

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БУЛАТОВ ИЛЬЯ ПЕТРОВИЧ

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

14.04.01 – технология получения лекарств

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических
наук, профессор
А.В. Сульдин

Научный консультант:
доктор медицинских
наук, профессор
В.П. Котегов

Пермь – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Таблетированные лекарственные формы для приема внутрь	12
1.2. Способы пролонгирования таблетированных лекарственных форм.....	14
1.3. Классификация лекарственных форм пролонгированного действия	17
1.4. Технология таблетирования.....	21
1.5. Ассортимент вспомогательных веществ, используемых для таблетирования	23
1.6. Методы определения сравнительной биологической доступности препаратов пролонгированного действия.....	25
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Фелодипин	31
2.2. Пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты	35
2.3. Вспомогательные вещества, используемые при разработке таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты и фелодипина	36
2.4. Упаковочные материалы	37
2.5. Методы определения технологических свойств порошков и гранулятов	38
2.6. Гранулирование и прессование	42
2.7. Методы исследования технологических показателей качества таблеток	43
2.8. Методы оценки качества и стандартизации таблеток	44
2.9. Определение стабильности лекарственных препаратов при хранении.....	49
2.10. Методы статистической обработки результатов	49
2.11. Методы определения гипогликемической активности	50
ГЛАВА 3. ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ФЕЛОДИПИНА	52
3.1. Исследование технологических характеристик субстанции фелодипина	52
3.2. Разработка состава и технологии таблеток фелодипина	53
3.3. Таблетирование фелодипина прямым прессованием.....	58
3.4. Получение таблеток-ядер фелодипина с твердой дисперсной системой (ТДС).....	67
3.5. Получение таблеток фелодипина с использованием влажного гранулирования	69
3.6. Подбор состава таблеток фелодипина 2,5 мг и 5 мг.....	70
3.7. Покрытие таблеток оболочкой	70
3.8. Тест сравнительной кинетики растворения таблеток фелодипина.....	71

3.9. Разработка технологической схемы производства таблеток фелодипина пролонгированного действия 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, покрытых оболочкой	74
3.10. Валидация методики определения посторонних примесей с использованием ВЭЖХ	78
3.11. Изучение стабильности при хранении таблеток фелодипина	80
Выводы к главе 3	85
ГЛАВА 4. СОСТАВ И ТЕХНОЛОГИЯ ТАБЛЕТОК ПАРА-АМИНОБЕНЗОИЛГИДРАЗИДА ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ	87
4.1. Фармакологические исследования по подбору дозы таблетки пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты	87
4.2. Стандартизация субстанции пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.....	92
4.3. Исследование технологических характеристик субстанции пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты	93
4.4. Разработка состава и технологии таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты 50 мг.....	96
4.5. Определение фармацевтической доступности таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты	101
4.6. Разработка технологической схемы производства таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты	103
4.7. Разработка методики количественного определения пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты в таблетках	105
4.8. Исследование таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты на наличие посторонних примесей.....	106
4.9. Изучение стабильности при хранении таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты	109
Выводы к главе 4	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	133
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	137
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	138
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	140
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	141
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	143
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.....	145
ПРИЛОЖЕНИЕ З.....	146
ПРИЛОЖЕНИЕ И.....	148

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

LD₅₀ – средняя летальная доза, вызывающая гибель 50% подопытных животных

NaКМЦ – натрий карбоксимелцеллюлоза

АД – артериальное давление

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза

ГФ – Государственная фармакопея

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ГЭЦ – гидроксипропилцеллюлоза

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КМК – карбоксиметилкрахмал

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза

НД – нормативный документ

ПАВ – поверхностно-активное вещество

ПАЯК – пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты

ПВП – поливинилпирролидон

ПФ – подвижная фаза

РСО – рабочий стандартный образец

СО – стандартный образец

T_{1/2} – период полувыведения

ТСХ – тонкослойная хроматография

УФ – ультрафиолетовый

ФС – фармакопейная статья

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

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.

Препараты пролонгированного действия поддерживают содержание лекарственного средства в крови и тканях на постоянном уровне, повышают эффективность лечения и снижают вероятность развития побочных эффектов. Они удобны для больных и медицинского персонала за счет уменьшения частоты приема, а также уменьшают расходы на лечение [66, 67, 77, 146, 148].

Разработка таблеток с пролонгированным действием является сложной технологической задачей. Вспомогательные вещества, вводимые в состав препаратов пролонгированного действия, тормозят выход активного ингредиента на период прохождения по кишечнику. При этом чрезмерное удлинение срока высвобождения лекарственных средств нежелательно, так как снижается их биологическая доступность. Вместе с тем нарушение механизма пролонгирования, сопровождающееся быстрым высвобождением действующих веществ, может привести к передозировке и появлению токсических эффектов [1, 2, 72, 154].

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

Разработка нового препарата, проведение доклинических и клинических исследований с последующим выводом на рынок занимает в настоящее время в среднем 10 – 15 лет. В связи с этим для успешного производства отечественных препаратов актуальны исследования по совершенствованию состава и технологии

лекарственных форм существующих и проверенных практикой лекарственных средств для более рационального их использования [12].

Одними из наиболее распространенных заболеваний, при которых необходим постоянный терапевтический эффект с длительным действием, являются сахарный диабет и гипертоническая болезнь. Лечение этих заболеваний требует приема препаратов в течение многих месяцев и лет [11, 73, 102, 139, 152, 153, 161].

Сахарный диабет – хроническое, социально значимое заболевание современной цивилизации, широко распространенное во многих странах мира [140, 145, 158, 160]. В Пермской государственной фармацевтической академии синтезировано новое перспективное средство – пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты (ПАЯК). Создание эффективного антидиабетического препарата смешанного механизма действия является актуальной задачей, 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 таблеток [91, 115, 150].

Одним из наиболее эффективных и современных препаратов для лечения гипертонической болезни является фелодипин, который снижает артериальное давление за счет уменьшения системного периферического сосудистого сопротивления [76, 111, 131, 132, 137, 163]. При этом он обладает сосудистой селективностью, в 7 – 10 раз превосходящей таковую у основоположника фармакологической группы нифедипина [72]. Таким образом, фелодипин является одним из наиболее перспективных и эффективных препаратов для лечения гипертонической болезни, который выпускается некоторыми зарубежными фирмами в виде таблеток пролонгированного действия 2,5; 5 и 10 мг. Снижение артериального давления регистрируется через 2 часа после приема и сохраняется в течение 24 часов [148, 165]. В России зарегистрированы препараты фелодипина, основным представленными двумя зарубежными фирмами: АстраЗенека (Швеция) и Тева (Израиль) [41].

Целью работы является проведение комплекса исследований по разработке состава, технологии, стандартизации и внедрению в производство таблеток фелодипина и ПАЯК.

Для реализации поставленных целей 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 сконструирована матрица состава: МКЦ : гипромеллоза : лактоза безводная в соотношении 97 : 94 : 40, позволяющая равномерно замедлить 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 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.

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.

Личное участие автора. Автор непосредственно участвовал в планировании и проведении экспериментов, статистической обработке данных и их интерпретации по оценке технологических свойств изучаемых веществ, подбору состава вспомогательных веществ, технологических режимов

таблетирования и стандартизации таблеток фелодипина и ПАЯК. Упаковку таблеток проводили на базе ЗАО «Берёзовский фармацевтический завод».

Практическая значимость и внедрение результатов работы. На основании проведенных исследований разработаны:

- стабильные при хранении таблетки ПАЯК 50 мг;
- проект НД на таблетки пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты 50 мг (акт апробации методов стандартизации таблеток ПАЯК 50 мг, РИЦ «Фарматест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России от 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 от 11 октября 2016 г.).

Апробация работы. 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).

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. 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).

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

На защиту выносятся:

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.

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.

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 исследований, двух глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы, включающего 165 источников литературы, в т.ч. 29 на иностранных языках, приложения.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Таблетированные лекарственные формы для приема внутрь

На современном фармацевтическом рынке Российской Федерации распространено большое количество таблетированных лекарственных препаратов. Таблетированные лекарственные препараты, предназначенные для перорального применения, принятые в USP, Ph.Eur., ВР, ГФ РБ, ГФУ, ОСТ 91500.05.001-00, ГФ, можно разделить на группы в зависимости от наличия оболочки, характера высвобождения действующего вещества и способа применения [7].

Обычно таблетки выпускаются без оболочки плоскоцилиндрические с фаской, диаметром 9 мм и более, могут иметь риску. В случае необходимости защиты от факторов окружающей среды, а также при наличии неприятных органолептических свойств или раздражающего действия таблетки покрывают оболочкой. Оболочка также имеет декоративное значение. Кроме того, покрытие таблеток оболочками используют для модифицирования высвобождения активного компонента. В последнее время для покрытия таблеток оболочками в основном используются пленочные покрытия. Масса пленочного покрытия обычно не превышает 3 – 8 % от массы таблетки. В отдельных случаях используется напрессованное покрытие, получаемое методом двойного прессования [60]. Покрытия, получаемые методом дражирования, были широко распространены во второй половине XX века, в настоящее время используются относительно редко и имеют историческое значение [122].

По характеру высвобождения таблетки разделяют на несколько групп. Таблетки с обычным высвобождением не содержат пролонгирующих вспомогательных веществ, а время их растворения регламентировано 45 минутами. Таблетки пролонгированного действия обеспечивают постоянную концентрацию лекарственного средства в плазме крови за счет равномерного высвобождения и всасывания, время растворения данных таблеток

регламентируется в НД и может составлять от 8 до 14 часов, что соответствует времени нахождения химуса в желудочно-кишечном тракте [114]. Таблетки с модифицированным высвобождением обеспечивают таргетное поступление лекарственного средства в кровь [129].

Отдельная группа – таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, которая распадается только в щелочной среде тонкого кишечника, обеспечивая защиту от действия желудочного сока кислотонеустойчивых веществ, к примеру, препаратов заместительной терапии ферментов 12-перстной кишки или некоторых антибиотиков, а также выполняя защитную функцию слизистой оболочки желудка от раздражающего действия лекарств, к примеру, в случае с таблетками ацетилсалициловой кислоты [59].

По способу применения различают таблетки для приема внутрь, жевательные таблетки, диспергируемые в полости рта, для применения в полости рта (подъязычные, защечные, для рассасывания), таблетки для приготовления растворов или суспензий (растворимые, диспергируемые, шипучие) [61].

К современным лекарствам наряду с эффективностью и безопасностью предъявляются постоянно возрастающие биофармацевтические требования. Уже на стадии разработки следует принимать во внимание фармакокинетический аспект для достижения оптимального терапевтического эффекта. В зависимости от действующего вещества и особенностей терапии заболевания имеется необходимость как увеличить скорость высвобождения лекарственного средства, так и пролонгировать высвобождение для сохранения необходимой концентрации в крови. Например, быстрое высвобождение действующего вещества требуется для лекарственных препаратов анальгетического действия (НПВС), некоторых сосудорасширяющих средств (нитроглицерин) [90].

Актуальна проблема создания сахароснижающих препаратов пролонгированного действия. В зависимости от свойств действующих веществ для получения таблеток с оптимальными технологическими характеристиками вводятся наполнители, связывающие, разрыхляющие, скользящие вещества и пролонгаторы. При выборе состава и технологии таблеток особое внимание

уделяется подбору рационального сочетания вспомогательных и действующих веществ, обеспечивающих модифицированное высвобождение последних.

Подбор оптимального состава вспомогательных веществ имеет важное значение, необходимое как для повышения терапевтической эффективности лекарственной формы, так и обеспечения качественных характеристик таблеток.

Ближайшим аналогом ПАЯК является препарат «Глюкофаж», действующее вещество метформин. На российском рынке представлен «Глюкофаж[®] Лонг», который хорошо зарекомендовал себя в медицинской практике. Метформин в форме таблеток пролонгированного действия обеспечивает смещение $T_{1/2}$ на 4 – 4,5 часа. Такая лекарственная форма обеспечивает постоянный уровень глюкозы в крови у больных сахарным диабетом, причем, количество приемов лекарства сокращается до 1 раза в сутки [74, 115].

Лекарственный препарат применяется у больных сахарным диабетом 2 типа в качестве монотерапии, также в комбинации с другими гипогликемическими средствами [104].

По результатам проведенных ранее исследований субстанции ПАЯК установлено, что разработка лекарственной формы с пролонгированным высвобождением является перспективной. Поэтому основная задача настоящих исследований заключается в определении влияния вспомогательных веществ и подборе обоснованного состава таблеток с удовлетворительной динамикой высвобождения действующего вещества.

Применение фелодипина и новой перспективной фармацевтической субстанции ПАЯК требует создания в организме равномерной терапевтической концентрации вещества, поэтому необходимо разработать лекарственную форму с пролонгированным высвобождением.

1.2. Способы пролонгирования таблетированных лекарственных форм

В настоящее время лечение заболеваний сердечнососудистой системы и эндокринной системы приобретает все большую актуальность. Поскольку эти

проблемы имеют комплексный характер, то для лечения пациенты принимают лекарства 2 – 3 раза в день, что затрудняет систематическое соблюдение врачебных рекомендаций [98, 138]. Это может приводить к достаточно частому нарушению режима приема и снижению эффективности лечения. Также при повторном приеме разовых доз создаются периодические скачкообразные концентрации ЛС в организме. Чередование максимумов концентрации со спадами значительно ослабляется лечебное действие. В качестве альтернативы применяются препараты в виде пролонгированных лекарственных форм, которые принимаются один раз в сутки. Лечение пролонгированными лекарственными формами хорошо переносится, что делает их перспективными для широкого использования в клинической практике.

Лекарственные формы с контролируемым высвобождением обеспечивают постоянное поддержание терапевтической концентрации действующих веществ в крови, стабильность лечебного эффекта. Применение лекарственных форм пролонгированного действия уменьшает курсовую дозу, раздражающее действие лекарственных средств на ЖКТ, вероятность развития побочных эффектов [3].

Длительность пролонгирования лекарственных форм ограничивается временем (около 14 часов) прохождения химуса в зоне активного пищеварения в желудочно-кишечном тракте человека. При создании пероральных лекарственных форм с модифицированным высвобождением наиболее широко применяются матричные (скелетные) таблетки [35].

Таблетированные препараты можно пролонгировать различными способами. Среди них наибольший практический интерес представляют таблетки, которые медленно растворяются в желудочно-кишечном тракте. Подобные таблетированные препараты обычно содержат вещества, постепенно набухающие и растворяющиеся: полисахариды, производные акриловой кислоты, сополимеры целлюлозы. Время растворения составляет 8 – 14 часов, что соответствует длительности активного пищеварения [35, 62, 113].

Таблетки с обычным высвобождением в соответствии с ОФС 42-0003-04 [86] должны высвобождать за 45 минут не менее 75 % действующего вещества. В

НД могут быть и более жесткие требования, к примеру, антибиотики азитромицин, кларитромицин должны растворяться в течение 20 минут. При этом максимальное время дезинтеграции таблеток – 15 минут для безоболочных таблеток и не более 30 минут для таблеток с оболочками. К препаратам пролонгированного действия предъявляют особые требования. Обычно устанавливаются 3 временных интервала при исследовании по тесту «Растворение», например, для препарата фелодипин в соответствии с фармакопеей США установлены временные точки 2 часа, 6 часов, 10 часов [126].

В настоящее время наиболее распространенным является создание таблеток с медленным растворением в кишечнике, наиболее широко для создания таких систем используют гипромеллозу, сополимеры целлюлозы и некоторые другие вещества [129].

В качестве пролонгирующего полисахарида можно использовать производные целлюлозы – ацетилцеллюлозу и этилцеллюлозу. Этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза используются в качестве матрицеобразующего компонента для получения скелетных таблеток пролонгированного действия, такой подход предложен в 1978 г Селезневым Е.Ф. Пролонгирующее действие таблеток осуществляется за счет непрерывного высвобождения препарата и позволяет исключить при этом высокие «пиковые» концентрации. Кинетика высвобождения препарата из скелетных депо-таблеток практически не зависит от pH среды, наличия электролитов, пепсина и панкреатина, желчи, объема и интенсивности конвекции элюирующей жидкости [10].

Одним из распространенных производных акриловой кислоты, применяемых в качестве полимерных матриц для создания пролонгированных лекарственных форм, является EUDRAGIT[®] холдинга EvonikIndustries AG. Подобные формы обеспечивают замедленное высвобождение действующего вещества в организме человека, тем самым продлевая его терапевтический эффект. В случаях, когда в комбинированном препарате используются несколько активных веществ, плохо совместимых друг с другом или вступающих в

химическое взаимодействие, применение EUDRAGIT® позволяет успешно изолировать одни вещества от других внутри самой таблетки [127, 143].

К сополимерам целлюлозы относится гипромеллоза. Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) представляет собой химически модифицированную частично О-метилованную и О-(2-гидроксипропилированную) целлюлозу, которая широко используется для изготовления таблеток с контролируемым высвобождением, в том числе и благодаря своим гидрофильным свойствам. ГПМЦ – продукт неживотного происхождения, обладающий химической и микробиологической стабильностью, нетоксичен и безопасен в использовании. В USP описано 4 различных типа ГПМЦ: 1828, 2208, 2906, 2910. В препаратах для перорального применения ГПМЦ используется как связывающее вещество для плёночного покрытия, а также при производстве пролонгированных таблеток в качестве матрицы. В качестве пролонгирующего агента ГПМЦ характеризуется медленным набуханием, замедляющим распадаемость матрицы таблеток и высвобождение действующего вещества. Гидрофильная матричная система представляет собой простую технологию контролируемого высвобождения для твердых дозированных лекарственных форм, состоящих из препарата и растворимого в воде высоковязкого полимера [79, 92, 117].

1.3. Классификация лекарственных форм пролонгированного действия

При классификации лекарственных форм пролонгированного действия их принято делить на следующие группы:

1. лекарственные формы с контролируемым высвобождением действующего вещества (таблетки с различными видами покрытий, многослойные таблетки, имплантационные, каркасные, а также капсулы и микрокапсулы);

2. лекарственные формы таргетного действия (лиганды, гликопротеиды, микрокапсулы, микросферы, наночастицы, липосомы) [129].

По классификации по пути введения пролонгированные лекарственные формы подразделяются на ретард и депо. По отношению к кинетике процесса

высвобождения действующего вещества различают лекарственные формы с периодическим высвобождением, с непрерывным высвобождением, с отсроченным высвобождением.

Лекарственные формы депо являются пролонгированными парентеральными лекарственными формами для имплантаций и инъекций, предусматривающие создание в организме запаса действующего вещества с последующим медленным высвобождением. Бывают жидкие инъекционные формы (масляный раствор, суспензия) и имплантационные формы (таблетки депо, капсулы подкожные депо, пленки интраокулярные, терапевтические системы глазные и внутриматочные) [3].

Лекарственные формы ретард – пролонгированные энтеральные лекарственные формы, создающие в организме запас ЛС и его медленное высвобождение. Применяются преимущественно перорально, но бывают и для ректального введения. Лекарственной формы ретард в зависимости от технологии получения делятся на два принципиально разных типа: резервуарного типа и матричного типа. Резервуарный тип представляет собой ядро, содержащее лекарственное средство, и полимерную мембрану (оболочку), которая определяет скорость высвобождения. Матричный тип лекарственной формы подразумевает наличие полимерной матрицы, в которой равномерно распределено лекарственное средство [67, 114].

Пролонгированные лекарственные формы с периодическим высвобождением характеризуются порционным высвобождением лекарственного средства. В этих лекарственных формах для разделения доз лекарственного средства используют барьерный слой – пленочный, прессованный, дражированный. От его состава и характера зависит, когда действующее вещество будет выходить из ЛФ: высвобождаться через определенные промежутки времени небольшими дозами вне зависимости от отдела пищеварительного тракта или наоборот, только в нужном отделе ЖКТ [103].

Лекарственные формы с непрерывным высвобождением классифицируются, как пролонгированные лекарственные формы, которые

высвобождают в организм начальную дозу действующего лекарственного средства с последующим высвобождением с постоянной скоростью оставшейся дозы лекарства. Это обеспечивает постоянную терапевтическую концентрацию в плазме крови человека. К таким формам относят каркасные таблетки, таблетки и капсулы с микроформами, а также некоторые другие. [81].

Для пролонгированных лекарственных форм с отсроченным высвобождением характерна задержка начала высвобождения действующего вещества и его пролонгация. Примером такой лекарственной формы являются суспензии инсулина ультралонг и ультраленте [81].

Таблетки имплантируемые – это стерильная тритурационная твердая лекарственная форма с пролонгированным высвобождением высокоочищенного лекарственного средства для имплантирования под кожу. Могут быть в форме очень маленького диска или цилиндра. Такие таблетки изготавливают без использования наполняющих вспомогательных веществ и широко используются для введения стероидных гормонов [93].

Таблетки ретард – таблетки для перорального применения с пролонгированным (чаще всего периодическим) высвобождением действующего вещества. Обычно это матрица в которую включены микрогранулы лекарственного средства. Их получают прессованием микрокапсул с твёрдым ядром. Кроме того, существуют таблетки ретард у которых пролонгирование действия характеризуется отсроченным, непрерывным или равномерно пролонгированным высвобождением ЛС. К разновидностям таблеток ретард относятся таблетки «дуплекс» и структурные таблетки. Примером таких лекарственных средств может служить таблетки Дальфаз СР 10 мг, таблетки Калий-нормин 1 г, таблетки Кетонал 150 мг, таблетки Кордафлекс 10 и 20 мг, таблетки Трамал ретард 100 и 200 мг, таблетки Диклонат ретард 100 мг, [59].

Многослойные таблетки содержат вещества, несовместимые по физико-химическим свойствам, позволяют пролонгировать действие лекарств, задавать последовательность их высвобождения и всасывания в определенные промежутки времени или отделы ЖКТ [31].

Таблетки двухслойные – твердая лекарственная форма, полученная из двух разных гранулятов расположенных в таблетке двумя слоями обычно для разделения несовместимых действующих веществ. Кроме того, к двухслойным таблеткам относятся таблетки с прессованным покрытием. Они могут применяться для обеспечения двухфазного высвобождения одного лекарственного средства [31].

Таблетки репетабс – твердая лекарственная форма с многослойным покрытием, обеспечивающее двухфазное высвобождение действующего вещества. Наружный слой с лекарственным средством отвечает за быстрое высвобождение, а ядро, содержащее дополнительную дозу лекарственного средства, окруженное мембраной с ограниченной проницаемостью – за пролонгирование [77].

Таблетки каркасные (дурулы, дурулес, матричные, пористые, скелетные) – это твердая лекарственная форма с непрерывным, равномерно пролонгированным высвобождением лекарственного средства. Представляет собой матрицу из нерастворимых вспомогательных веществ с включенным в нее лекарственным средством. Такие таблетки полностью не распадаются в процессе прохождения через желудочно-кишечный тракт. Матрицы, в зависимости от происхождения, могут набухать, после чего происходит их медленное растворение или сохранять свою форму и выводиться в виде пористой массы. Заключенное лекарственное средство в матрицу высвобождается путём вымывания [56, 68].

Таблетки с ионитами – в такой твердой лекарственной форме регулирование скорости высвобождения лекарственного вещества осуществляется за счет укрупнения молекулы путем ее осаждения на ионообменной смоле. При связывании вещества с ионообменной смолой оно становится нерастворимым. Освобождение действующего вещества за счет ионного обмена происходит в пищеварительном тракте. Скорость высвобождения ЛС зависит от степени измельчения ионита [57, 94].

1.4. Технология таблетирования

Процесс прессования таблетированных ЛФ условно можно разделить на несколько стадий: уплотнение (подпрессовка), образование компактного тела, объемное сжатие образовавшегося компактного тела. На первой стадии процесса прессования происходит заполнение пустот, смещение частиц относительно друг друга за счет уплотнения частиц материала под действием прессующей силы. На второй стадии прессования за счет упругости и пластических свойств материала происходит интенсивное уплотнение с образованием компактного тела. На третьей – преимущественно под действием возрастающего давления прессования происходит объемное сжатие частиц порошка [23, 78, 96, 125].

Наиболее часто используемые методы таблетирования – прямое прессование (после смешивания всех компонентов) и прессование с предварительной грануляцией. При выборе способа таблетирования руководствуются свойствами лекарственных средств и вспомогательных веществ и их доступностью. Качество получаемой твердой лекарственной формы определяется факторами, связанными с технологией таблетирования и непосредственно с физико-химическими свойствами используемых порошков [6, 21, 95, 141].

Технологии получения таблетированных лекарственных средств постоянно развиваются, повышая требования к качеству лекарственной формы. Поэтому важно научное обоснование выбора вспомогательных веществ, всестороннее исследование всех процессов (часто с использованием математических методов планирования эксперимента), что обеспечит получение лекарственного средства с высокими качественными характеристиками и заданными биофармацевтическими свойствами [17, 69, 110, 112, 133].

Путь введения и лекарственная форма крайне важны, позволяя при рационально подобранных параметрах максимально использовать лечебное действие препарата, одновременно уменьшив побочные эффекты, а если необходимо, изменить скорость высвобождения и всасывания лекарственного

вещества в организме человека, при необходимости улучшить органолептические свойства [8, 89].

Гранулирование и прессование. Гранулирование – это процесс превращения порошкообразного материала в частицы определённой величины.

Гранулирование применяют для улучшения сыпучести таблетированной массы, предотвращения расслаивания многокомпонентного состава, предотвращения слипания частиц порошка, обеспечения равномерной скорости поступления таблетированной массы из загрузочного бункера в матрицу пресс-инструмента [6, 49].

Широко используется метод влажного гранулирования. Данный метод состоит из следующих операций:

- 1) измельчение вспомогательных и действующих веществ в тонкий порошок;
- 2) увлажнение тонкого порошка раствором со связывающими веществами;
- 3) протирание увлажненной массы через сито с необходимым диаметром отверстий;
- 4) высушивание с последующим опудриванием гранулята [49].

В случаях если в присутствии воды лекарственное средство разлагается, применяют сухое гранулирование. Метод заключается в первоначальном уплотнении (прессовании) порошкообразного материала, получая брикеты, которые гранулируют и уже полученный гранулят таблетировывают – вторичное уплотнение. На стадии сухого гранулирования в массу вводят сухие склеивающие вещества (ПЭО, МЦ, КМЦ), которые под давлением способствуют сцеплению частиц как гидрофильных, так и гидрофобных веществ [21, 89].

Оптимальным методом при разработке таблетированных ЛФ является влажное гранулирование (добавление связывающих веществ – высокомолекулярных соединений, таких как кросповидон CL, поливиниловый спирт).

Таблетированная масса улучшает свою сыпучесть при грануляции из-за того, что при укрупнении и образовании гранул частицы порошков значительно уменьшают суммарную поверхность, а значит, приводит к значительному

уменьшению силы трения, возникающего при движении между частицами. Кроме того, по причине разницы в размерах частиц порошков, входящих в состав таблетлируемой массы, лекарственных и вспомогательных компонентов и значениях их удельной плотности происходит частое и не допустимое расслоение многокомпонентной порошкообразной смеси. Этот процесс возможен при вибрации работающей таблеточной машины или бункера-питателя. Из-за того, что в ряде случаев происходит полное выделение из смеси компонента с наибольшей удельной плотностью, это приводит к нарушению дозирования. Расслоение таблетлируемой массы является опасным и недопустимым процессом при таблетировании. Грануляция предотвращает данный риск, поскольку слипшиеся частицы, не смотря на их различную величину и удельную плотность, позволяют получить смесь с постоянной насыпной массой. Значительную роль играет механическая прочность гранул – повышение прочности гранул позволяет добиться лучшей сыпучести таблетлируемой массы [27, 96, 123].

1.5. Ассортимент вспомогательных веществ, используемых для таблетирования

Вспомогательные вещества используются для придания таблетлируемой массе необходимых технологических свойств, обеспечивающих хорошую дозируемость и прессуемость, что является обязательными условиями для получения таблеток требуемого качества [33, 107, 125].

Вспомогательные вещества подразделяются на группы:

1. Разбавители (наполнители) – вспомогательные вещества, которые используются в случае, когда входящее в состав таблетки лекарственное вещество используется в небольшой дозировке (обычно 0,01 – 0,001 г), и необходимо придание таблетке определенной массы. В качестве наполнителей используют магния карбонат основной, сахарозу, лактозу, сульфат и дигидрофосфат кальция, глюкозу, натрия хлорид, крахмал, глицин и другие вещества. Количество добавления наполнителей не ограничивают [47].

2. Разрыхлители – вводят в состав таблетлируемой массы с целью обеспечения быстрого механического разрушения в жидкой среде. Допустимое количество 5 – 10 %, твин-80 не более 1 % [5, 45].

По механизму действия разрыхлители можно разделить на следующие группы:

а) Набухающие – вещества, которые набухают при контакте с жидкостью и разрывают таблетку (NaКМЦ, агар-агар, соли альгиновой кислоты, метилцеллюлоза, амилопектин, ультраамилопектин).

б) Газообразующие – способствуют разрушению таблеток в жидкой среде за счет газообразования (смесь гидрокарбоната натрия с лимонной или винной кислотой, смесь кальция карбоната и кислоты лимонной).

в) Вещества улучшающие водопроницаемость и смачиваемость таблетки, ускоряющие распадение и растворение (лаурилсульфат натрия, твин-80) [121].

3. Связывающие – вводятся для повышения прочности и улучшения прессуемости таблеточной массы. В качестве связывающих веществ применяют крахмал, сахарный сироп, зеин, желатин, альгиновую кислоту и альгинат натрия и др. Количество – 10 – 100 % в зависимости от прессуемости [50].

4. Скользящие – обеспечивают сыпучесть таблетлируемых масс (тальк, крахмал, аэросил и др.) и предотвращают прилипание порошков к пуансонам и матрицам (стеараты кальция и магния, стеариновая кислота, вазелиновое масло и др.). Добавляемые количества – тальк не более 3 %, аэросил не более 10 %, стеараты кальция и магния не более 1 % [29, 157, 159].

5. Красители – вводят в состав таблеточной массы или оболочки для улучшения внешнего вида конечного продукта. Также могут служить для определения разных доз одного ЛС или терапевтической группы. Количество не нормируется. Используют красители: индиго (синего цвета), хлорофилл, каротиноиды, окрашенные жирсахара (руберозум, флаворозум, церулезум), кислотный красный 2С, тропеолин 00, эозин [40, 122, 125].

6. Пролонгаторы – вспомогательные вещества, используемые для увеличения времени всасывания действующих веществ в организме. К ним

относят: монопальмитин, воск белый, масло хлопковое, масло подсолнечное, парафин, полиэтиленгликоль, трилаурин и др. Количество не нормируется [96, 116, 142].

7. Корригенты – добавляют в состав таблеток с целью улучшения их вкуса и запаха. Для коррекции вкуса используют сахар, глюкозу, фруктозу, сахарозу, ксилит, маннит, сорбит, аспаркам, глицин, дульцин и др. Для коррекции запаха используется эфирные масла или концентраты фруктовых соков, а также ментол, ванилин, цитраль, этилванилин, и др. Количество не нормируется. [96].

1.6. Методы определения сравнительной биологической доступности препаратов пролонгированного действия

Биофармация – это раздел фармацевтической науки, изучающий взаимосвязь между физико-химическими свойствами лекарственных средств в конкретной лекарственной форме и их фармакологическим действием. Установлено, что на скорость и полноту высвобождения действующего вещества из лекарственной формы влияют такие факторы, как природа и количество вспомогательных веществ, особенности технологического процесса, степень измельченности сырья [25].

Биофармация уделяет особое внимание изучению процессов абсорбции (всасывания), распределения и элиминации (выведения) из макроорганизма лекарственных средств, равно как и влиянию на них физико-химических свойств лекарственных форм, все это определяет фармакотерапевтическую эффективность лекарства [100].

При введении лекарственного средства в организм, кроме парентерального способа, оно попадает в кровь путём всасывания; в случае твёрдой лекарственной формы, перед тем, как молекулы лекарственного средства проникнут в системный кровоток, лекарство из таблетки должно раствориться (высвободится). Проникновение в плазму из места введения происходит чаще всего простой диффузией, но иногда и активным транспортом. Пролонгированные (ретардированные) твердые лекарственные формы обеспечивают замедленное,

контролируемое высвобождение действующего вещества и поступление его в организм [25].

Всасывание лекарственного средства характеризуется скоростью и степенью всасывания (биодоступностью). Скорость и степень всасывания зависят от различных факторов, в том числе от лекарственной формы. Степень всасывания – количество действующего вещества в процентах или в долях, которое попадает в плазму крови при в зависимости от способа введения. При энтеральном приёме многие лекарственные средства биотрансформируются под действием ферментов печени, кислоты желудочного сока или ферментов кишечника в метаболиты, в результате чего лишь часть дозы лекарственного средства достигает цели [25].

В организме происходит распределение ЛС между кровью, межклеточной жидкостью и тканями.

Из организма лекарственные средства могут выделяются в неизменном виде, либо в виде метаболитов (продуктов биохимических превращений) с мочой, каловыми массами, потом, слюной, молоком матери, выдыхаемым воздухом. Экскреция зависит от физико-химических свойств ЛС, скорости доставки его в выделительный орган, от состояния и активности выделительных систем. Через почки в основном происходит выделение водорастворимых лекарственных средств. Выделение через другие пути для них менее интенсивно, но тем не менее, при изучении фармакокинетики могут быть исследованы для получения полной информации о путях выведения ЛС [13].

Фармакокинетика помогает решить проблему эффективности и безопасности фармакотерапии исследованием зависимости наступления терапевтического, токсического и побочных эффектов от лекарственного средства и его концентрации в плазме крови или тканях. Полученные данные помогают расчёту дозировки и оптимальных режимов введения препаратов для создания и поддержания эффективных и безопасных концентраций лекарственных средств [13]. Для определения в биологических объектах лекарственных средств в микроконцентрациях и продуктов их метаболизма используют чувствительные

методы, такие как хроматографию, спектральный анализ, иммунохимический анализ, радиоизотопный анализ и другие [13, 64, 118, 130].

