

На правах рукописи

Шаблакова Анна Сергеевна

**ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ И СТАНДАРТИЗАЦИИ ТВЕРДЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА
ТРИАЗАВИРИНА**

14.04.01 - Технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Пермь – 2013

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Министерства образования и науки Российской Федерации и государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Петров Александр Юрьевич

доктор фармацевтических наук, старший научный сотрудник, профессор ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Уломский Евгений Нарциссович

доктор химических наук, доцент ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Министерства образования и науки Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Сульдин Александр Владимирович

доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава РФ

Захарова Людмила Андреевна

кандидат фармацевтических наук, доцент Управляющая компания «Медисорб Групп», г. Пермь

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «22» октября 2013 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614070, г. Пермь, ул. Крупской, 46.

Дата размещения объявления о защите диссертации на сайте Министерства образования и науки Российской Федерации <http://www.mon.gov.ru> «18» сентября 2013 г. и на сайте ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России <http://www.pfa.ru> «__» сентября 2013 г.

Автореферат разослан «16» сентября 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат фармацевтических наук

Н.В. Слепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Анализ отечественного рынка противовирусных средств показал, что в 2006 – 2007 гг. заболеваемость гриппом и ОРВИ составляла 353 случая на 100 тыс. человек. Позднее, наряду с «обычными», появились вирусы свиного и птичьего гриппа. В 2011 г. в Российской Федерации прирост заболеваемости населения ОРВИ по сравнению с 2010 г составил 8,8%.

Поэтому расширение ассортимента эффективных противовирусных лекарственных средств – важнейшее из направлений современной медицинской химии и фармации. Новым перспективным препаратом является триазабирин, синтезированный в институте органического синтеза УРО РАН совместно с Уральским государственным техническим университетом – УПИ и НИИ гриппа [Патент РФ № 2294936]. Триазабирин действует на любой стадии инфекционного процесса и обладает высокой эффективностью в подавлении репродукции вируса гриппа, включая штамм H5N1, опасный для человека.

В настоящее время наиболее популярны и востребованы твердые лекарственные формы (таблетки, капсулы). Они удобны в применении, имеют длительный срок хранения, а также, благодаря автоматизированному процессу производства в промышленных масштабах, позволяют снизить себестоимость продукции.

Таким образом, создание таблеток и капсул триазабирина актуальная и в то же время реальная задача для фармацевтической промышленности.

Цель работы. Целью диссертационной работы является разработка твердых лекарственных форм триазабирина (таблеток, покрытых пленочной оболочкой, капсул) и стандартов их качества.

Задачи исследования. Для реализации поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести анализ целевого рынка противовирусных лекарственных средств; определить основных конкурентов будущего препарата Триазабирина.
2. Изучить технологические свойства субстанции триазабирина.
3. Разработать оптимальный состав капсул триазабирина, обосновать технологический процесс их получения, изучить влияние вспомогательных компонентов и условий капсулирования на качество лекарственной формы.
4. Разработать состав и технологию получения таблеток триазабирина, покрытых пленочной оболочкой.
5. Разработать методику количественного определения триазабирина в созданных лекарственных формах и подтвердить ее пригодность для фармацевтического анализа.
6. Предложить нормы качества для капсул, таблеток и способы их оценки.
7. Разработать комплект нормативной документации для промышленного производства готовых лекарственных форм триазабирина.

Научная новизна исследования.

1. На основании изучения физико-химических и технологических характеристик субстанции триазавирина: гигроскопичность, сыпучесть, фракционный состав, угол естественного откоса, установлено, что критическим параметром при производстве твердых лекарственных форм триазавирина является влажность порошка. Предложен способ капсулирования триазавирина в твердые желатиновые капсулы с применением высушенной субстанции триазавирина и антифрикционных веществ.

2. При усовершенствовании технологии инкапсулирования триазавирина установлено, что влажное гранулирование позволяет добиться стабилизации технологических характеристик капсульной массы: фракционный состав и сыпучесть. Стабильность показателей обеспечивает однородность дозирования действующего вещества при автоматизированном производстве (Патент РФ №2451514). Показано, что капсулы, полученные данным способом, отличаются стабильностью триазавирина при хранении, отличными показателями растворения и распадаемости.

3. При разработке состава и технологии таблеток триазавирина применен метод математического планирования эксперимента с использованием функции желательности. Подобран оптимальный состав и соотношение вспомогательных компонентов минимальным количеством опытов. Доказана необходимость влажного гранулирования для получения качественных таблеток, стабильных при хранении и отвечающих всех требованиям НД (Патент РФ №2446802). Создана технология нанесения пленочного покрытия на разработанные таблетки.

4. Впервые применен метод оценки рисков и определение критических контрольных точек по принципу ХАССП для производства твердых лекарственных форм препарата. Определены критические этапы производства и диапазон значений параметров, соблюдение которых гарантирует получение доброкачественного продукта.

5. Произведена валидация методов контроля качества разработанных лекарственных форм триазавирина; показана методика количественного определения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и доказана ее валидность. Разработаны стандарты качества лекарственных препаратов триазавирина.

Практическая значимость работы и внедрение результатов исследования.

На основании проведенных исследований разработаны:

- состав и технология получения капсул триазавирина. На базе предприятия ООО «Завод Медсинтез» в соответствии с разработанным опытно-промышленным регламентом проведена апробация технологии их получения и наработка шести серий по 3 тыс. шт. каждая. Серии капсул соответствуют проекту ФСП «Триазавирин капсулы, 250 мг».

- усовершенствованная технология получения и состав капсулированной формы триазавирина. Разработаны проекты ФСП и опытно-промышленного регламента «Триазавирин-люкс капсулы, 250мг». На базе предприятия ООО «Завод Медсинтез» в соответствии с разработанным опытно-промышленным регламентом проведена апробация технологии их получения и наработка трех серий по 3 тыс. шт. каждая. Серии капсул отвечают требованиям проекта НД.

- состав и технология получения таблеток триазавирина, покрытых пленочной оболочкой. На базе предприятия ООО «Завод Медсинтез» в соответствии с разработанным опытно-промышленным регламентом проведена апробация технологии их получения и наработка трех серий по 4 тыс. шт. каждая. Серии таблеток соответствуют проекту ФСП «Триазабирин таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг».

- методики анализа готовых лекарственных форм, установлены и включены в проекты ФСП нормы качества предлагаемых лекарственных препаратов.

По результатам исследований разработана и находится на заключительном этапе регистрации нормативная документация:

- проект ФСП - Триазабирин капсулы, 250 мг;
- проект ФСП - Триазабирин-люкс капсулы, 250мг;
- проект ФСП - Триазабирин таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг;
- опытно-промышленные регламенты на производство «Триазабирин капсулы, 250 мг», «Триазабирин-люкс капсулы, 250мг», «Триазабирин таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг».

По результатам диссертационной работы разработаны и апробированы:

1. Проект ФСП «Триазабирин капсулы, 250 мг» и опытно-промышленный регламент.

