

ПРОЗОРОВА НАДЕЖДА АЛЕКСАНДРОВНА

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ И
СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИБУПРОФЕН
КАПСУЛЫ 200 МГ И КЕТОРОЛАК ТАБЛЕТКИ 10 МГ**

14.04.01 – технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на базе лаборатории физико-химических методов анализа АО «Медисорб»

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор **Вдовина Галина Петровна**

Официальные оппоненты:

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

Турецкова Вера Феопеновна - доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической технологии, профессор кафедры.

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится «___» «_____» 2018 г в «___.00» часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. Тел./факс (342) 233-55-01).

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

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Воспаление – один из наиболее распространенных типовых патологических процессов, сопровождающий течение или составляющий основу различных заболеваний: от острых респираторных инфекций до тяжелых хронических остеоартритов, для лечения которых применяются препараты группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

На фармацевтическом рынке России представлено достаточное количество оригинальных и воспроизведенных нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

Ибупрофен - часто назначаемый препарат группы НПВС. В настоящее время в РФ зарегистрировано значительное число препаратов ибупрофена в различных лекарственных формах, однако отсутствуют широко используемые в фармацевтической промышленности твердые желатиновые капсулы.

Известно, что капсулы быстрее распадаются в организме человека, чем таблетки или драже, а их непрессованное содержимое быстрее и легче абсорбируется, способствуя более быстрому достижению фармакологического действия. Кроме того, производство препаратов в данной лекарственной форме упрощает технологический процесс, что приводит к сокращению трудозатрат и снижению себестоимости продукции. Все это отвечает задачам стратегической Государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг., основным направлением которой является обеспечение населения доступными, эффективными отечественными лекарственными препаратами.

Кеторолак на фармацевтическом рынке России представлен в основном таблетками, покрытыми оболочкой, основными производителями которых являются индийские компании Dr. Reddys Lab., Ranbaxy, Simprex Pharma Ind. Согласно маркетинговым исследованиям, проведенным ЗАО «Медисорб», (г. Пермь) за 2016 – 2017 гг доля продаж таблеток кеторолака вышеуказанных производителей составила около 97 %. Кеторолак в лекарственной форме таблетки из производителей России и стран СНГ выпускают ЗАО «Вертекс», Россия (1,71 % рынка по объему продаж) и ОАО «ЛекХим», Украина (0,01 % объема продаж).

Производители воспроизведенных лекарственных препаратов сталкиваются с тем, что составы и технологии получения запатентованы, а субстанции и вспомогательные вещества разных производителей имеют различные технологические свойства. Все это требует технологического совершенствования процесса производства, включающее изучение физико-химических и технологических свойств субстанций, выбор оптимальной композиции вспомогательных веществ, которые обеспечили бы эквивалентный референтному препарату профиль высвобождения и биодоступность действующего вещества.

Учитывая выше сказанное, разработка собственных составов с усовершенствованной технологией получения, стандартизация таблеток кеторолака и капсул ибупрофена является актуальной задачей как для фармацевтической компании «Медисорб», так и для современной российской фармацевтической практики в целом.

Степень разработанности темы исследования

Разработке твердых лекарственных форм ибупрофена и кеторолака посвящены работы как зарубежных, так и отечественных авторов. Среди них PranjaiKumarSingh, A.Lodha, J.W. McGinity, G.G. Enriquez, M.A. Dabbagh, V.SaiKishore, N.S. Kirkby, Т.М. Покровской и др. Работы вышеуказанных авторов включают в себя разработку кишечнорастворимых лекарственных форм, препаратов с модифицированным, пролонгированным, ускоренным высвобождением. Однако малоосвоенными в литературе остаются вопросы разработки составов и технологий получения изучаемых препаратов в широко используемых лекарственных формах - капсулах, таблетках.

Цель и задачи исследования

Разработка состава, технологии получения, стандартизация и биофармацевтическое исследование лекарственных препаратов группы НПВС – ибупрофена и кеторолака.