При разработке состава новых препаратов, а также при контроле их качества на производстве особое внимание уделяют биодоступности лекарственного средства, которая зависит от распадаемости, растворения и высвобождения действующего вещества из лекарственной формы, поэтому является обязательна оценка данных фармакотехнологических параметров. Необходимо исследование этих процессов с помощью фармакотехнологических методов, которые способны давать результаты, близкие с методами *in vivo*. Лабораторные методики должны отвечать следующим требованиям: простые, быстрые, точные, *in vitro*, позволяющие с высокой воспроизводимостью проводить многократные повторные исследования [25, 100].

В соответствии с ГФ XI [40], ОФС 42-0003-04 [86] предлагает следующие методы определения биодоступности:

1. «Вращающаяся корзинка»;
2. «Лопастная мешалка»;
3. «Проточная ячейка».

«Вращающаяся корзинка» состоит из корзинки, сосуда с жидкой средой (вода, искусственный желудочный или кишечный сок), в который погружается корзинка термостатического устройства, позволяющего поддерживать постоянную температуру среды в пределах 37 ± 1 °С и электромотора, сообщающего корзинке вращательные движения.

Испытуемый образец для проведения анализа помещают в сетчатую корзинку цилиндрической формы с отверстиями диаметром 0,25 мм. Для оптимизации работы лаборатории допускается использование прибора с большим количеством сосудов и корзинок.

Скорость вращения корзинки при испытании в среде растворения (объем до 1 л) обычно составляет от 50 до 200 оборотов в минуту. Не допускается наличие вибраций составных частей прибора. Во время проведения исследования

температура среды растворения должна быть постоянной и поддерживаться на заданном уровне при помощи.

Через время, указанное в НД, или через 45 мин (ГФ) пробы раствора отбирают и фильтруют через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. В фильтрате в соответствии с НД проводят количественное определение действующего вещества. Используемый аналитический метод может отличаться предусмотренного НД, но он должен быть достаточно точен.

Серия таблеток считается удовлетворительной если из лекарственной формы при растворении в воде в течении 45 мин, при вращении корзинки со скоростью 100 оборотов в минуту в среду растворения перешло не менее 75 % действующего вещества, если другие требования не предусмотрены в НД.

В тесте «Лопастная мешалка» в качестве вращающего элемента используют вал и лопасть, изготовленную из единой пластины. Вращающийся металлический вал располагают таким образом, чтобы его ось вращения имела отклонения не более 2 мм от вертикальной оси. Вращение вала должно быть плавным, без существенных колебаний. В течение испытания поддерживают расстояние между внутренней поверхностью дна сосуда и мешалкой, которое составляет 25 ± 2 мм. До начала включения мешалки лекарственная форма должна опуститься на дно сосуда.

Необходимый объем среды растворения помещают в сосуд установки, описанный в частной статье, собирают прибор, термостатируют среду растворения при 37 ± 1 °С. Аппарат включают на скорости, указанной в НД, сразу после помещения единицы лекарственной формы в установку. Пробу среды растворения отбирают в зоне, находящейся посередине между верхней частью вращающейся мешалки и на расстоянии не менее 1 см от стенки сосуда через указанный промежуток времени однократно или многократно. В тех случаях, когда определены несколько временных точек отбора проб, замену отобранных аликвот для анализа проводят равными объемами свежей среды растворения при температуре 37 °С. Сосуд для растворения необходимо держать закрытым в течение всего испытания и через определенные промежутки времени проверять

температуру среды растворения. Выполняют анализы, как указано в частной статье, используя соответствующий метод количественного определения. Повторяют испытание с дополнительным количеством единиц лекарственной формы.

Средой растворения является вода, буферные растворы с различными значениями pH, который доводят с точностью до 0,05.

«Проточная ячейка» состоит из резервуара и насоса для среды растворения, проточной ячейки и водяной бани, которая поддерживает среду растворения при 37 °С. Насос прокачивает среду растворения через проточную ячейку, обеспечивая постоянный поток в фильтрующее устройство. Диапазон изменения подачи насоса – от 240 до 960 мл/ч, со стандартными скоростями потока 4, 8 и 16 мл/мин.

«Проточная ячейка» состоит из прозрачного инертного материала, монтируется вертикально. Для предотвращения поступления нерастворимых частиц оснащается системой фильтрования. Стандартные размеры трубок ячейки составляют 12 и 22,6 мм. Нижний конус заполняется стеклянными шариками диаметра около 1 мм и одним большим шариком около 5 мм, служащий для защиты входной трубки, по которой поступает среда растворения. Ячейка погружена в водяную баню для поддержания температуры при $37 \pm 0,5$ °С. Единицу лекарственной формы помещают на поверхность шариков или, если указано в НД, на проволочный держатель [4, 26].

Через определенный промежуток времени делают отбор пробы и проводят количественное определение методом, указанным в НД.

Выводы по обзору литературы

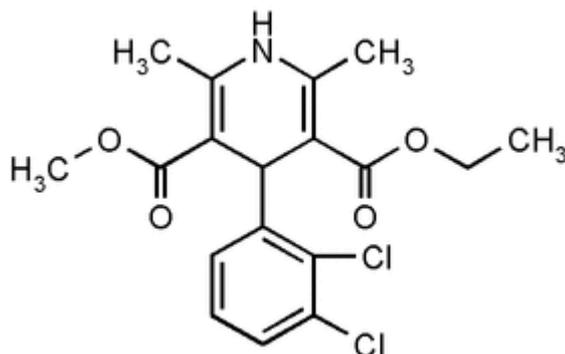
1. На основе анализа данных литературы можно сделать вывод о перспективности пролонгирования препаратов для лечения артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа.
2. Пролонгирование высвобождения лекарственных средств из таблеток достигается применением матрицеобразующих компонентов.
3. Регулирование скорости высвобождения действующего вещества из таблетки можно достичь с помощью изменения соотношения разрыхляющих и связывающих вспомогательных веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Фелодипин

Химическое название 4-(2,3-дихлорфенил)-1,4-дигидро-2,6-диметил-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты этилметиловый эфир.



Фелодипин представляет собой от светло-желтого до желтого кристаллический порошок, практически без запаха, горького вкуса. Нерастворим в воде, хорошо растворим в дихлорметане и этаноле, метаноле, ацетоне. Константа диссоциации – рКа = 5,39, удельный показатель поглощения 380 при 274 ± 2 нм. Температура плавления от 142 до 145 °С. Режим хранения – в защищенном от света месте.

В настоящее время существуют различные НД на фелодипин и его лекарственные формы.

В исследовании использовались субстанции фелодипина производства компании Zhejiang supor pharmaceuticals Co., Ltd. (Китай) и Everlight chemical industrial corporation (Тайвань). Образцы удовлетворяют требованиям, предъявляемым нормативной документацией к субстанции фелодипина.

Фелодипин является производным дигидропиридина, представляет собой рацемическую смесь, оказывает гипотензивное действие за счет снижения общего периферического артериального сопротивления. Относится к группе блокаторов медленных кальциевых каналов, применяемых для лечения артериальной гипертензии и стабильной стенокардии [47, 71, 119].

Благодаря воздействию на кальциевые каналы клеточных мембран, подавляет проводимость нервного импульса и уменьшает сократительная способность гладкой мускулатуры сосудистой стенки. При этом обладает высокой селективностью в отношении гладкой мускулатуры артериол, а, следовательно, в дозах, применяемых в клинической практике, не оказывает отрицательного инотропного эффекта на параметры сократимости или проводимости сердца. Показано, что фелодипин оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру дыхательных путей. При длительном использовании фелодипин не вызывает клинически значимого изменения содержания липидов в крови пациентов. При полугодовой терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не выявлено значимых изменений при постоянном мониторинге биохимических показателей [19, 47, 71, 119].

Возможна терапия фелодипином у следующих групп пациентов: со сниженной функцией левого желудочка, бронхиальной астмой любой генеза, сахарным диабетом любого генеза, гиперлипидемией или подагрой.

Фелодипин оказывает гипотензивное действие вне зависимости от физической нагрузки и положения тела пациента в пространстве (больной сидит, стоит, лежит). Ортостатическая гипотензия не развивается в виду отсутствия влияния фелодипина на гладкую мускулатуру вен. В первые дни приема фелодипина из-за гипотензивного эффекта может наблюдаться временное рефлекторное увеличение сердечного выброса и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Отмечено, что с плазменной концентрации фелодипина коррелирует воздействие лекарственного средства на АД и периферическое сосудистое сопротивление. При равновесном состоянии клинический эффект сохраняется между приемом доз, и снижение АД сохраняется в течение 24 ч [34, 47, 71, 119].

Применение лекарственного препарата приводит к регрессии гипертрофии левого желудочка. Фелодипин проявляет натрийуретическое и диуретическое действие, при этом не обладает калийуретическим эффектом. При использовании пациентами фелодипина наблюдается снижение канальцевой реабсорбции воды и натрия, что вызывает отсутствие задержки солей и жидкости в организме.

Лекарственный препарат уменьшает сосудистое сопротивление в почках и увеличивает перфузию почек. При этом на клубочковую фильтрацию и экскрецию альбумина влияния не оказывает [47, 71, 119].

Совместное использование фелодипина с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), β -адреноблокаторами и диуретиками, у 93 % пациентов снижает диастолическое АД до значений менее 90 мм рт.ст.

По результатам клинических исследований у пациентов с сахарным диабетом второго типа частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы ($n = 1,501$) значительно ниже (50 %) в группе пациентов, у которых удалось добиться снижения диастолического артериального давления до уровня менее 80 мм рт. ст. (11,9/100 пациенто-лет), по сравнению с группой, в которой уровень диастолического артериального давления составлял менее 90 мм рт.ст. (24,4/1000 пациенто-лет) [47, 71, 119].

В случаях применения терапии дигидропиридиновыми антагонистами кальция в качестве начальной монотерапии с последующим добавлением при необходимости β -адреноблокаторов не влияет на уровень смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы по сравнению с классической терапией β -адреноблокаторами индивидуально или в комплексе с диуретиками [47, 71, 119].

У больных артериальной гипертензией лекарственные препараты фелодипина могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами (например, β -адреноблокаторы, диуретики, ингибиторы АПФ).

Фелодипин обладает антиишемическим эффектом: улучшение трофики миокарда происходит благодаря дилатации коронарных сосудов. Снижение нагрузки на сердечную мышцу обеспечивается за счет снижения периферического сосудистого сопротивления, таким образом потребность миокарда в кислороде уменьшается [47, 71, 119].

При использовании в терапии стабильной стенокардии напряжения фелодипин устраняет спазм коронарных сосудов, повышает сократительную

способность и снижает частоту приступов стенокардии. При начале терапии у больных может наблюдаться временное умеренное увеличение частоты сердечных сокращений, купируемое β -адреноблокаторами. Действие препарата проявляется через 2 ч и сохраняется до 24 ч. В терапии стабильной стенокардии фелодипин применяется как в комбинации с β -адреноблокаторами, так и в виде монотерапии [47, 71, 119].

Показано, что у фелодипина системная биодоступность не зависит от приема пищи, имеет значение около 15 %. Однако скорость абсорбции действующего веществ, может меняться в зависимости от приема препарата с пищей, а максимальная концентрация (C_{\max}) в плазме крови может повышается до 65 %.

C_{\max} в плазме крови достигается через 3 – 5 часов после приема фелодипина. Связывание с белками плазмы крови – 99 %. Объем распределения (V_d) в равновесном состоянии составляет 10 л/кг. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 25 ч, за 5 дней в плазме достигается фаза плато. Даже при длительном приеме фелодипин не кумулируется в организме [47, 71, 119].

Метаболизм фелодипина осуществляется в печени, все идентифицированные метаболиты не обладают сосудорасширяющим действием (гемодинамической активностью) [47, 71, 119].

С мочой происходит выведение около 70 % от принятой дозы, остальная часть выводится с фекалиями. В неизменном виде с мочой выделяется менее 0,5 %.

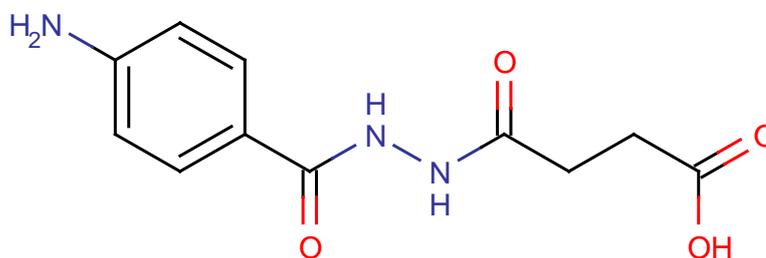
Хранение осуществляется в сухом, защищенном от света месте, температура должна быть не выше 30 °С [47, 71, 119].

В Государственном реестре зарегистрировано 3 фирмы, поставляющие субстанцию фелодипина на территорию Российской Федерации: Ниведита Кемикалз Pvt.Лтд (Индия); Чжэцзян Супор Фармасьютикалс Ко. Лтд (Китай), Эверлайт Кемикал Индастриал Корпорейшн (Тайвань) [101]. При проведении исследований использована субстанция фелодипина, соответствующая требованиям ВР 2011, фирмы Чжэцзян Супор Фармасьютикалс Ко. Лтд (Китай),

серия № PEXFN 19674, и фирмы Эверлайт Кемикал Индастриал Корпорейшн, (Тайвань), серия № E005407.

В России зарегистрированы лекарственные препараты фелодипина пролонгированного действия, покрытые оболочкой производства – АстраЗенека (Великобритания – Швеция) и Тева Фармацевтические Предприятия Лтд (Израиль). Препарат «Плендил» фирмы АстраЗенека АБ (Швеция) является новатором [41].

2.2. Пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты



Объектом исследования является фармакологически активное вещество пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты (4-АЯК, ПАЯК) – новое противодиабетическое средство, синтезированное на кафедре аналитической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России к.х.н. Колотовой Н.В. Белое кристаллическое вещество, умеренно растворимое в воде, этаноле, ДМСО, ДМФА и нерастворимое в неполярных растворителях (четырёххлористый углерод, бензол, толуол). Температура плавления от 178 до 180 °С. Субстанция хранится при 20 °С в среде азота с влагопоглотителем.

На ПАЯК действует патент РФ № 2303443, который имеет приоритет с 16.12.2004, принадлежащий ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России [88].

ПАЯК – антидиабетическое вещество, характеризующееся выраженной гипогликемической активностью, как при однократном, так и при длительном применении у интактных и модельных животных. Также вещество в опыте у интактных и модельных животных нормализует жировой обмен. Эффект вещества обеспечивается за счет комбинированного действия, которое обусловлено повышением устойчивости к углеводной нагрузке, потенцированием

гипогликемического действия экзогенного инсулина, ослаблением гликогенолитических и липолитических эффектов адреналина, способностью стимулировать пролиферацию β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, активацией кроветворения [51, 52, 53, 63, 97].

ПАЯК по параметрам острой токсичности гораздо безопаснее эталонов: метформина – более чем в 10 раз, гликлазида – в 9 раз. Острая токсичность метформина и гликлазида при внутрибрюшинном введении составляет у мышей 390 (275÷550) мг/кг и 410 (295÷575) мг/кг, соответственно, у крыс 400 (375÷427) мг/кг и 540 (420÷700) мг/кг, соответственно. Острая токсичность ПАЯК при внутрибрюшинном введении обоим видам животных составляет более 3000 мг/кг. При длительном введении, в отличие от препаратов сравнения, ПАЯК не изменяет показателей функциональной активности центральной нервной системы животных [108].

2.3. Вспомогательные вещества, используемые при разработке таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты и фелодипина

Вспомогательные вещества, использованные при разработке технологии таблеток ПАЯК и фелодипина, являются разрешенными к медицинскому применению и отвечают требованиям соответствующих НД (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Используемые вспомогательные вещества для разработки таблеток

ПАЯК и фелодипина

№ п/п	Вспомогательное вещество	Нормативный документ
1	Вода очищенная	ФС.2.2.0020.15
2	Целлюлоза микрокристаллическая рН 102	EP, USP, JP
3	Гипромеллоза	EP, USP, JP
4	Пропилгаллат	EP, USP, JP
5	Лактоза безводная	EP, USP, JP
6	Магния стеарат	EP, USP, JP
7	Полиэтиленгликоль 1500	EP, USP, JP
8	Поливинилпирролидон 25000	EP, USP, JP
9	Опадрай II – белого, светло-розового и розового цвета состава: Поливиниловый спирт частично гидролизованный Макрогол (полиэтиленгликоль) Тальк Титана диоксид Железа оксид красный (E 172) Железа оксид желтый (E 172) Индигокармин (алюминиевый лак) E 132 Желтый «солнечный закат» (желтый оранжевый) (алюминиевый лак) E 110 Красный очаровательный АС (алюминиевый лак) E 129 Кармин E 120	EP, USP, NF
10	Кремния диоксид коллоидный	EP, USP, JP
11	Спирт этиловый	ГОСТ Р 51652-2000

2.4. Упаковочные материалы

По ГОСТ 17768-90 «Средства лекарственные. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение» таблетированные лекарственные средства упаковываются в контурную ячейковую и безячейковую упаковку, пластмассовую пробирку или стаканчик для лекарственных средств, банку из стекломассы, пробирки из стеклотрота и металла и пакеты из различных материалов. Также немаловажен укупорочный материал. В пробки и крышки могут встраиваться элементы, предохраняющие содержимое как от механического разрушения, так и от внешнего воздействия (силикагелевые вставки) [37, 44, 85].

Таблетки фелодипина упаковывали в соответствие с ОСТ 64-074-91 по 10 штук в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ марки ЭП-73 по

ГОСТ 25250-88 и фольги алюминиевой печатной лакированной по ГОСТ 745-2003.

Таблетки пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты упаковывали по 30 или 50 штук в банки полимерные с крышками со встроенными силикагелевыми вставками и для упаковки лекарственных средств по ТУ 9464-007-95202676-2011.

2.5. Методы определения технологических свойств порошков и гранулятов

При выборе вспомогательных веществ и отработке технологии изготовления таблеток важное значение имеют не только физико-химические свойства субстанции и таблетлируемой массы, но и их технологические свойства, такие как сыпучесть, насыпная масса, размер частиц порошка и прессуемость. Данные характеристики определяют последующие биофармацевтические свойства твердой лекарственной формы [14, 16, 18, 21, 70].

Технологические характеристики исследуемых субстанций, вспомогательных веществ, полученных гранулятов и таблеток, определяли используя общепринятые методики в фармацевтической практике.

2.5.1. Определение сыпучих свойств порошковых материалов.

Сыпучесть материала – способность материала высыпаться из емкости или «течь» под действием собственного веса. От данного показателя зависит способность таблетлируемой массы равномерно заполнить матричный канал. Знание сыпучих свойств различных порошковых материалов необходимо для рационального подбора режима технологических процессов изготовления лекарственных средств, таблетирования и фасовки [48].

Сыпучие свойства характеризуются несколькими основными параметрами: насыпная плотность (масса), сыпучестью, угол естественного откоса.

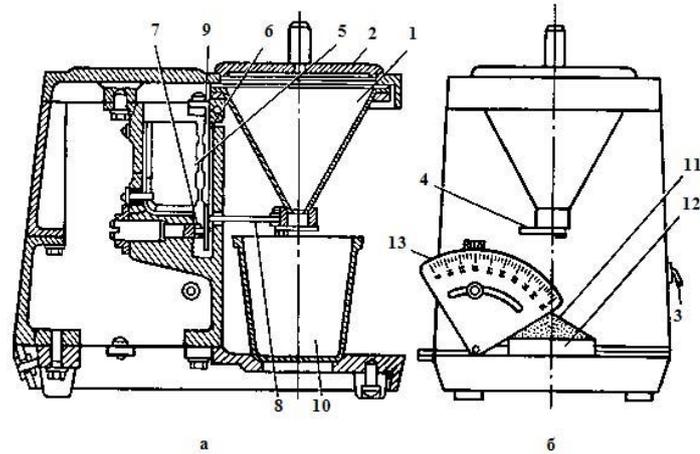


Рисунок 2.1. Прибор модели ВП-12А для определения сыпучих свойств порошков

Для оценки сыпучести исходного порошка и его композиций со вспомогательными веществами и грануляты оценивали с помощью прибора ВП-12А (рисунок 2.1), диаметр выпускного отверстия составляет 12 мм, по скорости высыпания порошка или гранул. Амплитуда вибрации воронки составляет 0,08 мм, а частота составляет 50 Гц.

Точную навеску образца порошка или гранулята засыпали в виброворонку прибора без уплотнения. После чего включали секундомер и одновременно включали прибор. Для получения стабильных показателей теста проводили утряску в течение 20 с, после открывали заслонку с фиксацией времени высыпания материала.

Величина сыпучести порошков рассчитывалась по формуле:

$$C = P/(t-20)$$

где: С - сыпучесть, г/сек;

Р - навеска в граммах;

t - среднее время (с точностью до 0,02 сек) высыпания порошка из воронки [43, 48].

Таблица 2.2 – Классификация значений показателя сыпучести

№	Характеристика сыпучести	Значение сыпучести
1	Неудовлетворительная	< 0,3 г/с
2	Очень плохая	0,3 – 1,0 г/с
3	Плохая	1,0 – 2,0 г/с
4	Допустимая	2,0 – 3,0 г/с
5	Удовлетворительная	3,0 – 6,5 г/с
6	Хорошая	6,6 – 8,5 г/с
7	Отличная	8,6 – 12,0 г/с

2.5.2. Угол естественного откоса. Угол естественного откоса определяется у свободно насыпанного материала, как угол между горкой и горизонтом. Этот показатель характеризует способность вещества равномерно заполнять матрицу при дозировании [27].

Угол естественного откоса определяли на приборе ВП-12А. Навеску образца порошка или гранулята засыпали в воронку прибора, включали прибор и после утряски материала открывали заслонку воронки определяли параметр с помощью встроенного угломера.

Таблица 2.3 – Классификация значений угла естественного откоса

№ п/п	Характеристика степени сыпучести при определенном значении параметра	Значение угла естественного откоса, °
1	Очень плохая	>66
2	Плохая	56 – 65
3	Неудовлетворительная	46 – 55
4	Удовлетворительная	36 – 45
5	Хорошая	31 – 35
6	Очень хорошая	25 – 30

2.5.3. Определение насыпной плотности. Насыпная плотность или объемная плотность порошка называется масса единицы объема свободно насыпанного порошка со стандартным уплотнением. Данный показатель зависит от размера, формы, плотности частиц порошка и их влажности. По способу определения насыпной плотности различают свободную (рыхлую, аэрированную)

и максимальную насыпную плотность (уплотнение вибрацией или постукиванием). Показатель насыпной плотности определяют для того, чтобы провести прогнозирование необходимого размера матричного канала и размер первичной упаковки [21].

Показатель объемная или насыпная плотность определяли на приборе ВП-12А. Насыпная плотность (Р) рассчитывается по формуле:

$$P = \frac{(m_0 + m_1) - m_0}{V}$$

где: Р – насыпная масса или плотность порошка, кг/м³;

m₀ – масса пустого цилиндра, кг;

m₀ + m₁ – средняя масса цилиндра, заполненного порошком, кг;

V – объем цилиндра, м³.

Чем больше пористость у порошка при прочих равных условиях, тем меньше насыпная масса [21].

2.5.4. Прессуемость порошка. Прессуемость порошка – это способность частиц измельченного материала под воздействием давления к взаимному притяжению и сцеплению, а после снятия давления характеризующийся прочностью и устойчивостью таблеток. Данный показатель позволяет получить качественные таблетки путем рационального подбора вспомогательных веществ и метода гранулирования, соответствующей пресс-формы, а также правильно выбрать величину давления прессования [144].

По прочности модельных прессовок массой 0,3 ± 0,01 г на радиальное сжатие оценивали прессуемость порошка или гранулята с помощью прибора, работающем по принципу пружинного динамометра, выраженную в ньютонах (Н). Прессование навески порошков и гранулятов проводили в матрице диаметром 9 мм при давлении 120 МПа на ручном гидравлическом прессе [30].

2.5.5. Влажность. На прессуемость и сыпучесть порошков оказывает значительное влияние содержание влаги в материале. Высокая влажность прессуемого материала приводит к уменьшению сыпучесть, а при недостаточном содержании влаги сила сцепления между частицами прессуемого материала снижается, следовательно, уменьшается прочность твердой лекарственной формы. Поэтому необходимо нормировать влажности таблетуемого материала для получения качественных таблеток.

Влажность порошков и гранулятов определяли по методике ГФ XI, основанной на удалении влаги методом высушивания [40, 46, 134] с использованием инфракрасного термогравиметрического влагомера «Sartorius».

2.5.6. Микроскопия. Форма и размер частиц изучаемых веществ определяли на микроскопе Biolam 6 с объективами 10 X и 40 X, окуляром 16 X. Микрофотографии и подсчет размера частиц проводили с помощью фотонасадки DCM 510 и программы ScopeTek ScopePhoto.

2.6. Гранулирование и прессование

Гранулирование и прессование таблеток проводили при помощи следующего оборудования:

- влажное гранулирование осуществляли на аппарате фирмы «Glatt» (Германия).
- прямое прессование производили с использованием таблеточного прессы РТМ-12.

2.7. Методы исследования технологических показателей качества таблеток

2.7.1. Механическая прочность. Таблетки должны обладать механической прочностью, препятствующей разрушению при механическом внешнем воздействии, и выдерживать давление, истирание, тряску [36].

В химико-фармацевтической промышленности при производстве таблеток целесообразно применять методы оценки прочности, основанные на статическом сжатии, стесненном ударе и истираемости [22].

Механическая прочность таблеток на сжатие определялась на приборе ТВ-24 фирмы «Эрвека», работающем по принципу пружинного динамометра. Стрелка прибора фиксирует давление (Р), разрушающее таблетку. Шкала прибора отградуирована в кг силы. Прочность N выражается в Ньютонах:

$$N = P \times 9,8$$

Для определения прочности на истираемость таблеток использовали методику определения, описанную в ГФ XI [40, 46].

2.7.2. Сила выталкивания. Давление выталкивания – сопротивление, возникающее при выталкивании таблеток из матрицы, обусловленное силами адгезии и трения, действующими по боковой поверхности таблеток. Усилие выталкивания определяли с помощью пресс-инструмента на образцовом динамометре, регистрирующем выталкивающее усилие; рассчитывали его значение в Ньютонах. Давление выталкивания рассчитывали по нагрузке, приходящейся на единицу боковой поверхности, результаты выражали в МПа. Оно зависит от свойств прессуемых материалов и является одним из показателей для определения количества скользящих и смазывающих веществ [20, 21].

2.7.3. Геометрические размеры. Замеры диаметра и высоты таблеток проводили штангенциркулем с ценой деления 0,05 мм или микрометром по ОСТ 64-072-89 [84].

2.7.4. Распадаемость. Распадаемость определяли по методике ГФ XI. Дезинтеграционной средой служила вода очищенная с температурой 37 ± 2 °С в приборе «Качающаяся корзинка» [40].

2.8. Методы оценки качества и стандартизации таблеток

2.8.1. Спектрофотометрия. Спектрофотометрия широко используется в фармакопях ведущих зарубежных стран в анализе лекарственных форм в том числе для подлинности и количественной оценки, а также оценки однородности дозирования лекарственных форм (USP, ВР, ГФ) [39, 126].

Для доказательства подлинности субстанций, оценки количественного содержания и высвобождения фармакологически активного вещества (параминобензоилгидразид янтарной кислоты и фелодипин) по тесту «Растворение» использовали спектрофотометрия метод в УФ-области на спектрофотометре СФ-2000, в кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см.

При сравнении спектров анализируемого образца и рабочего стандартного образца судят о подлинности. Расчеты количественного содержания проводились по раствору рабочего стандартного образца таблетлируемых субстанций [40].

Спектры поглощения препаратов снимали в воде очищенной, 0,1 М растворе соляной кислоты, 0,1 М растворе гидроксида натрия и других водных растворах, а также в этиловом спирте, гексане, хлороформе, вазелиновом масле и некоторых других растворителях. Использовали приборы СФ-2000, СФ-18 и ИКС-14А, Specord.

Аналитические длины волн выбирали, как правило, на максимуме светопоглощения исследуемых препаратов. Определяли интервал концентраций, в котором выполнялся закон Бугера-Ламберта-Бера, и рассчитывали коэффициенты светопоглощения.

Содержание лекарственных средств в растворе рассчитывали по формуле:

$$C = \frac{D * Kp}{E \text{ 1 \%}/1 \text{ см}},$$

где: D – оптическая плотность раствора,

E 1 %/1 см – удельный коэффициент светопоглощения,

Kp – коэффициент разбавления или концентрирования.

2.8.2. Высокоэффективная жидкостная хроматография. При проведении теста «Растворение» таблеток фелодипина, для идентификации посторонних примесей в субстанции и таблетках фелодипина используется метод жидкостной хроматографии.

Условия хроматографирования:

Колонка:	ZORBAX SB-C18 StableBond Analytical 4.6×150 мм, 5 мкм, или аналогичная метанол для жидкостной хроматографии
Подвижная фаза:	– ацетонитрил для хроматографии – фосфатный буферный раствор pH 3,0 1 : 2 : 2
Скорость потока в подвижной фазе:	1,0 мл/мин
Детектирование при длине волны:	254 нм
Температура колонки:	25 ± 5 °C

Хроматографическую систему перед началом анализа кондиционируют (пропускают подвижную фазу) не менее 30 минут до достижения стабильной базовой линии. После чего, проводят последовательное хроматографирование на жидкостном хроматографе высокого давления с УФ-детектором по 50 мкл испытуемого раствора и раствора СО фелодипина, получая не менее 3-х хроматограмм для каждого объекта.

Количество фелодипина в тесте «Растворение», перешедшего в раствор через 1 ч, в процентах (X₁), вычисляют по формуле:

$$X_1 = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 500 \cdot V_1 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot B \cdot 200 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 0,025 \cdot V_1 \cdot P}{S_0 \cdot B}$$

где S_1 – площадь пика испытуемого раствора фелодипина на хроматограмме через 1 ч;

S_0 – площадь пика фелодипина на хроматограмме раствора СО фелодипина;

V_1 – объем аликвоты, взятый для приготовления раствора СО (10 мл);

a_0 – навеска СО фелодипина в миллиграммах;

B – содержание фелодипина в одной таблетке в миллиграммах;

P – содержание фелодипина в СО в процентах.

Количество фелодипина в тесте «Растворение», перешедшего в раствор через 4 ч, в процентах (X_2), вычисляют по формуле:

$$X_2 = \frac{S_2 \cdot a_0 \cdot 490 \cdot V_1 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot B \cdot 200 \cdot 100 \cdot 100} + \frac{X_1 \cdot 10}{500} = \frac{S_2 \cdot a_0 \cdot 0,0245 \cdot V_1 \cdot P}{S_0 \cdot B} + \frac{X_1}{50},$$

где X_1 – количество фелодипина, перешедшего в раствор через 1 ч, в процентах;

S_2 – площадь пика фелодипина на хроматограмме испытуемого раствора через 4 ч;

S_0 – площадь пика фелодипина на хроматограмме раствора СО фелодипина;

V_1 – объем аликвоты, взятый для приготовления раствора СО фелодипина (10,0 мл);

a_0 – навеска СО фелодипина в миллиграммах;

B – содержание фелодипина в одной таблетке в миллиграммах;

P – содержание фелодипина в СО в процентах.

Количество фелодипина в тесте «Растворение», перешедшего в раствор через 7 ч, в процентах (X_3), вычисляют по формуле:

$$X_3 = \frac{S_3 \cdot a_0 \cdot 480 \cdot V_1 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot B \cdot 200 \cdot 100 \cdot 100} + \frac{X_1 \cdot 10}{500} + \frac{X_2 \cdot 10}{490} =$$

$$= \frac{S_3 \cdot a_0 \cdot 0,024 \cdot V_1 \cdot P}{S_0 \cdot B} + \frac{X_1}{50} + \frac{X_2}{49},$$

где X_1 – количество фелодипина, перешедшего в раствор через 1 ч, в процентах;

X_2 – количество фелодипина, перешедшего в раствор через 4 ч, в процентах;

S_3 – площадь пика фелодипина на хроматограмме испытуемого раствора через 7 ч;

S_0 – площадь пика фелодипина на хроматограмме раствора СО фелодипина;

V_1 – объем аликвоты, взятый для раствора СО фелодипина (10,0 мл);

a_0 – навеска СО фелодипина в миллиграммах;

B – содержание фелодипина в одной таблетке в миллиграммах;

P – содержание фелодипина в СО в процентах.

В раствор через 1 ч должно перейти не более 25 % фелодипина, через 4 ч – 45 – 70 % фелодипина, через 7 ч – не менее 80 % фелодипина.

2.8.3. Тонкослойная хроматография. Для установления посторонних примесей в таблетках пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты используется метод тонкослойной хроматографии. Хроматографирование проводят в системе растворителей этилацетат – уксусная кислота – муравьиная кислота – вода (100 : 11 : 11 : 25) восходящим методом [32, 55, 99].

Детектирование хроматограммы проводят в УФ-свете при длине волны 254 нм и 0,2 % спиртовым раствором бромкрезолового зеленого.

2.8.4. Определение кинетики высвобождения активного компонента из таблеток. По мнению многих авторов тест «Растворение» более показателен особенно для веществ, трудно растворимых в воде (к таковым относится фелодипин), чем тест «Распадаемость» [54, 124]. Поскольку тест на скорость

растворения позволяет исключить серии таблеток неэквивалентные в биофармацевтическом отношении, сохранить качество выпускаемых лекарственных средств, то он незаменим при подборе оптимального состава вспомогательных веществ и параметров технологического процесса получения лекарственной формы [13].