2. Проект ФСП на «Триазабирин-люкс капсулы, 250 мг» (ООО «Завод Медсинтез», г.Екатеринбург) и опытно-промышленный регламент.

3. Проект ФСП на «Триазабирин 0,25г, таблетки, покрытые оболочкой» (ООО «Завод Медсинтез», г.Екатеринбург) и опытно-промышленный регламент.

4. Акт внедрения технологии гранулирования триазавирина для фасовки в капсулы (ООО «Завод Медсинтез», г.Екатеринбург).

5. Акт внедрения технологии получения таблеток триазавирина, покрытых оболочкой (ООО «Завод Медсинтез», г.Екатеринбург).

Апробация работы. Результаты выполненной диссертационной работы доложены на ежегодных конференциях с международным участием «Фармация и общественное здоровье» (г.Екатеринбург, 2009, 2010 гг.), заседании Экспертного совета программы «Участник молодежного научно-инновационного конкурса 2011» (г.Екатеринбург, 2011г).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 13 работ, в т.ч. 4 статьи в журналах рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, экспериментальной части (3 главы), общих выводов, списка литературы, включающего 123 наименования (из них 24 источника зарубежной литературы), приложения. Работа изложена на 133 страницах, включает 30 таблиц и 25 рисунков и 9 приложений.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Обоснование выбора состава действующих и вспомогательных веществ для разработки лекарственных форм триазавирина - капсул и таблеток, покрытых оболочкой.

2. Характеристика влияния вспомогательных компонентов на качество готовых лекарственных препаратов.

3. Обоснование способа и условий влажного гранулирования триазавирина.

4. Разработка и валидация методики количественного определения триазавирина в капсулах и таблетках, покрытых оболочкой.

5. Разработка методов оценки качества твердых лекарственных форм триазавирина.

6. Разработка нормативной документации для промышленного производства лекарственных препаратов триазавирина.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3 и 4 паспорта технология получения лекарств.

Материалы и методы исследований.

Настоящая работа проводилась с 2009 по 2012 гг. на кафедре фармации Уральской государственной медицинской академии и на кафедре органической химии Уральского Федерального университета и ООО «Завод Медсинтез». Объектами исследования являлись субстанция триазавирина, зарегистрированная в Российской Федерации, и вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению.

Все технологические процессы получения таблеток и капсул осуществляли на лабораторном и технологическом оборудовании: просев на виброприводе «Вибротехник ВП-30», сушка в лабораторном шкафу при температуре 75°C или в установке кипящего слоя Mini-lab, грануляция на установке псевдоожиженного слоя, измельчение на мельнице или в ступке, таблетирование на таблетпрессе Pressima 19 EU/B. Сыпучесть и угол естественного откоса определяли на приборе ВП-12А. Прочность таблеток на радиальное сжатие определяли на тестере ТВН 100. Распадаемость, прочность на истирание и тест «Растворение» определяли на приборах фирмы «Эрвека». Количественное определение триазавирина в капсулах и таблетках определяли при помощи метода ВЭЖХ на хроматографе «Agilent 1200», снабженном спектрофотометрическим детектором на диодной матрице. Использовали колонку размером 4,6 x 150 мм Zorbax eclipse XDB C18, которую термостатировали при 40°C. Длина волны детектирования 215 нм. Скорость потока подвижной фазы 850 мкл/мин. Для выполнения анализа навеску содержимого капсул/измельченных таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 25мл и доводили ее объем до метки подвижной фазой (ацетонитрил-0,25 моль/л водный раствор ацетата натрия 1:9). Раствор стандартного образца (PCO) готовили аналогично.

Нанесение пленочного покрытия осуществлялось на вертикальном центробежном коутере VCC 3-15 фирмы DIOSNA.

Статистическую обработку осуществляли согласно требованиям ГФ XI на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Анализ рынка противовирусных средств

В начале исследования была собрана информация о состоянии отечественного рынка противовирусных средств. В 2006-2007 гг. заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) составляла 353 случая на 100 тыс. человек [данные с сайта www.epidemiolog.ru]. Затем появились, наряду с «обычными», вирусы свиного и птичьего гриппа. В 2011 г. на территории Российской Федерации наблюдался рост заболеваемости населения (количество заболевших ОРВИ оказалась выше на 8,8% по сравнению с 2010 г) [Российский статистический ежегодник - 2011г.]. Был проведен контент-анализ ассортимента противовирусных средств. Установлено, что общий ассортимент предложений противовирусных средств для системного применения (группа J05 по АТС-классификации) составляет 58 международных непатентованных наименований (МНН), 156 торговых названий (ТН), среди которых 44,0% приходятся на препараты, применяемые для лечения и профилактики ОРВИ, гриппа и герпетической инфекции (далее «противовирусные средства»).

Зарегистрировано 76 производителей противовирусных препаратов, из которых 57,9% составляют российские предприятия. Наиболее широко представлены на отечественном рынке такие МНН, как ацикловир (33 торговых наименования), рибавирин (17 торговых наименований) и римантадин (17 торговых наименований). Большинство противовирусных препаратов выпускается в твердых лекарственных формах (таблетки, капсулы, порошки).

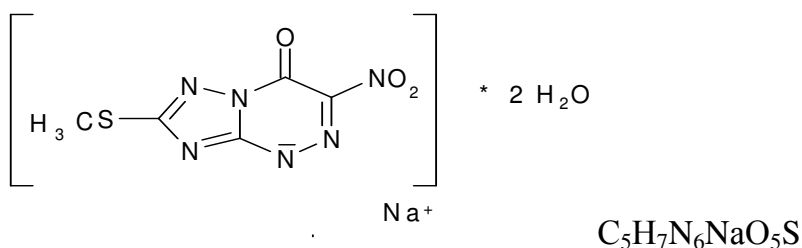
Оценка позиций противовирусных средств осуществлялась с привлечением в качестве экспертов 60 врачей из 15 ЛПУ Свердловской области. Изучались следующие характеристики препаратов: 1) эффективность лечения на любой стадии заболевания; 2) эффективность на начальном этапе лечения; 3) фармакологическая широта действия; 4) побочные эффекты; 5) курс лечения; 6) выраженность токсических реакций; 7) возможность применения у беременных. В ходе статистической обработки анкет рассчитывались их средневзвешенные оценки, определялась их общая оценочная терапевтическая эффективность, и проводилось прямое ранжирование препаратов (колонки 9-10) в баллах. Были построены карты восприятия препаратов (таблица 1).

По результатам исследования оказалось, что тилорон и кагоцел занимают сильные позиции по всем атрибутам, а «аутсайдером» является римантадин.

