблеток при прямом прессовании. Долю МКЦ 102 устанавливали в интервале от 31 до 36,5%, что было продиктовано необходимостью соблюдения основного ограничения MD — достижения суммарной массы смеси, равной 100%.

Однако даже при оптимальном соотношении наполнителей сыпучесть смеси оставалась недостаточной для стабильного заполнения матриц малого размера. Процесс заполнения матрицы критически важен для обеспечения качества МТ, поскольку их неравномерное заполнение приводит к вариативности массы и, как следствие, содержания действующего вещества [32]. Применение матрицы диаметром 3 мм в настоящем исследовании обусловило необходимость значительного повышения сыпучести таблеточной смеси. С этой целью в состав был введён кремния диоксид коллоидный в фиксированной концентрации 1,0% — верхней границе рекомендуемого диапазона¹². Данная мера позволила достичь удовлетворительной сыпучести и стабилизировать процесс таблетирования.

Вторым критическим параметром качества являлось время дезинтеграции, которое определяется содержанием как наполнителей, так и супердизинтегрантов и лубрикантов. Поскольку целевое время дезинтеграции МТ составляло менее 30 с, в качестве независимых переменных выбрано

⁹ Design of Experiments for Pharmaceutical Product Development: Volume I: Basics and Fundamental Principles; S. Beg, editor; Singapore: Springer Singapore; 2021. DOI: 10.1007/978-981-33-4717-5

¹⁰ Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. Handbook of pharmaceutical excipients, 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009

¹¹ Там же.

¹² Там же.

содержание КПВ и НСФ. При этом увеличение доли супердезинтегранта, с одной стороны, может способствовать ускорению дезинтеграции, а с другой — снижать механическую прочность МТ и ухудшать сыпучесть смеси. Выбор КПВ в качестве супердезинтегранта обусловлен его способностью обеспечивать быструю дезинтеграцию таблеток [33, 34]. Содержание супердезинтегранта варьировало в диапазоне от 1 до 5%, что соответствует рекомендуемым пределам для данной группы ВВ.

Содержание лубриканта также имело определяющее значение: его недостаток приводит к адгезии смеси к поверхности пуансонов, тогда как избыток вызывает увеличение времени дезинтеграции и снижение прочности МТ [30]. Выбор НСФ в качестве лубриканта обусловлен его преимуществами по сравнению с традиционными стеаратами [35]. Он отличается меньшей гидрофобностью и отсутствием выраженного замедления скорости дезинтеграции по сравнению с магния стеаратом, при этом он сохраняет сопоставимую смазывающую способность и не уступает по влиянию на прочность таблеток. Важно отметить, что его смазывающая эффективность возрастает при увеличении времени смешивания, а распадаемость таблеток не ухудшается [36].

В ходе эксперимента установлено, что составы, содержащие 0,5% НСФ, вызывали адгезию таблеточной массы к поверхности пуансонов уже после прессования нескольких единиц. Несмотря на удовлетворительные показатели механической прочности, данные композиции не могли быть признаны приемлемыми. В связи с этим в схему оптимизации был введён дополнительный отклик — адгезия смеси на пресс-инструмент, которую выражали в бинарной шкале: 0 — отсутствие налипания, 1 — наличие налипания. Данный показатель имел приоритетное значение при выборе состава.

Оценка качества полученных мини-таблеток

При разработке МТ особое внимание следует уделять валидности фармакопейных методов испытаний, поскольку стандартные методики не всегда учитывают геометрические особенности данной ЛФ.

Первым примером служит нормирование показателя прочности. ГФ XV устанавливает требования к минимальной прочности таблеток начиная с диаметра 6 мм, равной 30 Н, однако регламентированные нормативы неприменимы к МТ диаметром 3 мм. Руководствуясь практической целесообразностью, авторами был установлен целевой показатель прочности не менее 25 Н, что обеспечивает сохранность МТ при упаковке, транспортировке и последующем применении.

Аналогичная проблема возникает и при оценке распадаемости МТ [11]. Основной частью в приборе для определения распадаемости является сборная корзинка. Согласно ОФС.1.4.2.0013 «Распадаемость твёрдых лекарственных форм» к нижней поверхности нижней пластины корзинки должна быть прикреплена сетка с отверстиями размером $2,0 \pm 0,2$ мм. При этом размер МТ составляет 3 мм и менее. Зачастую МТ проходят через отверстия сита во время проведения теста распадаемости, что приводит к недостоверным результатам. Одно из решений было предложено в работе V. Lura и соавт. [11]. МТ помещается в цилиндр высотой 15 мм и внутренним диаметром 10 мм, закрытый сверху и снизу сеткой диаметром пор 710 мкм. Этот цилиндр помещался в прибор для проведения исследований распадаемости. Авторами был предложен другой метод: использование вместо фармакопейного сита, закреплённого на нижней поверхности корзинки, сита с размером отверстий $0,25 \times 0,25$ мм. Данная модификация оказалась успешной, поскольку позволила надёжно удерживать МТ в корзинке на протяжении всего теста и получать воспроизводимые, объективные результаты времени дезинтеграции.