Тест «Растворение» таблеток фелодипина и ПАЯК проводят по методике ОФС 42-0003-04 [86], ГФ XI [41]:

– аппарат для проведения теста «Растворение» с мешалкой тип 2 (Erweka DT-700), дополнительно оборудованный стационарной четырехугольной корзинкой из проволочной сетки из нержавеющей стали (рисунок 2.2);

– скорость вращения лопастной мешалки – 100 об/мин;

– объем среды растворения – 500 мл для фелодипина или 900 мл для ПАЯК;

– среда растворения: водный фосфатный буферный раствор pH 6,5, для фелодипина, содержащий 0,4 % цетилтриметиламмония бромида, для ПАЯК, без использования детергентов;

– время забора пробы от начала растворения: 1 ч, 2 ч, 4 ч, 7 ч, при необходимости, 10 часов,

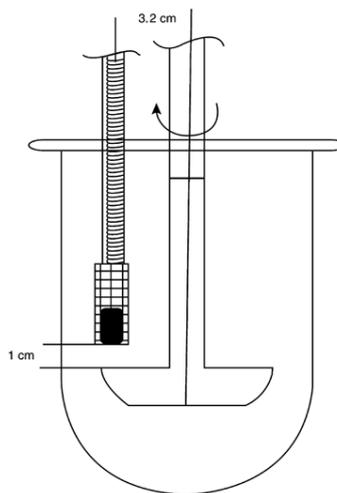


Рисунок 2.2. Схема аппарата для проведения теста «Растворение»

Для анализа пробу среды растворения отбирали посередине между поверхностью раствора и верхней частью лопастной мешалки, расстояние от стенок сосуда не менее 1 см.

Содержание действующего вещества в растворе оценивали спектрофотометрически.

Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора в максимуме и минимуме поглощения при длинах волн 362 нм и 450 нм (фелодипин) или 273 нм (ПАЯК). Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного раствора. После этого концентрацию фелодипина также определяли методом ВЭЖХ согласно требованиям фармакопеи США.

Основным аналогом таблеток фелодипина является «Плендил», для которого описан метод в фармакопее США: в раствор должно перейти не более 20 % вещества, через 1 час, 45-70 %, через 4 часа, не менее 80 %, через 7 часов с применением солюбилизующих веществ цетилтриметиламмония бромида, натрия лаурилсульфата или твин-80.

2.8.5. Микробиологическая чистота. Испытание на микробиологическую частоту проводили в соответствии с требованиями ГФ XII, часть 1, категория 3А [38].

2.9. Определение стабильности лекарственных препаратов при хранении

Определение стабильности таблеток фелодипина и ПАЯК проводили в соответствии с рекомендациями ОСТ 42-2-72 «Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности» [82].

2.10. Методы статистической обработки результатов

Полученные данные обрабатывают статистически согласно требованиям ГФ XII [38]. Статистическую значимость различий между данными оценивали с использованием непарного t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$). Обработку данных проводили с использованием ЭВМ в программе «STATISTICA 8.0». Данные

экспериментов представлены в виде значения выборочного среднего (M) и средней ошибки (m).

2.11. Методы определения гипогликемической активности

Эксперименты выполнены на 66 белых нелинейных крысах-самцах массой 150 – 160 г в возрасте 12 – 13 недель. Животные содержались в виварии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России согласно правилам, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, диета – стандартная (ГОСТ Р 50258-92), в соответствии с правилами лабораторной практики проведения доклинических исследований в Российской Федерации.

Крысы находились в пластиковых клетках на кукурузном подстилке. Температура воздуха в виварии 20 – 22 °С, влажность – 70 ± 20 %, объем воздухообмена (вытяжка/приток) 8:10. Перед проведением эксперимента за сутки у животных отбирался корм, режим доступа к воде – свободный.

Для исследования использовались группы по 6 животных. Кроме того, имелась аналогичная по численности группа контрольных животных, которым таким же образом вводили эквивалентные объемы растворителя.

При выполнении экспериментов использовали фармакологически активную субстанцию ПАЯК. Вещество вводили крысам перорально в виде суспензии в 1 % крахмальной слизи через металлический атравматичный зонд за час до начала теста после измерения фонового содержания глюкозы в крови. Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом. Для каждого животного индивидуально описывали динамику изменения гликемии в процентах, как отклонение от исходного уровня сахара в крови; для экспериментальных групп животных и группы контроля вычисляли выборочное среднее и его ошибку в виде %. Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Модель сахарного диабета второго типа воспроизводили на крысах, которым на протяжении 15 суток вводили внутримышечно дексаметазона фосфат (KRKA) из расчета 100 мг/кг массы тела [109]. В конце периода формирования

стероидного диабета у животных для верификации модели проводили нагрузочные пробы глюкозой и инсулином.

Глюкозотолерантный тест – введение крысам глюкозы для оценки состояния углеводной толерантности [15, 128]. Животным натошак перорально вводили 40 % раствор глюкозы из расчёта 1 г/кг, после чего определяли уровень гликемии через 15 – 30 – 45 минут, 1 – 1,5 – 2 – 2,5 и 3 часов.

Инсулиновую нагрузку проводили для оценки инсулинорезистентности животных. Крысам натошак внутривентриально инъецировали инсулин Актрапид® НМ Пенфилл (Ново Нордиск А/С, Дания) в дозе 1 ЕД/кг, после чего измеряли уровень гликемии через 30 и 60 минут, а также через 2 – 3 – 4 и 5 часов.

Для выбора действующей дозы ПАЯК в разрабатываемой таблетке животным с модельным диабетом исследуемое вещество вводили однократно через рот в дозах 5, 10 и 50 мг/кг. Концентрацию глюкозы в крови определяли до начала опыта и через 1 – 3 – 5 – 7 часов после начала эксперимента.

ГЛАВА 3. ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ФЕЛОДИПИНА

3.1. Исследование технологических характеристик субстанции фелодипина

В производстве таблетированных лекарственных форм определяющий характер имеют технологические и физико-химические характеристики субстанции, от которых могут в значительной степени зависеть их биофармацевтические свойства.

Определение основных физико-химических и технологических свойств порошков является важной и необходимой стадией при разработке научно-обоснованной технологии таблетирования лекарственных форм. После этой стадии следует выбор метода таблетирования и состава лекарственной формы. Получение таблеток – сложный технологический процесс, который возможен лишь при определенном сочетании свойств прессуемого материала. Лишь некоторые вещества обладают удовлетворительными технологическими свойствами для получения таблеток без применения вспомогательных веществ.

Фелодипин представляет собой слегка желтоватый кристаллический порошок, нерастворимый в воде [147] (0,8 мкг/мл), хорошо растворимый в дихлорметане и этаноле, средний размер частиц 50 мкм (производства Zhejiang supor pharmaceuticals Co., Ltd., Китай). В отдельных исследованиях была использована микронизированная субстанция фелодипина с размером частиц 5 – 10 мкм (производства Everlight chemical industrial corporation, Тайвань) (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Технологические характеристики субстанции фелодипина

Технологические свойства	Zhejiang supor pharmaceuticals Co., Ltd., Китай	Everlight chemical industrial corporation, Тайвань
Размер и форма исходных частиц	30-70 мкм, кристаллическая;	5-10 мкм, микронизированная
Насыпная плотность кг/м ³ - вибрационная - аэрированная	642 ± 9,8	876 ± 32,6
	496 ± 4,9	534 ± 10,2
Сыпучесть	не обладает	

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

Малое содержание действующего вещества в препарате предполагает использование вспомогательных веществ для получения качественных таблеток. В связи с низкой растворимостью в воде (0,8 мкг/мл) фелодипин может иметь пониженную биодоступность. В мировой практике принято использование препарата фелодипина в виде лекарственной формы пролонгированного действия (фармакопея США и др.). 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 его в состав таблеток с пролонгированным действием [80].

3.2. Разработка состава и технологии таблеток фелодипина

Для получения твердой лекарственной формы с оптимальными технологическими характеристиками в соответствие с физико-химическими и технологическими свойствами лекарственных средств вводятся вспомогательные вещества – наполнители, связывающие, разрыхляющие и скользящие. При выборе состава и технологии таблеток особое внимание уделено подбору рационального

сочетания действующих и вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимую биодоступность лекарственного средства.

Подбор оптимального состава вспомогательных веществ имеет важное значение как для повышения терапевтической эффективности препарата, так и для изучения качественных характеристик таблеток.

На российском рынке представлены препараты ряда зарубежных компаний, которые хорошо зарекомендовали себя в медицинской практике – «Плендил» производства компании АстраЗенека, Швеция и «Фелодип», производства фирмы Тева, Израиль [41].

Таблетки плендила 2,5 мг, 5 мг и 10 мг имеют одинаковую матрицу (таблица 3.2), то есть технология производства и состав вспомогательных веществ не зависит от дозировки препарата – таблетки различаются по массе действующего вещества. Препарат давно представлен на рынке, имеет доказанную высокую эффективность. Поэтому целесообразно точное воспроизводство профиля высвобождения с целью успешного замещения препарата-новатора в практике лечения сердечнососудистых заболеваний. Аналогично проведена фармацевтическая разработка и препарата «Фелодип» фирмы Тева.

Представляет интерес создание матрицы на основе материалов, используемых в Российской Федерации.

Таблица 3.2 – Состав таблеток плендил и фелодип

Наименование ЛС / состав	Плендил, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой (АстраЗенека, Швеция)			Фелодип, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой (Тева, Израиль)		
	2,5	5	10	2,5	5	10
Фелодипин	2,5	5	10	2,5	5	10
Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)	10	10	10	-	-	-
Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)	100	100	100	110	110	110
Целлюлоза микрокристаллическая	3	3	3	51,75	50,5	48
Лактоза безводная	28	28	28	-	-	-
Лактоза моногидрат	-	-	-	25,2	23,95	21,45
Кремния диоксид коллоидный (аэросил)	-	-	-	1,3	1,3	1,3
Поливинилпирролидон	-	-	-	7,35	7,35	7,35
Пропилгаллат	0,06	0,06	0,06	0,067	0,067	0,067
Натрия алюмосиликат	47	47	47	-	-	-
Макрогола глицерилгидроксистеарат	2,5	5	10	-	-	-
Натрия стеарилфумарат	3,9	4	4,2	-	-	-
МКЦ (Emocel 90 M)	-	-	-	8	8	8
Магния стеарат	-	-	-	0,833	0,833	0,833
	197	202	212	207	207	207
Состав пленочной оболочки						
Воск карнаубский	0,1	0,1	0,1	-	-	-
Железа оксид красновато-коричневый	-	0,03	0,1	-	-	-
Железа оксид красный	-	-	-	-	0,019	0,081
Железа оксид желтый	0,15	0,01	0,07	0,192	0,007	0,044
Гипромеллоза	4,9	5,0	5,3	6,149	6,666	6,572
Макрогол 6000	1,2	1,3	1,3	-	-	-
Титана диоксид	0,7	0,7	0,6	0,954	0,435	0,467
Тальк	-	-	-	0,93	1,008	0,992
Пропиленгликоль	-	-	-	1,074	1,165	1,144
	204	209	220	216	216	216

Нами проведены исследования динамики растворения препаратов зарубежного производства фелодип и плендил с целью сравнения темпов высвобождения действующего вещества в опытах *in vitro*. Все изученные лекарственные формы удовлетворяют требованиям зарегистрированных НД по показателю «Растворение». Из рисунка 3.1 видно, что скорость высвобождения фелодипина в фосфатный буферный раствор с pH 6,5, содержащий 0,4 % цетилтриметиламмония бромида (в соответствии с НД), из таблеток плендила

10 мг составляла по тесту «Растворение» на 1 час – $12,8 \% \pm 4,2$, через 2 часа – $32,8 \% \pm 5,9$ через 4 часа – $62,5 \% \pm 6,4$, и через 7 часов – $91,8 \% \pm 7,2$.

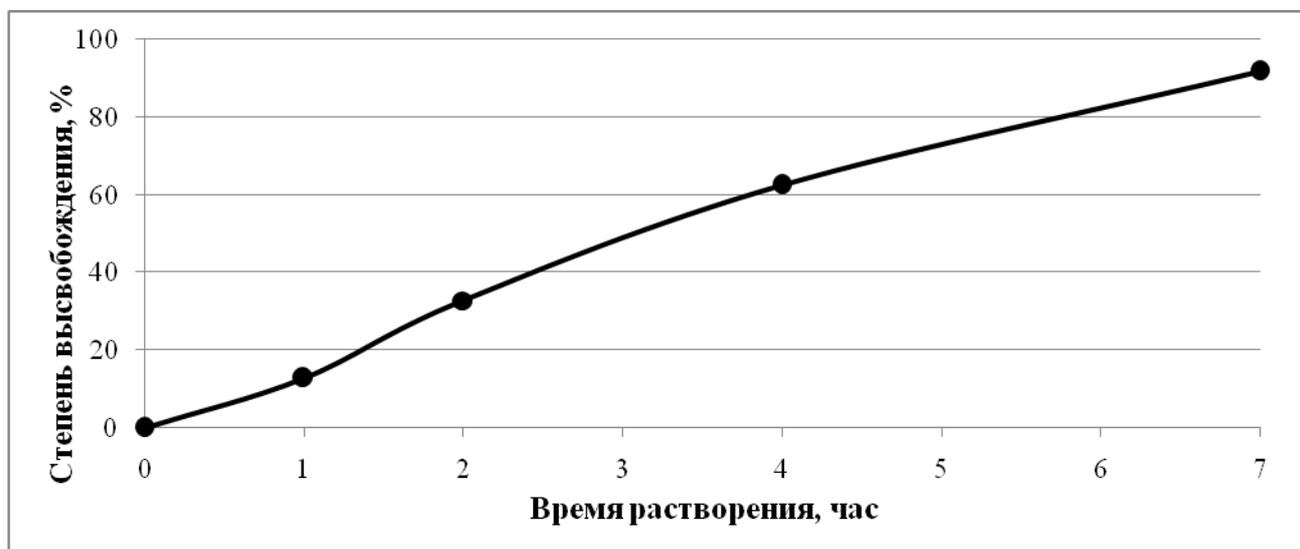


Рисунок 3.1. Кинетика высвобождения фелодипина в тесте «Растворение» из таблеток плендил 10 мг

Препарат «Фелодип» имеет показатели теста «Растворение», близкие к препарату «Плендил» при использовании соответствующего раствора среды, и соответствует НД.

Новатором является препарат «Плендил», который впервые был предложен и применен в медицинской практике в качестве лекарственного средства, а фелодип представляет себя генерический препарат импортного производства, широко представленный на российском рынке.

Необходимо провести исследования по разработке состава пролонгированного действия с удовлетворительным темпом высвобождения действующего вещества, соответствующего импортным аналогам (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Показатели качества таблеток плендила и фелодипа

Показатели качества	НД П N 016075/01-240811 «Плендил, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 2,5 мг, 5 мг и 10 мг»	НД 42-11712-05 «Фелодип, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 2,5 мг, 5 мг и 10 мг»
1	2	3
Описание лекарственной формы	<p>Таблетки 2,5 мг: Круглые двояковыпуклые таблетки желтого цвета, п/о, с гравировкой.</p> <p>Таблетки 5 мг: Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета, п/о, с гравировкой.</p> <p>Таблетки 10 мг: Круглые двояковыпуклые таблетки красно-коричневого цвета, п/о, с гравировкой.</p>	<p>Таблетки 2,5 мг Округлая, покрытая оболочкой таблетка в форме чечевицы, желтого цвета, без запаха, обозначенная кодом 2,5</p> <p>Таблетки 5 мг Округлая, покрытая оболочкой таблетка в форме чечевицы, светло-розового цвета, без запаха, обозначенная кодом 5</p> <p>Таблетки 10 мг Округлая, покрытая оболочкой таблетка в форме чечевицы, красно-коричневого цвета, без запаха, обозначенная кодом 10</p>
Подлинность	<ol style="list-style-type: none"> СФ-метод Качественная реакция на красители 	<ol style="list-style-type: none"> ВЭЖХ Цветная реакция (титана диоксид) Цветная реакция (железа оксид)
Растворение	<p>УФ-спектрофотометрия. Не более 20 % (Q) через 1 ч; от 45 до 70 % (Q) через 4 ч; не менее 80 % (Q) через 7 ч.</p> <p>Лопастная мешалка+корзинка, 500 мл; 100 об/мин, фосфатный буферный раствор рН 6,5, содержащий 0,4 % N-цетил-N,N,N-триметиламмония бромистого</p>	<p>УФ-спектрофотометрия</p> <p>Таблетки 2,5 мг: 2 часа – 6-26 %, 7 часов – 40-60 %, 13 часов – мин. 80 %,</p> <p>Таблетки 5 мг, 3 часа – 10-30 %, 8 часов – 40-60 %, 15 часов – мин. 70%</p> <p>Таблетки 10 мг: 4 часа – 10-30 %, 12 часов – 50-70 %, 20 часов – мин. 70 %</p> <p>Лопастная мешалка, 500 мл; 100 об/мин, фосфатный буферный раствор рН 6,2</p>

1	2	3
Посторонние примеси	ВЭЖХ Содержание примеси А – не более 3,0 %;	ВЭЖХ Примесь А – не более 0,5 % Сумма примесей В и С не более 1,0 %. Другие единичные примеси – не более 0,2 % Сумма примесей – не более 0,5 %
Однородность дозирования	СФ-метод ± 15 %;	ВЭЖХ 29/30 ± 15 %; 1/30 ± 25 % от заявленного
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия или ВЭЖХ. От 92 до 105 %.	ВЭЖХ 95-105 % от заявленного
Упаковка	По 30 таблеток в пластиковом флаконе с завинчивающейся пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия. Один флакон в картонной коробке с инструкцией по применению.	По 10 таблеток в блистер А1-PVC/PVDC/PE. По 3 или 10 блистеров помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

3.3. Таблетирование фелодипина прямым прессованием

Метод прямого прессования использован для получения таблеток из микронизированной субстанции фелодипина производства Everlight chemical industrial corporation (Тайвань) (таблица 3.4), которая характеризуется размером частиц 5 – 10 мкм. Фелодипин непосредственно смешивается с основными вспомогательными веществами. В качестве вспомогательного вещества с пролонгирующими свойствами использован Метоцель К 100LV-CR премиум (гипромеллоза), который характеризуется быстрой гидратацией и обладает одновременно способностью и к набуханию, и к гелеобразованию [141, 149, 162]. Наполнителем является МКЦ 102, обладающая оптимальными свойствами для применения в данном качестве при создании твердых дозированных лекарственных форм [156]. Обладает хорошей сыпучестью, что уменьшает потребность в скользящих веществах и позволяет уменьшить разброс веса таблеток; обеспечивает высокую твердость таблетки при низкой силе прессования за счет высокой пористости, пластичности, быструю распадаемость таблетки и

однородность растворимости, так как обладает набухающими свойствами. Для регулирования скорости растворения использована лактоза безводная, способствующая быстрому высвобождению и растворению фелодипина [65, 151]. Относительно быстро растворяются в воде ПЭГ-1500 [144] и ПВП, обладающие также связующими свойствами. Пропилгаллат использован как стабилизатор активного вещества, в качестве антифрикционной добавки использовали магния стеарат (смазывающее). Все вспомогательные компоненты разрешены МЗ РФ в медицинской практике. Общая масса ядра таблетки составляет 250 мг, диаметр таблетки – 9 мм.

Таблица 3.4 – Состав таблетки фелодипина 10 мг, прямое прессование

Состав ядра	Количество на 1 таб., мг
Фелодипин (Everlight chemical industrial corporation, Тайвань)	10,00
Целлюлоза микрокристаллическая	97,17
Гипромеллоза (Метоцель К 100LV-CR премиум)	94,0
Лактоза безводная	40,00
ПЭГ 1500	2,50
ПВП 25000	2,50
Кремния диоксид коллоидный	2,5
Пропилгаллат	0,08
Магния стеарат	1,25
	250,00

В процессе растворения масса и размер таблетки первоначально увеличивается с 250 мг до 345 мг через 1 час вследствие набухания метоцеля. Через 2 часа масса таблетки достигает максимального значения 460 мг. Через 4 часа наблюдается снижение массы таблетки до 340 мг. В последующие часы таблетка теряет прочность и форму, что затрудняет взвешивание, к 7 часам таблетка полностью разрушается.

Предварительно были проведены исследования технологических свойств таблетлируемых масс, которые показали высокую вибрационную насыпную плотность и хорошую сыпучесть (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Технологические свойства таблеточных масс для получения таблеток фелодипина методом прямого прессования

Технологические свойства	Состав			
	1	2	3	4
Количество лактозы, мг	60	40	20	0
Насыпная плотность, кг/м ³ - вибрационная - аэрированная	524,7±12,0	536,5±29,3	540,8±23,1	560,1±24,8
	434,3±10,2	443,1±32,2	456,4±17,2	482±21,7
Сыпучесть, г/с	8,4±1,3	8,3±0,6	8,0±1,2	7,5±0,7

Для оптимального подбора соотношения количества лактозы безводной и гипромеллозы были получены ядра таблеток массой 250 мг (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Таблетки фелодипина 10 мг, метод прямого прессования

Состав ядра Состав №	Количество на 1 таб., мг			
	1	2	3	4
Фелодипин (Тайвань)	10,00			
Целлюлоза микрокристаллическая 102	97,17			
Гипромеллоза (Метоцель К 100LV-CR премиум)	74,0	94,0	114,0	134,0
Лактоза безводная	60,0	40,0	20,0	0
Кремния диоксид коллоидный	2,5			
ПЭГ 1500	2,5			
ПВП с.м. 25000	2,5			
Пропилгаллат	0,08			
Магния стеарат	1,25			
	250,00			

Результаты исследования кинетики растворения полученных таблеток представлены в таблице 3.7 и рисунке 3.2. В качестве препарата сравнения использован «Плендил» (АстраЗенека).

Таблица 3.7 – Результаты теста «Растворение» для таблеток фелодипина 10 мг в сравнении с препаратом «Плендил 10 мг»

Количество лактозы	% высвобождения фелодипина			
	1 час	2 часа	4 часа	7 часов
0 мг	2,6±0,6	6,4±1,2	18,1±2,2	26,8±3,6
20 мг	4,2±1,1	12,2±2,3	25,6±4,1	47,4±5,3
40 мг	8,3±2,1	26,2±6,9	60,2±6,1	95,0±5,2
60 мг	16,2±2,8	38,8±9,1	75,6±5,2	97,3±6,2
80 мг	34,4±4,2	68,2±5,1	97,6±3,9	98,2±3,1
Плендил	12,8±4,2	32,8±5,9	62,5±6,4	91,8±7,2
Норма по проекту ФСП	Не более 25 %	–	45-70 %	Не менее 80 %

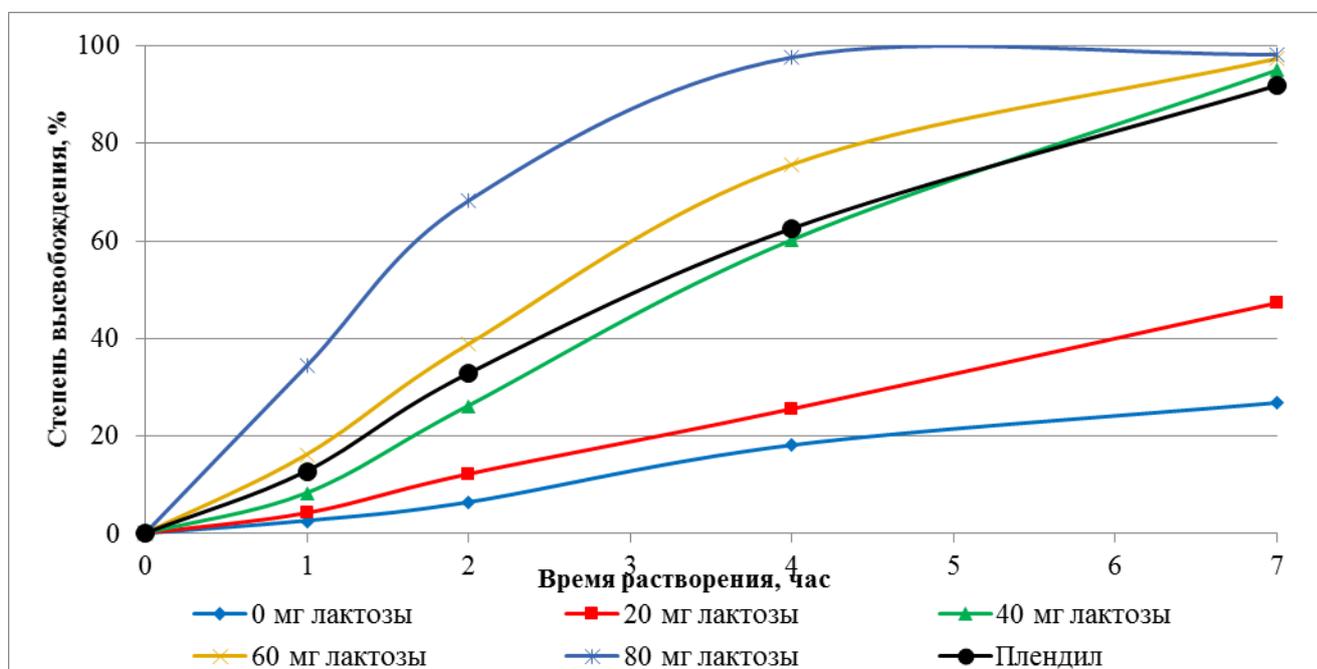


Рисунок 3.2. Профиль высвобождения фелодипина из таблеток пролонгированного действия

Уменьшение содержания лактозы с 80 до 60, 40, 20 и 0 мг при соответствующем возрастании концентрации метоцеля приводит к увеличению времени разрушения таблеток с 7 до 8, 10 и до 12 часов. Соответственно увеличивается время растворения фелодипина, а скорость процесса снижается. При увеличении содержания лактозы более 60 мг на таблетку наблюдается тенденция к ускорению процесса растворения.

Проведено таблетирование составов общей массой 250 мг, 200 мг и 150 мг. Исследованы таблетки с уменьшением общей массы ядра до 200 мг (на 50 мг) и до 150 мг (на 100 мг), диаметром соответственно 8 и 7 мм. Уменьшение размера таблеток проведено путем пропорционального уменьшения массы основных вспомогательных веществ – лактозы, гипромеллозы и МКЦ (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Таблетки фелодипина с дозировкой 10 мг с массой ядра 250 мг, 200 мг и 150 мг

Состав ядра	на 1 таб., мг		
	Фелодипин (Тайвань)	10,00	10,00
ПЭГ 1500	2,50	2,50	2,50
ПВП 25000	2,50	2,50	2,50
Пропилгаллат	0,08	0,08	0,08
Кремния диоксид коллоидный	2,5	2,5	2,5
Целлюлоза микрокристаллическая 102	58,67	77,82	97,17
Гипромеллоза (Метоцель К 100LV-CR премиум)	49,0	71,6	94,0
Лактоза безводная	24,0	32,0	40,0
Магния стеарат	0,75	1,00	1,25
	150,00	200,00	250,00

Таблетки общей массой 200 мг растворяются быстрее в среднем на 10 – 15 % в сравнении с таблетками весом 250 мг, в случае уменьшения массы до 150 мг растворение ускоряется на 20 – 30 %. Таким образом, длительность процесса можно регулировать снижением массы и размера таблеток (таблица 3.9).

Кроме теста «Растворение», как основного, проведен тест «Распадаемость» по ГФ XI в воде очищенной. Данный тест проводился для визуальной оценки процесса распада матрицы таблетки. Фелодипин при этом не растворяется и остается в виде тонкой взвеси в воде очищенной. По тесту «Распадаемость» время растворения уменьшается с 5 часов для таблеток массой 250 мг до 4 и 2,5 часов при массе таблеток 200 и 150 мг соответственно.

Таблица 3.9 – Результаты теста «Растворение» таблеток фелодипина с дозой 10 мг с массой ядра 250 мг, 200 мг и 150 мг

Масса ядра	% высвобождения фелодипина			
	1 час.	2 часа	4 часа	7 часов
150 мг	30,1 ±2,4	60,8±3,2	82,4±4,6	98,2±3,1
200 мг	25,2±2,3	50,6±4,6	75,7±6,1	95,5±2,2
250 мг	15,2±3,4	40,4±4,1	62,3±5,2	95,6±6,1

По результатам проведенного теста «Растворение» (таблица 3.9) таблетки массой 150 мг и 200 мг на всем протяжении теста сохраняют тенденцию к увеличению скорости высвобождения действующего вещества по сравнению с таблетками массой 250 мг примерно на 20 % и 10 % соответственно. Данные коррелируются с данными теста «Распадаемость», таким образом, скорость высвобождения фелодипина можно регулировать снижением массы и размера таблеток. Дальнейшие исследования были проведены на таблетках массой 250 мг.

Установлен оптимальный состав таблеток-ядер, получаемых методом прямого прессования по основным вспомогательным веществам: МКЦ – гипромеллоза – лактоза безводная в соотношении 97,17 : 94 : 40.

3.3.1. Обоснование выбора оптимального количества лактозы в таблетках фелодипина пролонгированного действия. С целью ускорения высвобождения фелодипина из таблеток используется лактоза безводная. В качестве пролонгирующего агента, характеризующегося медленным набуханием и замедлением растворения матрицы таблетки, применяется гипромеллоза (марка Methocel™ К100 Premium LV CR).

Некоторое влияние на скорость высвобождения также оказывает вид субстанции фелодипина.

Оптимальное содержание лактозы находится в интервале 40 – 60 мг на таблетку. Режим набухания и растворения исследуемых таблеток модельных составов и препарата «Плендил®», таблетки пролонгированного действия,

покрытые пленочной оболочкой» – одинаковый. Механизм дезинтеграции матричных таблеток представлен на рисунке 3.3.



Рисунок 3.3. Механизм дезинтеграции таблеток матричного типа с гипромеллозой

На диаграмме (рисунок 3.4) представлены данные определения распадаемости таблеток модельных составов, содержащих 20 мг, 40 мг, 60 мг и 80 мг лактозы, не содержащего лактозу и препарата сравнения – «Плендил[®], таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой» (АстраЗенека, Швеция), проведенных в водной среде при температуре 37 ± 1 °С на приборе тест «Распадаемость» фирмы ERWEKA.

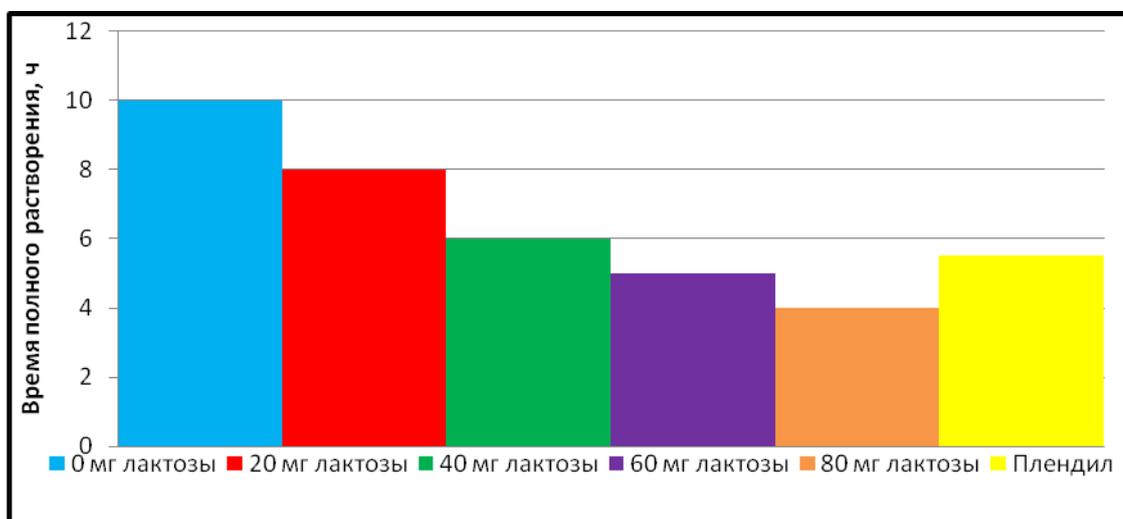


Рисунок 3.4. Профиль распадаемости таблеток фелодипина

На основании проведенных исследований распадаемости таблеток фелодипина модельных составов, проведенных при стандартных условиях в водной среде, в сравнении с аналогом – «Плендил[®], таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой», оптимальное содержание лактозы установлено в интервале 40 – 60 мг на таблетку, что подтверждается

соответствующими тестами «Распадаемость». Следовательно, данный метод можно применять для предварительной оценки качества полученных таблеток фелодипина пролонгированного действия.

3.3.2. Выбор оптимального режима таблетирования таблеток фелодипина. Исследование проводилось на составе ранее признанным оптимальным (таблица 3.6, состав № 2), содержащий МКЦ – 97 мг, гипромеллозу – 94,0 мг, лактозу безводную – 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 и фелодипин – 10,0 мг. Изучено влияние давления прессования на технологические показатели таблеток в лабораторных условиях (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Влияние давления прессования на технологические свойства таблеток фелодипина оптимизированного состава

Показатели таблеток	Давление прессования, МПа				
	40	80	100	120	160
Масса, мг	142,0±5,0	149,0±2,5	148,3±5,2	146,3±6,3	147,3±4,7
Высота, мм	3,7±0,1	3,3±0,1	3,1±0,0	3,0±0,0	3,0±0,1
Сила выталкивания, Н	53,8±29,2	72,3±34,1	94,9±24,2	101,4±11,7	142,3±34,2
Прочность на раздавливание, Н	29,5±7,3	41,1±18,6	52,5±7,8	72,1±12,1	94,3±7,6
Распадаемость, часы	3,5±0,2	4,1±0,2	4,5±0,1	5,0±0,2	5,8±0,5

Существенное влияние на прочность полученных таблеток оказывало изменение давления прессования в пределах от 40 до 160 МПа. При давлении прессования ниже 80 МПа таблетки получались неудовлетворительными по параметру высота (по ОСТ 64-072-89 у таблеток диаметром 9 мм высота должна составлять 3,1 – 3,3 мм) и с низкой прочностью (менее 41,1 Н). Некондиционные таблетки обладают повышенной скоростью растворения. Увеличение давления прессования таблеток фелодипина выбранного состава влечет за собой увеличение времени распадаемости, данная зависимость может быть использована для регулирования скорости высвобождения действующего вещества из матрицы.

