

На правах рукописи

**Булатов Илья Петрович**

**ТЕХНОЛОГИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТАБЛЕТОК  
ФЕЛОДИПИНА И ПАРА-АМИНОБЕНЗОИЛГИДРАЗИДА  
ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ**

14.04.01 – технология получения лекарств

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Пермь – 2018

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор фармацевтических наук, профессор **Сульдин Александр Владимирович**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Котегов Виктор Петрович**

**Официальные оппоненты:**

**Петров Александр Юрьевич** – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармации;

**Алексеев Константин Викторович** – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», заместитель директора по инновационной деятельности, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм.

**Ведущая организация:**

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск.

Защита диссертации состоится «25» сентября 2018 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2, тел. (342) 233-55-01).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (614070, г. Пермь, ул. Крупской, 46) и на сайте (<http://www.pfa.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Важной задачей современной фармацевтической науки является разработка и внедрение в медицинскую практику новых эффективных лекарственных препаратов. В соответствии с федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» производство отечественных препаратов и импортозамещение представляет собой одно из первоочередных направлений.

Разрабатываемый препарат фелодипин является дженериком. На современном фармацевтическом рынке Российской Федерации зарегистрированы препараты фелодипина в виде таблеток пролонгированного действия 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, в основном представленные под двумя торговыми наименованиями: «Плендил» фирмы «АстраЗенека» (Швеция), являющийся препаратом-новатором, и «Фелодип» фирмы «Тева» (Израиль). Производство лекарственной формы фелодипина начато на ЗАО «Берёзовский фармацевтический завод». Однако необходимо технологическое совершенствование процесса производства, особенно в отношении подбора вида субстанции из существующих – микронизированной производства фирмы Everlight chemical industrial corporation (Тайвань) и обычной производства Zhejiang supor pharmaceuticals Co., Ltd. (Китай), а также решение вопроса о выборе оптимальной композиции вспомогательных веществ, обеспечивающих профиль высвобождения и биодоступность действующего вещества аналогично препарату-новатору. Поэтому проведение настоящих технологических исследований является актуальным вопросом для современной фармацевтической практики.

Решение вопроса импортозамещения неразрывно связано с разработкой оригинальных отечественных лекарственных препаратов, высокотехнологичных, с достаточно рациональной и экологичной схемой производства. Актуальна разработка лекарственной формы, на основе синтезированной в Пермской государственной фармацевтической академии

субстанции пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты. Создание эффективного антидиабетического препарата смешанного механизма является перспективной, так как используемая в настоящее время терапия недостаточно эффективна и не позволяет полностью избежать всех последствий заболевания. Также необходимо постоянно поддерживать уровень сахара в крови на физиологическом уровне, что может быть достигнуто пролонгированием действия нового препарата.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности работ в области создания твердых лекарственных форм с пролонгированным высвобождением активного ингредиента, совершенствования их технологии и состава препаратов.

**Степень разработанности темы исследования.** Фелодипин выпускается за рубежом и экспортируется в Россию в виде таблеток пролонгированного действия. Необходимо проведение исследований по разработке отечественной лекарственной формы фелодипина пролонгированного действия.

Пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты впервые синтезирован в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Вещество обладает гипогликемическим действием (Котегов В.П. и соавт., 2006). До постановки настоящих исследований работы по созданию и нормированию качества лекарственных форм пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты не проводились.

**Цель и задачи исследования.** Целью работы является проведение комплекса исследований по разработке состава, технологии, стандартизации и внедрению в производство таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

Для реализации поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Разработать универсальную матрицу для включения действующих веществ фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.
2. Изучить физико-химические и технологические свойства субстанции фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

3. Исследовать влияние фармацевтических факторов на высвобождение фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты из таблеток с целью обеспечения пролонгирования действия препаратов.

4. Разработать составы и технологию производства разрабатываемых препаратов.

5. Провести стандартизацию полученных лекарственных форм.

6. Изучить стабильность лекарственных форм фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты в процессе производства и хранения.

7. Разработать нормативную документацию (проект НД и опытно-промышленный регламент) на таблетки фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

**Научная новизна.** Проведенные прогностические исследования, в результате которых впервые сконструирована матрица состава: МКЦ: гипромеллоза : лактоза безводная в соотношении 97 : 94 : 40, позволяющая равномерно пролонгировать высвобождение из таблеток фелодипина с содержанием действующего вещества от 2,5 до 10 мг. В случае необходимости скорость высвобождения лекарственного вещества регулируется путем пропорционального изменения соотношения количества гипромеллозы и лактозы безводной. Матрица позволяет объединить рассматриваемые объекты исследования фелодипин и пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты в плане исследования физико-химических, технологических и биофармацевтических свойств.

В результате проведенных исследований впервые разработан и научно обоснован состав твердой лекарственной формы пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты, получаемой методом прямого прессования, и лекарственных форм фелодипина, используя методы влажной грануляции и прямого прессования; подобраны вспомогательные вещества, которые обеспечивают весь комплекс необходимых пролонгирующих и структурно-механических свойств таблетированной лекарственной формы.

Впервые изучено влияние вспомогательных веществ, условий таблетирования (в частности, давления прессования) и способа получения таблетлируемой массы на качество таблеток.

Разработаны, апробированы и валидированы методики определения качества таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

Установлены сходные профили высвобождения по тесту «Растворение» разработанных таблеток на основе фелодипина и препарата сравнения «Плендил», АстраЗенека, Швеция.

В результате сравнительного анализа влияния упаковки на стабильность таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты подобраны оптимальные виды упаковки: банка полипропиленовая с силикагелем и контурная ячейковая упаковка из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной, соответственно; установлены сроки годности таблеток (2 года).