Ранжирование противовирусных средств по занимаемым позициям на рынке

МНН	Эфф.люб. этап	Эфф.нач. лечения	Фарм.шир. дейст.	Курс лечения	Побочные эффекты	Токс.реак.	Прим. у бе-рем.	Эффектив-ность	R
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Тилорон	0,85	1,29	1,36	1,31	1,10	1,12	0,58	7,61	1
Кагоцел	0,93	1,14	1,33	1,17	1,13	1,13	0,64	7,47	2
Арбидол	0,75	1,33	1,05	0,66	1,07	1,10	0,58	6,54	3
Осельтамивир	0,63	1,27	1,05	0,60	0,98	0,95	0,62	6,10	4
Ингавирин	0,86	1,10	0,99	0,65	0,95	0,98	0,41	5,94	5
Занамивир	0,61	1,08	0,90	0,55	0,82	0,86	0,55	5,37	6
Ремантадин	0,70	1,18	0,83	0,49	0,41	0,43	0,32	4,36	7

2. Изучение технологических свойств триазавирина



Натрия 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-С]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она ди-гидрат

М.в. 286,19 г/моль

Субстанция триазавирина представляет собой желтый кристаллический порошок, растворимый в воде, диметилсульфоксиде, диметилформамиде, мало растворимый в ацетоне, нерастворимый в хлороформе [Патент РФ № 2294936].

С целью выбора оптимального состава и технологии получения лекарственных форм триазавирина изучены физико-химические и технологические свойства субстанции. В качестве рабочих образцов использовали несколько серий субстанции триазавирина, синтезированных в лабораториях кафедры органической химии ХТФ УрФУ, ИОС УрО РАН, а также опытно-промышленные серии ООО «Завод Медсинтез». В таблице 2 представлены результаты исследования.

Основные технологические характеристики субстанции триазавирина

Показатель	Результат
Форма и размер частиц	Прозрачные кристаллы анизометрической формы с выраженными гранями; присутствуют осколки кристаллов
Фракционный состав	до 20 мкм – 71,5%, от 20-40 мкм – 13,8% более 40 мкм – 14,7%.
Сыпучесть*, г/с	9,2 ± 0,6
Угол естественного откоса, °	44,6 ± 0,75
Насыпная плотность свободная, г/см ³	0,757 ± 0,056
Насыпная плотность уплотненная, г/см ³	0,688 ± 0,045
Прессуемость, К пр г/см	0,63
Прочность, кг/см ²	4,07 ± 0,21
Плотность истинная, г/см ³	1,540 ± 0,013
Влагосодержание, %	Не > 3,0

Примечание к таблице: * - влажность не более 0,5%

Субстанция триазавирина обладает отличной сыпучестью (8,6-12,0 г/с) лишь при низком влагосодержании. При хранении более суток порошок увлажняется, и сыпучесть падает до допустимой (до 3,0 г/с). По результатам определения прессуемости триазавирина выявлена необходимость введения связующих агентов для получения прочных таблеток.

При изучении влияния температурного режима на физико-химические свойства триазавирина с применением дериватографии оказалось, что при 90°C начинается потеря двух молекул воды, и триазавирин разлагается при температуре от 279,35 до 280,86°C.

Свойство триазавирина поглощать атмосферную влагу влияет на его технологические характеристики. Влагопоглощение субстанции составляет 2,58 ± 0,13%. При таком значении влажности порошок имеет допустимую сыпучесть (до 3,0 г/с) и требует дополнительного вмешательства в систему. Промышленная субстанция триазавирина может содержать до 3% воды, что будет препятствовать ее качественной обработке.

3. Разработка капсул триазавирина

При разработке капсул триазавирина учитывалось, что доза действующего вещества составляет 250 мг. Фармацевтическую композицию триазавирина, опудренную 1% магния стеарата, фасовали в капсулы №1. Средняя масса содержимого капсул составляет 0,252 г.

Для определения триазавирина используется высокоэффективная жидкостная хроматография. Наличие лекарственного вещества определяется по времени удерживания при хроматографировании. В качестве подвижной фазы используется смесь раствора ацетата натрия и ацетонитрила. Относительная погрешность методики количественного определения составляет $\pm 1,59\%$.

Таблица 3

Результаты анализа трех серий капсул триазавирина

Показатели	Методы	Нормы качества	Серия 1-04-10	Серия 2-04-10	Серия 3-04-10
Описание	Визуально (ГФ XI, вып.2, с.139 и 143)	Капсулы №1. Содержимое капсул – порошок желтого цвета.	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Средняя масса содержимого капсулы	ГФ XI, вып.2,с.143	0,227 – 0,277г	0,254	0,256	0,251
Распадаемость	ГФ XI, вып.2,с.143 и 158	Не более 20 мин.	5,3	6,0	6,0
Растворение	ГФ XI, вып.2,с.154	Не менее 75% за 45 минут.	96,3	97,2	98,4
Количественное определение	ВЭЖХ	От 0,225 до 0,275г.	0,248	0,250	0,251

Ручная фасовка позволяет добиться однородности дозирования триазавирина. При фасовке на автомате для наполнения капсул выявлено, что ошибка дозирования триазавирина составляет в среднем 4,43%.

Большее отклонение от средней массы содержимого капсул при автоматическом дозировании вызвано нестабильностью сыпучести триазавирина, повышенной электризуемостью порошка. При фасовке фиксируются значительные потери массы для капсулирования. Также технологами предприятия наблюдалось выраженное пылеобразование, затрудняющее производство. Для решения вышеописанных проблем предложено использовать гранулирование в качестве метода производства капсул.

4. Разработка состава и технологии капсул с гранулами триазавирина

Согласно ранее изученным свойствам гранулирование триазавирина позволит унифицировать показатели его сыпучести (таблица 4).

Характеристика сыпучести субстанции и гранулята триазавирина

Сыпучесть триазавирина (влажность 0,5%), г/с	Сыпучесть триазавирина (влажность 2,3%), г/с	Сыпучесть триазавирина (влажность 2,5%), г/с	Сыпучесть гранулята (влажность 0,5%, размер 0,5-1,0 мм), г/с	Сыпучесть гранулята (влажность 1,0%, размер 0,5-1,0 мм), г/с
9,2 ± 0,6	2,6 ± 0,4	Менее 0,3; Сводообразование	8,6 ± 0,3	8,3 ± 0,4

Предварительно были проведены эксперименты по получению гранул методом сухого гранулирования с использованием микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и лактозы в качестве наполнителей. При давлении 60 – 90 МПа компакты из МКЦ обладали высокой прочностью, при размоле образовывалось значительное количество гранул менее 0,5мм. При применении лактозы (Лактопресс) фиксировалась повышенная хрупкость компактов и образование пылевидной фракции при размоле. Оптимальным является использование влажного гранулирования в качестве метода изготовления гранул.

Для разработки технологии влажного гранулирования на первом этапе исследования необходимо было выбрать увлажняющий компонент. При планировании эксперимента выбраны широко используемые связующие агенты – крахмальный клейстер и водные растворы поливинилпирролидона (ПВП). Растворы производных целлюлозы (метилцеллюлоза (МЦ), гипромеллоза (ГПМЦ)) были исключены из-за высокой хрупкости конечных гранул (таблица 6).