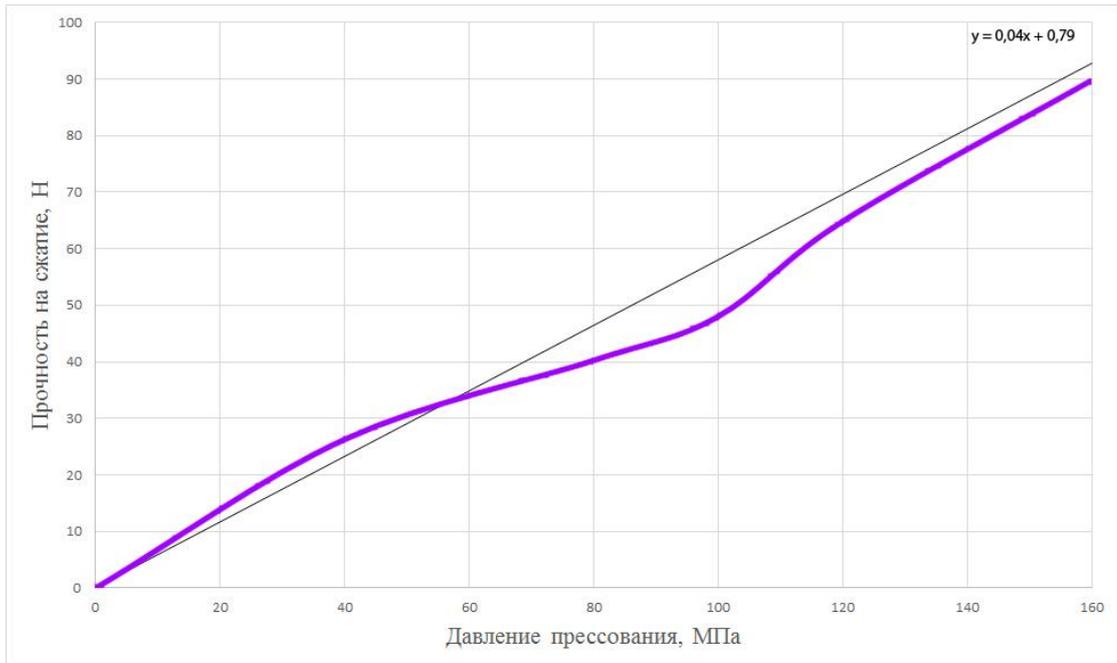


Рисунок 3.5. График зависимости прочности таблеток фелодипина от давления прессования

Полученные данные показывают, что прочность таблеток на раздавливание пропорциональна давлению прессования и описывается уравнением $y = 0,58x + 0,01$ (коэффициент корреляции равен 0,98) – с увеличением давления прочность таблеток увеличивается (рисунок 3.5).

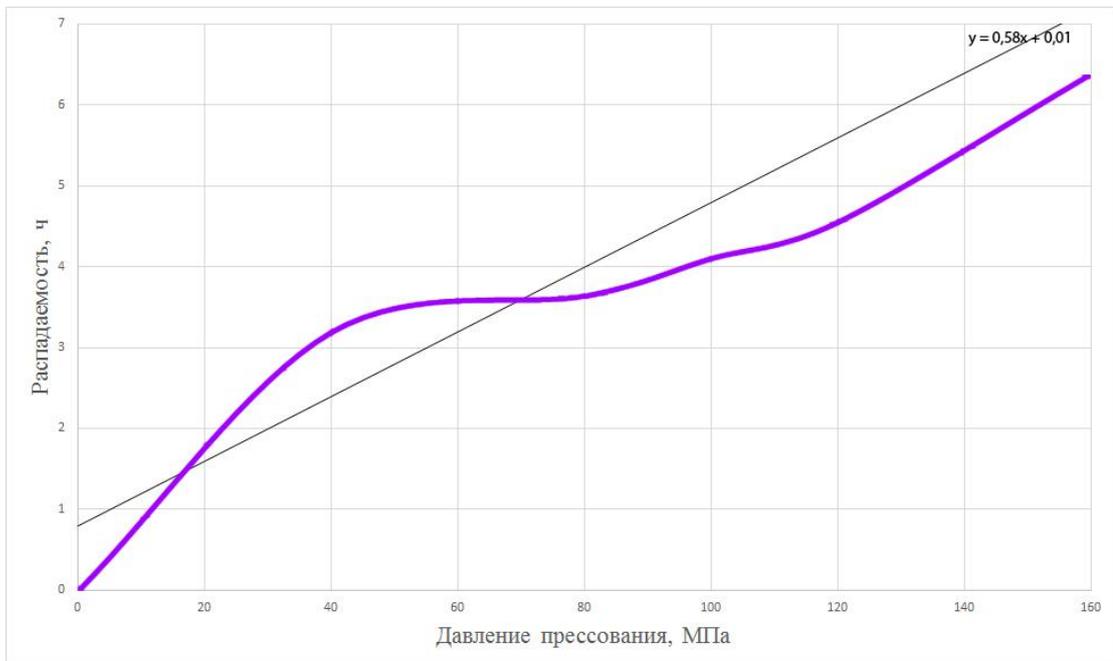


Рисунок 3.6. График зависимости распадаемости таблеток фелодипина от давления прессования

Данные экспериментов показывают, что зависимость между распадаемостью и давлением прессования (рисунок 3.6) представляет собой линейную функцию, описываемую уравнением $y = 0,04x + 0,79$ (коэффициент корреляции – 0,92). Распадаемость таблеток замедляется прямо пропорционально увеличению давления прессования.

Распадаемость таблеток фелодипина уменьшается в зависимости от силы прессования.

Таким образом, оптимальным давлением прессования при работе в лабораторных условиях на ручном гидравлическом прессе следует считать интервал 100 – 120 МПа. Таблетки, полученные с использованием давления 120 МПа, соответствуют по профилю растворения аналогу (Плендил, производства АстраЗенека).

3.4. Получение таблеток-ядер фелодипина с твердой дисперсной системой (ТДС)

По причине наличия на рынке субстанций фелодипина разных производителей с различными характеристиками, таких как гранулометрический

состав, способными влиять на высвобождение действующего вещества из таблеток, необходимо провести исследования для оценки возможности использования кроме микронизированной субстанции (Everlight chemical industrial corporation, Тайвань) фелодипина, субстанции обычного состава (Zhejiang supor pharmaceuticals Co., Ltd., Китай).

В связи большим размером частиц (30 – 70 мкм) субстанции фелодипина производства фирмы Zhejiang supor pharmaceuticals Co., Ltd. (Китай), данная субстанция включалась в твердую дисперсную систему (таблица 3.11). Для этого из расчета на 1000 таблеток брали 10 г фелодипина, который растворяли в спирте этиловом или дихлорэтано. Поскольку растворимость фелодипина в спирте этиловом при комнатной температуре составляет около 10 %, раствор в процессе растворения подогревали до 40 – 45 °С. В раствор фелодипина также вводили 2,5 г ПЭГ 1500, 2,5 г ПВП 25000. Полученным раствором смачивали вспомогательные вещества – смесь 40 г лактозы и 97,17 г МКЦ 102, пропиленглатта 0,08 г, после чего компоненты перемешивали в течение 10-15 минут. Образуется масса, сохраняющая свойство сыпучести. Влажную массу высушивали на поддоне с толщиной слоя 1 – 1,5 см при естественных условиях в течение суток и просеивали. Остаточное содержание органических растворителей составляет 0,1 % по спирту и 0,02 % по дихлорэтано. Таким образом, остаточное количество органических растворителей не превышает требований ОФС «Остаточные органические растворители» [87, 120] и допускаемых Государственной Фармакопеей XII издания [38] – не более 0,5 % спирта этилового и не более 0,06 % дихлорэтана. Высушенная масса перемешивается с 94,0 г гипромеллозы в порошковом смесителе, полученный гранулят опудривается 1,25 г магния стеарата и 2,5 г кремния диоксида коллоидным (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Состав таблетки фелодипина 10 мг с массой ядра 250 мг, ТДС

Состав ядра	на 1 таб., мг
Фелодипин (Zhejiang supor pharmaceuticals co., ltd., Китай)	10,00
ПЭГ 1500	2,50
ПВП 25000	2,50
Пропилгаллат	0,08
Кремния диоксид коллоидный	2,50
Целлюлоза микрокристаллическая 102	97,17
Гипромеллоза (Метоцель К 100LV-CR премиум)	94,0
Лактоза безводная	40,00
Магния стеарата	1,25
	250,00

При давлении прессования 120 МПа оптимальные результаты теста «Растворение» таблеток фелодипина получены при содержании лактозы 40 мг, аналогично методу прямого прессования с использованием микронизированной субстанции фелодипина производства Тайвань.

По результатам сравнения по тесту «Растворение» таблетки из микронизированного и обычного сырья с приготовлением твердой дисперсной системы показывают близкую динамику высвобождения фелодипина, а, следовательно, для производства таблеток фелодипина с модифицированным высвобождением пригодны обе субстанции.

3.5. Получение таблеток фелодипина с использованием влажного гранулирования

Для проведения влажного гранулирования фелодипина часть метоцеля используется для приготовления 2 % гранулирующего раствора. При этом использовался состав, приведенный в таблице 3.11.

Из расчета на 1000 таблеток, часть метоцеля (2 г) растворяют в 100 мл воды. Метоцель насыпают слоем на поверхность воды и оставляют для набухания на сутки. Спустя 24 часа полученный раствор перемешивают и используют в качестве гранулирующего раствора для смеси состава – 10,0 г фелодипина (Everlight chemical industrial corporation, Тайвань), 2,5 г ПЭГ 1500, 2,5 г

ПВП 25000, 0,08 г пропилгаллата, 20,0 г лактозы безводной, 112,0 г метоцеля и 97,17 г МКЦ. Влажная масса перемешивается и протирается через сито с размером отверстий 3 мм. Затем высушивается, после чего опудривается 1,25 г магния стеарата и 2,5 г кремния диоксида коллоидным.

При давлении прессования 120 МПа оптимальное высвобождение фелодипина, соответствующее профилю растворения препарата сравнения, получено при содержании лактозы в количестве 20 мг (таблица 3.12). Тенденция к ускорению растворения таблеток, видимо, связана с повышением влажности и частичным набуханием метоцеля.

Таблица 3.12 – Результаты теста «Растворение» для таблеток фелодипина 10 мг, влажное гранулирование

Количество лактозы, мг	% высвобождения фелодипина			
	1 час.	2 часа	4 часа	7 часов
0	6,1±1,2	26,2±2,3	30,2±4,3	50,3±6,1
20	16,7±2,4	29,2±3,1	64,9±5,2	94,3±4,6
40	20,3±3,1	40,2±4,2	73,1±6,0	98,3±2,6
60	36,1±5,2	59,2±3,1	96,9±3,1	98,0±3,1

3.6. Подбор состава таблеток фелодипина 2,5 мг и 5 мг

Составы 2,5 мг и 5 мг получены путем уменьшения массы фелодипина в таблетках, полученных прямым прессованием, остальные компоненты таблеточной массы оставлены без изменений. Исследования по тесту «Растворение» подтверждают характеристики модифицированного высвобождения фелодипина в рамках НДП № 016075/01-240811 «Плендил таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 2,5 мг, 5 мг и 10 мг». Через час высвобождение составляет не более 25 %, через 4 часа высвобождение от 45 до 70 %, через 7 часов высвобождение не менее 80 %.

3.7. Покрытие таблеток оболочкой

Для придания таблеткам фелодипина удовлетворительного внешнего вида, а также защиты желудка от раздражающего эффекта действующего вещества

таблетки фелодипина покрывают защитной оболочкой [9, 28]. У ведущих западных производителей таблетки также покрыты оболочкой, например: Плендил (АстраЗенека, Швеция), Фелодип (Тева, Израиль).

Для защиты слизистой желудка от нежелательного воздействия фелодипина разработана технология покрытия на основе водной дисперсии Опадрай II, который является наиболее распространенной и доступной оболочкой, содержащей смесь сополимеров метакриловой кислоты.

Покрытие наносили на таблетки-ядра фелодипина разработанного состава в установке псевдооживленного слоя MINILAB фирмы DIOSNA. Масса одной загрузки – 50 г. Массу загрузки при необходимости доводили до требуемых нормативов с помощью таблеток плацебо диаметром 7 мм, которые по окончании процесса отсеивали.

В результате предварительных экспериментов установлены оптимальный состав и режим нанесения покрытия на таблетки фелодипина – для покрытия таблеток выбрана температура 50 °С, время нанесения 30 минут, масса покрытия Опадрай II 2,0 г на массу одной загрузки 50 г.

Пленочное покрытие на установке барабанного типа производили на штатном оборудовании ЗАО «Березовский фармацевтический завод». Во всех случаях качество покрытия соответствовало предъявляемым требованиям.

Для таблеток фелодипина 2,5 мг используется Опадрай II белого цвета, для таблеток 5,0 мг используется Опадрай II светло-розового цвета, для таблеток фелодипина 10,0 мг используется Опадрай II красного цвета. Таким образом, по мере повышения дозы и действующего вещества интенсивность окрашивания возрастает.

3.8. Тест сравнительной кинетики растворения таблеток фелодипина

Для изучения сравнительной кинетики растворения таблеток «Фелодипин», покрытых оболочкой использовались следующие среды:

- рН 1,2 – 0,1 М хлористоводородная кислота;
- рН 4,5 – ацетатный буферный раствор;

- рН 6,8 – фосфатный буферный раствор.

Для исследования использовали аппарат для проведения теста «Растворение» с мешалкой тип 2 (Erweka DT-700), дополнительно оборудованный стационарной четырехугольной корзинкой из проволочной сетки из нержавеющей стали.

Для анализа пипеткой отбирали 10 мл раствора (испытуемый раствор) через промежутки времени в соответствии с НД, фильтровали через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм с отбрасыванием первых 5 мл фильтрата.

Так как фелодипин практически нерастворим в воде, после фильтрования его концентрации в пробе оказываются незначительными (менее 10 %), что делает невозможным проведение исследования без использования ПАВ, применяемых в фармакопейных условиях опыта (рисунки 3.7, 3.8). При снятии характерного спектра фелодипина без ПАВ в УФ- и видимой области спектра от 200 до 600 нм отсутствуют характерные максимум поглощения при 362 нм и минимум при 320 нм. Абсолютный показатель поглощения не превышает 0,04 – 0,08.

В кислой среде при рН 1,2 время полного распада таблетки составляет 4,5 – 5,5 часов.

В ацетатном буферном растворе (рН 4,5) – 5,5 – 6 часов и в фосфатном буферном растворе (рН 6,5) – около 7 часов.

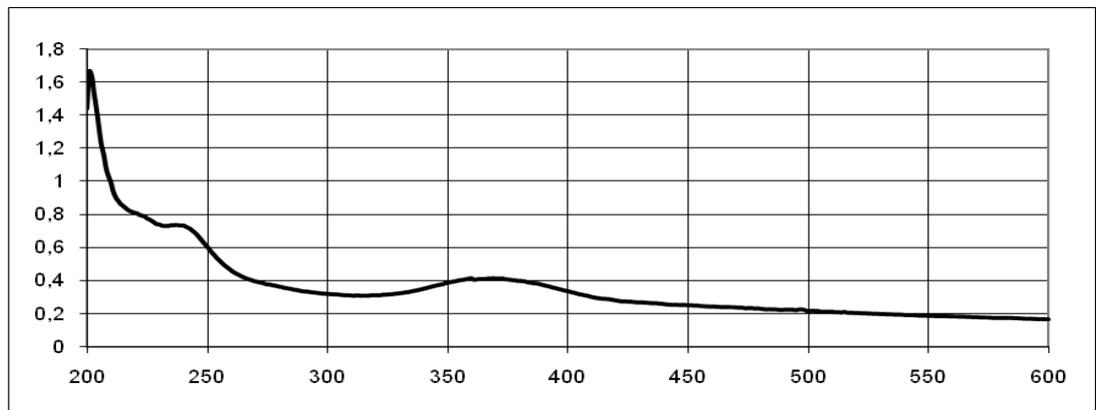


Рисунок 3.7. Спектр фелодипина 0,002 % в фосфатном буферном растворе с 0,4 % цетилтриметиламмония бромидом

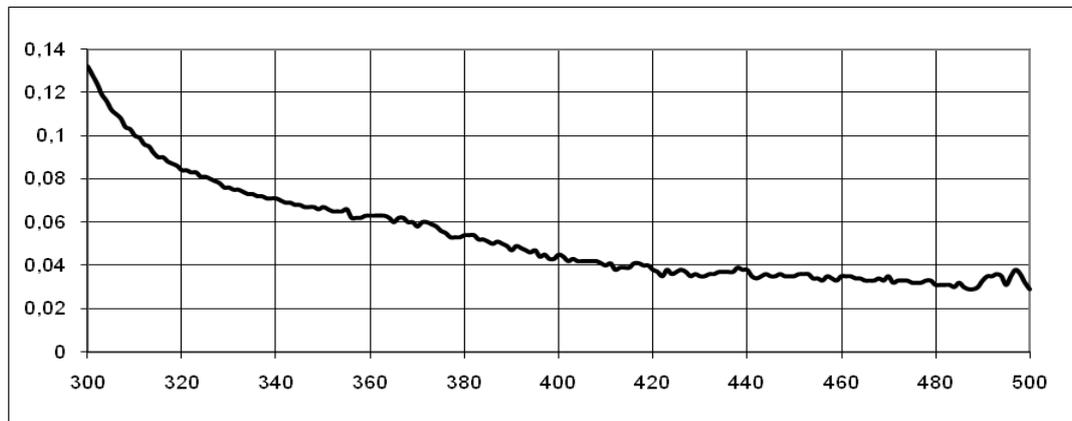


Рисунок 3.8. Спектр фелодипина в фосфатном буферном растворе после фильтрования без солубилизаторов

При создании препарата-дженерика пролонгированного действия важно воспроизвести профиль высвобождения препарата-новатора. В зарубежных фармакопеях и рекомендациях по определению биоэквивалентности лекарств описаны методы и подходы к математической обработке результатов испытаний *in vitro*, которые позволяют проводить взаимное сравнение профилей растворения таблеток [58, 75, 135, 164]. Наиболее объективным критерием считают фактор подобия (f_2), являющийся логарифмическим выражением средних квадратов вертикальных расстояний между кривыми растворения испытуемого и стандартного препаратов в каждый момент времени:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \times \sum_{i=1}^{i=n} (\bar{R}_i - \bar{T}_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

где: R_i – среднее значение степени растворения для каждого i -го отрезка времени для препарата сравнения;
 T_i – среднее значение степени растворения для каждого i -го отрезка времени для препарата- дженерика;
 n – количество временных точек отбора.

Значительно реже используется фактор различия (f_1), представляющий сумму абсолютных значений f_2 , выраженную в процентном отношении к сумме значений высвобождения стандартного препарата в каждый момент времени.

$$f_1 = \left\{ \left[\frac{\sum_{i=1}^{i=n} |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^{i=n} R_i} \right] \times 100 \right\}$$

Профили растворения считаются эквивалентными, если фактор различия находится в интервале от 0 до 15, а фактор подобия – между 50 и 100.

В соответствии с рассчитанными с помощью модельно – независимого метода факторов различия f_1 и 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 (таблица 3.13), а следовательно, имеют сходную биологическую доступность с препаратом-новатором плендиллом.

Таблица 3.13 – Исследование кинетики растворения таблеток фелодипина и плендила с помощью факторов различия и сходимости

Количество лактозы, мг	% высвобождения фелодипина				фактор различия f_1	фактор подобия f_2
	1 час	2 часа	4 часа	7 часов		
0	2,6 ± 0,6	6,4 ± 1,2	18,1 ± 2,2	26,8 ± 3,6	73,0	18,9
20	4,2 ± 1,1	12,2 ± 2,3	25,6 ± 4,1	47,4 ± 5,3	55,3	25,5
40	8,3 ± 2,1	26,2 ± 6,9	60,2 ± 6,1	95,0 ± 5,2	8,3	67,0
60	16,2 ± 2,8	38,8 ± 9,1	75,6 ± 5,2	97,3 ± 6,2	14,0	55,0
80	34,4 ± 4,2	68,2 ± 5,1	97,6 ± 3,9	98,2 ± 3,1	49,3	28,1
Плендил	12,8 ± 4,2	32,8 ± 5,9	62,5 ± 6,4	91,8 ± 7,2	—	—

Результаты сравнительной оценки кинетики растворения являются достоверными, т.к. величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) не превышает 10 % для всех временных точек.

3.9. Разработка технологической схемы производства таблеток фелодипина пролонгированного действия 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, покрытых оболочкой

Фармацевтическая разработка касается твердой дозированной лекарственной формы пролонгированного действия, содержащей в качестве активного вещества микронизированную субстанцию фелодипина и

вспомогательные вещества. По результатам проведенных исследований подобран состав таблеток фелодипина 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, покрытых оболочкой:

Фелодипин Everlight chemical industrial corporation, Тайвань	2,5 мг	5,0 мг	10,0 мг
Вспомогательных веществ:			
Целлюлоза микрокристаллическая (Eur. Ph или USP NF, или JP)	97,17 мг	97,17 мг	97,17 мг
Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза, Метоцель К 100LV-CR премиум) (Eur. Ph или USP NF, или JP)	94,0 мг	94,0 мг	94,0 мг
Лактоза безводная (Eur. Ph или USP NF, или JP)	40,0 мг	40,0 мг	40,0 мг
Пропилгаллат (Eur. Ph. или BP, или USP NF)	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 (Eur. Ph или USP NF, или JP)	2,5 мг	2,5 мг	2,5 мг
Магния стеарат (Eur. Ph или BP, или USP NF)	1,25мг	1,25мг	1,25мг
Масса таблетки без оболочки	242,5мг	245,0мг	250,0мг
Состав пленочной оболочки:			
Опадрай II белого цвета:			
Поливиниловый спирт частично гидролизованный (Eur. Ph, USP NF)	10,0 мг	-	-
Макрогол (полиэтиленгликоль) (Eur.Ph, USP NF, JP)			
Тальк (Eur. Ph, USP NF, JP)			
Титана диоксид (Eur. Ph, USP NF, JP)			
Опадрай II светло-розового цвета:			
Поливиниловый спирт частично гидролизованный (Eur. Ph, USP NF)	-	10,0 мг	-
Макрогол (полиэтиленгликоль) (Eur.Ph, USP NF, JP)			
Тальк (Eur. Ph, USP NF, JP)			
Титана диоксид (Eur. Ph, USP NF, JP)			
Железа оксид красный (USP NF, E 172)			
Железа оксид желтый (USP NF, E 172)			
Индигокармин (алюминиевый лак) E 132			
Опадрай II розового цвета:			
Поливиниловый спирт частично гидролизованный (Eur. Ph, USP NF)	-	-	10,0 мг
Макрогол (полиэтиленгликоль) (Eur. Ph, USP NF, JP)			
Тальк (Eur. Ph, USP NF, JP)			
Титана диоксид (Eur. Ph, USP NF, JP)			
Желтый «солнечный закат» (желтый, оранжевый) (алюминиевый лак) E 110			
Красный очаровательный AC (алюминиевый лак) E 129			
Кармин E 120			
Масса таблетки с пленочной оболочкой			

Тщательно подобранный качественный состав и количественное соотношение компонентов, а также разработанная оптимальная технология

производства обеспечивают хорошую прочность таблетки и заданный профиль высвобождения фелодипина.

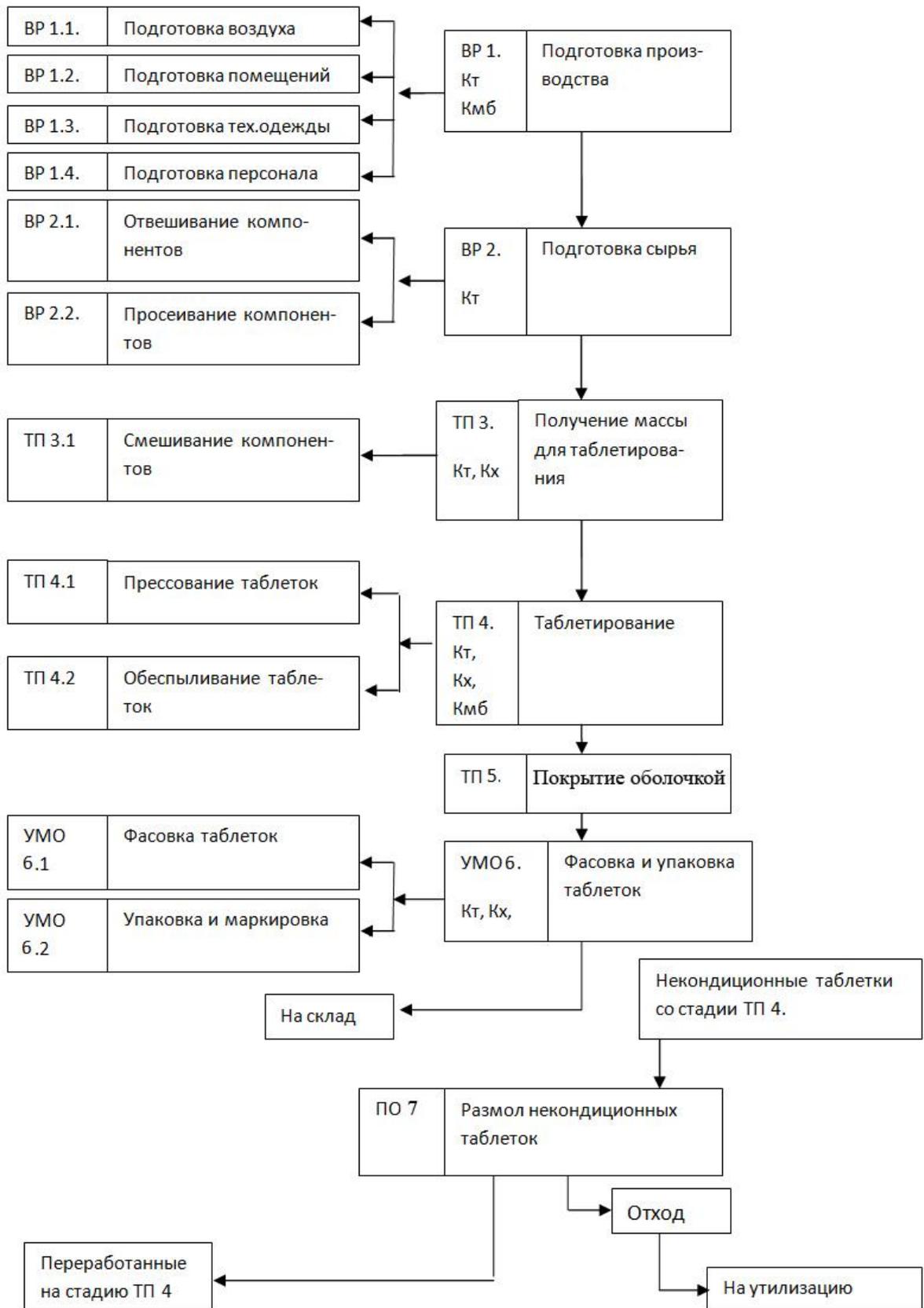
Использование доступных и прессуемых вспомогательных веществ позволяет упростить получение лекарственной формы. Метод прямого прессования позволяет обеспечить высокую производительность, чистоту твердой лекарственной формы, точность дозирования и постоянный, равномерный профиль растворения фелодипина, хорошую стабильность таблеток при хранении.

Проведенный комплекс испытаний по определению количественного содержания активного вещества, микробиологической чистоты и наличия посторонних примесей в лекарственном препарате, а также сравнительная кинетика растворения показали соответствие параметров требованиям проекта НД.

Содержание лактозы безводной в таблетке в количестве 40 – 60 мг обеспечивает высвобождение фелодипина в пределах норм, заданных требованиями НД. По кинетике растворения наиболее близким к препарату «Плендил[®], таблетки пролонгированного действия», является состав с содержанием лактозы 40 мг.

Однако, также может быть рекомендован состав с лактозой безводной в количестве 45 мг на одну таблетку, как наиболее оптимальный по показателям высвобождения фелодипина из таблеток и соответствующий нормам проекта НД. Рекомендуемый интервал высвобождения фелодипина на 4 часа составляет от 45 до 70 % (среднее значение – 57,5 %). Препарат-новатор «Плендил[®] таблетки пролонгированного действия» производства АстраЗенека, Швеция показывает результаты выше среднего на 5 %. Состав с содержанием лактозы 45 мг на 4 часа имеет значение высвобождения фелодипина в пределах 63,5 %, что наиболее близко к среднему значению данного показателя.

На основании производственного процесса разработана технологическая схема (рисунок 3.9).



BP – вспомогательные работы; TP – технологический процесс; УМО – упаковка, маркировка, отгрузка; ПО – переработка отходов; Кт – контроль технологический; Кх – контроль химический; Кмб – контроль микробиологический

Рисунок 3.9. Схема технологического процесса производства таблеток фелодипина методом прямого прессования

3.10. Валидация методики определения посторонних примесей с использованием ВЭЖХ

Проведение валидации методов определения качества полученных таблеток необходимо в соответствии с современными требованиями GMP к производству лекарственных средств. Это позволяет выявить недостатки и уменьшить вероятность ошибок в методиках на стадии разработки, обеспечивая высокое качество конечного продукта [24, 83, 155]. Для подтверждения пригодности методики были проведены исследования, получены и обработаны результаты по следующим параметрам: специфичность; линейность; правильность; воспроизводимость: сходимость, внутрилабораторная воспроизводимость; диапазон аналитического метода.

Диапазон аналитической области

Цель: оценить интервал между верхним и нижним уровнями, при которых применим метод ВЭЖХ для определения содержания посторонних примесей в лекарственном препарате «Фелодипин таблетки с пролонгированным действием, покрытые пленочной оболочкой 10 мг».

Критерий приемлемости показывает соответствие показателей линейность, точность и воспроизводимость предписанным требованиям.

Выполненный анализ полученных данных по показателям линейность, точность и воспроизводимость позволяет сделать заключение о применимости метода ВЭЖХ для определения содержания посторонних примесей в лекарственном препарате «Фелодипин таблетки с пролонгированным действием, покрытые пленочной оболочкой 10 мг» в диапазоне концентраций от 2 до 120 % от максимального нормируемого содержания примеси А – 3,0 % и в диапазоне концентраций от 70 до 130 % от номинального содержания фелодипина в испытуемом растворе.

По итогам валидации методики ВЭЖХ определения содержания посторонних примесей в лекарственном препарате «Фелодипин таблетки с

пролонгированным действием, покрытые оболочкой 10 мг» данные представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Валидация посторонних примесей таблеток фелодипина

1	2	3	4		5
№ п/п	Тестируемый параметр	Принятый критерий	Полученный результат		Соответствие принятому критерию Да/нет
1	Специфичность	Отсутствие влияния компонентов плацебо, а также компонентов растворителей	Отсутствуют		Да
2	Линейная зависимость между площадью пика и концентрацией фелодипина в модельных растворах в диапазоне концентраций от 0,07 мг/мл до 0,13 мг/мл	$R^2 \geq 0,999$ RSD < 1,5 %	10 мг	$R^2 = 0,9994$ RSD < 1,5 %	Да
	Линейная зависимость между площадью пика и концентрацией примеси А в модельных растворах в диапазоне концентраций от 0,03 мкг/мл до 3,54 мкг/мл	$R^2 \geq 0,98$ RSD < 5 %	$R^2 = 1,0$ Менее 5 %		
3	Правильность (точность) в диапазоне 1-120 % от нормируемого содержания примеси А – 0,2 %)	Открываемость 95-105 % RSD \leq 3,7 %	100,4 % 2,34 %		Да
	Правильность (точность) в диапазоне 70-130 % от номинального содержания фелодипина в испытуемом растворе)	Открываемость 98-102 % RSD \leq 1,3 %	10 мг	102 % 0,82 %	Да
4	Сходимость (n=6)	RSD \leq 2,0 % (для фелодипина, 100 % концентрация в растворе) RSD \leq 5,0 % (для примеси А, около 3,0 % концентрация в растворе)	Фелодипин 10 мг	0,12 %	Да
			Примесь А 10 мг	0,28 %	

1	2	3	4		5
5	Внутрилабораторная воспроизводимость методики	RSD $\leq 2,0$ % (для фелодипина, 100 % концентрация в растворе) RSD $\leq 5,0$ % (для примеси А, около 3,0 % концентрация в растворе)	Фелодипин 10 мг	0,06 %	Да
			Примесь А 10 мг	0,26 %	
		RSD $\leq 2,5$ % (для фелодипина, 100 % концентрация в растворе) RSD $\leq 10,0$ % (для примеси А) RSD между значениями, полученными при доказательстве параметра «Сходимость» и параметра «Воспроизводимость»	Фелодипин 10 мг	0,12 %	Да
			Примесь А 10 мг	0,55 %	
6	Предел количественного определения примеси А	Десятикратное превышение уровня шума базовой линии хроматограмм в диапазоне времени выхода пика аналита	LOQ примеси А – $7,0 \cdot 10^{-5}$ мг/мл		Да
7	Диапазон аналитического метода	От 2 до 120 % от максимального нормируемого содержания примеси А – 3,0 % и в диапазоне концентраций от 70 до 130 % от номинального содержания Фелодипина в испытуемом растворе	Фелодипин	0,07- 0,13 мг/мл	Да
			Примесь А	0,07- 3,54 мкг/мл	

Заключение: предлагаемая методика определения содержания посторонних примесей в лекарственном препарате «Фелодипин таблетки с пролонгированным действием, покрытые пленочной оболочкой 10 мг» удовлетворяет установленным требованиям и пригодна для использования.