Разработаны проекты нормативных документов для производства и контроля качества таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате проведенных исследований получены новые данные о физико-химических свойствах пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты, а также технологических характеристиках субстанций фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты. Разработан состав, обеспечивающий пролонгированное высвобождение действующего вещества из таблетированной лекарственной формы.

На основании проведенных исследований разработаны:

- стабильные при хранении таблетки ПАЯК 50 мг;
- проект НД на таблетки ПАЯК 50 мг (акт апробации методов стандартизации таблеток ПАЯК 50 мг, РИЦ «Фарматест» ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России (21.02.2015));

- стабильные при хранении таблетки фелодипина 2,5; 5 и 10 мг;
- технология получения и промышленный регламент № 59271071-15-10 производства таблеток фелодипина 2,5; 5 и 10 мг (акт внедрения от 05 декабря 2013 г. ЗАО «Березовский фармацевтический завод»).
- материалы исследований по разработке методик оценки качества таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты внедрены в учебный процесс при подготовке провизоров-интернов по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» (акты внедрения результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России от 11 октября 2016 г.).

**Методология и методы исследования.** Методология исследования построена на информационно-поисковом, аналитическом и экспериментально-стандартизационном этапах, оценке степени разработанности и актуальности темы исследования, постановке цели и задач исследования по изучению и стандартизации субстанции пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты, а также разработке состава, технологии производства, методик анализа и норм качества лекарственной формы фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты. В процессе исследования использованы данные зарубежной и отечественной литературы, нормативной и нормативно-технической документации, отечественные и зарубежные фармакопеи. Используются современные методы физико-химического анализа: хроматография в тонком слое сорбента, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хромато-масс-спектрометрия, спектрофотометрия, титриметрия, оптическая микроскопия, а также методы математической обработки результатов испытаний, позволяющие проводить сравнение профилей растворения таблеток.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Результаты изучения физико-химических и технологических свойств субстанции фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

2. Результаты исследования по обоснованию состава и технологии таблеток фелодипина.

3. Результаты исследования по обоснованию состава и технологии таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

4. Результаты биофармацевтических исследований таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

5. Результаты изучения стабильности таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

6. Результаты разработки методов стандартизации таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Научные положения, выводы и рекомендации базируются на достаточном количестве экспериментальных исследований с использованием современных физико-химических методов анализа и математического планирования. Исследования подтверждаются табличными материалами и рисунками; разработанные аналитические методики валидированы. Статистическую обработку результатов проводили согласно требованиям ГФ XII с помощью программы «Microsoft Office Excel 2007» с использованием программного пакета для статистического анализа «StatSoft Statistica 8.0».

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских ВУЗов: от разработки до коммерциализации» (Пермь, 2011), Российской научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2011, 2014), на XVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2011), международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы развития науки» (Уфа, 2014), международном симпозиуме «Исследование биологической активности гетероциклов с целью создания инновационных лекарственных препаратов» (Пермь, 2017).



**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК.

**Личное участие автора.** Автор лично участвовал в планировании и проведении научных экспериментов, статистической обработке и интерпретации данных по оценке технологических свойств фелодипина и ПАЯК, подбору состава вспомогательных веществ, технологических режимов таблетирования и стандартизации таблеток. Упаковка таблеток проведена на базе ЗАО «Берёзовский фармацевтический завод» (Свердловская область).

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 149 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу, 21 рисунок; состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, двух глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы, включающего 165 источников литературы, в т.ч. 29 на иностранных языках, приложения.

**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 1, 3, 4, 6, 8 паспорта специальности – технология получения лекарств.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01.9.50007426).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **1. Объекты и методы исследования**

Фелодипин (4-(2,3-дихлорфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметил-3,5-пиридин-дикарбоновой кислоты этилметиловый эфир) – производное дигидропиридина, применяется для лечения артериальной гипертензии и стабильной стенокардии.

Пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты (ПАЯК) – синтезирован к.х.н. Колотовой Н.В.(патент РФ № 2303443). ПАЯК обладает выраженной гипогликемической активностью, как при однократном, так и при длительном применении у интактных животных, а также животных с моделями сахарного диабета.

При разработке технологии таблеток фелодипина и ПАЯК использованы вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям соответствующих нормативных документов: микрокристаллическая целлюлоза, гипромеллоза, лактоза безводная, пропилгаллат, поливинилгликоль, поливинилпирролидон, вода очищенная, кремния диоксид, магния стеарат.

Степень пролонгирования действия препарата оценивали по тесту «Растворение». В соответствии с рекомендациями Фармакопеи США и других руководящих документов для фелодипина использовали в качестве среды растворения фосфатный буферный раствор (рН 6,5). Ввиду низкой растворимости фелодипина в воде в раствор вводили ПАВ: натрия лаурилсульфат, твин-80 или цетиламмония бромид. В зависимости от солюбилизатора варьировали время забора проб: 2, 6 и 10 часов для натрия лаурилсульфата; 1, 4 и 8 часов для твин-80; 1, 4 и 7 часов для цетиламмония бромида.

Покрытие таблеток фелодипина пленочной оболочкой проводили белым, светло-розовым и красным Опадрай II в зависимости от дозы таблеток.

Технологические характеристики порошков, гранулятов и таблеток определяли с помощью общепринятых методик.

## **2. Оптимизация состава и технологии таблеток фелодипина**

Фелодипин представляет собой слегка желтоватый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде (0,8 мкг/мл), хорошо растворим в дихлорметане и этаноле, средний размер частиц 50 мкм (производства Zhejiang supor pharmaceuticals co.,ltd., Китай). В отдельных исследованиях была использована микронизированная субстанция фелодипина со средним

размером частиц 5 мкм (производства Everlight chemical industrial corporation, Тайвань).