Говоря о результатах оценки истираемости, необходимо отметить, что достоверность полученных значений может быть ограничена в связи с несоответствием геометрических параметров МТ размерам барабана прибора, регламентированным ГФ РФ XV изд. По мнению авторов, фармакопейная методика требует адаптации для объективной оценки истираемости МТ.

Ограничения исследования

Исследование ограничено лабораторным этапом; требуется изучение стабильности при хранении, биофармацевтические исследования и проведение последующих клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования разработаны и получены ОДМТ пропранолола гидрохлорида, предназначенные для персонализированной терапии ИГ у детей. Применение методологии QbD и метода планирования эксперимента MD позволило научно обосновать состав, количественно оценить влияние ВВ на КПК и выявить значимые межкомпонентные взаимодействия. Оптимизированный состав обеспечивает требуемые технологические характеристики ОДМТ — прочность, распадаемость, истираемость и однородность дозирования — и полностью соответствует установленным требованиям.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Фармацевтическая субстанция пропранолола гидрохлорида и все вспомогательные вещества были предоставлены АО «Татхимфармпрепараты». Растворители для ВЭЖХ, хроматографическая колонка и стандартный образец пропранолола гидрохлорида были приобретены в рамках программы Приоритет-2030.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Новиков Я.С. — определение концепции, разработка методологии, проведение исследования, написание черновика рукописи, визуализация; Урясова М.Д. — разработка методологии, проведение исследования; Егорова С.Н. — определение концепции, разработка методологии, руководство, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование статьи. 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. Holm A., Mulliken J.B., Bischoff J. Infantile hemangioma: the common and enigmatic vascular tumor // *J Clin Invest.* – 2024. – Vol. 134, No. 8. – P. e172836. DOI: 10.1172/JCI172836
2. Colmant C., Powell J. Medical Management of Infantile Hemangiomas: An Update // *Paediatr Drugs.* – 2022. – Vol. 24, No. 1. – P. 29–43. DOI: 10.1007/s40272-021-00477-9
3. Léauté-Labrèze C., Harper J.I., Hoeger P.H. Infantile haemangioma // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390, No. 10089. – P. 85–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0
4. Rešić A., Barčot Z., Habek D., Pogorelič Z., Bašković M. The Evaluation, Diagnosis, and Management of Infantile Hemangiomas-A Comprehensive Review // *J Clin Med.* – 2025. – Vol. 14, No. 2. – P. 425. DOI: 10.3390/jcm14020425
5. Хачатрян Л.А., Николаева Д.М. Современная терапия инфантильных гемангиом // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 156–167. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-156-167. EDN: TRJEQS
6. Xu W., Zhao H. Management of infantile hemangiomas: Recent advances // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 1064048. DOI: 10.3389/fonc.2022.1064048
7. Huang X., Si W., Zou Z., Li B., Mu Y., Zhong W., Yang K. Efficacy and safety of oral propranolol and topical timolol in the treatment of infantile hemangioma: a meta-analysis and systematic review // *Front Pharmacol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1515901. DOI: 10.3389/fphar.2024.1515901
8. Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Boralevi F., Thambo J.B., Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358, No. 24. – P. 2649–2651. DOI: 10.1056/NEJMc070881
9. Новиков Я.С., Егорова С.Н. Анализ ассортимента лекарственных препаратов на основе пропранолола на российском и мировом фармацевтических рынках // *Journal of Siberian Medical Sciences.* – 2024. – Т. 8, № 2. – С. 21–31. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-21-31. EDN: LGNEIJ
10. 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
11. Lura V., Lura A., Breikreutz J., Klingmann V. The revival of the mini-tablets: Recent advancements, classifications and expectations for the future // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2025. – Vol. 210. – P. 114655. DOI: 10.1016/j.ejpb.2025.114655
12. Souza D.F.D., Goebel K., Andrezza I.F. Development of enteric coated sustained release minitables containing mesalamine // *Braz J Pharm Sci.* – 2013. – Vol. 49, No. 3. – P. 529–536. DOI: 10.1590/S1984-82502013000300014
13. Kwon T.K., Kang J.H., Na S.B., Kim J.H., Kim Y.I., Kim D.W., Park C.W. Novel Esomeprazole Magnesium-Loaded Dual-Release Mini-Tablet Polycap: Formulation, Optimization, Characterization, and In Vivo Evaluation in Beagle Dogs // *Pharmaceutics.* – 2022. – Vol. 14, No. 7. – P. 1411. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071411
14. 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
15. Issa M.G., De Souza N.V., Jou B.W.C., Duque M.D., Ferraz H.G. Development of Extended-Release Mini-Tablets Containing Metoprolol Supported by Design of Experiments and Physiologically Based Biopharmaceutics Modeling // *Pharmaceutics.* – 2022. – Vol. 14, No. 5. – P. 892. DOI: 10.3390/pharmaceutics14050892
16. 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
17. Moosa R.M., Choonara Y.E., du Toit L.C., Kumar P., Carmichael T., Tomar L.K., Tyagi C., Pillay V. A review of topically administered mini-tablets for drug delivery to the anterior segment of the eye // *J Pharm Pharmacol.* – 2014. – Vol. 66, No. 4. – P. 490–506. DOI: 10.1111/jphp.12131
18. Elezaj V., Lura A., Canha L., Breikreutz J. Pharmaceutical Development of Film-Coated Mini-Tablets with Losartan Potassium for Epidermolysis Bullosa // *Pharmaceutics.* – 2022. – Vol. 14, No. 3. – P. 570. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030570
19. Bebawy G., Sokar M., Abdallaha O.Y. Novel risperidone orally disintegrating minitables for pediatric use:

- patient acceptance and dose adjustment // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2021. – Vol. 47, No. 4. – P. 542–551. DOI: 10.1080/03639045.2021.1879829
20. Gong L., Yu M., Sun Y., Gao Y., An T., Zou M., Cheng G. Design and optimization of gastric floating sustained-release mini-tablets of alfuzosin hydrochloride based on a factorial design: *in vitro/in vivo* evaluation // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2018. – Vol. 44, No. 12. – P. 1990–1999. DOI: 10.1080/03639045.2018.1506473
 21. Yuge K., Nagamitsu S., Ishikawa Y., Hamada I., Takahashi H., Sugioka H., Yotsuya O., Mishima K., Hayashi M., Yamashita Y. Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental disorders // *BMC Psychiatry.* – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 445. DOI: 10.1186/s12888-020-02847-y
 22. Steichert M., Cawello W., Laeer S.; LENA Consortium. Population Pharmacokinetic Analysis of Enalapril and Enalaprilat in Newly Treated Children with Heart Failure: Implications for Safe Dosing of Enalapril (LENA Studies) // *Clin Pharmacokinet.* – 2025. – Vol. 64, No. 7. – P. 1103–1118. DOI: 10.1007/s40262-025-01520-5
 23. Yu L.X., Amidon G., Khan M.A., Hoag S.W., Polli J., Raju G.K., Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design // *AAPS J.* – 2014. – Vol. 16, No. 4. – P. 771–783. DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3
 24. Коцур Ю.М., Флисюк Е.В., Наркевич И.А. Применение подхода «качество через проектирование» (QbD) для разработки состава таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2026. – Т. 15, № 1. – С. 53–61. DOI: 10.33380/2305-2066-2026-15-1-2218. EDN: HCOVGH
 25. Serrano A.C.C.L., Viana M.C., Pinto N.V., Lages E.B., Carneiro G., Borges G.S.M. The Use of Design of Experiments (DoE) Approaches for the Development of Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) // *Applied Nano.* – 2025. – Vol. 6, No. 1. – P. 4. DOI: 10.3390/applnano6010004
 26. Голубев А.Н., Нгуен Т.Ш., Басевич А.В., Сорокин В.В., Каухова И.Е., Марченко А.Л., Смирнова Е.М. Подходы к разработке состава таблеток с использованием современного статистического программного обеспечения и концепции Quality-by-Design // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 45–48. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-3-45-48. EDN: BCCOUH
 27. Карлина М.В., Косман В.М., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Применение подхода Quality-by-Design на лабораторном этапе фармацевтической разработки для лекарственной формы «таблетки» // *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 168–178. DOI: 10.30895/1991-2919-2025-15-2-168-178. EDN: AMPPSW
 28. Новиков Я.С., Егорова С.Н. Оценка возможных рисков на этапе фармацевтической разработки мини-таблеток // *Фармация и фармакология.* – 2025. – Т. 13, № 4. – С. 260–269. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-260-269. EDN: QZUJAP
 29. 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
 30. Stoltenberg I., Breitreutz 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
 31. Hejduk A., Teżyk M., Jakubowska E., Krüger K., Lulek J. Implementing the Design of Experiments (DoE) Concept into the Development Phase of Orodispersible Minitablets (ODMTs) Containing Melatonin // *AAPS PharmSciTech.* – 2022. – Vol. 23, No. 1. – P. 60. DOI: 10.1208/s12249-021-02185-6
 32. Lura A., Breitreutz 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
 33. Zhao N., Augsburg L.L. Functionality comparison of 3 classes of superdisintegrants in promoting aspirin tablet disintegration and dissolution // *AAPS PharmSciTech.* – 2005. – Vol. 6, No. 4. – P. E634–E640. DOI: 10.1208/pt060479
 34. Patil C. Effect of various superdisintegrants on the drug release profile and disintegration time of Lamotrigine orally disintegrating tablets // *Afr J Pharm Pharmacol.* – 2009. – Vol. 5, No. 1. – P. 76–82. DOI: 10.5897/AJPP10.279
 35. Sabbatini B., Romano Perinelli D., Filippo Palmieri G., 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
 36. Li J., Wu Y. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms // *Lubricants.* – 2014. – Vol. 2, No. 1. – P. 21–43. DOI: 10.3390/lubricants2010021

АВТОРЫ

Новиков Ярослав Сергеевич — аспирант Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0005-2916-3756. E-mail: voilt01-12@mail.ru

Урясова Мария Дмитриевна — ординатор Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0006-7232-0056. E-mail: mashenka21.01.2000@mail.ru

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