Порошок триазавирина смешивали с крахмалом (наполнитель/разрыхлитель) до однородного состояния без дополнительного измельчения и увлажняли связующим агентом (5% крахмальный клейстер, 5% и 10% раствор ПВП) до необходимой консистенции. Масса протиралась через перфорированную поверхность с размером отверстий 1,5 мм и сушилась в сушильной камере в течение 1,5-2 ч. при температуре 75 °С. Затем просеивали гранулят через сито с размером отверстий 0,5 мм. Результаты определения технологических характеристик гранул приведены в таблице 5.

Крахмал в качестве связующего агента позволяет получить гранулят с отличной сыпучестью, высокой прочностью, незначительным образованием пылевидной фракции в процессе производства; небольшое отличие насыпной плотности после усадки от свободной насыпной плотности гарантирует точность дозирования при автоматическом дозировании по объему.

В результате был выбран 5% крахмальный клейстер в качестве связующего вещества. Впоследствии произведена замена на раствор кукурузного крахмала частично прежелатинизированного (Starch 1500). Таким образом, гранулят содержит крахмал кукурузный как в качестве наполнителя/разрыхлителя, так и в качестве связующего агента.

Таблица 5

Технологические свойства гранул триазавирина

Показатель	5% крахмальный клейстер	5% раствор ПВП	10% раствор ПВП	10% раствор МЦ	10% раствор ГПМЦ
Сыпучесть, г/с	9,8 ± 0,6	9,2 ± 0,9	10,1 ± 0,7	8,9 ± 0,4	9,1 ± 0,5
Прочность, %	+++	++	++	+	+
Насыпная плотность свободная, г/см ³	0,445 ± 0,032	0,430 ± 0,065	0,440 ± 0,015	—	—
Насыпная плотность уплотненная, г/см ³	0,467 ± 0,040	0,476 ± 0,035	0,472 ± 0,025	—	—
Распадаемость, мин	5 ± 1,2	6,5 ± 0,9	7,3 ± 0,6	—	—

Примечание к таблице: +++ - прочность более 97%; ++ - прочность 95 – 97%; + - прочность 90 – 95%.

Для предотвращения слипания частиц и улучшения сыпучести гранулят опудривали смесью стеарата магния и талька.

Состав капсул триазавирина 0,25г:

Триазабирин (НД) – 0,25г

Крахмал 1500 (USP XXVIII) – 0,036г

Магния стеарат (ФС 42-1324-97) – 0,003г

Тальк (ТУ 9318-013-21250238-99) – 0,004г

Масса содержимого капсулы – 0,294г

Оптимальный номер капсулы выбран согласно насыпной плотности гранулята - 0,445 ± 0,032 г/см³.

Таблица 6

Выбор оптимального размера капсул

Номер капсулы	Средний объем капсулы, мл	Объем, занимаемый 0,294г гранулята, %	Свободный объем капсулы, %
000	1,37	48,1	51,9
00	0,95	69,5	30,5
0	0,68	97,0	3,0
1	0,5	132,0	-
2	0,37	-	-
3	0,3	-	-
4	0,21	-	-
5	0,13	-	-

Для фасовки выбран номер капсул - №0.

Для разработанного состава была сконструирована технологическая схема производства капсул, представленная на рисунке 1.

Технологическая схема производства содержит основные этапы, характерные для технологии капсул. Наиболее значимыми для данного производства являются стадии ТП 3.2 и ТП 3.3. На этапе получения гранулята необходимо строго соблюдать пропорцию смесь: связующий агент, т.к. при переувлажнении массы гранулы не ус-

певают сформироваться, и нарушается вся технология процесса. Сушка гранулята проводится в кипящем слое до достижения значения влажности 0,5 – 1,5%. При меньших значениях гранулят хрупкий, и содержит высокое содержание пылевидной фракции, а при больших значениях резко ухудшается сыпучесть.

5. Разработка норм качества капсул триазавирина

Подлинность и количественное определение осуществляли методом ВЭЖХ. Проверяли валидность разработанной методики для анализа капсулированной формы. Подлинность устанавливали путем сравнения времени удерживания триазавирина на хроматограммах стандартного образца и триазавирина в разработанной лекарственной форме (рисунок 2).

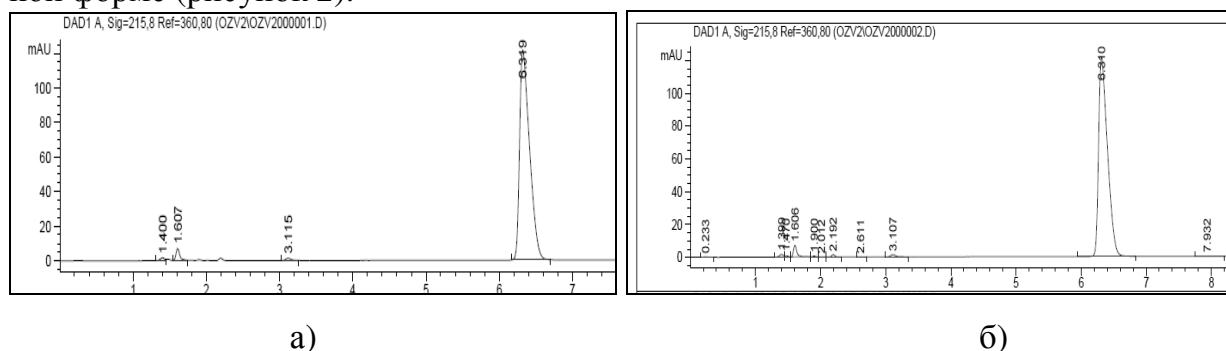


Рис.2 Хроматограмма а) раствора стандартного образца триазавирина; б) извлечения триазавирина из лекарственной формы

Модельные растворы для подтверждения точности и воспроизводимости методики изготавливали из смеси триазавирина с добавлением соответствующего количества плацебо – смеси всех компонентов препарата, за исключением определяемого вещества. Количество действующего вещества (триазавирин) охватывало интервал 60 – 135%. Общее количество модельных растворов – 12. При проведении эксперимента по подтверждению валидности методики хроматографировали модельные растворы и раствор РСО.

Валидационная оценка методики приведена в таблице 7.

Методика воспроизводима, правильна ($t_{расч} < t_{табл.}$), специфична. Особое внимание уделялось определению линейности методики (linearity) – способности методики в диапазоне применения давать величины сигнала Y_i (площадь пика) прямо пропорциональные концентрации C_i определяемого вещества. Для оценки линейности готовилось 7 растворов с концентрациями триазавирина, охватывающими всю область действия методики (60-135%). Данные позволяют судить о стойкой линейной зависимости между показателями концентраций триазавирина и площадями пиков (рис. 3)