Поскольку препарат используют в дозах от 2,5 до 10 мг, а минимальная масса таблетки диаметром 6 мм составляет 60 мг, прессовки субстанции фелодипина не изучались, так как подобные исследования не имеют практической значимости.

Малое содержание действующего вещества в таблетках фелодипина предполагает использование вспомогательных веществ для получения качественных таблеток. В связи с низкой растворимостью в воде фелодипин может иметь пониженную биодоступность. В мировой практике принято использование препарата фелодипина в виде лекарственной формы пролонгированного действия. В этой связи, наряду с воспроизводством медленно растворимого состава таблеток, необходимо также обеспечить высокую биологическую доступность данного лекарственного средства. Актуальны исследования с использованием микронизированного фелодипина и создание твердой дисперсной системы препарата с последующим включением в состав таблеток пролонгированного действия.

Таблица 1 – Состав таблеток фелодипина 10 мг, метод прямого прессования

Состав ядра	Количество на 1 таб., мг				
	1	2	3	4	5
Состав №					
Фелодипин	10,0				
Целлюлоза микрокристаллическая 102	97,17				
Гипромеллоза	54,0	74,0	94,0	114,0	134,0
Лактоза безводная	80,0	60,0	40,0	20,0	0
Кремния диоксид коллоидный	2,5				
ПЭГ 1500	2,5				
ПВП 25000	2,5				
Пропилгаллат	0,08				
Магния стеарат	1,25				
	<b>250,00</b>				

Метод прямого прессования использован для получения таблеток из микронизированной субстанции фелодипина (Таблица 1). Уменьшение содержания лактозы с 80 до 40, 20 и 0 мг при соответствующем возрастании концентрации гипромеллозы (метоцель К 100LV-CR премиум) приводит к

увеличению времени разрушения таблеток с 6 – 7 до 8, 10 и до 12 часов. Соответственно увеличивается время растворения фелодипина, а скорость процесса снижается.

Установлен оптимальный состав таблеток-ядер, получаемых методом прямого прессования: фелодипин микронизированный – МКЦ 102 – гипромеллоза – лактоза безводная – ПЭГ 1500–ПВП 25000 – магния стеарат– кремния диоксид – пропилгаллат в соотношении 10 : 97,17 : 94 : 40 : 2,5 : 2,5 : 1,25 : 2,5 : 0,08.

При создании препарата-дженерика пролонгированного действия важно воспроизвести профиль высвобождения препарата-новатора (Рисунок 1). В зарубежных фармакопеях и рекомендациях по определению биоэквивалентности лекарств описаны методы математической обработки результатов испытаний *in vitro*, позволяющие проводить сравнение профилей растворения.

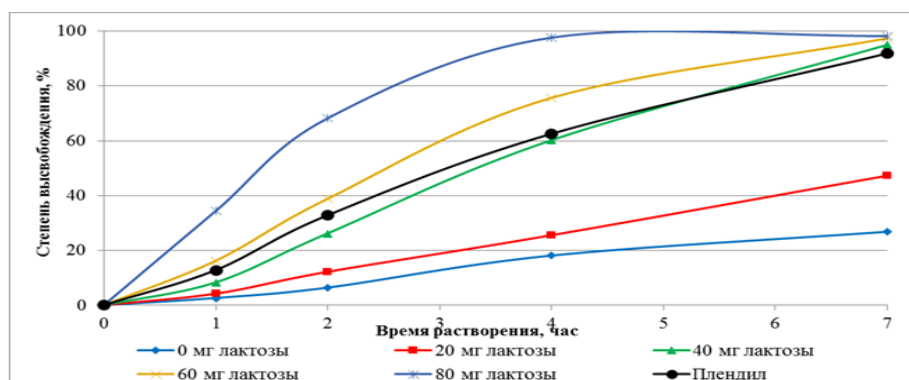


Рисунок 1 – Высвобождение фелодипина в фосфатном буферном растворе с разным содержанием лактозы

В соответствии с рассчитанными с помощью модельно – независимого метода факторов различия  $f_1$  и фактора подобия  $f_2$  профилей растворения таблеток в среде фосфатного буферного раствора с  $pH = 6,5$  в присутствии ПАВ – 0,4 % цетилтриметиламмония бромида можно считать, что таблетки фелодипина, полученные прямым прессованием, содержащие 40 мг лактозы, имеют наивысший фактор подобия и наименьший фактор различия и, следовательно, имеют близкую биологическую доступность с препаратом-новатором «Плендил».

По причине наличия на рынке субстанций фелодипина с различными характеристиками (гранулометрический состав и др.), способными влиять на высвобождение действующего вещества из таблеток, проводили исследования по производству препарата на основе обычной субстанции фелодипина Zhejiang supor pharmaceuticalsco., ltd., Китай. В связи большим размером частиц (30 – 70 мкм) данную субстанцию включали в твердую дисперсную систему, а также использовали метод влажного гранулирования.

Для получения ТДС субстанцию фелодипина растворяли в спирте этиловом совместно с гипромеллозой, ПЭГ 1500, ПВП 25000 и пропилгаллатом. Образовавшуюся массу после добавления целлюлозы микрокристаллической и лактозы безводной использовали для влажного гранулирования – протирали через сито 3 мм. Гранулят опудривали смесью магния стеарата и кремния диоксида. При таблетировании фелодипина с применением влажного гранулирования отмечается тенденция к ускорению растворения препарата. По тесту «Растворение» результаты, близкие к препарату сравнения «Плендил» с наибольшим фактором подобия и наименьшим фактором различия, получены при содержании лактозы в количестве 20 мг, а гипромеллозы, соответственно, 114 мг.

