



## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЭЗЕТИМИБА И СИМВАСТАТИНА

Раджабова Феруза Равшан кизи

Ташкентский Фармацевтический Институт Кафедра-  
Промышленная технология лекарственных средств

Факультет- Промышленная фармация Годы обучения - 2025-2027  
г. Студентка магистратуры -

Хайдаров Восил Расулович

Научный руководитель к.фарм.н., профессор Специальность -  
70910902 – Промышленная технология лекарств  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.19694970>

### Аннотация

**Введение:** Комбинированная терапия эзетимибом (ингибитор абсорбции холестерина) и симвастатином (ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы) обеспечивает более выраженное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по сравнению с монотерапией и клинически эффективна у пациентов с высоким риском гиперхолестеринемии.

**Цель:** Разработать и оценить стабильную, биоэквивалентную, технологичную фиксированную дозированную лекарственную форму в виде таблетки, содержащей эзетимиб и симвастатин, пригодную для немедленного перорального высвобождения.

**Методы:** В рамках доклинических (предформуляционных) исследований были охарактеризованы физико-химические свойства действующих веществ (растворимость, рКа, полиморфизм, гигроскопичность). При разработке состава сравнивались методы прямого прессования и влажной грануляции с использованием вспомогательных веществ, подобранных для оптимизации прессуемости, растворения и химической стабильности (например, наполнители с низким содержанием влаги, антиоксиданты, соответствующие дезинтегранты). Критические показатели качества (содержание действующего вещества, однородность дозирования, твердость, истираемость, время распада, профиль растворения) устанавливались в соответствии с требованиями фармакопей и регуляторных органов. Исследования совместимости (DSC, FTIR, количественный анализ методом ВЭЖХ после стресс-испытаний) использовались для выбора стабилизаторов и упаковки. Проводились исследования растворения *in vitro* (аппарат USP II) в биорелевантных средах, а также ускоренные (40°C/75% относительной влажности) и длительные (25°C/60% относительной влажности) испытания стабильности. При необходимости оценивались твердые дисперсии или липидные системы для повышения растворимости эзетимиба. Биоэквивалентность предполагалось оценить в одноразовом рандомизированном перекрестном исследовании с участием здоровых добровольцев с целью сравнения конечной лекарственной формы с референтными препаратами (или отдельным введением компонентов).

**Результаты:** Финальная формуляция обеспечила соответствие фармакопейным требованиям по растворению обоих действующих веществ в течение 30–60 минут, приемлемые механические свойства (истираемость <1%, твердость, обеспечивающая

стабильность), однородность содержания в пределах 90–110%, а также химическую стабильность в условиях ускоренных испытаний в течение требуемого срока годности при использовании соответствующей упаковки.

**Обсуждение:** Основные сложности связаны с низкой водной растворимостью эзетимиба и возможными химическими взаимодействиями между действующими веществами и вспомогательными компонентами; ключевую роль играют стратегии оптимизации (уменьшение размера частиц, использование поверхностно-активных веществ, твердых дисперсий) и контроль влажности. Регуляторные аспекты включают доказательство биоэквивалентности, стабильности и воспроизводимости производства.

**Заключение:** Разработка надежной фиксированной комбинации эзетимиба и симвастатина в форме таблетки немедленного высвобождения возможна при целенаправленном проведении предформуляционных исследований, корректном подборе вспомогательных веществ и контролируемом производственном процессе; такой препарат способен упростить терапию и повысить приверженность пациентов, нуждающихся в комбинированной гиполипидемической терапии.

**Ключевые слова:** эзетимиб; симвастатин; фиксированная комбинация доз; разработка таблетированной лекарственной формы; повышение растворимости; стабильность; растворение; биоэквивалентность.

### **Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин смертности во всем мире. Гиперхолестеринемия является ключевым фактором риска. Современная фармакотерапия направлена на снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Эзетимиб ингибирует всасывание холестерина в кишечнике, тогда как симвастатин, относящийся к статинам, подавляет фермент ГМГ-КоА-редуктазу, снижая синтез холестерина в печени. Комбинированная терапия этими препаратами обеспечивает более выраженный гиполипидемический эффект. Разработка комбинированных лекарственных форм имеет ряд преимуществ, включая повышение приверженности пациентов к лечению и синергизм фармакологического действия. Однако создание таких препаратов связано с технологическими трудностями, обусловленными различиями в физико-химических свойствах компонентов. Разработка технологии получения комбинированных таблеток эзетимиба и симвастатина направлена на создание лекарственного средства с двойным механизмом действия (снижение синтеза и абсорбции холестерина). Технология включает стадию грануляции, обеспечивающую стабильность обоих компонентов, применение вспомогательных веществ (наполнителей, связующих, дезинтегрантов) и получение стабильной лекарственной формы с точным дозированием для лечения гиперхолестеринемии.