3.11. Изучение стабильности при хранении таблеток фелодипина

Таблетки закладывали на хранение расфасованные по 10 штук в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ ЭП-73 по ГОСТ 25250-88 и фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 9467-013-49. Стабильность полученных таблеток фелодипина изучали в соответствии с ОСТ 42-2-72 «Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности» в

естественных условиях при температуре не выше 25 °С, в сухом, защищенном от прямых солнечных лучей месте.

Перед закладкой на хранение серии препарата были проверены на соответствие всем требованиям по проекту НД. В процессе хранения серии препарата подвергались анализу по следующим показателям: описание, средняя масса и однородность по массе, определение талька и аэросила, подлинность, растворение, однородность дозирования, посторонние примеси, микробиологическая чистота, количественное определение (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Результаты исследования стабильности препарата «Фелодипин таблетки с пролонгированным действием, покрытые пленочной оболочкой 10 мг» в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
№ серии	Срок хранения, год.	Описание	Подлинность	Средняя масса и однородность по массе, мг	Определение талька и аэросила	Растворение, %	Однородность дозирования, %	Посторонние примеси, %		Микробиологическая чистота	Количественное определение, мг
		Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, круглые, двояковыпуклой формы. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI	ВЭЖХ.	260 ± 7,5 % От 241 мг до 279 мг	< 10 %	ВЭЖХ Не более 25 % ч/з 1 ч; не менее 45-70 % ч/з 4ч; не менее 80 % ч/з 7 ч.	± 15%	ВЭЖХ. Содержание примеси А - не более 2,0 %.	Суммарное содержание неидентифицируемых примесей не более 1,5 %.	Категория 3 А	от 9,25 до 10,75 мг
011012	0	Соответствует	Соответствует	268	< 10 %	18 % 58 % 96 %	- 3,03; + 4,87	0,11	0,59	Соответствует	10,03
	0,5	Соответствует	Соответствует	268	< 10 %	19 % 60 % 95 %	- 2,80; + 4,05	0,14	0,62	Соответствует	10,03
	1	Соответствует	Соответствует	269	< 10 %	19 % 61 % 96 %	- 4,65; + 3,52	0,18	0,66	Соответствует	10,01
	1,5	Соответствует	Соответствует	270	< 10 %	20 % 61 % 95 %	- 3,19; + 2,75	0,21	0,71	Соответствует	10,00
	2	Соответствует	Соответствует	264	< 10 %	21 % 63 % 96 %	- 3,57 + 2,04	0,24	0,75	Соответствует	9,93
	2,5	Соответствует	Соответствует	267	< 10 %	22 % 64 % 95 %	- 4,49 + 3,79	0,26	0,81	Соответствует	9,95

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
021012	0	Соответствует	Соответствует	268	< 10 %	16 % 63 % 96 %	-3,25; + 2,99	0,09	0,60	Соответствует	9,71
	0,5	Соответствует	Соответствует	267	< 10 %	18 % 65 % 96 %	- 4,12; + 2,52	0,12	0,63	Соответствует	9,70
	1	Соответствует	Соответствует	268	< 10 %	19 % 66 % 95 %	- 2,84; + 2,90	0,15	0,67	Соответствует	9,69
	1,5	Соответствует	Соответствует	267	< 10 %	20 % 67 % 96 %	- 2,35; + 3,15	0,19	0,72	Соответствует	9,69
	2	Соответствует	Соответствует	264	< 10 %	20 % 60 % 95 %	- 2,50 + 4,68	0,22	0,76	Соответствует	9,72
	2,5	Соответствует	Соответствует	270	< 10 %	22 % 61 % 95 %	- 3,59 + 2,84	0,24	0,82	Соответствует	9,67
031012	0	Соответствует	Соответствует	267	< 10 %	18 % 61 % 98 %	-4,11; + 3,76	0,10	0,63	Соответствует	10,01
	0,5	Соответствует	Соответствует	266	< 10 %	18 % 60 % 97 %	- 3,84; + 2,92	0,14	0,69	Соответствует	10,00
	1	Соответствует	Соответствует	268	< 10 %	19 % 61 % 98 %	- 2,19; + 4,25	0,16	0,73	Соответствует	9,99
	1,5	Соответствует	Соответствует	267	< 10 %	20 % 62 % 98 %	- 3,80; +3,23	0,20	0,78	Соответствует	9,98
	2	Соответствует	Соответствует	271	< 10 %	21 % 64 % 96 %	- 4,04 + 2,23	0,22	0,81	Соответствует	9,91
	2,5	Соответствует	Соответствует	259	< 10 %	23 % 63 % 96 %	-3,85 +2,17	0,26	0,86	Соответствует	9,85

Исследования по изучению стабильности таблеток фелодипина при хранении проводили в естественных условиях. Таблетки по контролируемым параметрам оценивали с периодичностью 0,5 года в течение срока наблюдения 2,5 лет.

Эксперимент показал, что в течение всего срока наблюдения показатели средней массы, однородности дозирования и содержания фелодипина в таблетках практически не меняются (Таблица 3.15).

Во всех образцах не обнаружено изменений внешнего вида таблеток фелодипина, а также изменений рисунков характерных ультрафиолетовых спектров.

Уровень содержания посторонних примесей в таблетках фелодипина соответствует требованиям проекта НД (рисунок 3.10) в течение всего срока хранения. Содержание примесей изменяется в допустимых пределах. 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 лет наблюдалась тенденция к увеличению на 3 – 5 % результатов теста «Растворение», однако полученные значения остаются в рамках требований НД. Установлен срок годности 2 года.

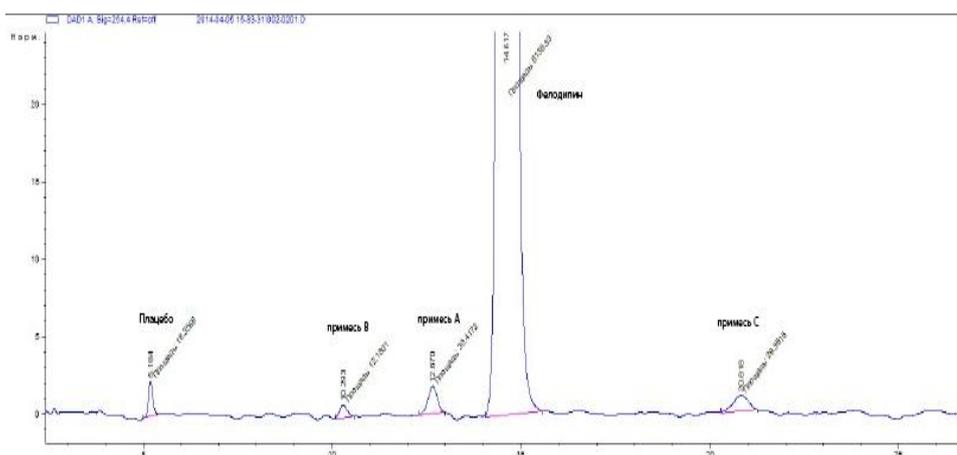


Рисунок 3.10. ВЭЖХ хроматограмма таблеток фелодипина, 10 мг. Посторонние примеси

Выводы к главе 3

1. Разработана матрица таблетки состава лактоза безводная – гипромеллоза – целлюлоза микрокристаллическая в соотношении 40 мг : 94 мг : 97,17 мг.

2. Изучены физико-химические свойства субстанции фелодипина. Установлена малая растворимость субстанции в воде при физиологических значениях pH, которая может быть причиной снижения биологической доступности лекарственного средства, так как фелодипин относится к классу веществ с критической биодоступностью.

3. Изучено влияние на высвобождение фелодипина из полученных таблеток по тесту «Растворение», как вспомогательных веществ, так и технологических параметров. Разработан оптимальный состав таблеток фелодипина: фелодипин 10 мг, МКЦ 97,17 мг, гипромеллоза 94 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.

4. Выбран оптимальный режим получения таблеток фелодипина 2,5 мг, 5 мг и 10 мг в лабораторных условиях с давлением прессования 120 МПа на ручном прессе, обеспечивающий необходимую прочность таблеток при относительно низкой силе выталкивания и сохранении установленного НД уровня эффекта пролонгирования.

5. Разработана твердая дисперсная система таблеток фелодипина путем совместного растворения в спирте этиловом фелодипина, ПЭГ, ПВП, с последующим осаждением на нерастворимые компоненты матрицы – лактоза и МКЦ.

6. Уменьшение массы таблеток с 250 до 150 мг приводит к соответствующему ускорению растворения фелодипина.

7. Предложен метод повышения биологической доступности крупнодисперсной субстанции поставляемой Zhejiang supor pharmaceuticals Co., Ltd., Китай, путем перевода ее в твердую дисперсную систему состава на 1 таблетку: фелодипин 10 мг, гипромеллоза 94,0 мг, лактоза 40 мг, МКЦ 97,17 мг,

ПЭГ 1500 2,5 мг, ПВП 25000 2,5 мг, пропилгаллат 0,08 мг, магния стеарат 1,25 мг и кремния диоксид коллоидный 2,5 мг.

8. По тесту «Растворение» таблетки фелодипина, полученные методом прямого прессования из микронизированной субстанции производства Тайвань и таблетки с образованием твердой дисперсной системы из субстанции производства Китай, имеют близкие показатели биологической доступности.

9. Таблетки фелодипина, полученные с использованием метода влажного гранулирования, обладают удовлетворительными показателями по тесту «Растворение» при снижении содержания лактозы до 20 мг с соответствующим увеличением количества гипромеллозы.

10. Верность подбора технологических решений при производстве серий таблеток фелодипина подтверждена качеством полученной твердой лекарственной формой требованиям проекта НД.

11. Установлена стабильность таблеток фелодипина в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой в течение 2,5 лет (срок наблюдения) в естественных условиях. Наблюдается тенденция к увеличению содержания примесей в допустимых пределах и повышению скорости растворения таблеток, не выходящих за пределы норм. Определен предварительный срок годности таблеток – 2 года.

ГЛАВА 4. СОСТАВ И ТЕХНОЛОГИЯ ТАБЛЕТОК ПАРА-АМИНОБЕНЗОИЛГИДРАЗИДА ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

4.1. Фармакологические исследования по подбору дозы таблетки пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты

Показанием к применению разрабатываемых таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты является лечение сахарного диабета второго типа, в патогенезе которого решающее значение имеют два фактора – сниженная углеводная толерантность и инсулинорезистентность. Для экспериментального обоснования выбранной дозы активного вещества в изучаемой лекарственной форме были проведены доклинические исследования на животных. Из широкого перечня генетических и негенетических моделей диабета [106] была выбрана модель стероидного диабета крыс [109], которая характеризуется ослаблением гипогликемического действия инсулина и уменьшением устойчивости к вводимой глюкозе.

При проведении у интактных крыс орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) из расчета 1 г/кг происходит быстрая абсорбция глюкозы, концентрация которой в их крови уже через 15 мин превышает исходный уровень на 19,2 %, а через 30 мин – на 38,2 %, после чего быстро снижается и к двум часам достигает исходных значений (рисунок 4.1). У животных после двухнедельного введения дексаметазона фосфата нагрузка раствором глюкозой вызывает значительный подъем уровня сахара крови: через 15 минут – на 51,4 %, спустя полчаса – на 66,4 %, а через 45 минут – на 73,8 %. Даже через 2,5 часа концентрация глюкозы в их крови остаётся выше фоновых значений.

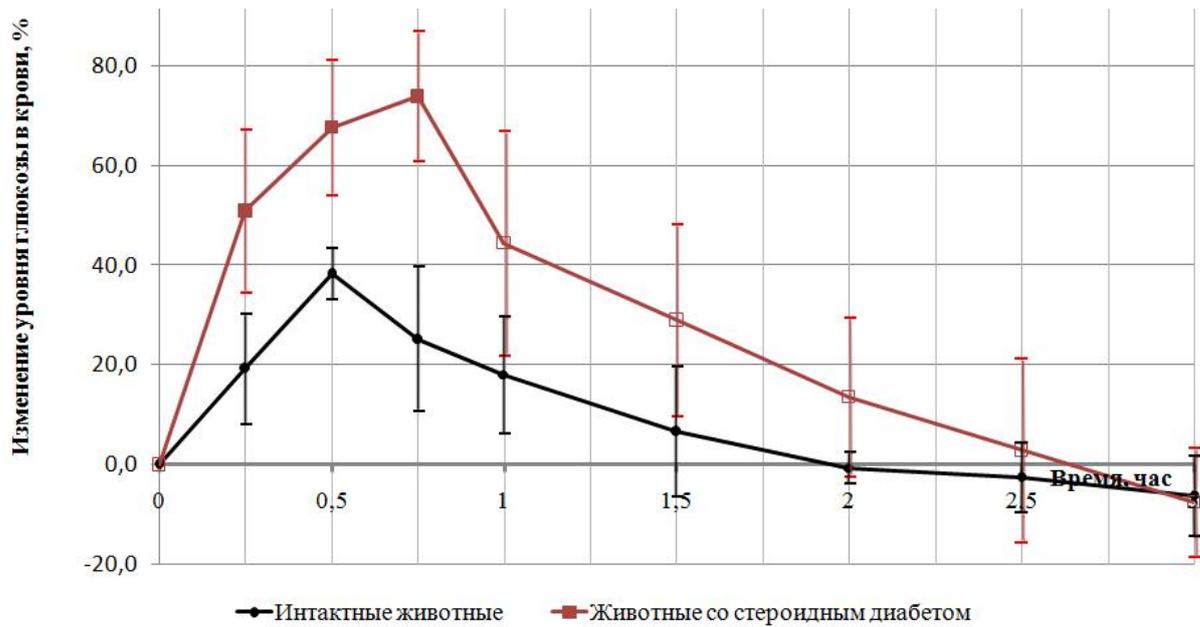


Рисунок 4.1. Толерантность к глюкозе крыс со стероидным диабетом

У интактных крыс введение инсулина обеспечивает быстрое и выраженное снижение содержания глюкозы в плазме: через 0,5 часа на 46,0 %, а спустя час – на 52,8 % с постепенным последующим восстановлением исходного уровня гликемии (рисунок 4.2). В конце двухнедельного введения дексаметазона сахароснижающий эффект инсулина существенно ослабевал и спустя 30 мин после инъекции в дозе 1 ЕД/кг достигал лишь 16,5 %.

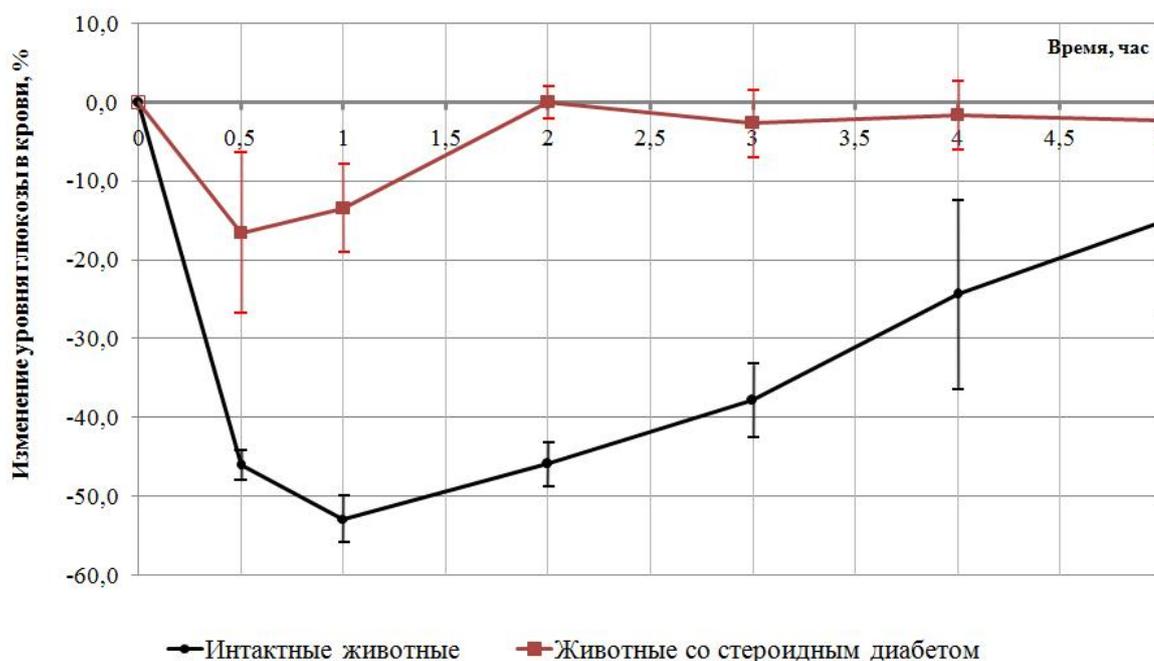


Рисунок 4.2. Гипогликемический эффект инсулина у крыс со стероидным диабетом

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что в результате 15-суточного введения дексаметазона у животных сформировалась модель диабета второго типа с нарушенной углеводной толерантностью и выраженной инсулинорезистентностью, что позволило использовать её в качестве тест-модели для оценки специфической активности ПАЯК при выборе его дозы в разрабатываемой таблетке.

Животным со стероидным диабетом ПАЯК вводили через рот однократно в дозах 5, 10 и 50 мг/кг с последующим определением уровня гликемии в дискретные интервалы времени на протяжении 7 часов. Показано, что в дозе 5 мг/кг соединение проявило небольшой гипогликемический эффект через 5 часов ($p < 0,10$); снижение гликемии в крови составляет около 10 %. В дозе 10 мг/кг через 3 часа после его введения содержание глюкозы в крови животных снижалось на 17,9 % ($p \leq 0,01$), а спустя 5 часов – на 24,5 % ($p \leq 0,05$). В дозе 50 мг/кг уменьшение гликемии за 3 часа опыта достигало 24,8 % ($p \leq 0,01$), а за 5 часов – 30,9 % ($p \leq 0,01$) (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Влияние ПАЯК на уровень гликемии крыс со стероидным диабетом

Экспериментальная группа	Исходный уровень гликемии, ммоль/л	Изменение уровня гликемии, %			
		Через 1 час	Через 3 часа	Через 5 часов	Через 7 часов
ПАЯК 5 мг/кг	6,9 ± 0,2	-0,8±0,6	-8,5±4,1	-13,1±2,6*	-5,3±1,2
ПАЯК 10 мг/кг	6,6 ± 0,2	-5,5±1,9*	-17,9±1,9***	-24,5±5,6**	-5,2±1,1
ПАЯК 50 мг/кг	7,6 ± 0,3	-9,2±2,1***	-24,8±5,4***	-30,9±8,4**	-6,9±1,8
Контроль	7,1 ± 0,3	-1,4±1,2	-2,9±1,5	-4,0±3,9	-3,3±2,1

*-изменение достоверное относительно группы контроля (*t*-тест $p \leq 0,10$)

** -изменение достоверное относительно группы контроля (*t*-тест $p \leq 0,05$)

***-изменение достоверное относительно группы контроля (*t*-тест $p \leq 0,01$)

Таким образом, исследования на животных со стероидным диабетом показали, что эффективной дозой ПАЯК являются 10 мг/кг. Меньшая доза не обеспечивает гипогликемического действия, увеличение же её до 50 мг/кг не сопровождается существенным усилением сахароснижающей активности вещества. LD₅₀ субстанции ПАЯК на крысах и мышах, как при внутрибрюшинном, так и при пероральном введении составляет более 3000 мг/кг, следовательно, выбранная доза 50 мг является безопасной.

Для подтверждения специфической активности выбранной дозы ПАЯК на крысах со стероидным диабетом были выполнены эксперименты по изучению влияния вещества на углеводную толерантность и гипогликемический эффект инсулина.

Проведенные нагрузочные тесты показали, что в дозе 10 мг/кг ПАЯК значительно повышает устойчивость к нагрузке глюкозой (рисунок 4.3) и усиливает гипогликемическое действие вводимого инсулина (рисунок 4.4).

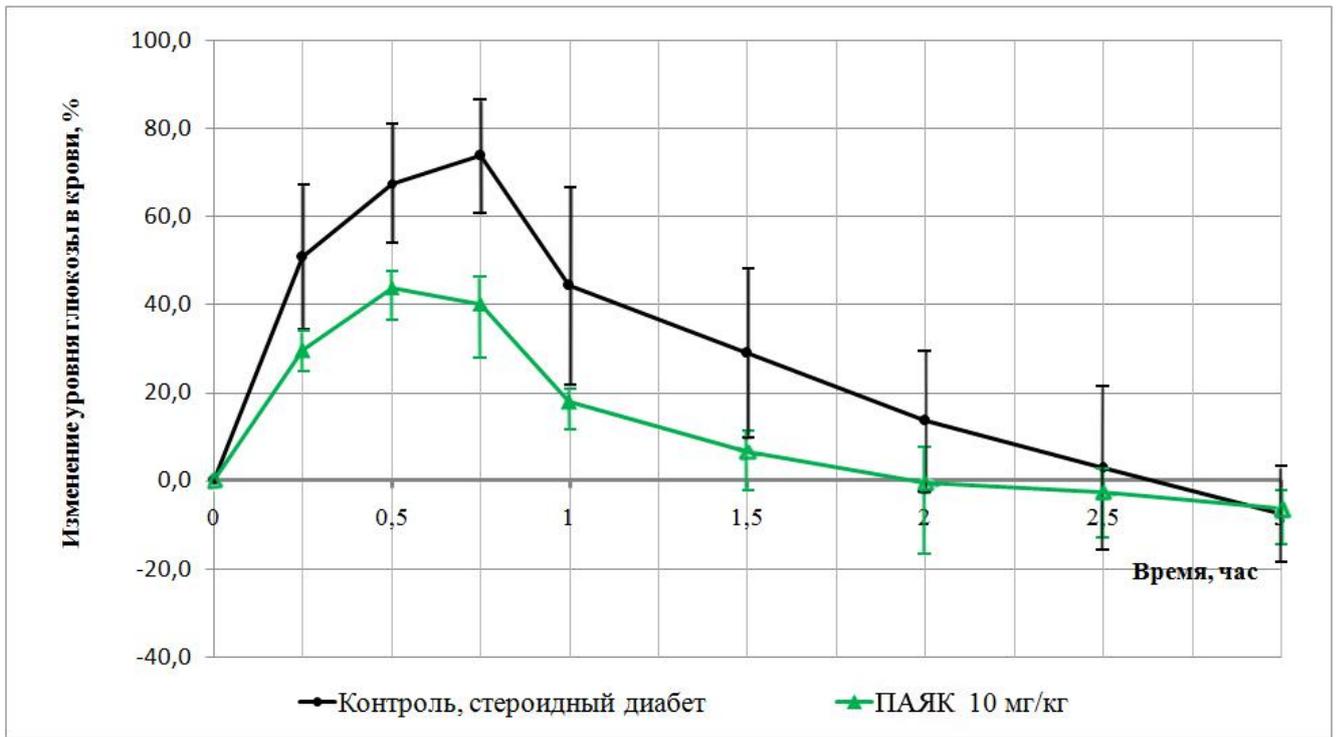


Рисунок 4.3. Влияние ПАЯК в дозе 10 мг/кг на толерантность к глюкозе крыс со стероидным диабетом

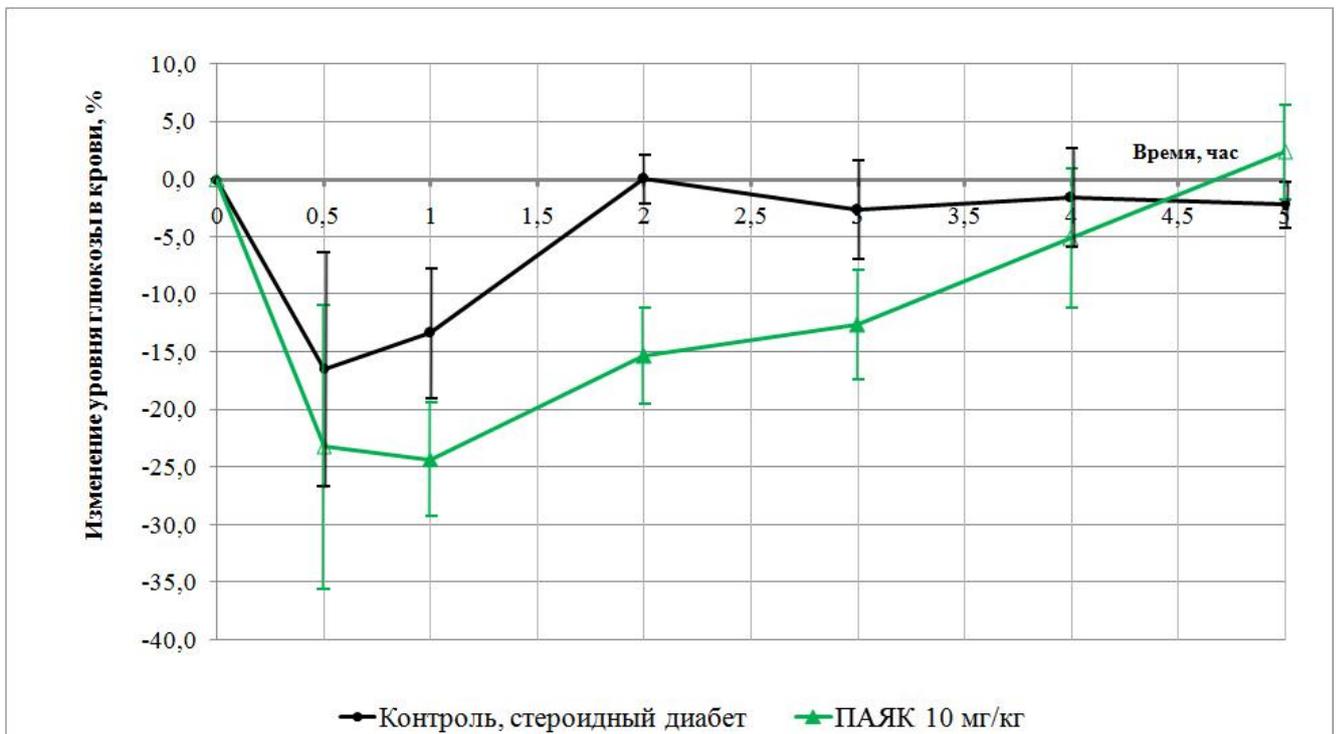


Рисунок 4.4. Влияние ПАЯК в дозе 10 мг/кг на гипогликемический эффект инсулина у крыс со стероидным диабетом

На основании известных межвидовых коэффициентов переноса доз [103]:

$$D_{\text{человек}} = \frac{D_{\text{крыса мг/кг}}}{5,9} \times 70$$

суточная доза ПАЯК по данным исследований на животных для человека может составлять около 50 или 100 мг. Данная доза является предварительной, дозировки уточняют в процессе клинических испытаний, поэтому разработку лекарственной формы для проведения клинических испытаний необходимо начинать с меньшей дозы, т.е. 50 мг на прием. В случае недостаточной эффективности дозы 50 мг на людях, можно увеличивать кратно количество таблеток на прием. В случае увеличения содержания действующего вещества для сохранения параметров высвобождения из таблеток большей дозы рационально будет использовать форму таблеток облонг, в этом случае путь диффузии воды в матрицу будет аналогичен пути в таблетках круглой формы. При одинаковом соотношении между массой таблетки и площадью поверхности таблеток ожидается одинаковая динамика растворения. В случае необходимости уменьшения дозировки ПАЯК целесообразно использовать приемы, которые оправдали себя при разработке таблеток фелодипина: состав матрицы не изменяется вне зависимости от количества ПАЯК.

4.2. Стандартизация субстанции пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты

Субстанцию стандартизировали по параметрам, представленным в таблице 4.2.

Таблица 4.2. – Стандартизация субстанции пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты

Показатель	Метод	Норма
1	2	3
Описание	Белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок	
Растворимость	Умеренно растворим в воде, этаноле, ДМСО, ДМФА, нерастворим в четыреххлористом углероде, бензоле, толуоле	
Подлинность	ИК-спектр субстанции в диске калия бромида в области от 4 000 до 400 см ⁻¹	Полосы поглощения при 3368 см ⁻¹ , 3484 см ⁻¹ , 1700 см ⁻¹ , 1624 см ⁻¹ , 1568 см ⁻¹ и 1510 см ⁻¹
	УФ-спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в воде в области от 230 до 290 нм	максимум при 275 нм (уд. показатель поглощения 600 – 640)
Температура плавления	От 178 до 180 °С	
Прозрачность раствора	Раствор 0,5 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным	
Цветность раствора	Раствор, полученный в испытании на Прозрачность раствора – бесцветный	
Посторонние примеси	Определение проводят методом ТСХ.	Не более 0,5 %
Вода	Метод К.Фишера	Не более 0,5 %
Сульфатная зола и тяжелые металлы	Сульфатная зола – не более 0,1 % Тяжелые металлы – не более 0,001 %	
Остаточные органические растворители	В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».	
Микробиологическая чистота	В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».	
Количественное определение	Прямая броматометрия по метиленовому оранжевому	
Хранение	при температуре 20 °С в среде азота с влагопоглотителем	

4.3. Исследование технологических характеристик субстанции пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты

В производстве таблетированных лекарственных форм важную роль при разработке научно обоснованной технологии играют физико-химические и технологические характеристики субстанции, которые в значительной степени определяют ее биофармацевтические свойства и свойства таблетированной массы.

Получение таблеток представляет собой наукоемкий процесс, который возможен лишь при определенном сочетании свойств прессуемого материала. Обычно не все вещества обладают достаточными технологическими свойствами для получения таблеток без применения вспомогательных веществ. В связи с этим с целью получения приемлемых свойств у таблетлируемой массы для прессования необходимо использование композиции вспомогательных веществ.

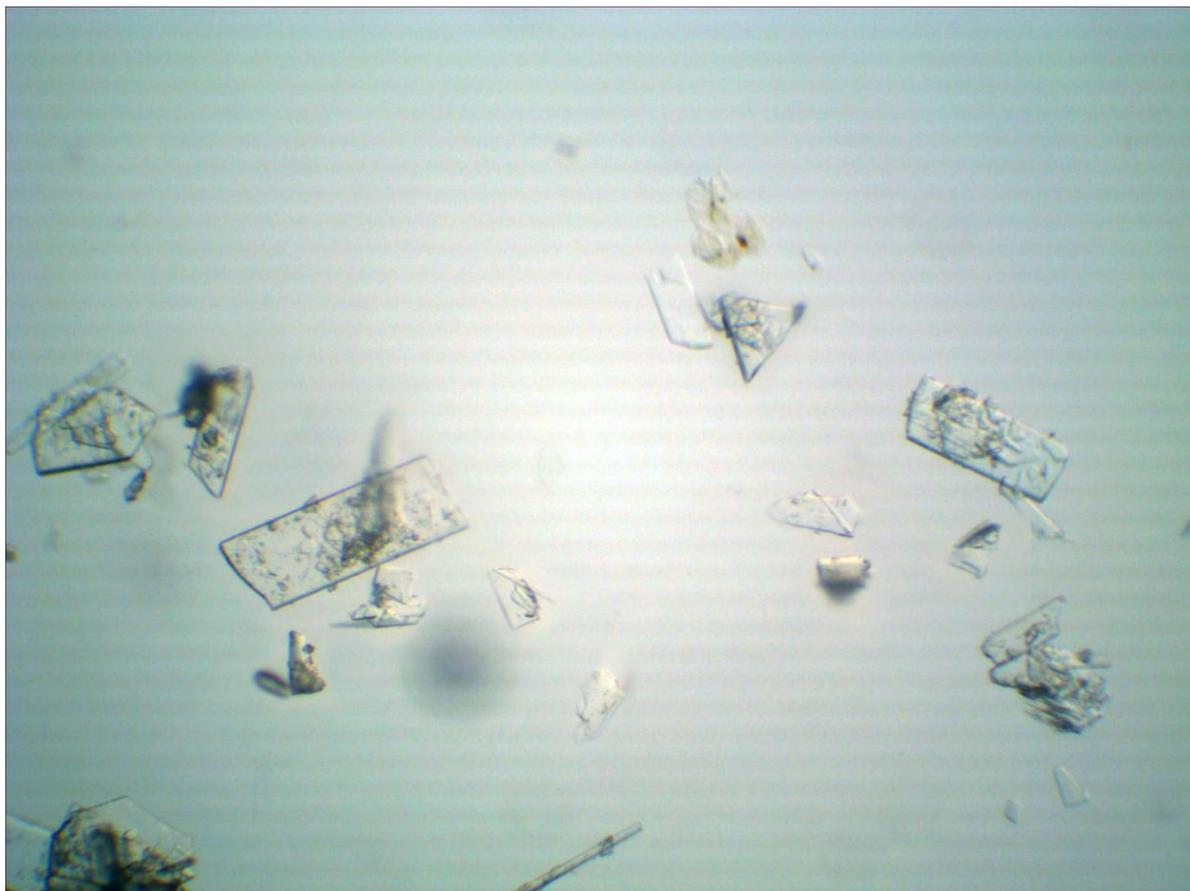


Рисунок 4.5. Кристаллы ПАЯК при 600-кратном увеличении в среде вазелинового масла

Субстанция пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты представляет собой белый или почти белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. При микроскопическом исследовании установлено, что кристаллы имеют анизодиаметрическую форму в виде параллелепипедов и пирамид (рисунок 4.5). При анализе фракционного состава порошков следует отметить, что для

исследуемого вещества характерно преобладание мелких фракций от 0,5 до 0,25 мм и менее 0,25 мм.