Таблица 2 – Состав таблеток фелодипина, метод прямого прессования

Фелодипин	2,5 мг	5,0 мг	10,0 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	97,17 мг	97,17 мг	97,17 мг
Гипромеллоза	94,0 мг	94,0 мг	94,0 мг
Лактоза безводная	40,0 мг	40,0 мг	40,0 мг
Пропилгаллат	0,08 мг	0,08 мг	0,08 мг
ПЭГ 1500	2,5 мг	2,5 мг	2,5 мг
ПВП 25000	2,5 мг	2,5 мг	2,5 мг
Кремния диоксид коллоидный	2,5 мг	2,5 мг	2,5 мг
Магния стеарат	1,25мг	1,25мг	1,25мг
Масса таблетки без оболочки	242,5мг	245,0мг	250,0мг
Состав пленочной оболочки:			
Опадрай II белого цвета	10,0 мг	—	—
Опадрай II светло-розового цвета	—	10,0 мг	—
Опадрай II красного цвета	—	—	10,0 мг
Масса таблетки с пленочной оболочкой	252,5 мг	255,0 мг	260,0 мг

Таблетки с дозировкой фелодипина 2,5 и 5 мг получены путем уменьшения массы фелодипина, остальные компоненты таблеточной массы

оставлены без изменений (Таблица 2). Исследования по тесту «Растворение» подтверждают пролонгированное высвобождение фелодипина в рамках фармакопеи США и аналогичны показателям препарата «Плендил, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 2,5 мг, 5 мг и 10 мг».

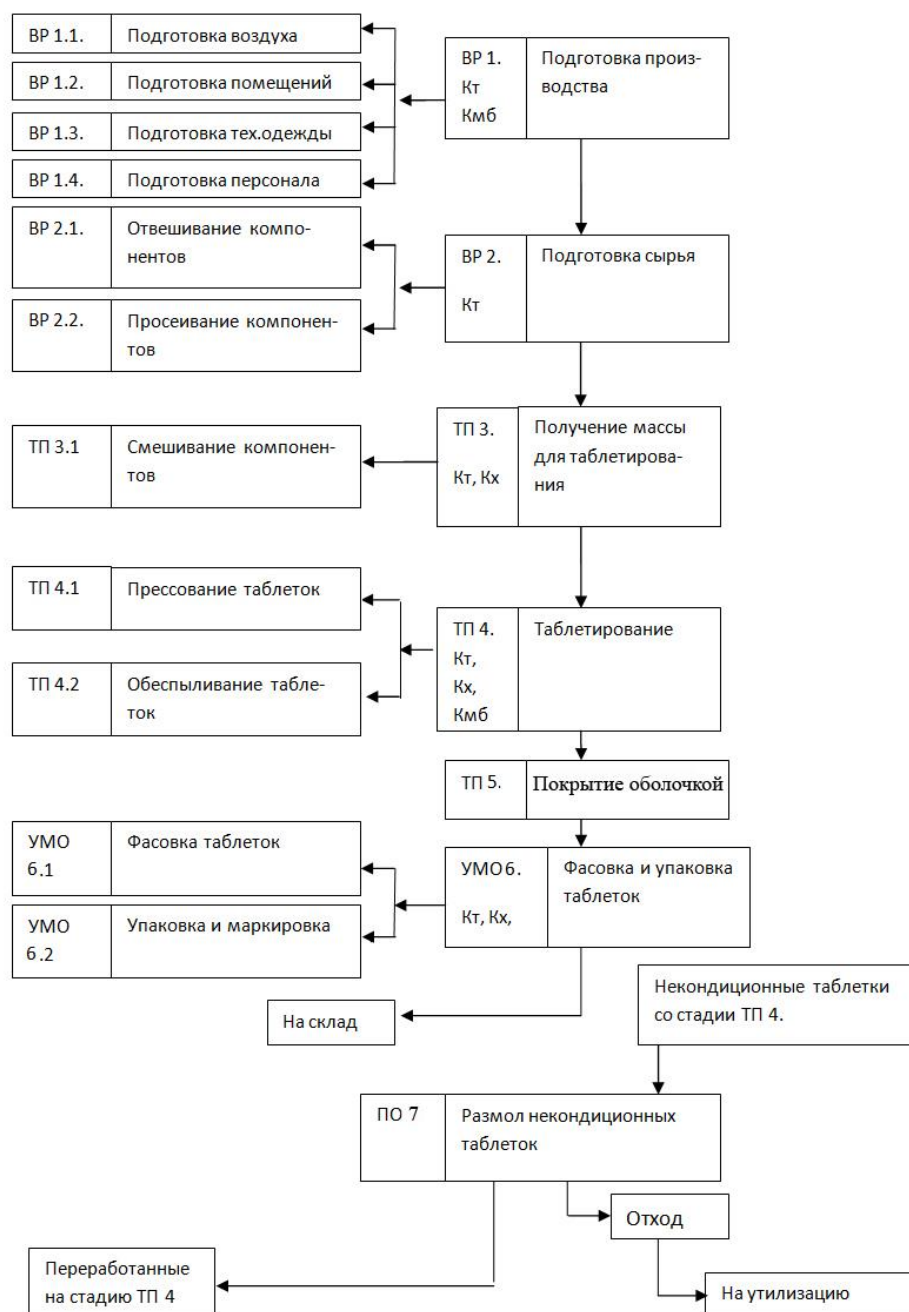


Рисунок 2 – Схема технологического процесса производства таблеток фелодипина методом прямого прессования

Технологическая схема получения таблеток фелодипина методом прямого прессования представлена на рисунке 2. Для оценки качества таблеток наработаны 3 серии препарата. Полученные таблетки – круглые двояковыпуклые, покрытые оболочкой, диаметром 9,0 мм, массой 252,5 – 260 мг. Таким образом, таблетки имеют одинаковые матрицы, а различия определяются дозой фелодипина. Интенсивность окрашивания таблеток нарастает по мере увеличения дозировки от белого до красного цвета.