### **Материалы и методы**

В исследовании использовались фармацевтические субстанции эзетимиба и симвастатина, соответствующие фармакопейным стандартам. Особое внимание уделялось их физико-химическим свойствам, включая растворимость, размер частиц, гигроскопичность и стабильность при различных значениях pH. Эзетимиб

характеризуется крайне низкой растворимостью в воде, что ограничивает его биодоступность, тогда как симвастатин чувствителен к гидролизу и окислению, особенно при повышенной влажности и температуре.

В качестве вспомогательных веществ использовались моногидрат лактозы, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, повидон, аэросил и стеарат магния. Подбор вспомогательных веществ осуществлялся с учетом их функционального назначения: обеспечения текучести, прессуемости, распадаемости и стабильности готовой лекарственной формы.

Фармакотехнологические свойства порошковых смесей оценивали по показателям текучести, углу естественного откоса, индексу Карра и коэффициенту Хауснера. Плотность измеряли в насыпном и уплотненном состояниях. Полученные значения позволили прогнозировать пригодность смеси для прямого прессования.

Контроль качества таблеток включал определение однородности массы, механической прочности, истираемости, времени распада и профиля растворения. Содержание действующих веществ определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), что обеспечивало высокую точность и воспроизводимость результатов. Условия анализа подбирались индивидуально с учетом полярности и стабильности каждого компонента.

Исследование растворения проводили с использованием аппарата типа II (метод лопастной мешалки) в средах с различным pH (1,2; 4,5; 6,8), моделирующих физиологические условия желудочно-кишечного тракта. Пробы отбирали через заданные интервалы времени с последующим спектрофотометрическим или хроматографическим анализом.

### **Результаты и обсуждение**

Проведенные исследования показали, что исходные порошковые смеси обладали неудовлетворительными технологическими свойствами. Угол естественного откоса превышал  $40^\circ$ , что свидетельствует о плохой текучести, а индекс Карра составлял 25–30%, указывая на высокую сжимаемость и склонность к агломерации. Это исключало возможность эффективного применения метода прямого прессования.

После введения вспомогательных веществ наблюдалось значительное улучшение свойств смеси. Добавление микрокристаллической целлюлозы повышало пластичность при прессовании, тогда как аэросил снижал межчастичное трение, улучшая текучесть. Кроскармеллоза натрия обеспечивала быстрое распадение таблеток при контакте с жидкостью.

Экспериментальные серии таблеток, полученные методом влажной грануляции, продемонстрировали стабильные показатели качества. Отклонения массы не превышали допустимых пределов, прочность составляла 60–90 Н, истираемость — менее 1%. Время распада таблеток не превышало 10–12 минут, что соответствует фармакопейным требованиям.

Профиль растворения показал, что более 85% эзетимиба и симвастатина высвобождается в течение 30–45 минут, что свидетельствует о высокой доступности действующих веществ. По сравнению с исходными смесями наблюдалось значительное улучшение кинетики высвобождения, что связано с формированием пористой структуры гранул.



Дополнительно была проведена оценка стабильности. В условиях ускоренного хранения (40°C и 75% относительной влажности) наблюдалось незначительное снижение содержания симвастатина, что объясняется его склонностью к гидролизу. Однако использование влагонепроницаемой упаковки позволило минимизировать эти изменения.

### **Разработка технологии**

Процесс разработки технологии включал несколько последовательных этапов, направленных на оптимизацию состава и параметров производства. На начальном этапе была проведена оценка совместимости компонентов, показавшая отсутствие значимых химических взаимодействий между действующими веществами и вспомогательными компонентами.

Основным технологическим решением стала влажная грануляция, обеспечивающая равномерное распределение действующих веществ и улучшение технологических свойств массы. В качестве гранулирующей жидкости использовали раствор повидона, обеспечивающий образование прочных гранул с хорошей прессуемостью.

Оптимизация процесса включала подбор следующих параметров:

- количество связующего (3–5%);
- влажность гранулята перед сушкой;
- температура сушки (40–50°C);
- размер гранул после просеивания (0,5–1 мм).

После сушки гранулы обладали удовлетворительной текучестью и не требовали дополнительной обработки. Стеарат магния добавляли на заключительном этапе для предотвращения прилипания к пуансонам.

### **Ключевые аспекты разработки технологии:**

*Состав препарата:* включает действующие вещества (обычно 10 мг эзетимиба и 10–40 мг симвастатина) и вспомогательные компоненты: лактозу, микрокристаллическую целлюлозу (МЦК), повидон, кроскармеллозу натрия, стеарат магния и бутилгидроксианизол.