Субстанцию ПАЯК подвергали технологическому анализу по следующим параметрам: внешний вид и форма частиц, влажность, насыпные плотности (аэрированная и вибрационная), сыпучесть, сила выталкивания. Также при получении модельных таблеток из субстанции ПАЯК были установлены ее технологические характеристики. Данные представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Технологические характеристики субстанции пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты (ПГФА, Россия)

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

Влажность субстанции ПАЯК составляет $0,2 \pm 0,10$ %. Из таблицы 4.3 видно, что сыпучесть порошка ПАЯК не удовлетворительна в аэрированном и вибрационном режимах. Причина этого скорее всего в том, что порошок электризуется, а также обусловлено пластинчатой формой частиц. Насыпная плотность субстанции удовлетворительна, и составляет около $500,4 \pm 4,9$ кг/м³ в свободном режиме и $702,0 \pm 9,8$ кг/м³ в вибрационном режиме.

Прессование модельных составов ПАЯК при стандартном давлении 120 Мпа, массой 0,3 г производили на лабораторном гидравлическом прессе с диаметром матрицы 9 мм.

Исследование показало, что сила выталкивания полученных стандартных прессовок ПАЯК без предварительной смазки матрицы высока и составляет $637,7 \pm 34,6$ Н. При добавлении 0,5 %, 1 % магния стеарата наблюдается снижение силы выталкивания и снижение прочности.

Субстанция ПАЯК умеренно растворима в воде. Время распадаемости полученных стандартных прессовок ПАЯК без вспомогательных веществ, в воде очищенной составляет примерно 7 минут. В приборе «Лопастная мешалка» таблетки показывают высокую скорость перехода действующего вещества из таблетки в раствор. Таким образом, таблетки имеют высокие показатели по тесту «Растворение» – более 80 % за 45 минут.

Неудовлетворительные показатели сыпучести порошка и плохая прессуемость предполагают использование вспомогательных веществ для получения качественных таблеток пролонгированного профиля высвобождения пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

4.4. Разработка состава и технологии таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты 50 мг

Подбор вспомогательных веществ для композиции состава таблеток ПАЯК и технологических приемов проводили с учетом технологических особенностей отдельных компонентов и таблетлируемой массы, а также использовали разработанный ранее состав для таблеток фелодипина (раздел 3.9).

Предложено 5 составов с различным количеством лактозы и гипромеллозы (таблица 4.4). Таблетирование проводили при силе давления 120 мПа, матрица 9 мм. Выбор состава проводили на основе теста «Растворение», результаты которого представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.4 – Состав таблетки ПАЯК 50 мг, метод прямого прессования

Наименование ингредиентов	Количество на 1 таб., мг				
	1	2	3	4	5
Состав №					
ПАЯК	50,00				
Целлюлоза микрокристаллическая 102	62,25				
Гипромеллоза (Метоцель К 100LV-CR премиум)	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				
	250,00				

Тест «Растворение» проводили, используя 900 мл [86] буферного раствора. В данном случае, в отличие от фелодипина, применение лаурилсульфата или цетилтриметиламмония бромида в качестве детергентов не требуется, так как ПАЯК растворим в воде.

Как видно из таблицы 4.5, при исследовании ПАЯК по тесту «Растворение» обнаруживается замедление растворения таблеток с увеличением количества метоцеля.

Таблица. 4.5 – Технологические характеристики гранулятов и таблеток модельных составов ПАЯК 50 мг, полученных методом прямого прессования

Состав	Характеристика таблетуемой массы		Характеристики таблеток					
	Насыпная плотность, кг/м ³		Сыпучесть, г/с	Прочность, Н	Распадаемость, час	Тест «Растворение»		
	Свободная	С уплотнением				2 часа	6 часа	10 часов
1	448,5 ± 22,4	510,7 ± 26,1	10,0±0,2	83,0± 0,2	2,1±0,1	48,4±3,4	98,5±7,1	98,2±4,1
2	469,7 ± 18,6	526,0 ± 37,3	9,4± 0,1	92,9± 0,2	3,2±0,1	39,1±5,1	93,2±4,3	98,1±3,1
3	486,4 ± 15,4	550,4 ± 21,7	8,9± 0,2	101,4± 0,3	4,1±0,1	26,8±4,2	66,3±7,1	98,6±6,2
4	503,2 ± 23,5	561,3 ± 14,6	8,6± 0,1	105,7± 0,2	5,0±0,1	20,4±2,7	55,7±9,4	96,1±11,1
5	521,2 ± 26,1	583,2 ± 19,9	8,2± 0,1	110,0± 0,2	7,1±0,1	15,1±2,3	44,1±4,3	74,1±15,3

Проведенные исследования показали, что при изменении соотношения лактозы и гипромеллозы не наблюдается существенных изменений в реологии таблеточных масс и свойствах полученных таблеток. При этом тест «Растворение» показывает, что с увеличением количества лактозы, а следовательно, при уменьшении содержания гипромеллозы, время разрушения таблетки снижается с 10 – 12 часов до 5 часов (рисунок 4.6).

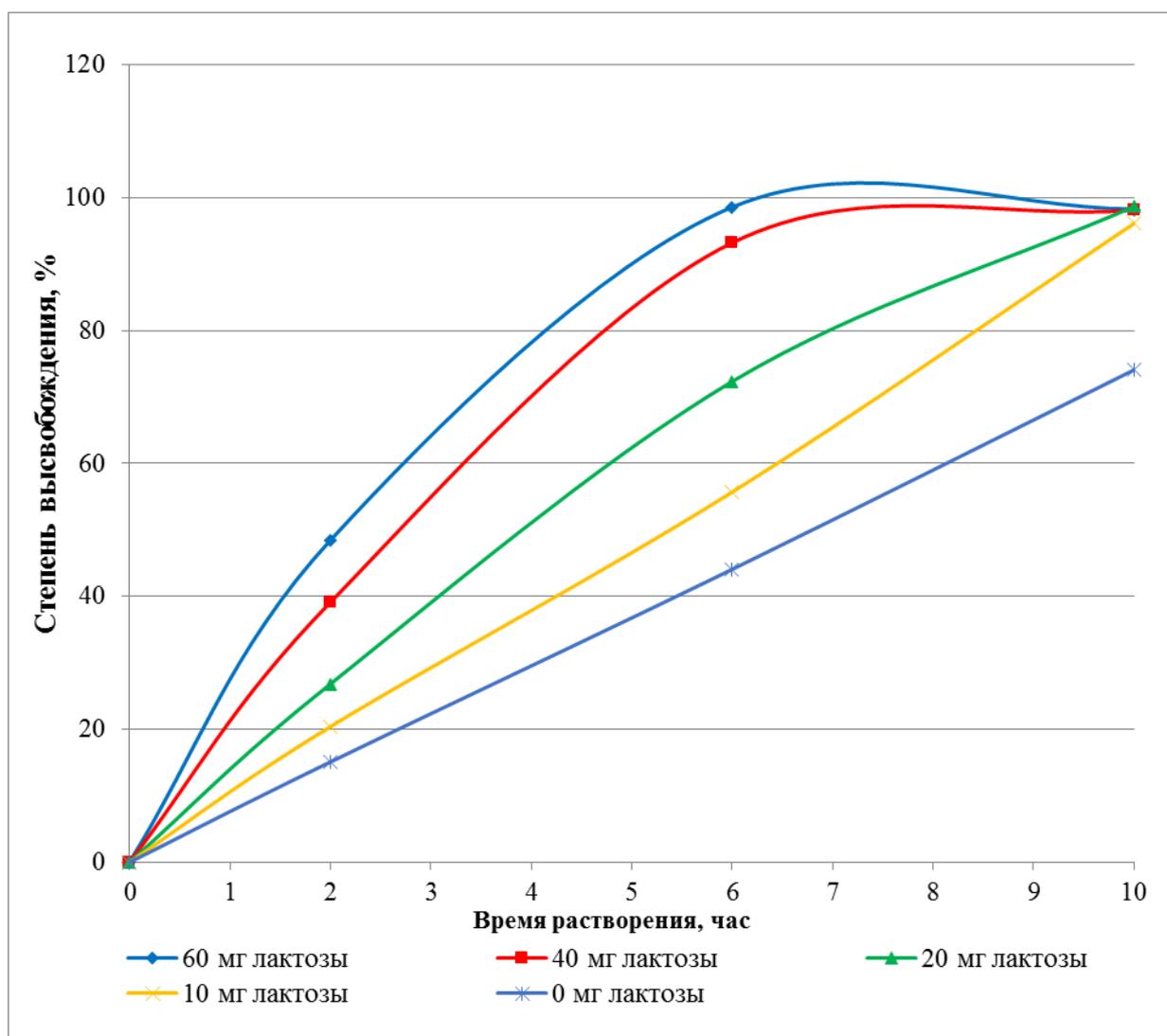


Рисунок 4.6. Динамика растворения таблеток ПАЯК 50 мг с различным содержанием лактозы

В случае фелодипина фармакопея США рекомендует проводить анализ при тесте «Растворение» через 2 часа с высвобождением 10 – 30 %, через 6 ч – 42 – 68 % и через 10 часов – не менее 75 %. Эти показатели использованы нами для нормирования качества таблеток ПАЯК.

Оптимальное время растворения таблеток составляет 10 – 14 часов, что соответствует времени нахождения химуса в активной зоне всасывания кишечника человека, поэтому оптимальным является состав № 4, содержащий 10 мг лактозы безводной и 134 мг гипромеллозы (таблица 4.5). Таким образом, время растворения таблеток 10 часов соответствует продолжительности активной фазы всасывания в кишечнике, большее пролонгирование может привести к тому,

что часть дозы ПАЯК не поступит в кровь, и снизится биологическая доступность препарата.

Растворение таблеток ПАЯК состава, содержащего 10 мг лактозы, в буферном растворе проходит следующим образом: в течение 3 часов таблетки набухают, до 6 часов сохраняют форму, после чего – таблетки эрозируют в интервале 8 – 10 часов, затем полностью разрушаются. Соответственно, высвобождение ПАЯК в течение 2 часов составляет 20 %, в течение 4 часов – 50 %, 7 часов – 75 %, к 10 часам весь ПАЯК переходит в раствор (рисунок 4.7).

Также найдена зависимость пролонгированности высвобождения ПАЯК от количества лактозы безводной и метоцеля, что может быть использовано для достижения оптимального высвобождения действующего вещества в дальнейших испытаниях. При полном отсутствии лактозы в составе таблеточной массы время распадаемости таблеток ПАЯК превышает 7 часов, отдельные таблетки распадаются спустя 8 часов после начала эксперимента, по всей видимости, данный состав является перепролонгированным. При повышении содержания лактозы распадаемость таблеток увеличивается: при содержании 10 и 20 мг составляет 4 – 5 ч, при содержании 40 мг – в течение 3 часов, соответственно, увеличивая динамику высвобождения ПАЯК в среду растворения (рисунок 4.7).

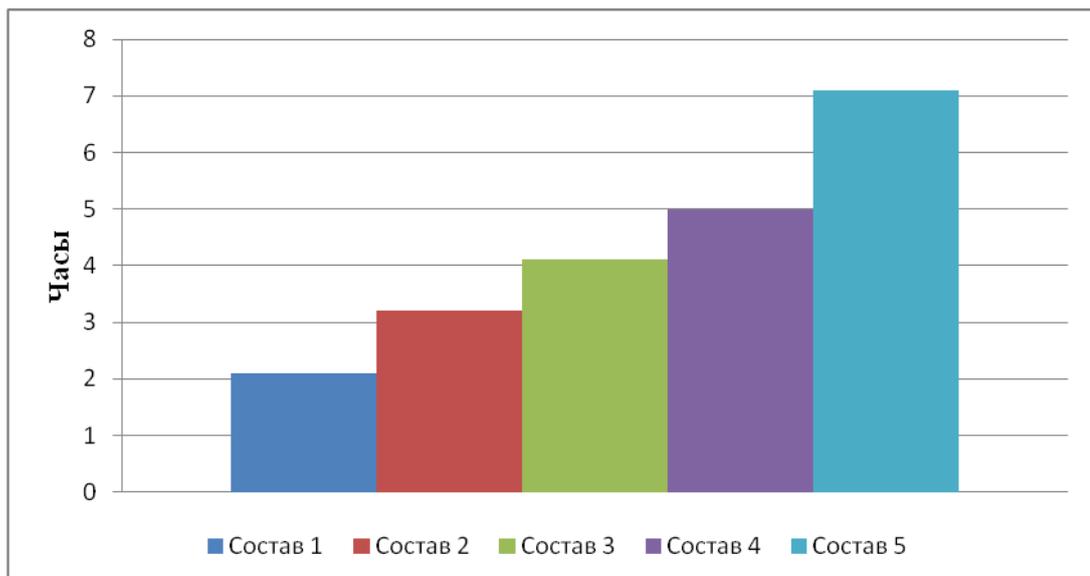


Рисунок 4.7. Тест «Распадаемость» таблеток ПАЯК 50 мг в воде очищенной

По результатам проведенных исследований наиболее перспективным является состав под номером 4 (ПАЯК : МКЦ: гипромеллоза : лактоза безводная : кремния диоксид : магния стеарат – 50 : 62,25 : 124,0 : 10 : 2,5 : 1,25), обеспечивающий оптимальную пролонгацию высвобождения действующего вещества.

Пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты имеет в своей структуре гидразидную связь, которая может гидролизироваться под воздействием влаги. В связи с этим, метод влажного гранулирования водными растворами для ПАЯК не используется.

4.5. Определение фармацевтической доступности таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты

С целью разработки количественного определения действующего вещества в таблетках ПАЯК в тесте «Растворение» сняты спектры ПАЯК (рисунки 4.8, 4.9) в следующих средах:

- рН 1,2 – 0,1 М хлористоводородная кислота;
- рН 4,5 – ацетатный буферный раствор;
- рН 6,5 – фосфатный буферный раствор.

Обнаружено, что при рН 6,5 спектр имеет интенсивное поглощение при длине волны 273 нм.

Для исследования использовали аппарат для проведения теста «Растворение» с мешалкой тип 2 (Erweka DT-700), дополнительно оборудованный стационарной четырехугольной корзинкой из проволочной сетки из нержавеющей стали.

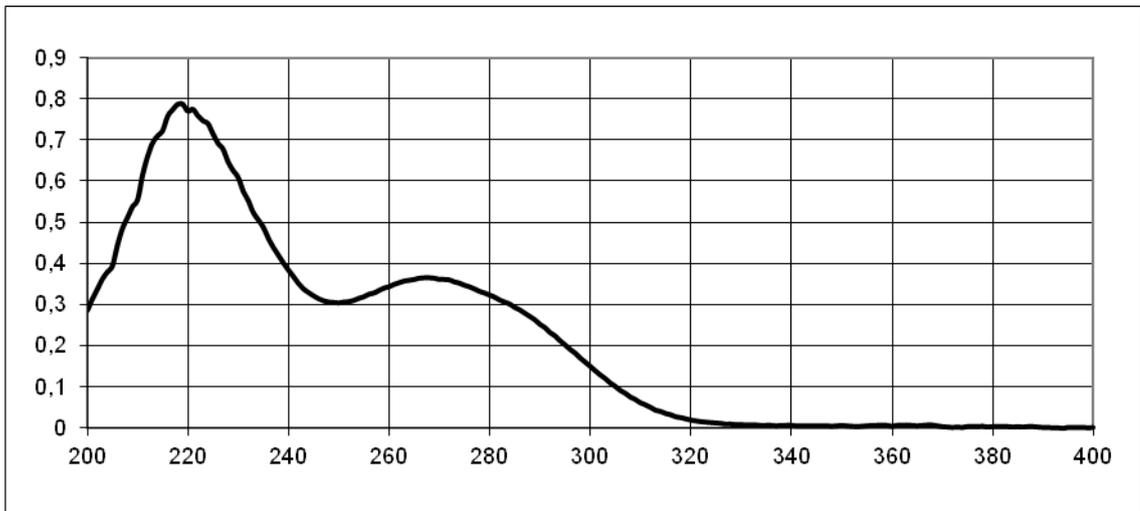


Рисунок 4.8. Спектр ПАЯК 0,002 % в 0,1 М хлористоводородной кислоте

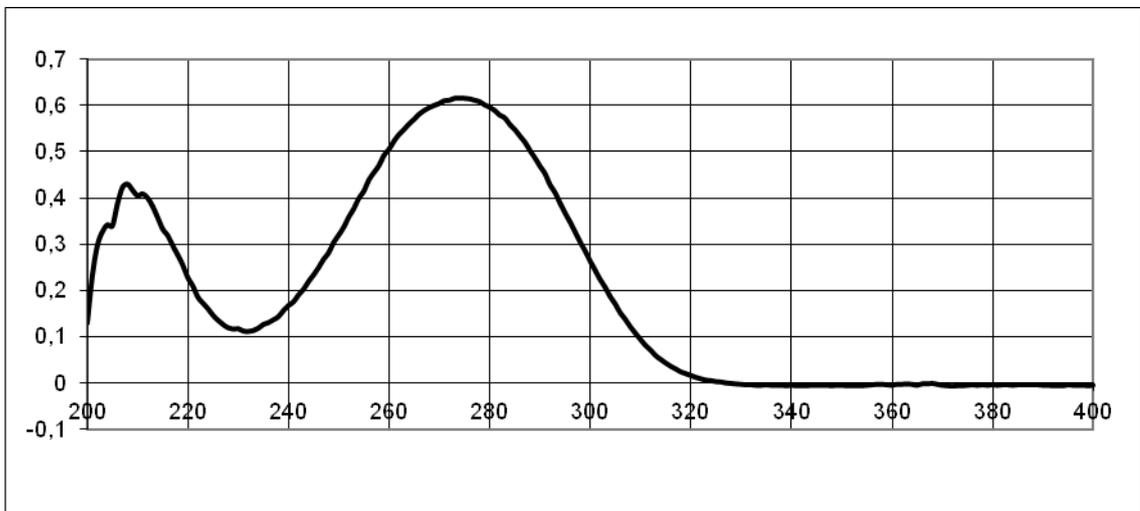


Рисунок 4.9. Спектр ПАЯК 0,002 % в фосфатном буферном растворе рН 6,5

Разработан спектрофотометрический метод количественного определения ПАЯК. Определяется при рН 6,5 в сравнении с раствором СО.

Среда растворения – фосфатный буферный раствор с рН 6,5 объемом 900 мл; скорость вращения лопастной мешалки составляет 100 об/мин.

Для испытания в корзинку помещали по 1 таблетке. Отбор проб раствора в количестве 10 мл проводили через 2, 6, 10 часов после начала теста, фильтровали, отбрасывая первый 1 мл фильтрата.

Оптическая плотность проб измерялась на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 273 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно проводили измерение оптической плотности раствора рабочего

стандартного образца (СО) ПАЯК.

Контрольный раствор использовали в качестве раствора сравнения.

Количество ПАЯК перешедшего в среду растворения вычисляли по формуле в процентах:

$$X = \frac{A_0 \cdot 900 \cdot 50 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot 100}{A_0 \cdot V \cdot 250 \cdot 25 \cdot B} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1440}{A_0 \cdot V \cdot B},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора СО ПАЯК;

a_0 – навеска СО ПАЯК в граммах;

B – содержание ПАЯК в 1 таблетке в граммах;

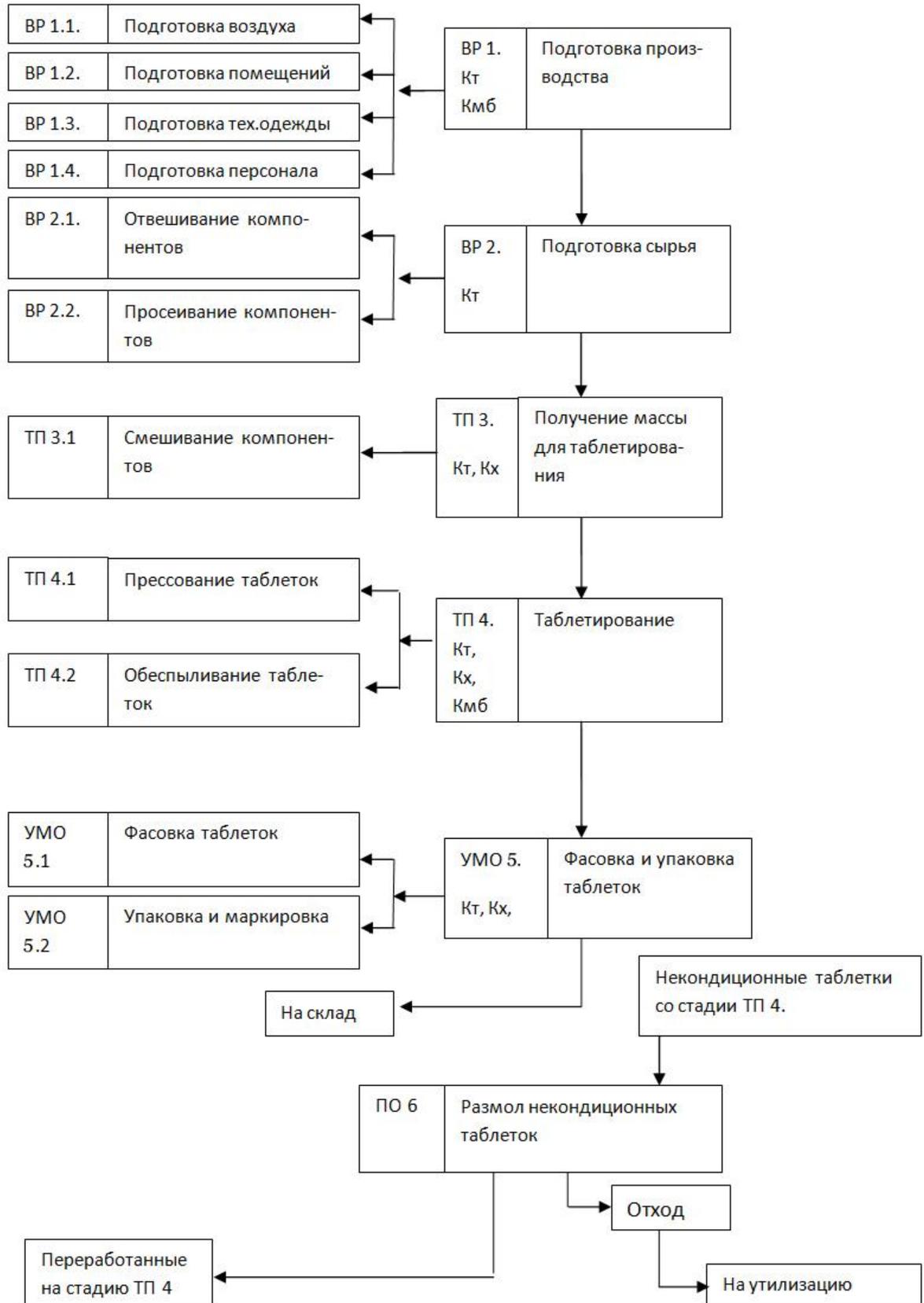
V – объем фильтрата, мл.

4.6. Разработка технологической схемы производства таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты

Фармацевтическая разработка касается твердой дозированной лекарственной формы пролонгированного действия, содержащей в качестве активного вещества субстанцию ПАЯК и вспомогательные вещества в следующих соотношениях:

Пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты	50,0 мг
Вспомогательные вещества:	
Целлюлоза микрокристаллическая (Eur. Ph или USP NF, или JP)	62,25 мг
Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза, Метоцель К 100LV-CR премиум) (Eur. Ph или USP NF, или JP)	124,0 мг
Лактоза безводная (Eur. Ph или USP NF, или JP)	10,0 мг
Кремния диоксид коллоидный (Eur. Ph или USP NF, или JP)	2,5 мг
Магния стеарата (Eur. Ph или BP, или USP NF)	1,25 мг
Масса таблетки	250,0 мг

На рисунке 4.10 представлена технологическая схема получения таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.



BP – вспомогательные работы; TP – технологический процесс; УМО – упаковка, маркировка, отгрузка; ПО – переработка отходов; Кт – контроль технологический; Кх – контроль химический; Кмб – контроль микробиологический

Рисунок 4.10. Схема технологического процесса производства таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты методом прямого прессования

4.7. Разработка методики количественного определения пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты в таблетках

Для приготовления испытуемого раствора ПАЯК взвешивали вместе 20 таблеток. Целые таблетки ПАЯК помещали в мерную колбу на 200 мл, прибавляли 120 мл фосфатного буферного раствора с рН 6,5 и помещали в темное место на два часа, затем обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин, после доводили объем тем же растворителем до метки и перемешивали. Порцию полученного раствора центрифугировали при 3500 об/мин в течение 10 мин. Прозрачную надосадочную жидкость фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм типа «Миллипор», отбрасывая первые 10 мл.

Для приготовления разведения 4,0 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл (около 0,02 мг/мл ПАЯК), доводили объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивали.

Для приготовления раствора СО около 10,0 мг (точная навеска) СО пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл фосфатного буферного раствора рН 6,5, обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, доводили объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивали.

Количество ПАЯК в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A_0 \cdot 900 \cdot 50 \cdot a_0 \cdot 2 \cdot 100}{A_0 \cdot V \cdot 250 \cdot 25 \cdot B} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1440}{A_0 \cdot V \cdot B},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_0 – оптическая плотность раствора СО ПАЯК;
 a_0 – навеска СО ПАЯК в граммах;
 B – содержание ПАЯК в 1 таблетке в граммах;
 V – объем фильтрата, мл.

Содержание пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты в 1 таблетке должно быть от 46,25 до 53,75 мг.

4.8. Исследование таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты на наличие посторонних примесей

Определение посторонних примесей проводили методом ТСХ в системе этилацетат – уксусная кислота – муравьиная кислота – вода (100 : 11 : 11 : 25). 20 мкл метанольного раствора растертых таблеток ПАЯК, содержащего 40 мкг ПАЯК, наносили на линию старта пластинки «Сорбфил ПТСХ-П-В-УФ» размером 10×15 см. В качестве стандартного образца вещества-свидетеля наносили 20 мкл раствора СО, содержащий 40 мкг ПАЯК, а также по 20 мкл раствора СО янтарной кислоты и гидразида 4-аминобензойной кислоты.

Кроме основного пятна, соответствующего ПАЯК ($R_f = 0,63$), на хроматограмме допускается не более двух пятен, каждое сравнивают по величине и интенсивности поглощения с пятнами на хроматограммах раствора СО янтарной кислоты и СО гидразида 4-аминобензойной кислоты - не более 2 % (рисунок 4.10).

При сравнительном анализе таблеток ПАЯК 50 мг и субстанции на хроматограмме обоих объектов исследования примесей не обнаружено. Таблетки ПАЯК удовлетворяют требованиям проекта НД.

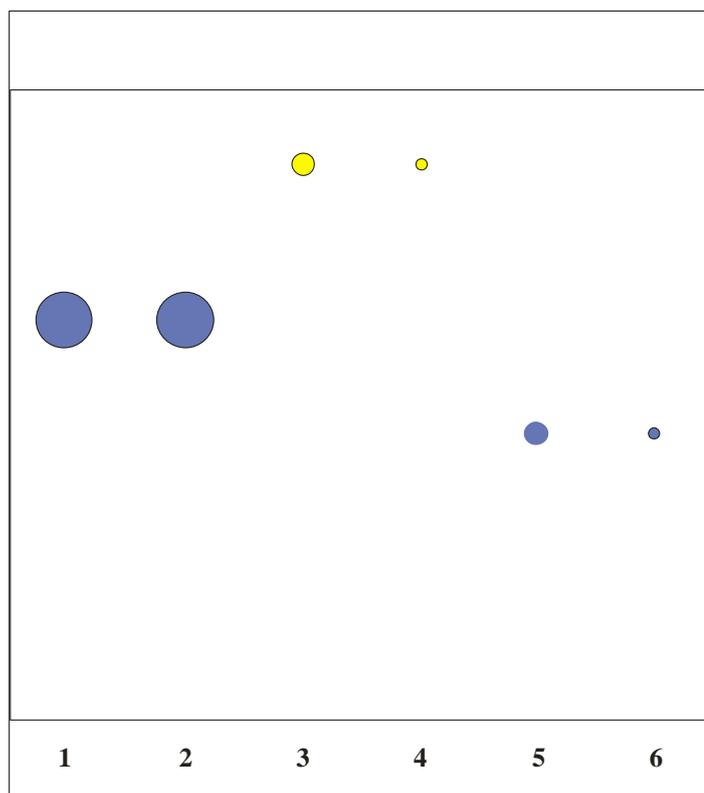


Рисунок 4.10. Хроматограмма по определению посторонних примесей ПАЯК методом ТСХ на пластинах «Сорбфил ПТСХ-П-В-УФ»

- 1 – таблетки ПАЯК 50 мг, 40 мкг;
- 2 – свидетель СО ПАЯК 40 мкг ($R_f = 0,63$);
- 3 – свидетель СО янтарной кислоты ($R_f = 0,88$) 0,8 мкг;
- 4 – свидетель СО янтарной кислоты ($R_f = 0,88$) 0,6 мкг;
- 5 – свидетель СО гидразида 4-аминобензойной кислоты ($R_f = 0,46$) 0,8 мкг;
- 6 – свидетель СО гидразида 4-аминобензойной кислоты ($R_f = 0,46$) 0,6 мкг.

4.8.1. Проверка пригодности хроматографической системы. Составной частью аналитических методик является проверка пригодности хроматографической системы. Цель – подтверждение того, что оборудование, аналитические операции и анализируемые пробы составляют единую систему, оцениваемую как целое. При использовании ТСХ тест проводится для подтверждения разрешения (разделяющая способность) системы для близко элюирующих соединений, одним из которых является действующее лекарственное вещество [105, 136].

Для определения возможных продуктов разрушения ПАЯК при хранении было проведено искусственное старение субстанции путем гидролиза и окисления.

Получение продуктов гидролиза пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты проводили раствором аммиака при нагревании. Около 200 мг субстанции ПАЯК (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России) помещали в мерную колбу на 5 мл, растворяли в воде очищенной, добавляли 0,1 мл раствора аммиака и ставили на 15 минут на водяную баню. После остывания смеси раствор доводили до метки и перемешивали.

Получение продуктов окисления пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты проводили перекисью водорода при нагревании [42]. Около 200 мг субстанции ПАЯК (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России) помещали в мерную колбу на 5 мл, растворяли в воде очищенной, добавляли 0,1 мл перекиси водорода и ставили на 15 минут на водяную баню. После остывания смеси раствор доводят до метки.

На линию старта хроматографической пластинки «Сорбфил ПТСХ-П-В-УФ» размером 15×20 см наносили 20 мкл метанольного раствора, содержащего 40 мкг субстанции ПАЯК, по 20 мкл растворов продуктов окисления и гидролиза. В качестве стандартного образца вещества-свидетеля используют 2 мкл раствора СО, содержащего 0,4 мкг янтарной кислоты и 0,4 мкг гидразида 4-аминобензойной кислоты как наиболее вероятные продукты разрушения ПАЯК. Элюирующая система – смесь этилацетат – уксусная кислота – муравьиная кислота – вода (100 : 11 : 11 : 25). Для детектирования используют в УФ-свет при длине волны 254 нм и 0,2 % спиртовой раствор бромкрезолового зеленого.

На хроматограмме, в модельном растворе продуктов окисления, кроме ПАЯК и янтарной кислоты, обнаруживаются пятна неидентифицируемых примесей (рисунок 4.11), с $R_f = 0,26$, и жирное пятно на старте. Посторонние примеси и ПАЯК разделяются достаточно хорошо для их идентификации, а значит, система является пригодной для использования.

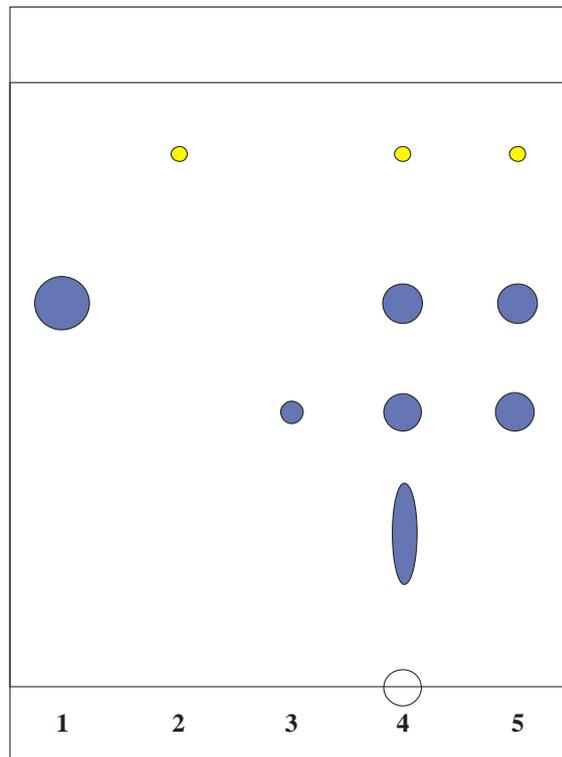


Рисунок 4.11. Проверка пригодности хроматографической системы

- 1 – субстанция ПАЯК ($R_f = 0,63$);
- 2 – СО янтарной кислоты 0,4 мкг ($R_f = 0,88$);
- 3 – СО гидразида 4-аминобензойной кислоты 0,4 мкг ($R_f = 0,46$);
- 4 – модельный раствор продуктов окисления ПАЯК перекисью водорода;
- 5 – модельный раствор продуктов гидролиза ПАЯК аммиаком.

4.9. Изучение стабильности при хранении таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты

Таблетки ПАЯК имеют плоскоцилиндрическую форму, белого или почти белого цвета, диаметром 9,0 мм, массой 0,250 г, соответствуют требованиям НД.

Таблетки хранили в полимерных банках для лекарственных средств с навинчивающейся крышкой со встроенными в пробки силикагелевыми вставками, фасованные по 30 и 50 штук. Стабильность полученных таблеток ПАЯК изучали согласно ОСТ 42-2-72 «Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности» [82].

Изучение стабильности таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты при хранении проводили в естественных условиях. Анализ проводили каждые 6 месяцев в течение всего срока наблюдения – 2,5 года.

Из таблицы 4.6 следует, что в течение срока наблюдения показатели средней массы, однородность дозирования и содержания пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты в таблетках практически не меняются. Не обнаружено изменений внешнего вида таблеток. Содержание в таблетках посторонних примесей в течение всего срока хранения соответствует требованиям проекта НД.