Таблица 3 – Спецификация на таблетки фелодипина, 10 мг

Показатель	Метод	Нормы
Описание	Визуальный	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, круглые, двояковыпуклой формы.
Подлинность	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца фелодипина.
	СФ	УФ-спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца фелодипина в области от 250 до 450 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.
Средняя масса и однородность по массе	ГФ XI	В соответствии с требованиями.
Определение талька и аэросила	ГФ XI	Суммарно не более 10 %
Растворение	ОФС 42-0003-04 ВЭЖХ СФ	Не более 25 % через 1 ч; 45-70 % через 4 ч; не менее 80 % через 7 ч.
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Содержание примеси А – не более 2 %. Суммарное содержание неидентифицируемых примесей - не более 1,5 %.
Однородность дозирования	ГФ XI ВЭЖХ СФ	В соответствии с требованиями.
Микробиологическая чистота	ГФ XII	Категория 3 А.
Количественное определение	ВЭЖХ СФ	от 9,25 до 10,75 мг фелодипина в одной таблетке.
Упаковка		По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку, по 30 или 50 таблеток в банку полимерную с крышкой. Каждую банку или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.
Маркировка		В соответствии с НД.
Хранение		В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Срок годности		2 года.

Изучение стабильности таблеток при хранении проводили в естественных условиях при температуре 25 °С и влажности 60 %. Оценка качества таблеток проводилась с периодичностью 0,5 года в течение срока наблюдения 2,5 лет (Таблица 3). В течение всего срока наблюдения практически не изменялись

показатели средней массы, однородности дозирования и содержания фелодипина в таблетках. Не обнаружено изменений внешнего вида, а также характерных ультрафиолетовых спектров. Содержание посторонних примесей в таблетках соответствует требованиям НД в течение всего срока хранения. Отмечается увеличение концентрации примеси А с 0,10 % до 0,23 % и суммы примесей с 0,60 % до 0,76 %. При хранении таблеток более 2-х лет наблюдалась тенденция к увеличению на 3–5 % результатов теста «Растворение», однако полученные значения остаются в рамках требований НД.

Таким образом, все 3 серии таблеток фелодипина в условиях естественного хранения в течение 2,5 лет не изменили нормируемых свойств. Для них установлен предварительный срок годности 2 года.

### 3. Состав и технология таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты

На основании фармакологических и токсикологических исследований определен режим дозирования пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты для лечения больных сахарным диабетом, составляющий 50 мг 1 – 2 раза в сутки. По результатам фармакологических исследований ПАЯК оказывает на модельных животных выраженный противодиабетический эффект, который наблюдается в дозе 10 мг/кг (Рисунок 3). ПАЯК малотоксичен в сравнении с метформином и гликлазидом, его доза LD<sub>50</sub>, как при внутрибрюшинном, так и при пероральном введении составляет более 3000 мг/кг.

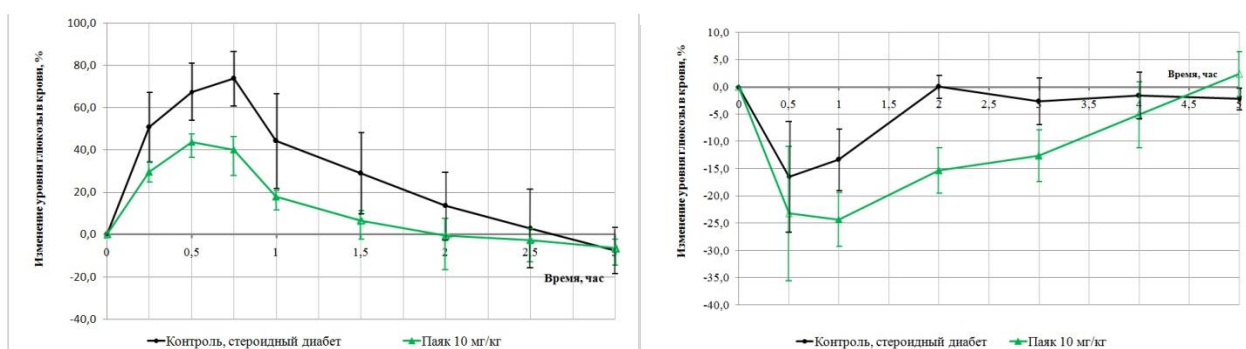


Рисунок 3 – Влияние пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты в дозе 10 мг/кг на толерантность к глюкозе и гипогликемический эффект инсулина у крыс со стероидным диабетом



По результатам ранее проведенных исследований субстанции ПАЯК следует, что перспективной является разработка лекарственной формы с пролонгированным высвобождением. Поэтому основной задачей является определение влияния вспомогательных веществ и подбор обоснованного состава таблеток с удовлетворительной динамикой высвобождения действующего вещества.

Субстанция ПАЯК представляет собой белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. При микроскопическом исследовании установлено, что кристаллы имеют анизодиаметрическую форму в виде параллелепипедов и пирамид. Такая форма кристаллов объясняет низкую сыпучесть порошка.

Насыпная плотность субстанции в свободном и вибрационном режимах составляет  $500,4 \pm 4,9$  кг/м<sup>3</sup> и  $702,0 \pm 9,8$  кг/м<sup>3</sup>, соответственно. Сыпучестью в свободном режиме субстанция ПАЯК не обладает. Прочность таблеток (прессовок), полученных в стандартных условиях эксперимента низкая. При давлении 120 МПа прессуемость порошка ПАЯК составляет 10,5 Н. При этом требуется большая сила выталкивания для извлечения таблеток из матрицы: 637,7 Н (Таблица 4).