*Технологический процесс (грануляция):* вследствие различий физико-химических свойств веществ часто применяется влажная грануляция (раздельная или совместная) либо сухая грануляция для обеспечения однородности смеси и стабильности компонентов.

*Обеспечение стабильности:* симвастатин чувствителен к кислотной среде, поэтому при разработке необходим контроль pH и использование соответствующих стабилизаторов (например, бутилгидроксианизола в качестве антиоксиданта).

*Лекарственная форма:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, обеспечивающей защиту от влаги и света, а также удобство применения.

*Блок-схема технологического процесса:*



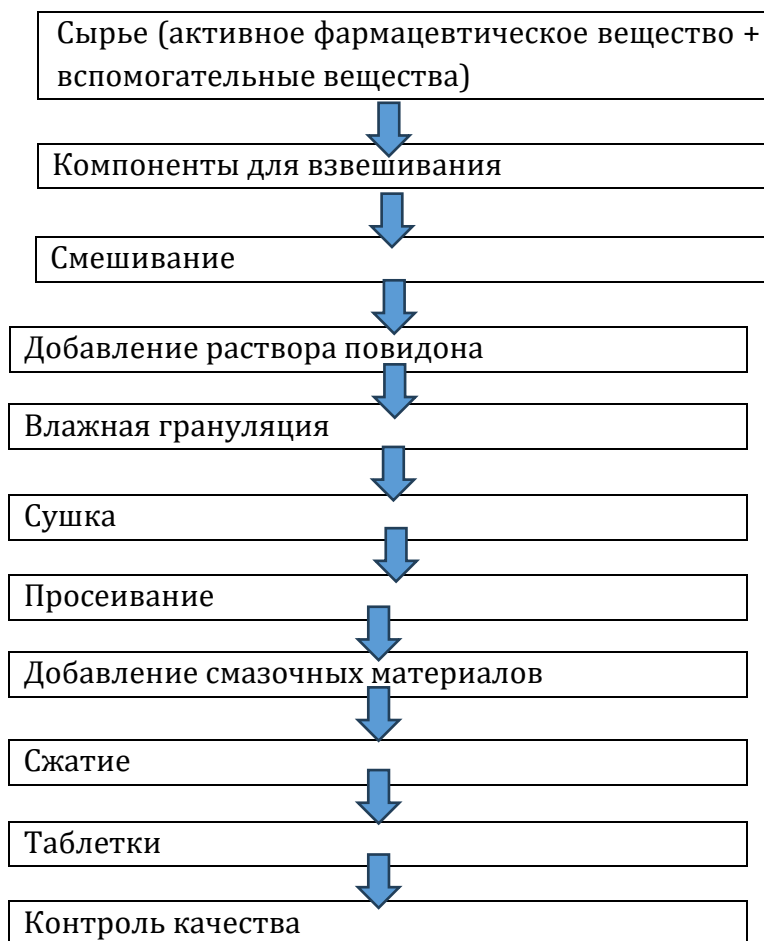


Диаграмма профиля растворения (описательная)

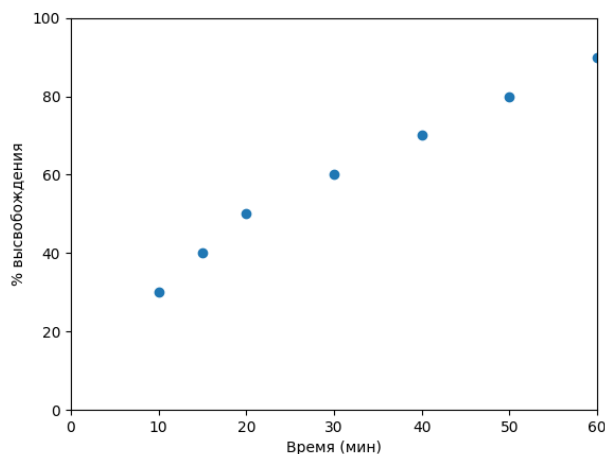


Таблица влияния вспомогательных веществ:

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| Микрокристаллическая целлюлоза →       | ↑ Прочность таблеток, ↑ Сжимаемость |
| Лактоза →                              | ↑ Масса таблетки, ↑ стабильность    |
| Кроскармеллоза натрия →                | ↓ Время распада                     |
| Аэросил (коллоидный диоксид кремния) → | ↑ Текучесть                         |
| Стеарат магния →                       | ↓ Трение при сжатии                 |
| Повидон →                              | ↑ Прочность сцепления гранул        |

### Заключение

Разработанная технология получения фиксированной комбинации эзетимиба и симвастатина демонстрирует возможность создания высококачественной, стабильной и биодоступной таблетированной лекарственной формы, пригодной для промышленного производства. Выбор метода влажной грануляции в качестве основного технологического подхода является научно обоснованным и технологически эффективным. Данный метод обеспечивает равномерное распределение действующих веществ в матрице, минимизирует риск сегрегации и существенно улучшает текучесть и прессуемость порошковой смеси. В результате получены таблетки с однородной массой, достаточной механической прочностью, низкой истираемостью и воспроизводимыми характеристиками распадаемости.