Полученные данные свидетельствуют о том, что все 3 опытные серии таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты в условиях естественного хранения в течение 2,5 лет не изменили нормируемых свойств в соответствии с НД, на основании этого был установлен предварительный срок годности таблеток ПАЯК – 2 года.

Таблица 4.11 – Результаты исследования стабильности «ПАЯК таблетки с пролонгированным действием 50 мг» в полимерных банках для лекарственных средств с навинчивающейся крышкой с встроенными силикагелевыми вставками

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
№ серии	Срок хранения, год.	Описание	Подлинность	Средняя масса и однородность по массе, мг	Определение талька и аэросила	Растворение, %	Однородность дозирования, %	Посторонние примеси, %	Микробиологическая чистота	Количественное определение, мг
		Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрические. Внешний вид в соответствии с ГФ XI	Спектрофотометрия, $\lambda = 273$ нм	260 ± 7,5 % От 241 мг до 279 мг	< 10 %	Спектрофотометрия. 10 – 30% ч/з 2 ч; 42 – 68 % ч/з 4 ч; не менее 75 % ч/з 10 часов.	± 15 %	ТСХ Содержание примеси янтарной кислоты или гидразида 4-аминобензойной кислоты - не более 2,0 %.	Категория 3 А	от 46,25 до 53,75 мг
011111	0	Соответствует	Соответствует	254	< 10 %	20 % 55 % 91 %	- 2,09; + 4,08	< 2 %	Соответствует	49,99
	0,5	Соответствует	Соответствует	258	< 10 %	23% 56 % 96 %	- 3,64; + 2,49	< 2 %	Соответствует	50,04
	1	Соответствует	Соответствует	257	< 10 %	20 % 55 % 99 %	- 3,40; + 3,43	< 2 %	Соответствует	49,98
	1,5	Соответствует	Соответствует	265	< 10 %	18 % 57 % 95 %	- 4,47; + 3,12	< 2 %	Соответствует	50,01
	2	Соответствует	Соответствует	267	< 10 %	20 % 56 % 84 %	- 2,76; + 3,57	< 2 %	Соответствует	49,96
	2,5	Соответствует	Соответствует	260	< 10 %	19 % 55 % 83 %	- 4,10; + 2,92	< 2 %	Соответствует	50,07

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
021111	0	Соответствует	Соответствует	267	< 10 %	21 % 57 % 94 %	-4,66; + 22,8	< 2 %	Соответствует	94,97
	0,5	Соответствует	Соответствует	261	< 10 %	19 % 55 % 93 %	- 2,81; + 4,79	< 2 %	Соответствует	49,93
	1	Соответствует	Соответствует	259	< 10 %	22 % 57 % 91 %	- 2,90; + 2,98	< 2 %	Соответствует	50,07
	1,5	Соответствует	Соответствует	256	< 10 %	19 % 53 % 99 %	- 2,82; + 4,45	< 2 %	Соответствует	50,02
	2	Соответствует	Соответствует	267	< 10 %	20 % 57 % 97 %	- 3,22; + 4,25	< 2 %	Соответствует	49,95
	2,5	Соответствует	Соответствует	257	< 10 %	22 % 56 % 87 %	- 3,03; + 4,87	< 2 %	Соответствует	50,10
031111	0	Соответствует	Соответствует	253	< 10 %	22% 54 % 97 %	-3,96; + 4,46	< 2 %	Соответствует	49,96
	0,5	Соответствует	Соответствует	250	< 10 %	17 % 55 % 94 %	- 2,73; + 2,95	< 2 %	Соответствует	50,00
	1	Соответствует	Соответствует	261	< 10 %	24 % 58 % 77 % 94 %	- 4,78; + 3,73	< 2 %	Соответствует	49,94
	1,5	Соответствует	Соответствует	260	< 10 %	25% 56 % 96 %	- 4,02; +2,37	< 2 %	Соответствует	49,99
	2	Соответствует	Соответствует	254	< 10 %	20 % 57 % 83 %	- 4,11; + 3,69	< 2 %	Соответствует	50,10
	2,5	Соответствует	Соответствует	269	< 10 %	25 % 56 % 86 %	- 4,32; + 3,59	< 2 %	Соответствует	50,07

Выводы к главе 4

1. По результатам фармакологических исследований пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты оказывает на модельных животных небольшое фармакологическое действие в дозе 5 мг/кг, наиболее выраженный фармакологический эффект наблюдается в дозе 10 мг/кг. С учетом межвидового пересчета доз рассчитана разовая доза ПАЯК для человека, которая составила 50 мг.
2. Длительность действия пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты на модели сахарного диабета составила около 5 – 7 часов, целесообразна разработка лекарственной формы ПАЯК пролонгированного действия.
3. Изучены технологические и физико-химические характеристики субстанции пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты. Установлено, что субстанция имеет низкую прессуемость при отсутствии сыпучести, а также высокая сила выталкивания модельной прессовки из матрицы.
4. Разработан состав таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты 50 мг пролонгированного действия состава: пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты – целлюлоза микрокристаллическая – гипромеллоза – лактоза безводная – кремния диоксид коллоидный – магния стеарат.
5. Разработаны методики спектрофотометрического определения пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты в лекарственной форме, а также для проведения теста «Растворение» и определения однородности дозирования.
6. Предложен способ определения посторонних примесей методом ТСХ в таблетках, установлена норма на уровне $\pm 2\%$.
7. Разработан проект НД предприятия на таблетки пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты 50 мг.
8. Разработана технологическая схема получения таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты 50 мг.
9. Изучена стабильность при хранении, установлено, что количество посторонних примесей при хранении не превышает установленной нормы в течение 2 лет хранения.

10. Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры токсикологической химии и апробированы в РИЦ «Фарматест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

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-аминобензоилгидрида 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-аминобензоилгидрида 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, пропиленгликоль – 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-аминобензоилгидрида янтарной кислоты: пара-аминобензоилгидрид 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-аминобензоилгидрида янтарной кислоты в твердой лекарственной форме.

6. Изучена стабильность таблеток фелодипина в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой и пара-аминобензоилгидрида

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева, М.Г. Пленочные влагозащитные покрытия для пероральных форм / М.Г. Агеева // Хим.-фармац. журн. – 1970. – № 6. – С. 40 – 45.
2. Адлер, Н.П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Н.П. Адлер, Е.В. Маркова, Ю.В. Грановский. – М.: Наука, 1971. – 286 с.
3. Ажгихин, И.С. ЛФ и терапевтическая активность лекарств / И.С. Ажгихин, А.И. Тенцова. – М.: Медицина, 1974. – С. 164 – 166.
4. Ажгихин, И.С. Технология лекарств / И.С. Ажгихин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1980. – 440 с.
5. Алеева, Г.Н. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор) / Г.Н. Алеева, М.В. Журавлева, Р.Х. Хафизьянова // Хим.- фармац. журн. – 2009. – Т. 43, №4. – С. 51 – 56.
6. Александров, Б.С. Методы гранулирования фармацевтических материалов и их влияние на свойства гранулятов и таблеток / Б.С. Александров. – М.: ЦБНТИ Минмедпром, 1976. – 22 с.
7. Алексеев, К.В. Технологические аспекты производства современных таблетированных ЛФ. / К.В.Алексеев // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2005. – №6. – С. 12 – 14.
8. Алексеев, К.В. Технологические аспекты производства современных твердых лекарственных форм / К.В. Алексеев // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2005. – №6 – С. 165 – 176.
9. Алексовский, В.Б. Химия твердых веществ / В.Б Алексовский. – М., 1978. – 105 с.
- 10.Алюшин, М.Т. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике / М.Т. Алюшин; А.И. Артемьев, Ю.Г. Таркман; под ред. Тенцовой А.И. – М.: Медицина, 1974. – 152 с.
11. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам / Т.Н. Тимофеева [и др.]. – М., 2009. – 12 с.

12. Анч, Л. Вывод на рынок нового лекарственного препарата / Л. Анч // Ремедиум. – 2007. – №6. – С. 37 – 42.
13. Арзамасцев, А.П. Сравнительная оценка уровня требований к испытанию «Растворение» / А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Т.Ю. Лутцева // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т 37, №1. – С. 39 – 45.
14. Артемьев, А.И. Промышленное производство порошкообразных лекарственных веществ в однодозовой упаковке / А.И. Артемьев // Хим.-фармац. журн. – 1981. – Т. 15, № 1. – С. 98 – 100.
15. Баранов, В.Г. Экспериментальный сахарный диабет / В.Г. Баранов – Л., 1983. – 300 с.
16. Батырбеков, Е.О. Иммобилизация этионамида на полиуретановой матрице / Е.О. Батырбеков, С.А. Мосикевич, В.А. Жубанов // Вест. АН Каз. ССР. – 1987. – № 8. – С. 42 – 44.
17. Беликов, В.Г. Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации / В.Г.Беликов, В.Д. Пономарев, Н.И. Коковкин-Щербак. – М.: Медицина, 1973. – 233 с.
18. Беликов, В.Г. Фармацевтический анализ производных фенотиазина по реакции окисления / В.Г. Беликов, Г.Ф. Моисеева // Фармация. – 1986. – № 3. – С. 87 – 89.
19. Белов, А.Н. Блокаторы кальциевых каналов: фокус на фелодипин / А.Н. Белов, И.И. Князькова // Здоров'я України. – 2010. – №21. – С. 25 – 27.
20. Белоусов, В.А. К вопросу о выборе оптимальных давлений прессования при таблетировании лекарственных порошков / В.А. Белоусов // Хим.-фармац. журн. – 1976. – Т. 10, №3. – С. 105 – 111.
21. Белоусов, В.А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В.А. Белоусов, М.Б. Вальтер. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
22. Белоусов, В.А. Прессование не гранулированных порошков / В.А. Белоусов // Хим.-фармац. журн. – 1987. – № 2. – С. 1355 – 1361.
23. Белоусов, В.А. Характер уплотнения порошковых материалов при прессовании / В.А. Белоусов, В.Б. Федин, Н.П. Поддубная // Хим.-фармац. журн. – 1978. – № 3. – С. 133 – 139.

- 24.Береговых, В.В. Валидация в производстве лекарственных средств / В.В. Береговых, Ж.И. Аладышева, И.А. Самылина // Фармация. – 2008. – № 3. – С. 10 – 12.
- 25.Биофармация: учеб. / под ред.А.И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 240 с.
- 26.Бобылев, Р.В. Технология лекарственных форм / Р.В. Бобылев [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – Т.2. – 546 с.
- 27.Борзунов, Е.Е. Исследования в области физико-химической механики лекарственных порошкообразных веществ: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук / Борзунов Е.Е. – Львов, 1972. – 32 с.
- 28.Борисенко, Ю.Б. Современное состояние и перспективы развития методов и производства таблеток (производство таблеток с пленочным покрытием) / Ю.Б. Борисенко, Н.А. Бугрич // Обзорн. инф. ЦБНТИ медпром., сер. «Хим.-фарм. Пром-сть». – 1976. – №1. – С. 18 – 20.
- 29.Бочарова, И.А. Влияние технологических свойств компонентов при прямом прессовании таблеток / И.А. Бочарова, М.В. Штейнгарт // Фармаком. – 2003. – №4. – С. 1 – 4.
- 30.Вальтер, М.Б. Постадийный контроль в производстве таблеток / М.Б. Вальтер, О.Л. Тютенков, Н.А. Филиппин. – М.: Медицина, 1982. – 208 с.
- 31.Ведмеденго, Ю.В. Исследования метода послыного таблетирования для получения таблеток поддерживающего действия / Ю.В. Ведмеденго, Л.Н. Лапаева, М.В. Штейнгарт // Фармаком. – 2003. – №3. – С. 1 – 4.
- 32.Воробьев, А.Н. Разработка и фармакотехнологические исследования таблеток циннаризина с кислотой янтарной: автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01 / Воробьев Александр Николаевич – Курск, 2009. – 28 с.
- 33.Вспомогательные вещества для таблетирования // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014. – №2. – С. 26 – 28.
- 34.Гилман, А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / А.Г. Гилман. – М.: Практика, 2006. – 1648 с.
- 35.Голиков, С.Н. Пути и способы пролонгирования действия ЛВ (состояние вопроса и перспективы) / С.Н. Голиков, Г.А. Гурьянов, В.К. Козлов // Фармакология и токсикология. – 1989. – Т. 52, № 2. – С. 5 – 15.

- 36.Городничев, В.И. Выбор и обоснование оптимальной влажности лекарственных гранулятов при таблетировании / В.И. Городничев, В.И. Егорова, Г.Н. Борисов // Хим.-фармац. журн. – 1973. – Т.7, №7. – С. 38 – 42.
- 37.ГОСТ 17768-90 Средства лекарственные. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение. – М., 1990. – 11 с.
- 38.Государственная фармакопея Российской Федерации. – 12 изд., часть 1. – М.: Изд-во Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2008. – 704 с.
- 39.Государственная фармакопея Российской Федерации. – 13 изд. – М., 2015. – Вып. 1, 2, 3.
- 40.Государственная фармакопея СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1, 2.
- 41.Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] // МЗ РФ. – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. – Загл. с экрана.
- 42.Грушевская, Л.Н., Разработка методики определения стабильности афобазола с помощью ВЭЖХ / Л.Н. Грушевская, Н.И. Авдюткина, Б.М. Пятин // Хим.- фармац. журн. – 2011. – Т. 45, № 7. – С. 52 – 56.
- 43.Грядунова, Г.П. Руководство к практическим занятиям по заводской технологии лекарственных форм / Г.П. Грядунова, Л.М. Козлова, Т.П. Литвинова; под ред. А.И. Тенцовой. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.
- 44.Губин, М.М. Основные проблемы разработки и изготовления элементов упаковки, связанные с использованием их в автоматических упаковочных машинах / М.М. Губин // Семинар «Школа фармуупаковки 2005»: тез. докл. – СПб., 2005. – С. 13.
- 45.Душкин, А.В. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ / А.В. Душкин, Л.П. Сунцова, С.С. Халиков // Фундаментальные исследования. – 2013. – №1. – С. 448 – 457.
- 46.Егоров, Н.С. Основы учения об антибиотиках: учебник / Н.С. Егоров. – 6-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во МГУ: Наука, 2004. – 528 с.

- 47.Егошина, Ю.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве / Ю.А. Егошина, Л.А. Поцелуева // Успехи современного естествознания. – 2009. – №10. – С. 30 – 33.
- 48.Езерский, М.Л. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу / М.Л. Езерский // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11 № 8. – С. 98 – 114.
- 49.Езерский, М.Л. Об измерении сыпучести порошков антибиотиков / М.Л. Езерский // Хим.-фармац. журн. – 1970. – № 7. – С. 54 – 57.
- 50.Емшанова, С.В. Методические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования / С.В. Емшанова // Хим.- фармац. журн. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 38-43.
- 51.Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Собрание 10. Синтез и фармакологическая активность замещенных амидов и гидразидов янтарной кислоты / А.В. Долженко [и др.] // Хим.- фармац. журн. – 2002. – №36(2). – С. 6 – 8.
- 52.Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 13. Синтез и гипогликемическая активность некоторых замещенных амидов и ацилгидразидов фталевой кислоты / А.В. Долженко [и др.] // Хим.- фармац. журн. – 2003. – № 1 Т. 37. – С. 21 – 23.
- 53.Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 15. Синтез и гипогликемическая активность некоторых амидов и ацилгидразидов тетрахлорфталевой кислоты / А.В. Долженко [и др.] // Хим.- фармац. журн. – 2003. – №4, Т. 37. – С. 24 – 26.
- 54.Зинин, Н.Н. Использование теста «Растворение» для оценки препаратов-дженериков лоратадина / Н.Н. Зуев, О.С. Кузнецова, В.Л. Дорофеев // Фармация. – 2012. – № 2. – С. 3 – 5.
- 55.Идентификация органических кислот методом ТСХ в извлечениях из растительных объектов / Тринеева, О.В. [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2013. – Т. 13., Вып. 6. – С. 896 – 901.
- 56.Изучение влияния различных факторов на высвобождение лекарственных веществ из матричных таблеток / В.А. Быков [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Том 39, №5. С. 40 – 45.

- 57.Ильин, А.П. Физико-химическая механика в технологии катализаторов и сорбентов: монография / А.П. Ильин, В.Ю. Прокофьев – Иван. гос. хим.-технол. ун-т. Иваново, 2004. – 315 с.
- 58.Индалонг и Арифон ретард: исследование биоэквивалентности при однократном пероральном приеме / Э.А. Доценко [и др.] // Рецепт. – 2013. – № 2 (88). – С. 34 – 41.
- 59.Карбовская, Ю.В. Комплексный подход к разработке составов пленочных покрытий таблеток [Электронный ресурс] / Ю.В. Карбовская, Е.В. Флисюк // Науч. ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – №10 (129). – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnyu-podhod-k-razrabotke-sostavov-plenochnyh-pokrytiy-tabletok>.
- 60.Карбовская, Ю.В. Разработка составов пленочных покрытий таблеток и технологии их нанесения в псевдооживленном слое: автореф. дис. ... канд. фармацев. наук: 14.04.01 / Карбовская Юлия Васильевна. – СПб, 2010. – 17 с.
- 61.Ким, М.Е. Исследование биодоступности лекарственного препарата изониазид-Д таблетки диспергируемые / М.Е. Ким, К.Б. Мурзагулова, Э.Ф. Степанова // Фундаментальные исследования. – 2014. – №3-4. – С. 766 – 769.
- 62.Короткова, Ю.С. Фармацевтическая технология «Препараты заводского изготовления»: Методические указания к практическим занятиям для студентов / Ю.С. Короткова – Иваново: Негосударственное образоват. учреждение Ивановский фармацев. колледж, 2011. – 87 с.
- 63.Котегов, В.П. Изучение гипогликемической активности некоторых замещенных амидов и гидразидов янтарной кислоты / В.П. Котегов, А.В. Долженко, Н.В. Колотова // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2003. – Т. 66. № 3. – С. 36.
- 64.Лакин, К.М. Фармакокинетика. Биотрансформация лекарственных веществ / К.М. Лакин, Ю Крылов. – М., 1981. – 342 с.
- 65.Лактоза и ее производные / Б.М. Синельников [и др.]; под науч. ред. А.Г. Храмцова. – СПб, 2007. – 780 с.
- 66.Лекарственные формы продленного действия [Электронный ресурс] // АвинФарма – медицинский интернет портал. – Режим доступа: <http://avinpharma.ru/zavodskoe-proizvodstvo/lekarstvennyye-formy-prodlennogo-dejstviya.html>.

67. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением [Электронный ресурс] // Рос. Аптеки. – 2003. – вып. 4. — Режим доступа: <http://rosapteki.ru/arhiv/detail.php>.
68. Макарова, О.Г. Выбор полимеров для создания матричной платформы гастроретентивных таблеток / О.Г. Макарова, В.Ф. Турецкова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 1-2. – С. 458 – 462.
69. Манякина, Н.С. Математическое моделирование таблеток твердых дисперсных систем хлорсила / Н.С. Манякина, Л.Ф. Виноградова, В.Т. Бурдукова // Вестн. рос. ун-та дружбы народов. серия: медицина. – 2000. – №2. – С. 56 – 59.
70. Махкамов, С.М. Совершенствование технологии таблеток на основе физико-механического анализа таблетлируемых материалов: автореф. дис. ... д-ра. фармац. наук: 14.04.01 / Махкамов Сергей Михайлович. – М., 1975. – 45 с.
71. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
72. Метелица, В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В.И. Метелица. – М: Медпрактика. – 1997. – 784 с.
73. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям 2010 г [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_ru.pdf. – (дата обращения: 10.09.2014 г).
74. Мкртумян, А.М. Глюкофаж® Лонг: лучшая переносимость, безопасность, эффективность и высокая приверженность пациентов к лечению / А.М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2014. – № 4.
75. МУ «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств». – М., 2004. – 18 с.
76. Независимое издание для практикующих врачей [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://rmj.ru/articles_5893.htm. – Заглавие с экрана.
77. Новые лекарственные формы направленного действия и с регулируемым высвобождением лекарственных веществ / К.В. Алексеев [и др.] //

Фармакология и фармация: обзорная информация ВНИИМИ. – 1987. – Вып. 1. – 67 с.

78. Носовицкая, С.А. Производство таблеток // С.А. Носовицкая, Е.Е. Борзунов, Р.М. Сафиулин. – М.: Медицина, 1969. – 136 с.
79. Определение технологических показателей гидроксипропилметилцеллюлозы / М.А. Халикова [и др.] // Науч. ведомости Белгород. Гос. Унив-та. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – №12-2, Т. 22 – С. 77 – 80.
80. Основные направления оптимизации формирования структур в дисперсных системах / А.М. Попов [и др.] // Техника и технология пищевых производств. – 2013. – №4(31). – С. 118 – 121.
81. Основные принципы классификации лекарственных форм / Р.У. Хабриев [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2009. – Т. 43, №2. – С. 51 – 56.
82. ОСТ 42-2-72 Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности. – М., 1973. – 10 с.
83. ОСТ 64-02-003-2002 Стандарт отрасли продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. – М., 2002. – 93 с.
84. ОСТ 64-072-89 Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры. – М., 1989. – 10 с.
85. ОСТ 64-803-01 Тара транспортная, групповая и потребительская для лекарственных средств. Термины и определения. – М., 2001. – 16 с.
86. ОФС 42-0003-04 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм. – М., 2004. – 18 с.
87. ОФС 42-0057-07 Остаточные органические растворители. – М., 2007. – 5 с.
88. Пат. 2303443 Российская Федерация, МПК А61К31/197 А61Р3/10. Парааминобензоилгидразид янтарной кислоты – противодиабетическое средство с иммуномодулирующими свойствами / Долженко А.В. [и др.]. – № 2004136948/15; заявл. 16.12.2004; опубл. 27.05.2006, Бюл. № 21. – 5 с.
89. Петров, А.Ю. Технология, стандартизация и перспективы дальнейшего развития таблетированных лекарственных форм / А.Ю. Петров // Уральск. Мед. обозрение. – 2000. – №1 (28). – С. 63 – 66.

90. Поцелуева, Л.А. Таблетки, их классификация и бракераж / Л.А. Поцелуева // Здоровье – основа человеческого потенциала – проблемы и пути их решения. – 2012. – №2, Т. 7. – С. 859 – 861.
91. Преимущества метформина пролонгированного действия / Н.А. Петунина [и др.] // Diabetes. – 2007. – Т. 56. – С. 1703 – 1710.
92. Придачина, Д.В. Исследование физико-химических показателей растворов гидроксипропилметилцеллюлозы / Д.В. Придачина, М.А. Халикова, Н.Н. Сабельникова // Вестн. новых мед. технологий. – 2012. – № 3, Т. 19. – С. 11 – 12.
93. Применение различных лекарственных форм налтрексона для лечения зависимости от опиоидов / Е.М. Крупицкий [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – №11, вып. 2. – С. 66 – 72.
94. Провоторова, С.И. Обзор лекарственных средств метформина и разработка его пролонгированных форм / С.И. Провоторова, Э.Ф. Степанова // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ. – Воронеж, 2010. – С. 322 – 325.
95. Производство таблеток, Сообщение 111. Вспомогательные вещества в производстве таблеток методом влажной грануляции / Е.Е. Борзунов [и др.] // Фармац. Журн. (укр.). – 1994. – №4. – С. 79 – 84.
96. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т. / В.И. Чуешов [и др.]. – Харьков: МТК-Книга. Изд-во НФАУ, 2002. – Т. 2. – 716 с.
97. Противодиабетическая активность 4-аминобензоилгидразида янтарной кислоты / В.П. Котегов [и др.] // Перм. Мед. журн. – 2006. – Т. 23. № 4. – С. 6 – 13.
98. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – 50 с.
99. Разработка показателей качества мази стоматологической, содержащей глюкозамина гидрохлорид, сок крапивы и сок каланхоэ / Д.В. Компанцев [и др.] // Фармакология. – 2012. – Т. 13. – С. 791 – 802.
100. Раменская, Г.В. Классификации лекарственных веществ по их биофармацевтическим свойствам — БКС и BDDCS / Г.В. Раменская,

- И.Е. Шохин, Ю.И. Кулинич // Вестн. ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2012. – №1. – С. 213 – 215.
101. Реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1683.htm. – Загл. с экрана.
102. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно–сосудистая система / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – 3-е изд. – М., 2013. – 896 с.
103. Романова, О.Л. Виды лекарственных форм с продленным действием / О.Л. Романова // Земский врач. – 2010. – № 2. С. 25 – 26.
104. Российская ассоциация эндокринологов о начале применения препарата Глюкофаж лонг // Сахарный диабет. – 2011. – № 4. – С. 124.
105. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности: методические рекомендации. – М.: Спорт и Культура – 2000, 2007. – 192 с.
106. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
107. Руководство по фармацевтическим продуктам. – М.: ISP, 2008. – 18 с.
108. Русских, В.А. Гипогликемическая активность производных 1,4-дикарбоновых кислот: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: 14.00.25 / Русских Вероника Анатольевна. – Саранск, 2007. – 24 с.
109. Селятицкая, В.Г. Динамика формирования инсулинорезистентности у экспериментальных животных при длительном введении глюкокортикоидных гормонов / В.Г. Селятицкая, О.И. Кузьмина, С.В. Одинцов // Бюл. Эксперимент. Биологии и медицины. – 2002. – Т.133, №4. – С. 394 – 396.
110. Семенов, С.А. Планирование эксперимента в химии и химической технологии / С.А. Семенов. – М.: МИХТ им. М.В. Ломоносова. – 2005. – 28 с.
111. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] // Всемирная Организация Здравоохранения: информ. бюл. – 2013. – № 317. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> – Загл. с экрана.

112. Серов, А.Н. Разработка технологии таблетированных продуктов на основе лактозы и ее производных: автореф. дис. ... канд. тех. наук: 05.18.04 / Серов Андрей Николаевич. – Ставрополь, 2004. – 32 с.
113. Сизяков, С.А. Разработка составов и технологии таблеток афобазола: автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01 / Сизяков Сергей Анатольевич. – М., 2009. – 27 с.
114. Скрипачева, Л.В. Разновидности таблетированных ЛФ с модифицированным высвобождением / Л.В. Скрипачева // Казахст. фармац. вестн. – 2005. – №16 (236). – С. 24 – 25.
115. Смирнова, О.М. Метформин пролонгированного действия – новый шаг в лечении сахарного диабета 2-го типа [Электронный ресурс] / О.М. Смирнова // Леч. врач. – 2011. – №3. Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2011/03/15435140/> – Загл. с экрана.
116. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова [и др.] // Хим.- фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 22 – 28.
117. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования / С.А. Сизяков [и др.] // Фармация. – 2008. – № 4. – С. 52 – 56.
118. Соловьев, В.Н. Фармакокинетика / В.Н. Соловьев, А.А. Фирсов, В.А. Филов. – М.: Медицина, 1980 – 423 с.
119. Справочник о лекарственных средствах «Видаль» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/act_398.htm. – Загл. с экрана.
120. Стабников, В.Н. Перегонка и ректификация этилового спирта / В.Н. Стабников. – 2 изд. – М.: Пищ. Пром-ть, 1969. – 456 с.
121. Столепин, В.Ф. Исходные материалы для производства лекарственных средств / В.Ф. Столепин, Л.Л. Гурарий – М: МИА, 2003. – 572 с.
122. Таблетки. Гранулы. Драже: учеб. пособие / Решетников В.И. [и др.]. – Пермь, 2012. – 35 с.

123. Тенцова, А.И. Технология матричных таблеток. / А.И. Тенцова, А.Е. Добротворский, С.Н. Егорова // Фармация. – 1985. – Т. 34, №5. – С. 82 – 84.
124. Технология и стандартизация лекарств / под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков: Гос. науч. центр лекарственных средств, ИГ «РИРЕГ». – 2000. – Т.2. – 784 с.
125. Технология лекарственных форм: учебник в 2-х томах / Р.В. Бобылев [и др.], под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 544 с.
126. Фармакопея США: USP 29. Национальный формуляр: в 2 т: [пер. с англ.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.2. – 1800 с.
127. Фролова, Е.С. Изучение фармацевтических свойств интерполиэлектrolитных комплексов на основе хитозана и EUDRAGIT L100-55 как потенциальных носителей для контролируемой доставки лекарственных веществ / Е.С. Фролова, А.Р. Салахова, Р.И. Мустафин // Здоровье и образование в XXI веке. – 2010. – Т.12, №1. – С. 81 – 82.
128. Функциональные методы исследования в эндокринологии / З.И. Цюхно [и др.]. – Киев. – Здоровье, 1981. – 240с.
129. Хлусов, И.А. Принципы создания и функционирования систем доставки лекарственных средств: учеб. пособие / И.А. Хлусов, В.С. Чучалин, Т.Г. Хоружая. – Томск: Изд-во Томск. политехнич. ун-та, 2008. – 81 с.
130. Холодов, Л.Е. Клиническая фармакокинетика / Л.Е. Холодов, В.П. Яковлев. – М., 1985. – 463 с.
131. Хохлов, А.Л. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии / А.Л. Хохлов, Л.А. Лисенкова, А.А. Раков // Качественная клинич. практика. – 2003. – № 4. – С. 59 – 66.
132. Чазов, Е.И. Руководство по артериальной гипертензии / Е.И. Чазов; под ред. И.Е. Чазова. – М.: Медиа, Медика, 2005. – 734 с.
133. Шаблакова, А. С. Исследования по разработке и стандартизации твердых лекарственных форм противовирусного препарата триазавирина: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Шаблакова Анна Сергеевна – Пермь, 2013. – 25 с.

134. Щербакова, О.В. Ускоренный метод определения влажности порошкообразного гранулированного материала на экспрессвлажномере ЭВ – 1 НИИФ / О.В. Щербакова, М.И. Шмарьян // Хим.-фармац. журн. – 1976. – №8. – С. 132 – 134.
135. Экспертные подходы к планированию и анализу результатов сравнительного теста кинетики растворения воспроизведенных лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах с немедленным высвобождением / Миронов А.Н. [и др.] // Ведомости науч. центра экспертизы средств мед. применения. – 2014. – №2. – С. 3 – 7.
136. Эпштейн, Н.А. О требованиях к пригодности хроматографической системы при контроле качества лекарственных субстанций и препаратов методом ВЭЖХ / Н.А. Эпштейн, С.В. Емшанова // Хим.-фармац. журн. – 2008. – Т. 42, № 11. – С. 34 – 40.
137. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension and of the european society of cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension / G.Mancia [et al.] // J Hypertens. – 2007. – №25(8). – P. 87 – 90.
138. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / James P. A. [et al.] // J. of American med. association. – 2014. – Vol. 311, №. 5. – P. 507 – 520.
139. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / Lim SS [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 2224 – 2260.
140. DeFronzo, R.A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus / Ralph A. DeFronzo // Diabetes. – 2009. – № 58. – P. 773 – 795.
141. Effect of formulation conditions on hypromellose performance properties in films used for capsules and tablet coatings / Jaime Curtis-Fisk [et al.] // AAPS PharmSciTech. – 2012. – №13(4). – P. 1170 – 1178.
142. Efficacy and safety of sodium phosphate tablets compared with PEG solution in colon cleansing: Two identically designed, randomized, controlled,

- parallel group, multicenter phase III trials / David Kastenberg [et al] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2001. – №54(6). – P. 705 – 713.
143. Eudragit and its pharmaceutical significance / Satish Singh Kadian [et al] // *Intern. j. of current pharmaceutical research*. – 2013. – Vol. 5, № 2. – P 1 – 17.
144. Fletcher, A. Quality of life in the management of hypertension / A.Fletcher // *ClinExpHypertens*. – 1999. – № 6. – P. 961 – 972.
145. Goals of treatment for type 2 diabetes / Piero Marchetti [et al] // *Diabetes care*. – 2009. – №32. – P. 178 – 183.
146. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. – New York: McGraw-Hill, 1996. – 1549 p.
147. Hassan, M. Aboul-Einien Formulation and evaluation of felodipine in softgels with a solubilized core / Mona Hassan // *Asian j. of pharmaceutical sciences*. – 2009. – №4 (3). – P. 144 – 160.
148. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D.L. Bhatt [et al] // *J. of American med. association*. – 2006. – 295 (2) – 180 p.
149. Jeganathan, B. Interpolelectrolyte complexes of Eudragit[®] EPO with hypromellose acetate succinate and Eudragit[®] EPO with hypromellose phthalate as potential carriers for oral controlled drug delivery / B. Jeganathan, V.Prakya // *AAPS PharmSciTech*. – 2015. – № 16(4). – P. 1 – 11.
150. Mahajan, R. Revisiting Metformin: annual vitamin B-12 supplementation may become mandatory with long-term metformin use / R. Mahajan, K. Gupta // *J. Young Pharm*. – 2010. – №2(4). – P. 428 – 429.
151. Material Safety Data Sheet [Электронный ресурс]. – Lactose. – Режим доступа: <http://www.uaa.alaska.edu/chemistry/labs/upload/Lactose.pdf> (дата обращения: 27.03.2015).
152. Mathers, C.D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // *PLoS Med*. – 2006. – №3(11). – 442 p.
153. Mendis, S. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / S.Mendis, P.Puska, B.Norrving // Geneva: World Health Organization, 2011. – 166 p.