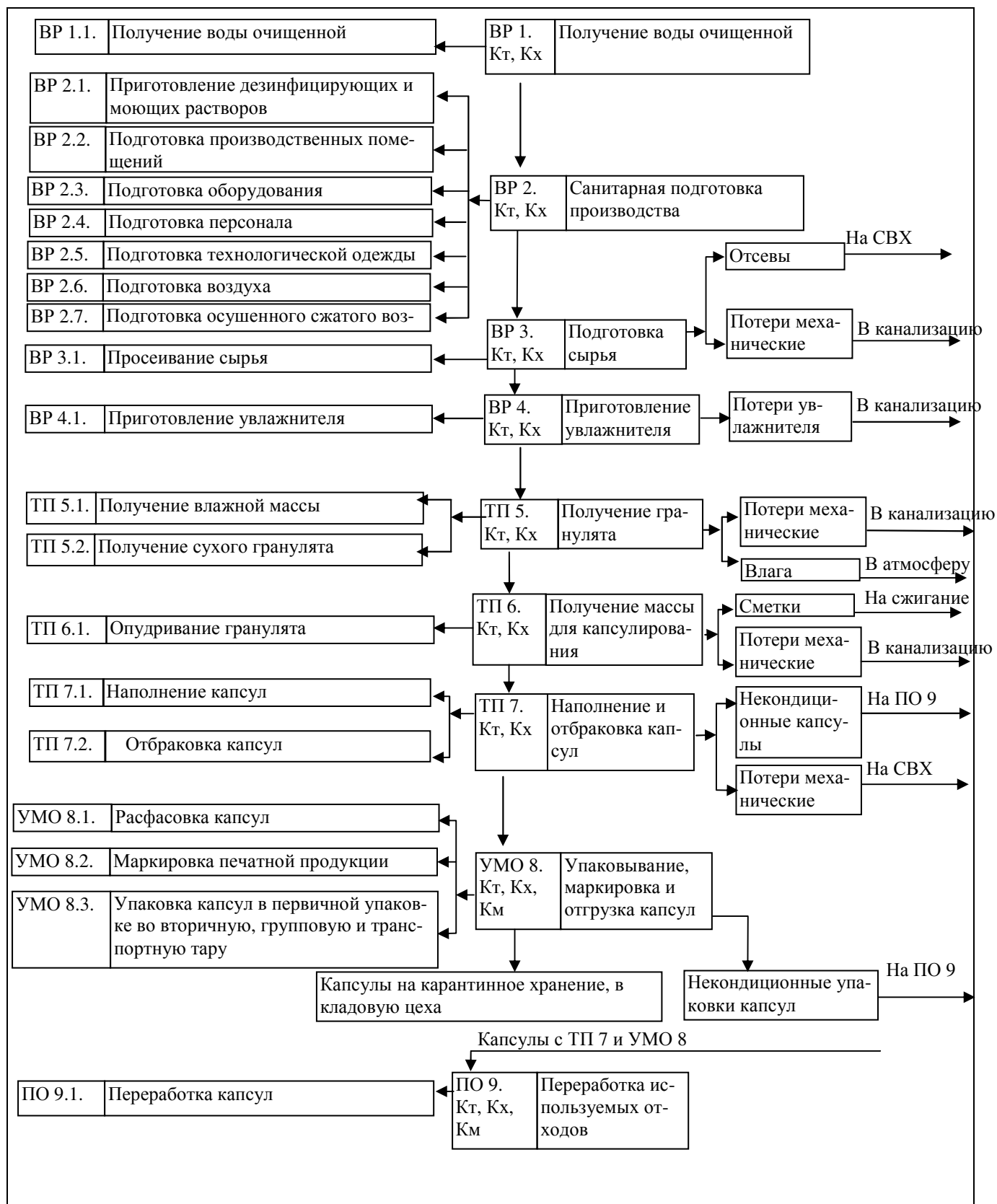
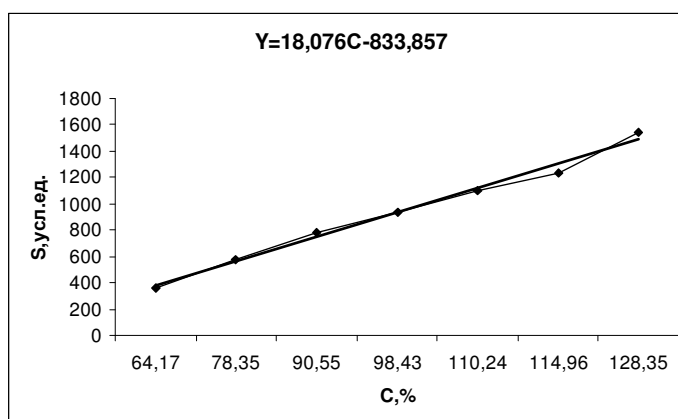


Рис.1 Технологическая схема производства капсул триазавирина

Результаты валидационной оценки определения триазавирина методом ВЭЖХ

Показатель	Норматив	Результат
Специфичность	Разрешение, R	38,22
	Количество теоретических тарелок	34400
Линейность	—	60-135%
уравнение регрессии	—	$y=18,076 \cdot C-833,857$
коэффициент корреляции r	≤ 1	0,995
Правильность (критерий Стьюдента)	$\leq 4,6$	3,61
Прецизионность (относительное стандартное отклонение RSD)	$\leq 2\%$	1,59%

Рис.3 Корреляция концентраций триазавирина и площади пиков. $R=0,99553$

Таким образом, приведенные исследования подтверждают валидность предлагаемой методики и позволяют рекомендовать ее для количественного определения триазавирина в капсулированной лекарственной форме.

Соответствующие нормы качества, положенные в основу проекта ФСП, для капсул представлены в таблице 8.

Стабильность образцов капсул триазавирина оценивали на трех сериях. Капсулы каждой серии расфасовывали в полимерные банки и контурную ячейковую упаковку. Каждую серию капсул помещали в термостат для создания условий ускоренного старения при температуре 40°C. Исследования на стабильность показали, что наработанные серии образцов капсул стабильны на протяжении 24 месяцев. Таким образом, был установлен срок годности лекарственного препарата – 2 года при хранении в естественных условиях (в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше + 25 °C).

Оценка качества капсул триазавирина с гранулами

Показатели	Методы	Нормы качества	Серия 1-11-10	Серия 2-11-10	Серия 3-11-10
Описание	Визуально (ГФ XI, вып.2, с.139 и 143)	Капсулы №0. Содержимое капсул – гранулы желтого цвета	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Средняя масса содержимого капсулы	ГФ XI, вып.2, с.143	0,265 – 0,323г	0,294	0,295	0,293
Распадаемость	ГФ XI, вып.2, с.143 и 158	Не более 20 мин.	5,2	5,6	6,0
Растворение	ГФ XI, вып.2, с.154	Не менее 75% за 45 минут.	100,1	99,6	100,0
Количественное определение	ВЭЖХ	От 0,225 до 0,275г	0,253	0,255	0,252

6. Разработка технологии, состава и оценка качества таблетированной формы триазавирина

При разработке состава и технологии таблеток триазавирина 0,25 г на основании изученных технологических свойств субстанции и предыдущих исследований по разработке капсул в качестве метода получения массы для таблетирования была выбрана влажная грануляция.

Подбор вспомогательных веществ, обеспечивающих качество готового продукта, может производиться эмпирическим методом либо с применением различных способов планирования эксперимента. Задача планирования эксперимента состоит в установлении минимально необходимого числа опытов и условий их проведения, в выборе методов математической обработки результатов опытов и в принятии решений. Для определения оптимального состава таблеток триазавирина переменными факторами в матрице эксперимента являются три группы – наполнители, разрыхлители и связующие вещества. Для опудривания гранул используется широко применяемый антифрикционный агент (улучшает сыпучесть, скольжение гранул) магния стеарат.