Таблица 4 – Технологические характеристики субстанции пара-аминобензоилгидрида янтарной кислоты (ПГФА, Россия)

Наименование показателей	Размерность	ПАЯК
Внешний вид порошка	—	Белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок
Размер и форма частиц	—	кристаллы в виде пирамид и параллелепипедов
Насыпная плотность:	кг/м <sup>3</sup>	
- вибрационная		$702,0 \pm 9,8$
- аэрированная		$500,4 \pm 4,9$
Сыпучесть	г/с	В свободном режиме не обладает
Угол естественного откоса	градус	$34,5 \pm 3,4$
Прессуемость	Н	$10,5 \pm 1,4$
Сила выталкивания	Н	$637,7 \pm 34,6$
Распадаемость	с	$415,0 \pm 5,0$
Остаточная влажность	%	$0,2 \pm 0,1$

Подбор вспомогательных веществ для композиции состава таблеток ПАЯК проводили с учетом технологических особенностей отдельных компонентов и таблетлируемой массы, а также использовали результаты

исследований по технологии производства и составу таблеток фелодипина, разработанной матрицы.

Таблица 5 – Составы таблеток пара-аминобензоилгидрида янтарной кислоты 50 мг, метод прямого прессования

Состав ядра	на 1 таб., мг				
	1	2	3	4	5
Состав №					
ПАЯК	50,00				
Целлюлоза микрокристаллическая 102	62,25				
Гипромеллоза	74,0	94,0	114,0	124,0	134,0
Лактоза безводная	60,0	40,0	20,0	10	0
Кремния диоксид коллоидный	2,50				
Магния стеарат	1,25				
	<b>250,00</b>				

Получено 5 составов с различным количеством лактозы и гипромеллозы (Таблица 5). Прямое прессование проводили на ручном гидравлическом прессе при силе давления 120 мПа, матрица 9 мм. Выбор состава проводили на основе теста «Растворение», результаты которого представлены на рисунке 4.

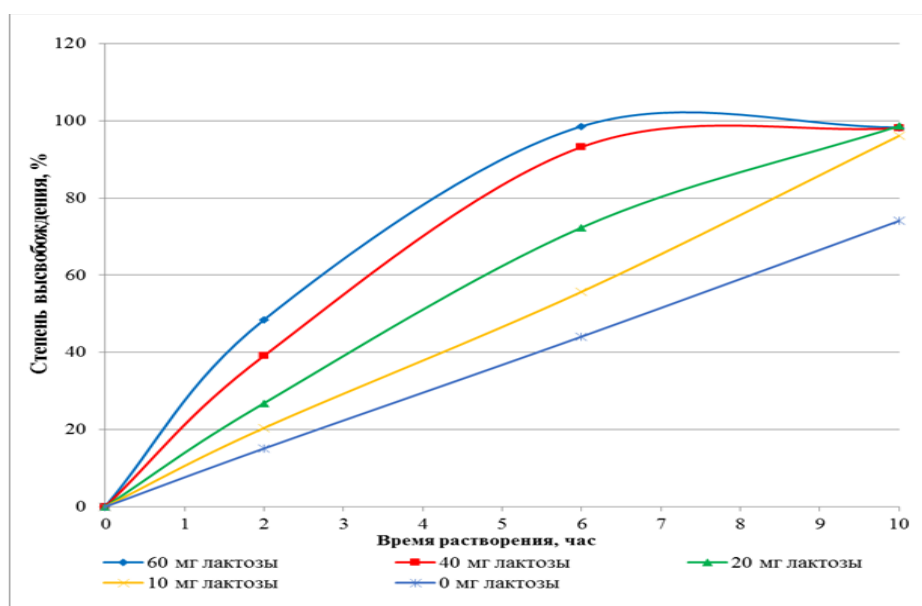


Рисунок 4 – Динамика растворения таблеток ПАЯК, 50 мг

Оптимальное время растворения таблеток пролонгированного действия составляет от 10 до 14 часов, что соответствует времени нахождения химуса в активной зоне всасывания кишечника человека. В случае типичного препарата пролонгированного действия фелодипина фармакопея США рекомендует проводить анализ по тесту «Растворение» через 2 часа с высвобождением 10 - 30 %, через 6 часов – 42 – 68 % и через 10 часов – не менее 75 %. Эти

показатели использованы для нормирования качества таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты. Наиболее оптимальным является состав под номером 4 (ПАЯК : МКЦ: гипромеллоза : лактоза безводная : кремния диоксид : магния стеарат – 40 : 49,8 : 99,2 : 8 : 2 : 1), обеспечивающий оптимальное пролонгирование высвобождения действующего вещества (Таблица 6). Содержание действующего вещества в одной таблетке составляет около 20 %. ПАЯК растворим в воде, поэтому дополнительное введение солюбилизаторов не требуется. Также в сравнении с фелодипином снижается содержание быстрорастворимых компонентов матрицы (лактоза) при соответствующем возрастании количества гипромеллозы в составе таблеток.