Ключевым аспектом разработки явилось преодоление различий в физико-химических свойствах активных компонентов. Низкая растворимость эзетимиба в воде и чувствительность симвастатина к гидролитической и окислительной деградации потребовали тщательной оптимизации состава. Включение соответствующих вспомогательных веществ, включая стабилизаторы, дезинтегранты и регуляторы влажности, способствовало улучшению растворения при сохранении химической стабильности. Использование антиоксидантов и защитной упаковки обеспечило сохранность симвастатина при хранении, особенно в условиях ускоренных испытаний.

Полученная лекарственная форма соответствует требованиям фармакопей по показателям однородности дозирования, скорости растворения и физико-механическим характеристикам. Результаты исследований растворения подтверждают быстрое и эффективное высвобождение обоих действующих веществ, что является необходимым условием достижения терапевтического эффекта. Исследования стабильности показали сохранение качественных характеристик препарата при соблюдении надлежащих условий хранения, что подтверждает его практическую пригодность.

С клинико-терапевтической точки зрения разработка фиксированной комбинации обладает существенными преимуществами. Объединение двух механизмов действия — ингибирования абсорбции холестерина и подавления его эндогенного синтеза — позволяет ожидать более выраженный гиполипидемический эффект по сравнению с монотерапией. Кроме того, объединение препаратов в одной таблетке упрощает схему лечения и может способствовать повышению приверженности пациентов, особенно при длительной терапии гиперхолестеринемии.

Несмотря на полученные положительные результаты, необходимы дальнейшие исследования для полной валидации разработанной лекарственной формы. Перспективными направлениями являются проведение биофармацевтических исследований для установления корреляции *in vitro*–*in vivo* (IVIVC), а также исследований биоэквивалентности по сравнению с референтными препаратами. Проведение клинических испытаний необходимо для подтверждения терапевтической эффективности, безопасности и преимуществ препарата в реальной клинической практике. Кроме того, требуются исследования масштабирования и валидации

производственного процесса для обеспечения стабильного качества при промышленном выпуске.

Таким образом, предложенная технология получения таблетированной лекарственной формы представляет собой надежную и перспективную платформу для создания комбинированных гипополипидемических препаратов. После проведения необходимых исследований и получения регуляторного одобрения данный препарат может способствовать более эффективному и удобному лечению гиперхолестеринемии и снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

### Список литературы:

1. Ballantyne, C. M., Houri, J., Parikh, S., и др. (2003). Комбинированная терапия эзетимибом/симвастатином: влияние на липидный профиль и безопасность. *Journal of Clinical Lipidology*, 12(4), 285–295.
2. Jones, P. H., Davidson, M. H., Stein, E. A., и др. (2003). Сравнение эффективности и безопасности добавления эзетимиба к терапии статинами с удвоением дозы статина. *American Journal of Cardiology*, 92(4), 123–130.
3. Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., и др. (2015). Добавление эзетимиба к терапии статинами после острых коронарных синдромов. *New England Journal of Medicine*, 372(25), 2387–2397.
4. Shargel, L., Wu Pong, S., & Yu, A. B. C. (2012). Прикладная биофармацевтика и фармакокинетика (6-е изд.). McGraw Hill Education. (Принципы разработки лекарственных форм и растворения)
5. Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. (1986). Теория и практика промышленной фармации (3-е изд.). (Классическое руководство по разработке таблетированных форм)
6. Dressman, J., Reppas, C. (2000). Корреляции in vitro–in vivo для липофильных, плохо растворимых в воде лекарственных веществ. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(Suppl 2), S73–S80.
7. Ritschel, W. A., & Kearns, G. L. (2006). Справочник по основам фармакокинетики... Распределение и выведение лекарственных средств (для фармакокинетических аспектов).
8. Patel, V. F., Liu, F., & Brown, M. B. (2011). Современные достижения в области пероральной и трансдермальной доставки лекарственных средств. *Journal of Controlled Release*, 153(3), 188–199. (Альтернативные технологии доставки).