Переменными факторами являются:

Наполнители: лактоза (Lactochem 60 Меш), сорбит (Parteck 400), маннит (Parteck Delta M), МКЦ 101 (Microcel MC 101).

Разрыхлители: полипласдон XL 10, кроскармеллоза натрия (Solutab), натрия крахмала гликолят (Explosol), крахмал (Starch 1500).

Связующие агенты: вода, 5% крахмальный клейстер, 5% р-р ГПМЦ (Pharmacoat 603), 5% р-р ПВП.

Была построена матрица эксперимента для определения состава модельных гранул (таблица 9).

Таблица 9

Матрица эксперимента по определению состава массы для таблетирования

	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄
Y ₁	A	B	C	D
Y ₂	B	C	D	A
Y ₃	C	D	A	B
Y ₄	D	A	B	C

где

наполнители:

X₁ – лактоза;
X₂ – сорбит;
X₃ – МКЦ 101;
X₄ – маннит.

разрыхлители:

Y₁ – полипладдон XL 10;
Y₂ – кроскармеллоза натрия;
Y₃ – натрия крахмала гликолят;
Y₄ – крахмал Starch 1500.

связующие агенты:

A – вода;
B – 5% крахмальный клейстер;
C – 5% р-р ГПМЦ;
D – 5% р-р ПВП.

Для проведения эксперимента сделали 16 модельных гранулятов. Оценивали качественные характеристики гранулятов и определяли наилучшее сочетание вспомогательных веществ, обеспечивающих отличную сыпучесть гранулята, удовлетворительную механическую прочность и прочность на истирание модельных таблеток.

Соотношение компонентов в смеси составляет – триазаваирин:наполнитель:разрыхлитель – 5:2:1. Доза триазаваирина составляет 0,25г. Связующий агент добавляли в количестве, обеспечивающий получение пластичной массы, свободно протирающейся через сито.

Наилучший состав гранулята определяли благодаря обобщенной функции желательности. Измеренные значения откликов (сыпучесть, прочность на сжатие, прочность на истирание) преобразовывали в безразмерную шкалу желательности d. Имея несколько откликов, преобразованных в шкалу d, можно при помощи арифметических операций скомбинировать из этих различных d некий обобщенный показатель желательности D. Требуемые значения откликов представлены в таблице 10.

Грануляты изготавливались следующим образом. Порошок триазаваирин смешивают со вспомогательными веществами до однородного состояния без дополнительного измельчения и вымешивают при добавлении связующих компонентов до необходимой консистенции. Масса протирается через перфорированную поверхность с размером отверстий 1,5 мм и сушится в сушильном шкафу в течение 1,5-2 ч. Влажность гранулята должна быть не более 0,5%. При данном значении содержания воды фиксируется максимально возможная сыпучесть. Затем гранулят протирается через сито с размером отверстий 0,5 мм. Вторичная протирка через перфорированную пластину, размер отверстий которой равен 0,5 мм, позволяет получить гранулы, обладающие улучшенной сыпучестью. Готовые гранулы опудриваются магния стеаратом.

Базовые отметки шкалы желательности

Количественные отметки на шкале желательности	Желательность значения отклика	Сыпучесть, г/с	Прочность на сжатие, Н	Прочность на истирание, %
0,80 – 1,00	Очень хорошо	8,6 – 12,0	90 – 110	99,5 – 100,0
0,63 – 0,80	Хорошо	6,6 – 8,5	75 – 90	99,0 – 99,5
0,37 – 0,63	Удовлетворительно	3,0 – 6,5	55 – 75	98,0 – 99,0
0,20 – 0,37	Плохо	1,0 – 3,0	40 – 55	97,0 – 98,0
0,00 – 0,20	Очень плохо	0,3 – 1,0	10 – 40	Менее 97,0

Наибольшим значением показателя D обладали грануляты, имеющие в своем составе лактозу и/или МКЦ в качестве наполнителя, крахмал в качестве разрыхлителя и 5% крахмальный клейстер в роли связующего агента.

Таблетки с предложенным составом имели удовлетворительные значения прочности на истирание и распадаемости, но наблюдался эффект «кеппинга» (слоение таблеток) и частичное налипание на пуансоны.

Таблица 11

Характеристика таблеток Триазавирина

Показатель	Давление прессования			
	30 МПа	60 МПа	90 МПа	120 МПа
$K_{\text{пресс}}$, г/мм	0,103 ± 0,009	0,124 ± 0,012	0,117 ± 0,011	0,118 ± 0,007
Прочность на истирание, %	97,8	98,4	97,9	99,3
Распадаемость, мин.	<1'	<1'	1-2'	2'
Внешний вид	Таблетки двояковыпуклой формы	Таблетки двояковыпуклой формы	Часть таблеток имела сколы, разломы по центру, наблюдался эффект «кеппинга»	Часть таблеток имела расслоения, разломы по центру

При нанесении оболочки на такие таблетки-ядра их поверхность становится неровной, образуются сколы. В связи с этим в состав ввели специальный агент - гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (н-ГПЦ). Ее волокнистая структура позволяет оказывать сопротивление повреждающим воздействиям во всех направлениях. Увеличение количества н-ГПЦ от 1,0 до 5,0% за счет уменьшения содержания крахмала картофельного позволило получить таблетки-ядра триазавирина высокой прочности, пригодные для нанесения покрытия.

Для увеличения показателя сыпучести проводили подбор опудривающих компонентов. Основные представители антифрикционных веществ - аэросил, тальк,

крахмал, стеараты. Экспериментальным способом подобран состав для опудривания, позволяющий получить гранулят с очень хорошей сыпучестью (до 9 г/с):

тальк:аэросил:стеарат магния = 1:2,5:2,5.

Давление прессования 90 МПа является оптимальным для получения прочных таблеток-ядер триазавирина. Прочность на сжатие составляет 95,0 – 110,0 Н.

В связи с желто-зеленым цветом таблеток-ядер для покрытия триазавирина была выбрана марка Colorcon® - **Opadry 11 85F** – желтого оттенка. Качество покрытия оценивалось визуальным способом, а также по косвенному показателю средней массы и отклонения в массе отдельных таблеток. Нанесение покрытия в количестве 5% от массы таблетки-ядра достаточно для получения качественной лекарственной формы.

Готовые таблетки-ядра загружали в коутер VCC DIOSNA вместимостью 3 кг и предварительно нагревали. Для определения оптимального режима нанесения покрытия регулировалось несколько параметров:

- температура нагрева таблеток (50 – 60 – 70 °С);
- скорость подачи суспензии (5 – 7 – 9 об/мин);
- скорость вращения рабочей камеры (150 – 170 - 190 об/мин).