Таблица 6 – Состав таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты 50 мг, метод прямого прессования

Пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты	50,0 мг
Вспомогательные вещества:	
Целлюлоза микрокристаллическая	62,25 мг
Гипромеллоза	124,0 мг
Лактоза безводная	10,0 мг
Кремния диоксид коллоидный	2,5 мг
Магния стеарат	1,25 мг
Масса таблетки	250,0 мг

Таблица 7 – Спецификация на таблетки пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты 50 мг

Показатель	Метод	Нормы
Описание	Визуальный	Таблетки белого или почти белого цвета, круглые плоской формы
Подлинность	СФ	УФ-спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты в области от 250 до 450 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн
Средняя масса и однородность по массе	ГФ XI	В соответствии с требованиями
Растворение	СФ	10 – 30% через 2 ч; 42 – 68 % через 4 ч; не менее 75 % через 10 часов
Посторонние примеси	ТСХ	Содержание примеси янтарной кислоты или гидразида 4-аминобензойной кислоты – не более 2 %
Однородность дозирования	СФ	В соответствии с требованиями
Микробиологическая чистота	ГФ XII	Категория 3 А
Количественное определение	СФ	От 46,25 до 53,75 мг пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты в одной таблетке
Упаковка	По 30 таблеток в банку полимерную с крышкой. Каждая банку вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года	

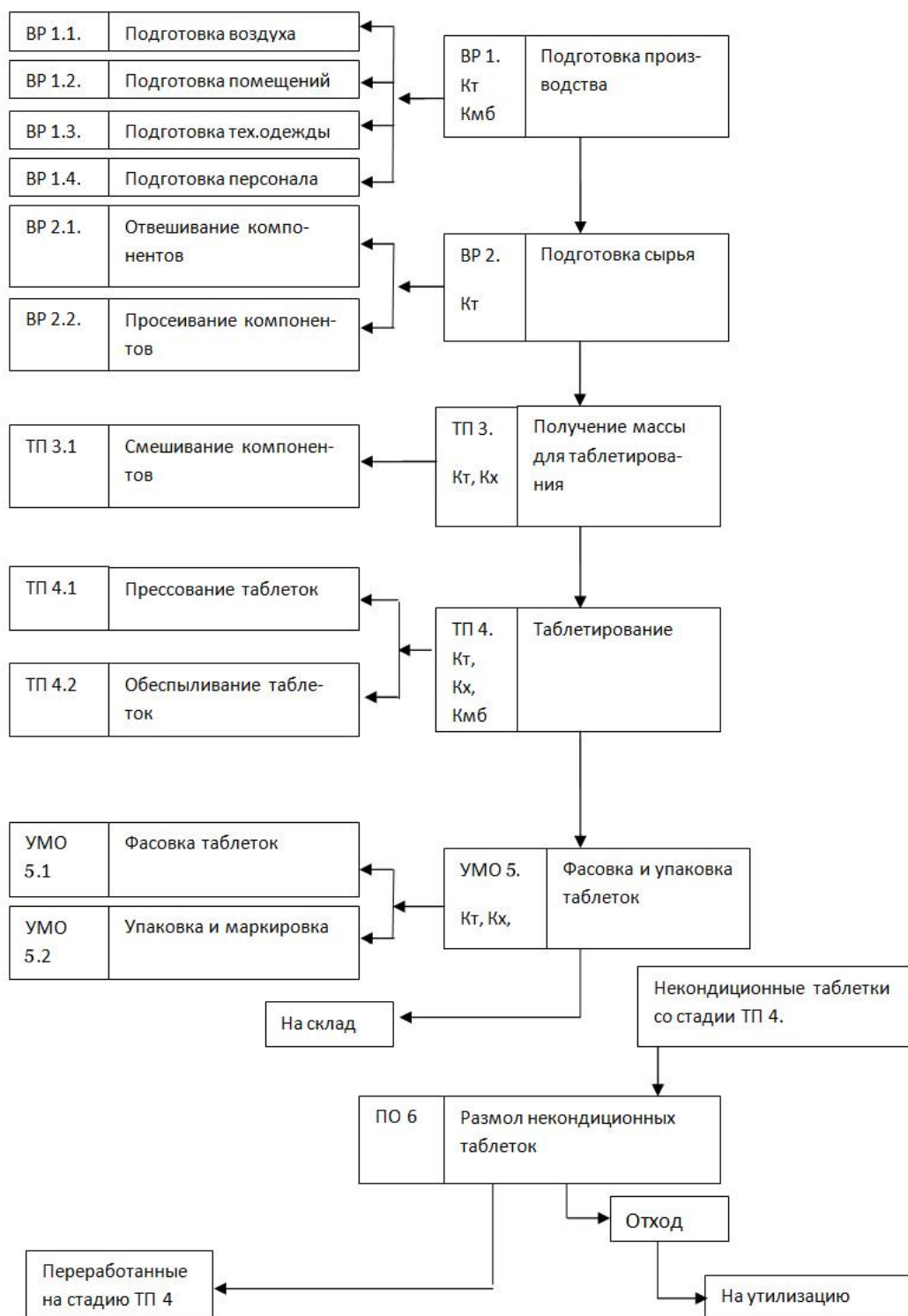


Рисунок 5 –Технологическая схема производства таблеток ПАЯК

Технологическая схема получения таблеток ПАЯК представлена на рисунке 5. Качество таблеток ПАЯК оценивали в соответствии с требованиями ГФ XI и XII издания. Нарботано 3 серии таблеток. Получены таблетки плоскоцилиндрической формы, белого цвета, диаметром 9,0 мм, массой 250 мг

(Таблица 7). Изучение стабильности при хранении таблеток в полимерных банках с силикагелевыми вставками проводили в естественных условиях в течение 2,5 лет.

При хранении практически не изменяются показатели средней массы, однородность дозирования и содержания ПАЯК в таблетках. Не обнаружено изменений внешнего вида, а также изменений рисунков характерных ультрафиолетовых спектров. Содержание посторонних примесей в таблетках соответствует требованиям проекта НД в течение всего срока хранения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана универсальная матрица состава: МКЦ : гипромеллоза : лактоза в соотношении 97 : 94 : 40, позволяющая пролонгировать высвобождение действующего вещества из таблетки. Скорость высвобождения лекарственного вещества регулируется путем пропорционального изменения относительного содержания гипромеллозы и лактозы.