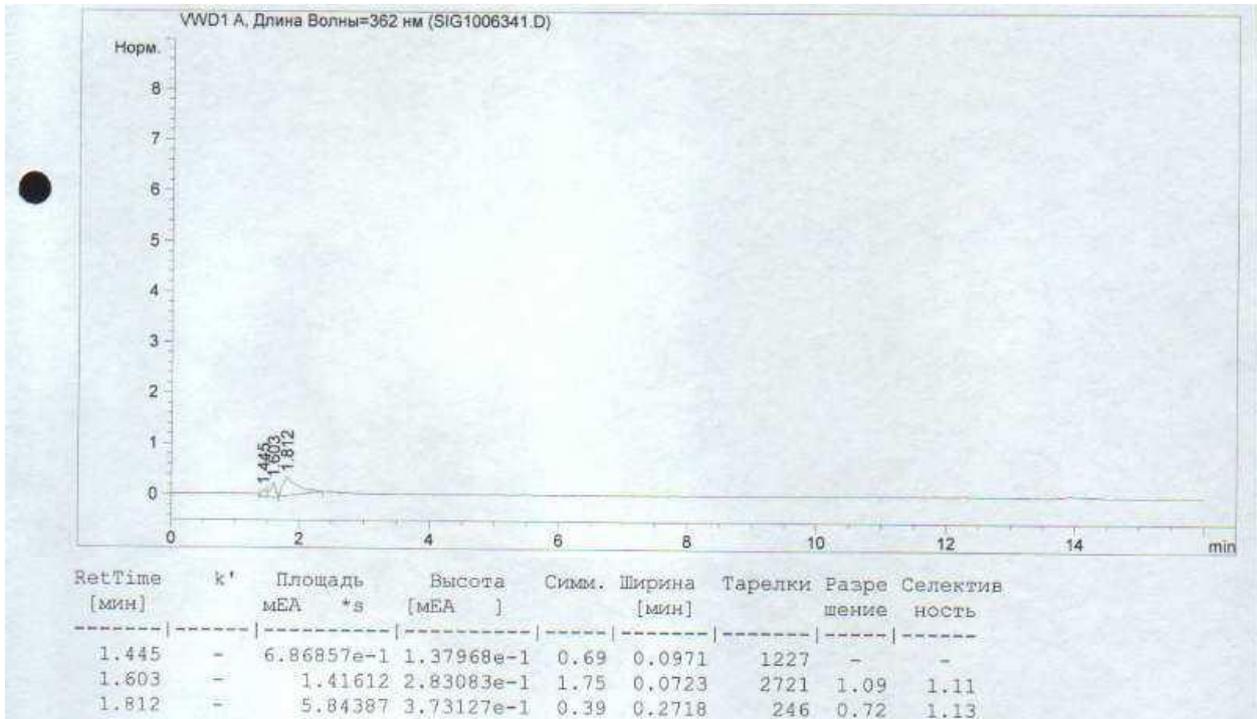
154. Mesnukul, A. Solid dispersion matrix tablet comprising Indomethacin-PEG-HPMC fabricated with fusion and mold technique / A. Mesnukul, K.Yodkhum, T. Phaechamud // *Indian J Pharm Sci.* – 2009. – № 71(4). – P. 413 – 420.
155. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // *MedCare.* – 1986. – №24. – P 67 – 73.
156. Muller, F.S. Modified celluloses as multifunctional excipients in rapidly dissolving immediate release tablets / Franziska Simone Muller // *Basel*, 2008. – 191 p.
157. Physical and lubrication properties of magnesium stearate / Leinonen U.I. [et al.] // *J. of pharmaceutical sciences.* – 1992. – Vol.81, №. 12. – P. 1194 – 1198.
158. Prevalence and control of diabetes and impaired fasting glucose in New York City / Ushma D. Upadhyay [et al.] // *Diabetes care.* – 2009. – №32. – P. 57 – 62.
159. Richards, B.J. The Facts on Magnesium Stearate [Электронный ресурс] / Byron J. Richards // *Health News & Tips.* – 2009. – № 8. – Режим доступа: http://www.wellnessresources.com/health/articles/the_facts_on_magnesium_stearate/ – Загл. с экрана. – (Дата обращения: 14.04.2014).
160. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus / Bolen S. [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2007. – №147(6). – P. 386 – 399.
161. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group // *J. of American med. association.* – 2002. – №288(23). – P. 2981–2997.
162. The use of hypromellose in oral drug delivery / Chi L. Li [et al] // *J. of pharmacy and pharmacology.* – 2005. – №57. – P. 533 – 546.
163. Timmis, A.D. Studies with felodipine in congestive heart failure / A.D. Timmis, D.E. Jewit // *Drugs.* – 1985. – Vol.29, № 2. – P. 66 – 75.

164. US Food and Drug Administration et al. Guidance for industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms / US Food and Drug Administration et al. // Center for Drug Evaluation and Research, Rockville. – 1997. – 17 p.
165. Watkins Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression / S. Kenneth [et al.] // The American Society for Clinical Investigation, Inc. – 1997. – Vol. 99, № 10. – P. 2545 – 2553.

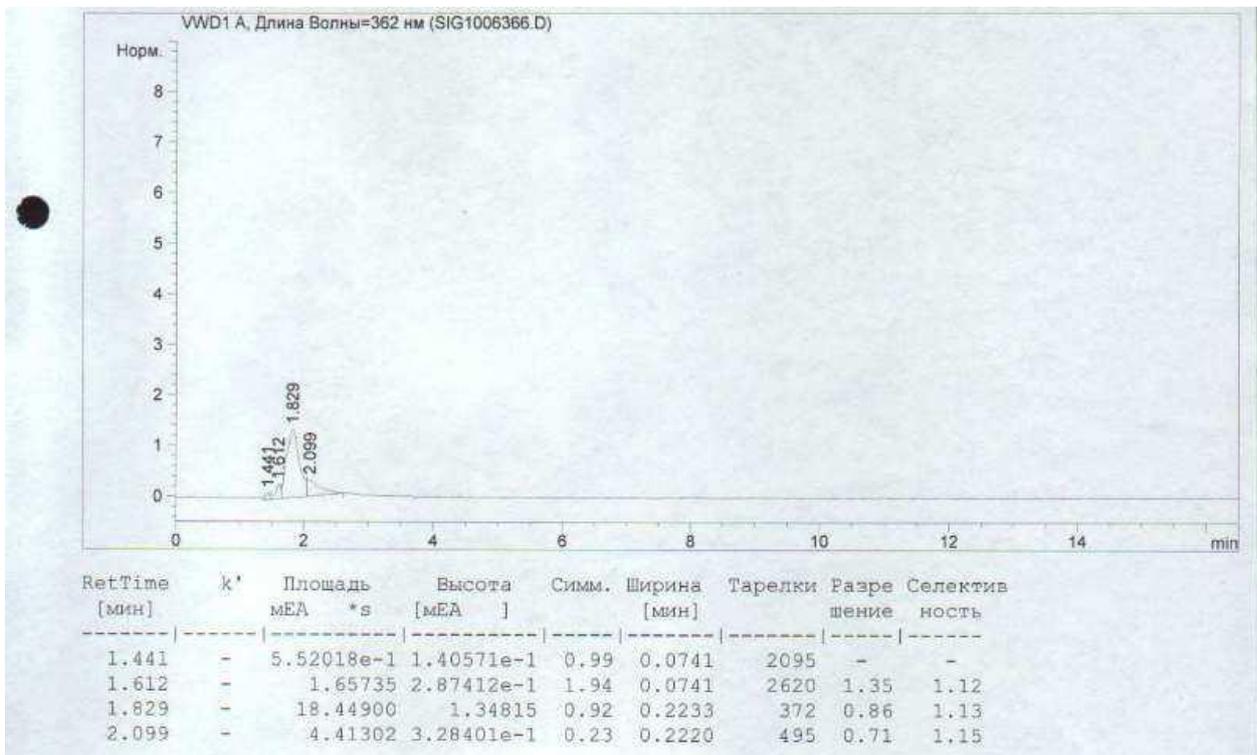
ПРИЛОЖЕНИЕ А

Хроматограммы ВЭЖХ. Фелодипин 10 мг

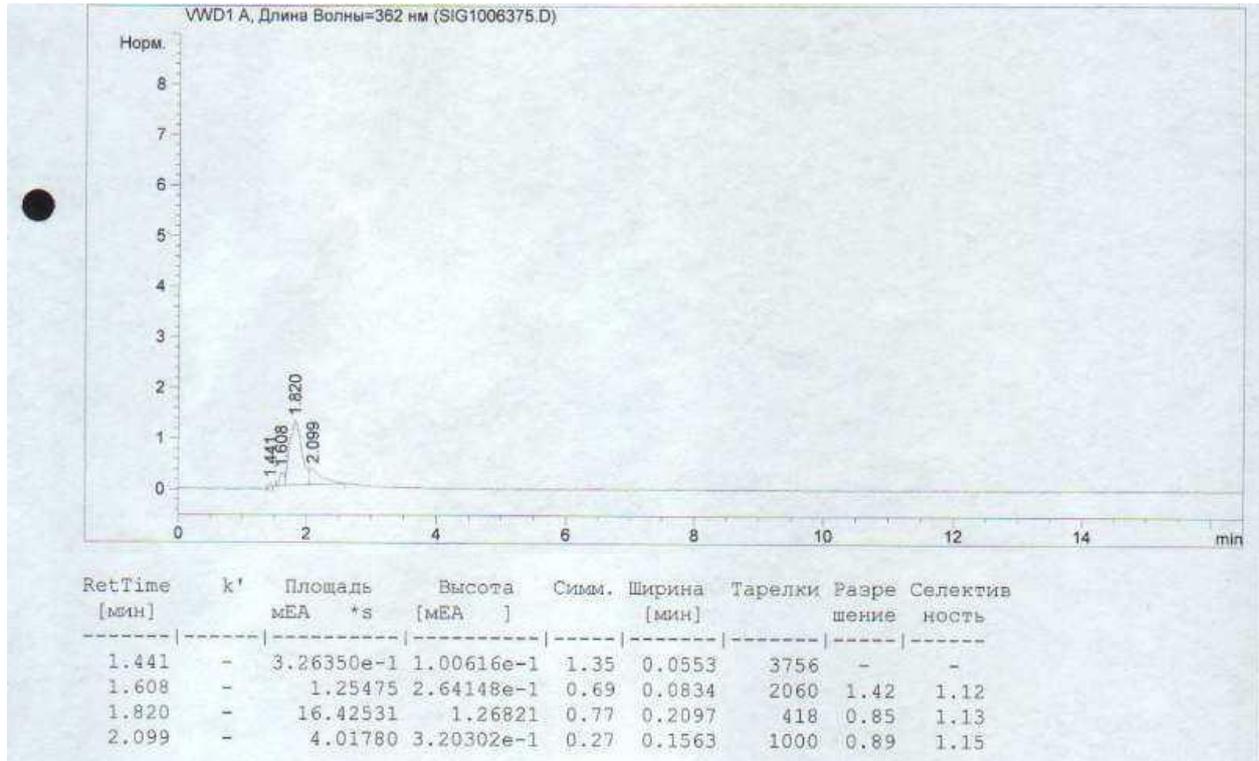
Хроматограмма раствора «Плацебо» – 1 час



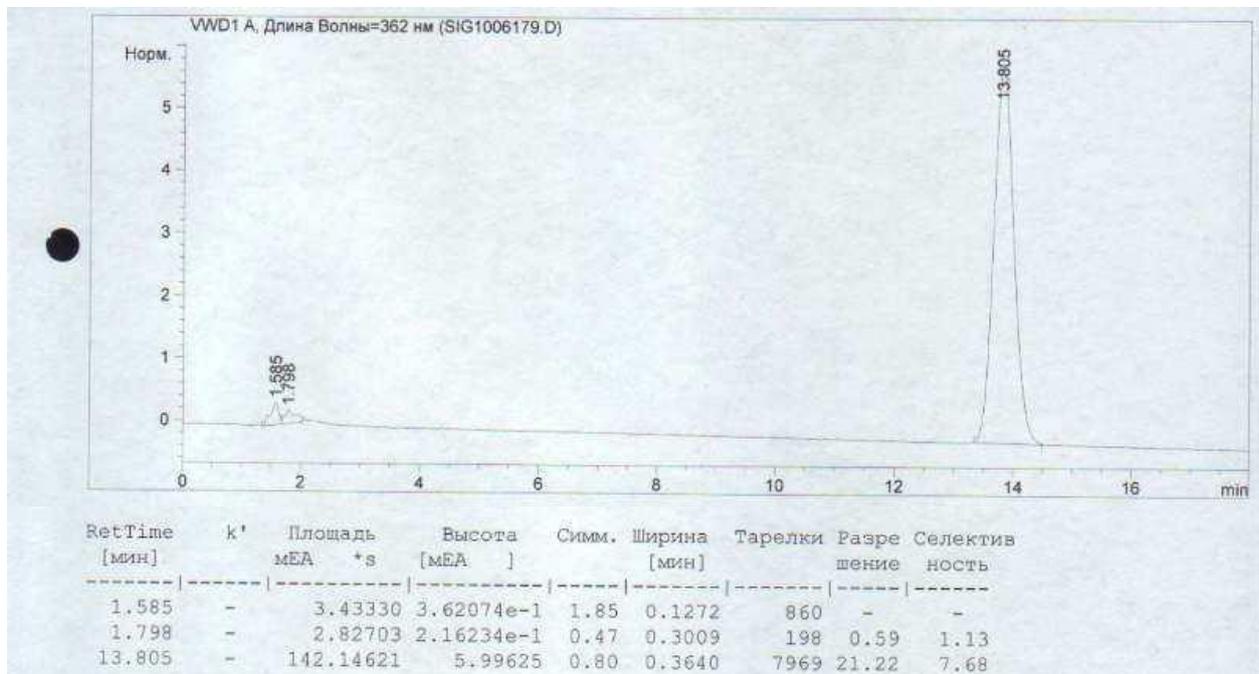
Хроматограмма раствора «Плацебо» - 4 часа



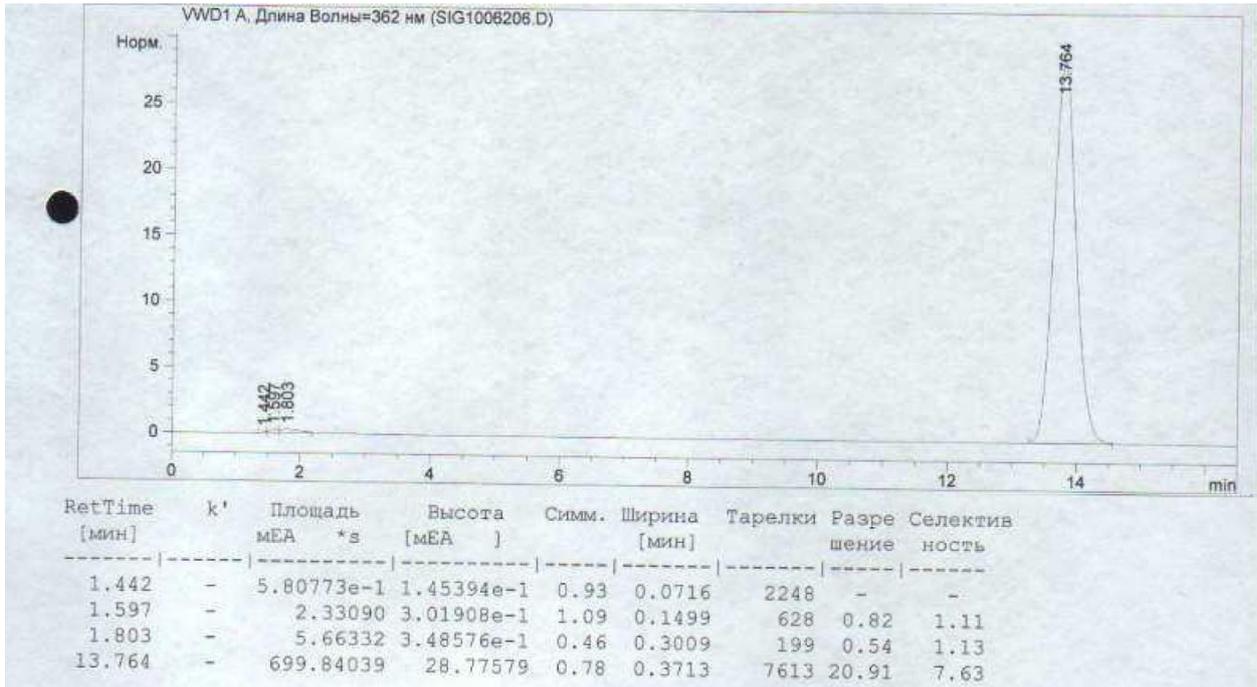
Хроматограмма раствора «Плацебо» - 7 часов



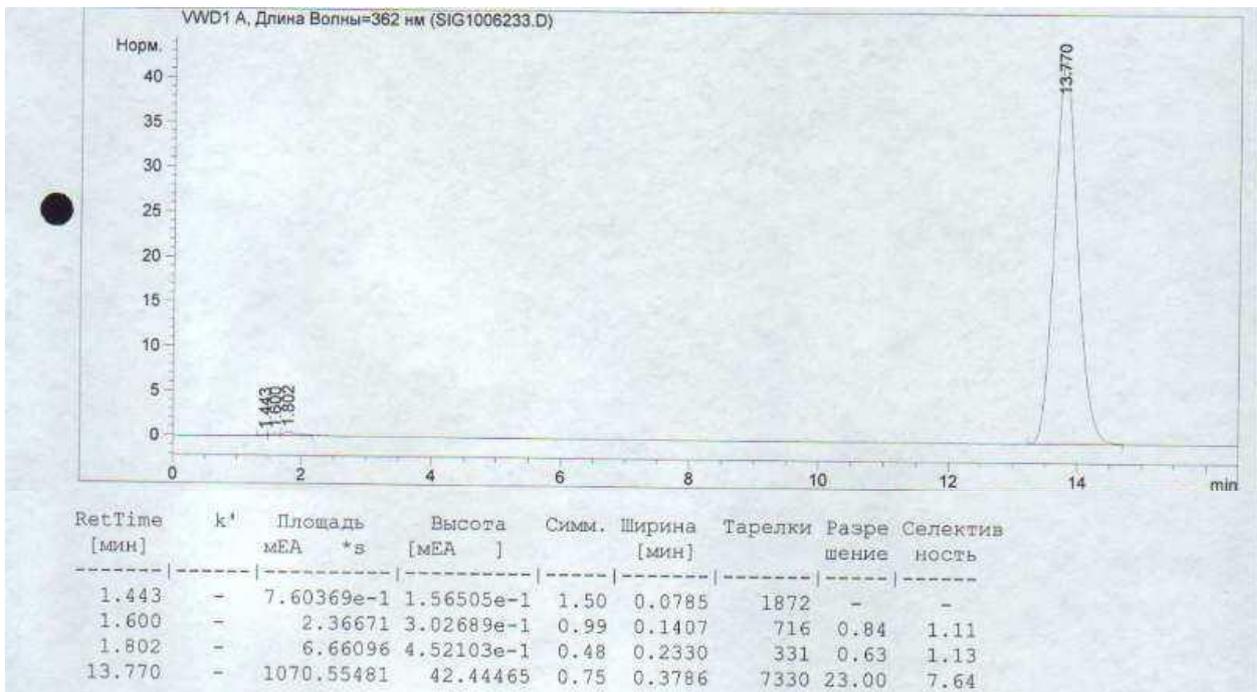
Хроматограмма испытуемого раствора – 1 час



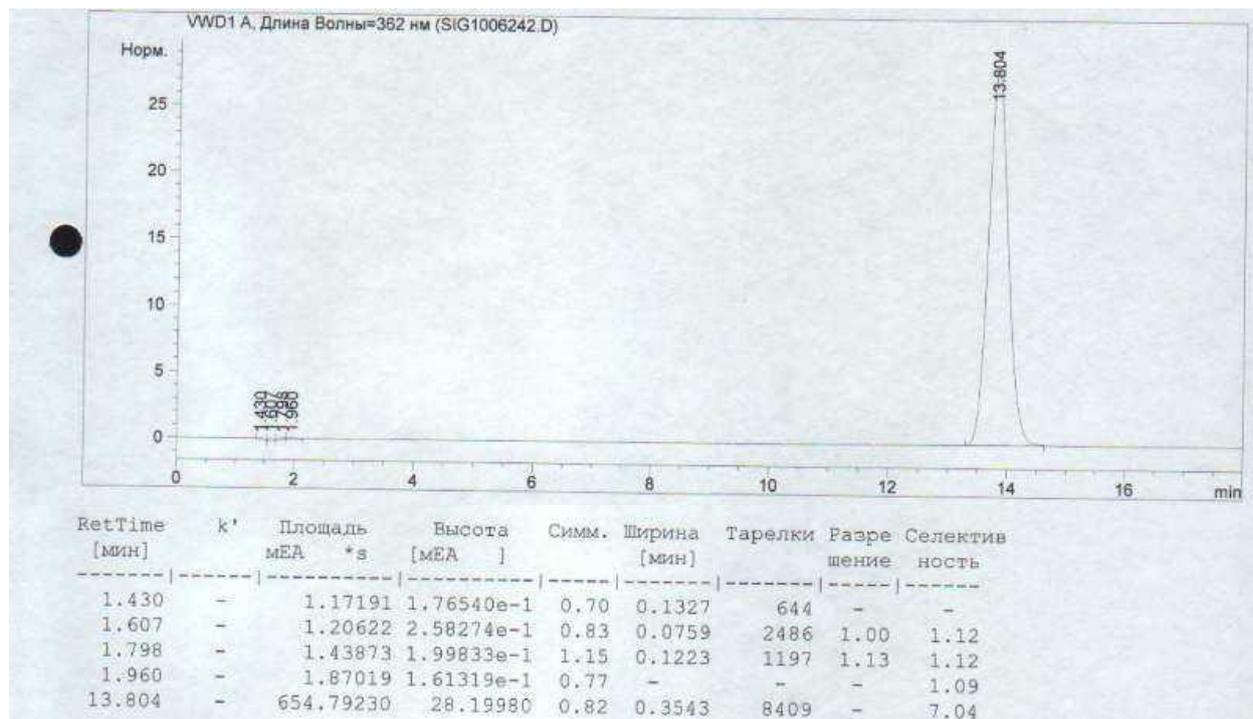
Хроматограмма испытуемого раствора – 4 часа



Хроматограмма испытуемого раствора – 7 часов



Хроматограмма раствора СО фелодипина



ПРИЛОЖЕНИЕ Б**Акт апробации**

«Утверждаю»

И. о. ректора ГБОУ ВПО ПГФА

Минздрава России,

профессор И.В. Алексеева



« 21 » февраля 2015 г.

АКТ АПРОБАЦИИ**методик оценки качества таблеток парааминобензоилгидразида
янтарной кислоты в соответствии с проектом ФСП**

Разработчик методик: м.н.с. научного отдела ГБОУ ВПО ПГФА
Минздрава России Булатов И.П.

Апробация проведена в РИЦ «Фарматест» ГБОУ ВПО ПГФА
Минздрава России по предложенным методикам оценки качества таблеток
парааминобензоилгидразида янтарной кислоты (спецификация на
субстанцию прилагается).

Заключение

Согласно испытаниям, полученные результаты соответствуют
показателям и требованиям проекта ФСП.

Провизор-аналитик РИЦ «Фарматест»

/Люст Е.Н./

Руководитель РИЦ «Фарматест»

/Т.Л. Малкова/

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Проект НД и спецификация на таблетки ПАЯК

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____
Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное
удостоверение, адрес)**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ**

_____ (номер)

_____ торговое наименование лекарственного препарата

_____ парааминобензоилгидразид янтарной кислоты

_____ международное непатентованное или химическое наименование

_____ таблетки с пролонгированным действием, 50 мг

_____ лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

СПЕЦИФИКАЦИЯ

Парааминобензоилгидразид янтарной кислоты таблетки с пролонгированным действием, 50 мг

1	2	3
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 парааминобензоилгидразида 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 парааминобензоилгидразида янтарной кислоты в одной таблетке.
Упаковка	По 30 или 50 таблеток в банку полимерную с крышкой. Каждая банку вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона.	
Маркировка	В соответствии с ФСП.	
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.	
Срок годности	2 года.	

ПРИЛОЖЕНИЕ Г



«УТВЕРЖДАЮ»

 Директор ЗАО «Березовский
фармацевтический завод» Шубарин С.В.

«05» декабря 2013 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

 результатов диссертационной работы
Булатова Ильи Петровича

«Технология и стандартизация таблеток фелодипина и 4-АЯК»,
представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук,
в производство ЗАО «Березовский фармацевтический завод»
623704, Свердловская область, г. Березовский, ул. Кольцевая, 13 А.
Телефон, факс: (343) 378-97-01. www.uralbfz.ru

Директор по развитию ЗАО «Березовский фармацевтический завод» (ЗАО «БФЗ») к.ф.н. Сокирка В.В., директор по производству ЗАО «Березовский фармацевтический завод» (ЗАО «БФЗ»), к.ф.н. Главатских С.А., главный инженер Назарцев В.Е. составили настоящий акт о том, что результаты исследований, полученные в ходе выполнения диссертационной работы Булатовым Ильей Петровичем (*ассистент кафедры токсикологической химии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава РФ», г. Пермь, ул. Полевая, 2, тел. (342) 282-58-64*), используются в производстве при изготовлении препарата «Фелодипин 2,5 мг, 5 мг, 10 мг таблетки», выпускаемого ЗАО «БФЗ».

«Фелодипин 2,5 мг, 5 мг, 10 мг таблетки» представляет собой пролонгированный препарат фелодипина в таблетированной форме.

Экспериментальные данные по выбору оптимального состава таблеток, обеспечение пролонгирования действия таблеток позволяют получать в производственных условиях таблетки «Фелодипин 2,5 мг, 5 мг, 10 мг таблетки», соответствующие требованиям нормативной документации.

Результаты диссертационных исследований использованы при разработке промышленного регламента производства, проекта ФСП «Фелодипин 2,5 мг, 5 мг, 10 мг таблетки» и материалов регистрационного досье на данный препарат.

Директор по развитию ЗАО «БФЗ»

(подпись)

Сокирка В.В.

Директор по производству ЗАО «БФЗ»

(подпись)

Главатских С.А.

Главный инженер ЗАО «БФЗ»

(подпись)

Назарцев В.Е.

Приложение Д

Для служебного пользования
экз. № _____

ЗАО "Березовский фармацевтический завод"
г. Березовский Свердловской области

« УТВЕРЖДАЮ »

Директор ЗАО "Березовский
Фармацевтический завод

 Шубарин С.В.

"05" декабря 2013 г.



ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство препарата
фелодипин 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, таблетки покрытые
оболочкой.

ПР-59271071-15-10 от 12.11. 2013 г

г. Березовский
Свердловская обл., 2013 г

На групповой упаковке дополнительно указывают количество пачек.

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ 17768-90.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности 2 года.

Примечание. 1. Реактивы и титрованные растворы, приведенные в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в соответствующих разделах Государственной фармакопеи XII издания.

2. Фирма гарантирует безвозмездную поставку всех стандартных образцов, необходимых для контроля качества препарата в РФ.

Исполнительный директор



 С.В. Шубарин

Приложение Е

Фармакопейная статья предприятия на таблетки фелодипина

СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ**

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

Фелодипин**ФСП 42-****таблетки пролонгированного
действия, покрытые оболочкой,
2,5 мг, 5 мг и 10 мг**

Фелодипин

Настоящая фармакопейная статья предприятия распространяется на Фелодипин таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, применяемые в качестве лекарственного средства.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА)

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

ЗАЯВИТЕЛЬ (в ФГУ «НЦ ЭСМП»)

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

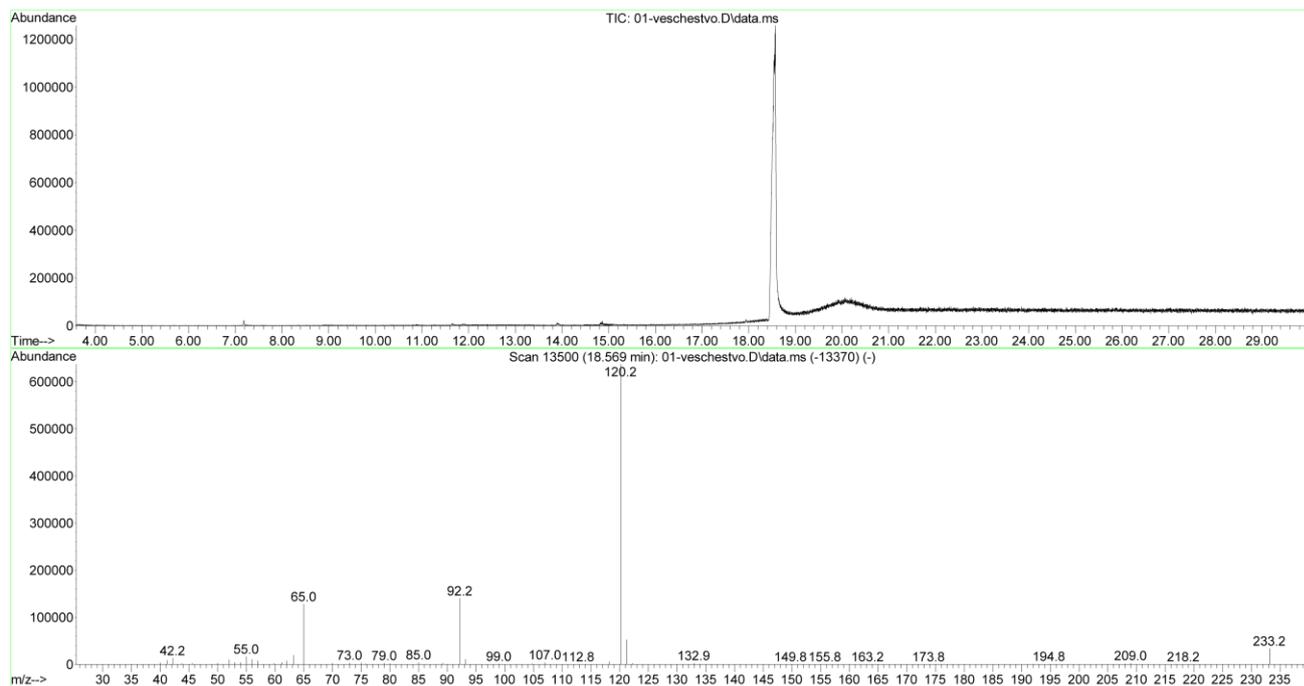
СПЕЦИФИКАЦИЯ

Фелодипин таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой
2,5 мг, 5 мг и 10 мг
ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

ПОКАЗАТЕЛЬ	МЕТОД	НОРМЫ
1	2	3
Описание	Визуальный	<u>Дозировка 2,5 мг.</u> Таблетки, покрытые оболочкой, белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклой формы. <u>Дозировка 5 мг.</u> Таблетки, покрытые оболочкой, желтого цвета, круглые, двояковыпуклой формы. <u>Дозировка 10 мг.</u> Таблетки, покрытые оболочкой, розового цвета, круглые, двояковыпуклой формы.
Подлинность	Спектрофотометрический	Ультрафиолетовые спектры поглощения раствора препарата и стандартного раствора в области от 250 до 450 нм должны иметь максимум и минимум при одних и тех же длинах волн.
Средняя масса таблеток	ГФ XI	В соответствии с требованиями.
Растворение	ОФС 42-0003-04 Спектрофотометрический	Не более 25 % (Q) через 1 ч; не менее 45-70 % (Q) через 4 ч; не менее 80 % (Q) через 7 ч.
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Содержание примеси А должно быть не более 3 %.
Однородность дозирования	ГФ XI Спектрофотометрический	В соответствии с требованиями.
Микробиологическая чистота	ГФ XI	Изменение № 3 Категория 3 А
Количественное определение	ВЭЖХ	От 2,25 до 2,75 мг, от 5,5 до 4,5 мг и от 9,25 до 10,75 мг, считая на среднюю массу одной таблетки.
Упаковка	По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку; по 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку.	
Маркировка	В соответствии с ФСП.	
Хранение	Список Б. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.	
Срок годности	2 года.	

Приложение Ж

File :C:\msdchem\1\DATA\Ekspertiza_2014\aprel\01-04-15\01-veschest
... vo.D
Operator :
Instrument : MSD
Acquired : 1 Apr 2014 14:59 using AcqMethod EKSPERTIZA-SP20.M
Sample Name: 01-veschestvo
Misc Info :



Хроматограмма субстанции ПАЯК (верх. рис) и масс-спектр в пике со временем удержания 18,569 мин (ниж. рис.)

Приложение 3

Акт внедрения в учебный процесс

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава
России, доцент



А.Ю. Турьшев

« » 2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ В УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

Наименование предложения для внедрения: материалы диссертационного исследования И.П. Булатова по разработке методики оценки качества таблеток фелодипина.

Кем предложено, адрес исполнителя: И.П. Булатовым, младшим научным сотрудником научного отдела, ассистентом кафедры физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2.

Место внедрения: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2.

Ответственный за внедрение: Малкова Т.Л., заведующий кафедрой токсикологической химии, руководитель Регионального испытательного центра «Фарматест», доктор фармацевтических наук, профессор.

Результаты внедрения: положительные.

Эффективность внедрения: материалы исследования используются в учебном процессе при подготовке провизоров-интернов по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия».

Заведующий кафедрой токсикологической химии,
руководитель РИЦ «Фарматест», доктор
фармацевтических наук, профессор



Т.Л. Малкова

Приложение И

Акт внедрения в учебный процесс

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава
России, доцент

А.Ю. Турышев

2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ В УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

Наименование предложения для внедрения: материалы диссертационного исследования И.П. Булатова по разработке методики оценки качества таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

Кем предложено, адрес исполнителя: И.П. Булатовым, младшим научным сотрудником научного отдела, ассистентом кафедры физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2.

Место внедрения: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2.

Ответственный за внедрение: Малкова Т.Л., заведующий кафедрой токсикологической химии, руководитель Регионального испытательного центра «Фарматест», доктор фармацевтических наук, профессор.

Результаты внедрения: положительные.

Эффективность внедрения: материалы исследования используются в учебном процессе при подготовке провизоров-интернов по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия».

Заведующий кафедрой токсикологической химии,
руководитель РИЦ «Фарматест», доктор
фармацевтических наук, профессор



Т.Л. Малкова