Таблица 12

Температура	Матрица эксперимента		
	A – 50	B - 60	C - 70
Скорость вращения камеры			
X – 150	1AX	2BX	3CX
Y – 170	2AY	3BY	1CY
Z - 190	3AZ	1BZ	2CZ

Примечание к таблице: **1** – скорость подачи суспензии 5 об/мин; **2** – 7 об/мин; **3** – 9 об/мин

Было проведено 9 серий экспериментов по покрытию таблеток-ядер триазавирина с заданными параметрами. Оптимальной скоростью является 150 об/мин. Следует учитывать, что при расходовании около половины суспензионного покрытия прочность краев таблетки увеличивается, и затем возможно повышение скорости вращения барабана. Предварительный прогрев ядер до 60°С обеспечивает быстрое налипание пленочного покрытия и оптимальную скорость высыхания, не образуется подтеков покрытия на поверхности таблетки. Таким образом, режим нанесения покрытия:

- скорость подачи суспензии - 7 об/мин;
- скорость вращения рабочей камеры - 150 об/мин;
- температура нагрева таблеток-ядер - 60°С.

Для разработанного состава была сконструирована технологическая схема производства таблеток, представленная на рисунке 6. Наиболее значимыми для производства являются стадии ТП 3.2, ТП 4.1. и ТП 5.1.

Разработка норм качества таблеток триазавирина

Соответствующие нормы качества, положенные в основу проекта ФСП, для таблеток, покрытых оболочкой, представлены в таблице 13.

Таблица 13

Нормы качества таблеток триазавирина, покрытых оболочкой

Показатели	Методы	Нормы	Серия 1-05-11	Серия 2-05-11	Серия 3-05-11
Описание	Визуально	Таблетки, покрытые оболочкой желтого или почти желтого цвета, круглые, двояковыпуклой формы. На поперечном разрезе видны два слоя	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Средняя масса таблеток	ГФ XI, вып. 2, с. 154	От 0,300 до 0,330г	0,310	0,311	0,315
Распадаемость	ГФ XI, вып. 2, с. 154	Не более 30 мин	3,5	4,0	3,7
Растворение	ОФС 42-0003-00 ВЭЖХ	Не менее 75 % за 45 мин	100,2	98,7	99,6
Количественное определение	ВЭЖХ	От 0,225 до 0,275г	0,251	0,245	0,254

Стабильность образцов таблеток триазавирина оценивали на трех сериях в условиях, аналогичных для капсул.

Разработка нормативной документации

На основании проведенных экспериментальных исследований разработаны и оформлены:

1. Проект ФСП 42- Триазабирин капсулы, 250 мг.
2. Проект ФСП 42- Триазабирин-люкс капсулы, 250 мг.
3. Проект ФСП 42- Триазабирин таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг.
4. Опытно-промышленный регламент «Триазабирин, капсулы 250 мг» (ООО «Медсинтез», г.Екатеринбург).
5. Опытно-промышленный регламент «Триазабирин-люкс, капсулы 250мг» (ООО «Медсинтез», г.Екатеринбург).
6. Опытно-промышленный регламент «Триазабирин, таблетки покрытые оболочкой 250 мг» (ООО «Медсинтез», г.Екатеринбург).

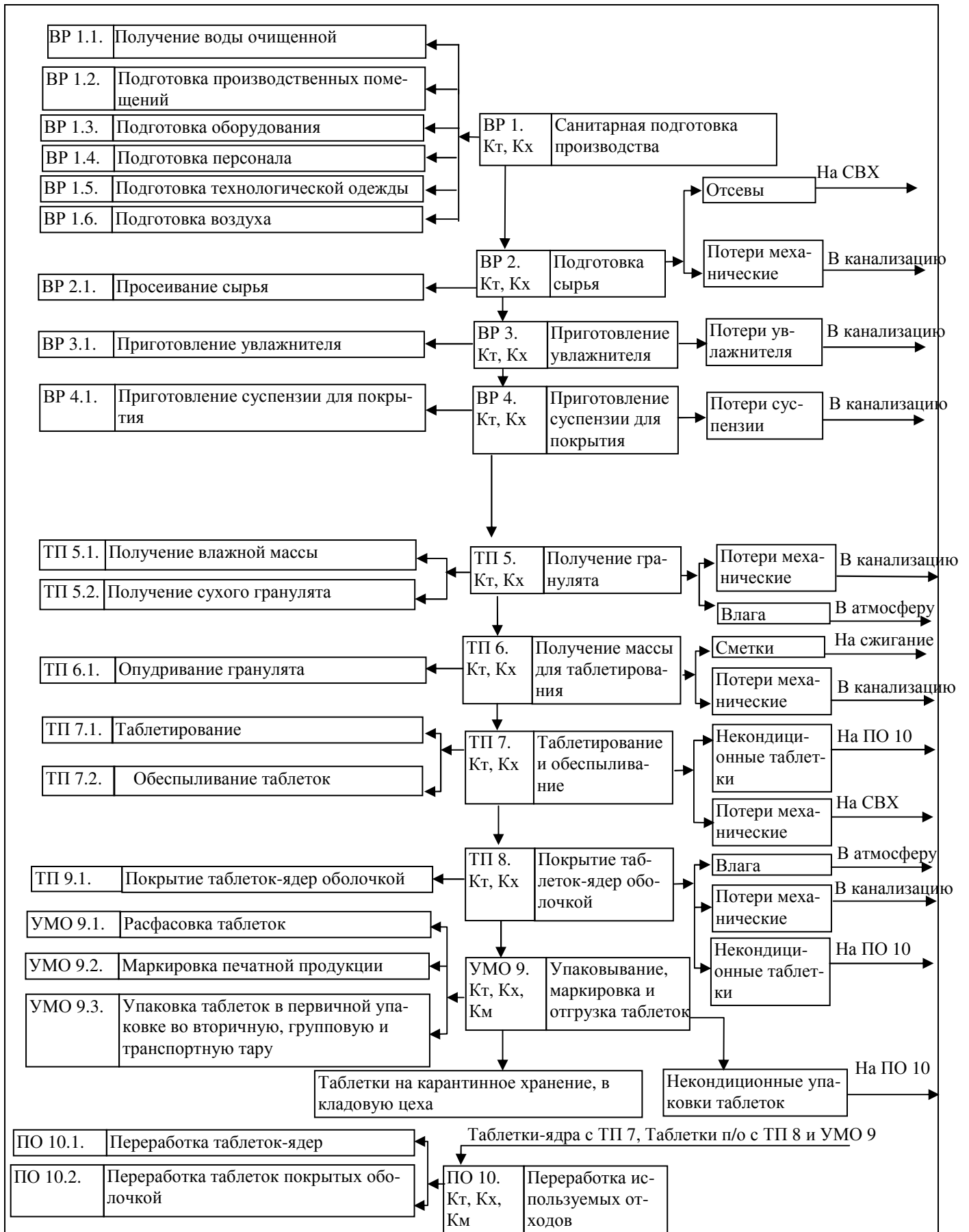


Рис.4 Технологическая схема получения таблеток триазавирин

ВЫВОДЫ

1. В результате изучения наполняемости российского фармацевтического рынка противовирусными лекарственными препаратами с помощью экспертной оценки определены основные конкуренты для нового препарата триазавирина - тилорон и кагоцел.