2. Изучены технологические свойства фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты. Обосновано использование вспомогательных веществ для субстанций, имеющих низкую сыпучесть, прессуемость, а также в связи с низким содержанием действующего вещества (2,5 мг, 5 мг и 10 мг).

3. Изучено влияние вспомогательных веществ и технологических параметров по тесту «Растворение» на высвобождение фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты из таблеток.

4. Разработана матрица таблеток фелодипина 2,5; 5,0 и 10,0 мг состава: МКЦ – 97,17 мг, гипромеллоза 94,0 мг, лактоза безводная – 40 мг, пропилгаллат – 0,08 мг, ПЭГ 1500 – 2,5 мг, ПВП 25000 – 2,5 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,5 мг, магния стеарат – 1,25 мг. Фелодипин вводится в матрицу в количестве 2,5; 5,0 и 10,0 мг, соответственно масса ядер таблеток составляет 242,5 мг, 245,0 мг и 250 мг. Разработан оптимальный состав таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты: пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты – 50 мг, МКЦ – 62,25 мг, гипромеллоза – 124,0 мг, лактоза

безводная – 10,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,5 мг, магния стеарат – 1,25 мг.

5. Проведена стандартизация полученных таблеток и валидация методов количественного определения фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты в твердой лекарственной форме.

6. Изучена стабильность таблеток фелодипина в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты в банке полипропиленовой с силикагелем в течение 30 месяцев в естественных условиях. Установлен предварительный срок годности таблеток – 2 года.

7. Разработана нормативная и нормативно-техническая документация на таблетки фелодипина 2,5; 5 и 10 мг, которая внедрена на ЗАО «Березовский фармацевтический завод». Разработан проект НД на таблетки пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты 50 мг, результаты апробированы в лаборатории РИЦ «Фарматест» ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России.

**Перспективы дальнейшей разработки темы** диссертационного исследования включают в себя следующие направления, имеющие важное практическое значение: использование универсальной матрицы для разработки пролонгированных лекарственных форм, расширение номенклатуры противодиабетических лекарственных средств, внедрение в производство нового отечественного дженерика для лечения артериальной гипертензии.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Булатов, И.П. Гипогликемическая активность ацилгидразидов янтарной кислоты / И.П. Булатов // Вестник РГМУ. – 2010. – Специальный выпуск №2. – С. 464.
2. Разработка лекарственной формы противодиабетического средства – парааминобензоилгидразида янтарной кислоты / И.П. Булатов [и др.] // Вестник РГМУ. – 2011. – Специальный выпуск №1. – С. 197.
3. Способы контроля качества нового противодиабетического средства на основе парааминобензоилгидразида янтарной кислоты / Л.А. Чекрышкина, В.П. Котегов, Н.В. Колотова, И.П. Булатов // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Пермской государственной фармацевтической академии. – Пермь, 2011. – С. 173 – 177.
4. Противодиабетическая активность и токсичность 4-аминобензоилгидразида янтарной кислоты / И.П. Булатов [и др.] // «Человек и лекарство»: сборник материалов XVII Российского национального конгресса. – М., 2011. – С. 422.
5. Булатов, И.П. Разработка новых противодиабетических средств в ряду амидов и гидразидов дикарбоновых кислот / И.П. Булатов, Г.Н. Пестов // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье: тезисы XIV всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием). – СПб., 2011. – С. 321 – 322.
6. Экспериментальное изучение противодиабетической активности 4-аминобензоилгидразида янтарной кислоты / В.П. Котегов, Н.В. Колотова, И.П. Булатов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т.10, №5. – С. 66-69.
7. Разработка состава и технологии таблеток нового противодиабетического средства на основе парааминобензоилгидразида янтарной кислоты / В.И. Решетников, В.П. Котегов, Н.В. Колотова, И.П. Булатов // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Пермской государственной фармацевтической академии. – Пермь, 2011. – С. 139 – 143.
8. Влияние некоторых производных тетразола и дикарбоновых кислот на уровень гликемии крыс с модельным стероидным диабетом / И.П. Булатов [и др.] // Вестн. Перм. гос. фармацев. акад. – 2011. – №8. – С. 71 – 72.
9. Гипогликемическая активность и острая токсичность Парааминобензоилгидразида янтарной кислоты и его ингредиентов синтеза / И.П. Булатов [и др.] // Медицина, фармация и общественное здоровье:

материалы Евразийского конгресса с международным участием. – Екатеринбург, 2013. – С. 101 – 304.

**10.** Пролонгирование действия фелодипина и 4-АЯК / И.П. Булатов [и др.] // Фармация и общественное здоровье: материалы евразийского конгресса с международным участием. – Екатеринбург, 2014. – С. 381 – 386.

**11.** Разработка методики стандартизации для определения подлинности ПАЯК спектрофотометрическим методом / И.П. Булатов [и др.] // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. – 2015. – №16. – С. 20 – 22.

**12.** Выбор оптимального состава таблеток пролонгированного действия пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты [Электронный ресурс] / И.П. Булатов [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2015. – № 2-3. – С. 246; Режим доступа: <http://www.science-education.ru/131-23967>.

**13.** Исследование технологических характеристик субстанции нового противодиабетического средства / И.П. Булатов [и др.] // Исследование биологической активности гетероциклов с целью создания инновационных лекарственных препаратов: материалы междунар. симп. – Пермь. – 2017. – С. 22 – 23.

**14.** Исследование свойств опытной партии таблеток фелодипина / И.П. Булатов [и др.] // Вестн. Перм. гос. фармац. акад. – 2017. – №20. – С. 139 – 141.

**15.** Высвобождение фелодипина из таблеток нового состава *in vivo* и *in vitro* / И.П. Булатов [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2018. – № 3.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27575>.