Для достижения поставленной цели требовалось решение следующих задач:

1. Изучить физико-химические и технологические свойства субстанций кеторолака трометамин и ибупрофена.
2. На основании технологических и биофармацевтических исследований разработать составы и технологии получения лекарственных препаратов кеторолак таблетки 10 мг и ибупрофен капсулы 200 мг.
3. Провести стандартизацию, изучить стабильность и установить сроки годности разработанных препаратов.
4. На основании результатов биофармацевтического исследования оценить эквивалентность разработанных препаратов в условиях «in vitro» по процедуре «биовейвер».
5. Разработать нормативную документацию с целью государственной регистрации и дальнейшего промышленного производства.

Научная новизна

С помощью математических методов планирования эксперимента определена степень влияния вида и количества вспомогательных веществ на технологические характеристики таблеточных (капсулируемых) масс, разработаны и научно обоснованы оптимальные составы и рациональная технология получения таблеток кеторолака и капсул ибупрофена.

Впервые представлена отсутствующая на фармацевтическом рынке России лекарственная форма ибупрофена – твердые желатиновые капсулы.

Для разработанных препаратов кеторолака и ибупрофена установлены показатели и нормы качества.

Впервые проведена оценка эквивалентности «in vitro» воспроизведенного лекарственного средства I класса биофармацевтической классификационной системы (БКС) кеторолака трометамин по процедуре «биовейвер». По результатам серии экспериментов показано, что процедура «биовейвер» может применяться для оценки взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств кеторолака.

По результатам работы подана заявка на изобретение «Анальгезирующее жаропонижающее лекарственное средство и способ его получения» (приоритетная справка № 2018103603 от 30.01.2018 г.).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании и разработке научно-методологических подходов к созданию твердых лекарственных форм препаратов группы НПВС.

Практическая значимость работы заключается в разработке состава и технологии получения таблеток кеторолака 10 мг и капсул ибупрофена 200 мг с усовершенствованной технологией, что способствует расширению ассортимента НПВС отечественного производства и позволяет решить технолого – экономические вопросы в отношении исследуемых объектов.

Методология и методы исследования

Методологический подход базируется на выполнении комплекса теоретических, технологических, химических, физико-химических, биофармацевтических и фармакологических исследований, обеспечивающих разработку качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств.

Дизайн исследования в полной мере отражает структуру и последовательность выполнения всех этапов диссертационной работы.

Положения, выносимые на защиту

- результаты изучения технологических свойств субстанций кеторолака трометамин и ибупрофена;
- результаты экспериментальных исследований по разработке оптимального состава и технологии получения таблеток кеторолака и капсул ибупрофена;
- результаты по изучению стабильности и установлению срока годности исследуемых препаратов;
- результаты биофармацевтического изучения исследуемых препаратов по процедуре «биовейвер».

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах: научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации» (Пермь, 2011); V Международной конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2012); 70-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2012); научно-практической конференции «Инновации в биофармацевтике» (Пермь 2015).

Внедрение результатов исследования

1. На основании проведенных исследований разработаны и внедрены с положительным результатом в промышленные условия фармацевтической компании «Медисорб»:

- состав, технология получения и методики стандартизации препарата Кеторолак таблетки 10 мг (нормативная документация, опытно-промышленный регламент № 24062052-112-2008, акт апробации № 1 от 22.12.2008 г);

- состав, технология изготовления и методики стандартизации препарата Ибупрофен капсулы 200 мг (ФСП ЛП-003347-031215, ПР № 24062052-154-2016, акт внедрения № 0.032-16 от 20.06.2016 г).

2. Получено разрешение Минздрава России на производство капсул ибупрофена 200 мг (регистрационное удостоверение ЛП-003347 от 03.12.2015).

3. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах фармацевтической технологии, промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, фармацевтической химии факультета очного обучения ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор диссертационной работы принимал участие в выборе объектов исследования, постановке целей и задач, определении плана исследований. Самостоятельно осуществил поиск и анализ литературных данных, выполнил комплекс экспериментальных исследований, провел статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов. Экспериментальная работа осуществлялась автором лично, на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера и лаборатории физико-химических методов анализа фармацевтической компании «Медисорб».

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ
Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (номер государственной регистрации – 115030310053).