2. Проведено изучение технологических свойств субстанции триазавирина и показано, что для её капсулирования необходимо улучшение сыпучести, посредством предварительного влажного гранулирования и добавления разрыхлителей и антифрикционных вспомогательных веществ.

3. Обоснована оптимальная технологическая схема промышленного производства препаратов "Триазабирин, капсулы 250 мг" и "Триазабирин-люкс, капсулы 250 мг".

4. С использованием метода математического планирования эксперимента и обобщенной функции желательности, разработан состав таблеток-ядер триазавирина с включением в качестве вспомогательных веществ крахмала картофельного, талька, аэросила и магния стеарата и предложена технология таблетирования с предварительным влажным гранулированием.

5. Разработан состав и технология пленочного суспензионного покрытия на основе пленкообразователя Colorcon® для таблеток-ядер триазавирина.

6. Предложена и отвалидирована методика количественного определения триазавирина в разработанных лекарственных формах, в основу которых положен метод ВЭЖХ.

7. Установлены нормы показатели качества капсул и таблеток, покрытых оболочкой и методики их оценки.

8. Разработана нормативная документация на лекарственные формы триазавирина: проекты ФСП и опытно-промышленные регламенты на капсулы и таблетки, покрытые оболочкой.

Основные положения диссертации опубликованы в работах:

1. **Шаблакова А.С.** Определение унифицированных требований к качеству субстанции триазавирина для производства твердых лекарственных форм/ А.С. Шаблакова, А.Ю. Петров, С.А. Главатских// «Фармация и общественное здоровье» : материалы конф. с междунар. участием. - Екатеринбург, 2011. - С. 63-65.

2. **Шаблакова А.С.** Определение оптимального давления прессования таблетированной лекарственной формы триазавирина/ А.С. Шаблакова, О.Н. Чупахин, А.Ю. Петров, С.А. Главатских// Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицин-ской науки, генетики и биотехнологий: материалы I заочн. Междунар. науч.-практ. конф. 31 марта 2011 г. – Екатеринбург, 2011. – С.264.

3. **Шаблакова А.С.** Определение технологических свойств субстанции триазавирина/ А.С. Шаблакова// «Фармация и общественное здоровье» : материалы конф. с междунар. участием – Екатеринбург, 2009. – С. 47-49.

4. **Шаблакова А.С.** Маркетинговые исследования противовирусных препаратов/ А.С. Шаблакова//Фармакоэкономика. – 2010. – Том 3. – №1 – С.87.

5. **Шаблакова А.С.** Таблетированная форма противовирусного лекарственного средства/ А.С. Шаблакова, А.Ю. Петров, Е.Н. Уломский// «Человек и Лекарство» : материалы XVIII Росс. нац. конгресса. – Москва, 2011. - С. 517.

6. **Шаблакова А.С.** Методика анализа капсулированной формы противовирусного средства триазавирина/ А.С. Шаблакова, И.С. Ковалев, В.Л. Русинов, Е.Н. Уломский//Научные ведомости БГУ, Серия Медицина. Фармация. – 2012. - №22. – С.174-176.

7. **Шаблакова А.С.** Маркетинговая оценка позиционирования противовирусных средств/ А.С. Шаблакова, А.Ю. Петров//Фундаментальные исследования. – 2012. - №8. – С.64-67.

8. **Шаблакова А.С.** Разработка твердых лекарственных форм противовирусного средства/ А.С. Шаблакова, О.Н. Чупахин, А.Ю. Петров, В.Н. Чарушин, В.Л. Русинов, С.А. Главатских, Е.Н. Уломский// Известия вузов. Серия: Химия и химическая технология. – 2013. – Т.56, №2. – С.102-104.

9. **Шаблакова А.С.** Получение гранул лекарственного вещества/ А.С. Шаблакова, О.Н. Чупахин, А.Ю. Петров, С.А. Главатских// «Актуальные вопросы повышения качества последипломной подготовки фармацевтических кадров» : материалы росс. науч.-практ. конференции. – Казань, 2011. – С.

10. **Шаблакова А.С.** Значимые технологические свойства субстанции лекарственного вещества/ А.С. Шаблакова, А.Ю. Петров, Е.Н. Уломский //Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – №3/1. – С.91.

11. **Шаблакова А.С.** Определение состава и режима нанесения пленочного покрытия / А.С. Шаблакова, Е.Н. Уломский, А.Ю. Петров, С.А. Главатских// «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств»: материалы IV Всеросс. науч.-пр. семинара. – Волгоград, 2012. – С.83.

12. Петров А.Ю., **Шаблакова А.С.**, Сорокин П.В. Противовирусное средство в капсулах и способ его получения. Патент РФ 2451514. А 61 К 31/53.

13. Петров А.Ю., **Шаблакова А.С.**, Сорокин П.В. Противовирусное средство в таблетках и способ его получения. Патент РФ 2446802. А 61 К 31/4162.

Шаблакова Анна Сергеевна (Россия)

Исследования по разработке и стандартизации твердых лекарственных форм противовирусного препарата триазавирина

Изучены физико-химические и технологические свойства субстанции триазавирина. Показана необходимость стабилизации сыпучести порошка триазавирина и массы для капсулирования. Критическим параметром при производстве твердых лекарственных форм триазавирина является влажность порошка. Разработан состав капсул триазавирина. Для масштабирования процесса технология инкапсулирования была усовершенствована. Показано, что капсулы, полученные методом влажного гранулирования, отличаются стабильностью триазавирина при хранении, отличными показателями растворения и распадаемости. Разработан состав и технология таблеток триазавирина с помощью метода математического планирования эксперимента. Доказана необходимость влажного гранулирования для получения качественных таблеток. Создана технология нанесения пленочного покрытия на разработанные таблетки. Применен метод ХАССП для оценки рисков и определение критических контрольных точек производства твердых лекарственных форм препарата. Произведена валидация методов контроля качества таблеток и капсул триазавирина. Разработаны стандарты качества лекарственных препаратов триазавирина.

Shablakova Anna (Russia)

Development and standardization research for solid dosage forms based on antiviral drug triazavirin

Physicochemical and technological characteristics of triazavirin substance have been studied. Flow rate of triazavirin powder and mass for capsulation stabilization need has been shown. Powder humidity is critical parameter for triazavirin solid dosage forms production. The composition of triazavirin capsule has been developed. Capsulation technology for scale application had been improved. It was demonstrated that capsules, got by wet granulation, show triazavirin stability during storage, good solubility and disintegration tests. The composition and technology of triazavirin tablets using mathematical design of experiment have been developed. Wet granulation need for qualitative tablets obtain has been proved. The technology of triazavirin tablets filming has been created. The HACCP method for risk management and critical control points application of triazavirin solid dosage forms production has been applied. The validation of quality control methods for triazavirin tablets and capsules has been performed. The quality standards of triazavirin medicines have been developed.