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 и 6 паспорта специальности - технология получения лекарств.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 5 статей в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и международные базы цитирования.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (главы 2-4), общих выводов, списка литературы и приложений. Работа изложена на 169 страницах машинописного текста (из них 40 страниц приложения), содержит 40 таблиц, 28 рисунков, 174 библиографических источника, из которых 68 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объектами исследования явились субстанции кеторолака трометамин (НД П N010355-301211) и ибупрофена (ЛСР-001737/10-050310). В качестве вспомогательных веществ использованы наполнители, связующие, разрыхляющие, антифрикционные вещества, разрешенные к применению в медицинской практике и отвечающие требованиям соответствующих нормативных документов.

В качестве препаратов сравнения при проведении сравнительных исследований были использованы Кеторолак - Верте таблетки 10 мг производства ЗАО «Вертекс», Россия и Ибупрофен таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг производства ОАО «Биосинтез», Россия.

Для достижения поставленных целей были использованы различные методы изучения технологических характеристик порошков лекарственных субстанций, гранул, таблеток, капсул (сыпучесть, насыпная плотность, фракционный состав, влажность, прочность на истирание, раздавливание, распадаемость, средняя масса), методы математического планирования эксперимента, методы контроля качества таблеток и капсул (спектрофотометрический метод исследования, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии).

Изучение технологических свойств субстанций кеторолака и ибупрофена. Исследования формы и размера частиц, проведенные при помощи оптической микроскопии, показали, что субстанция кеторолака трометамин состоит из кристаллов неправильной формы, образующих многочисленные конгломераты. Субстанция ибупрофена состоит из бесцветных кристаллов в виде пластинок неправильной формы.

Методом лазерной дифракции света установлено распределение частиц по размерам: около 70 % частиц кеторолака трометамин размером менее 5 мкм и около 10 % размером от 20 до 40 мкм; в субстанции ибупрофена 70 % частиц размером от 10 до 100 мкм с преобладанием частиц размером около 80 мкм.

Для научного обоснования состава и технологии получения таблеток кеторолака и капсул ибупрофена изучены технологические свойства субстанций (таблица 1).

Таблица 1 - Технологические свойства субстанций кеторолака трометамин и ибупрофена

Характеристики, единицы измерения	Результаты	
	Субстанция кеторолака трометамин	Субстанция ибупрофена
Остаточная влажность, %	0,230±0,001	0,07±0,004
Насыпная плотность, кг/м ³ *10 ⁻³ : без уплотнения с уплотнением	0,395±0,018	0,287±0,008
	0,536±0,072	0,435±0,018
Сыпучесть, г/с: без вибрации с вибрацией	Отсутствует	Отсутствует
	0,586±0,153	Отсутствует
Прочность на раздавливание, Н	89,20±0,88	-
Прочность на истирание, %	99,90±0,18	-
Распадаемость, с	520,40±5,27	-

Установлено, что субстанции кеторолака трометамин и ибупрофена обладают плохой сыпучестью, низкой насыпной плотностью, поэтому для получения массы для таблетирования и капсулирования с необходимыми технологическими характеристиками необходимо введение вспомогательных веществ.

Разработка состава и технологии получения таблеток кеторолака.

Для выбора наиболее рационального состава использовано математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата 3x3 и проведен дисперсионный анализ данных.

Учитывая, что дозировка кеторолака трометамин в одной таблетке составляет 10 мг, для точного дозирования и получения качественных таблеток необходимо введение в состав наполнителей: МКЦ-102, лактоза в виде моногидрата и в комбинации с ПВП. Для получения таблеточной массы с необходимыми технологическими характеристиками использованы связующие вещества: ПВП 10 % раствор, крахмал 2 % раствор. С целью улучшения распадаемости использованы разрыхляющие вещества – крахмал и кроскармеллоза натрия, для снижения силы выталкивания таблетки из матрицы при прессовании, в качестве смазывающего компонента использовали магния стеарат 1 %.

С вышеуказанными вспомогательными веществами приготовлены модельные смеси 9 составов, получены таблетки массой около 140 мг, диаметром 7 мм, содержащие 10 мг кеторолака трометамин.

Параметрами оптимизации явились: сыпучесть с вибрацией и без вибрации, насыпная плотность с уплотнением и без уплотнения, распадаемость, прочность на истирание и раздавливание.

По результатам дисперсионного анализа данных установлена степень влияния вспомогательных веществ на качество гранулятов и таблеток, определены ряды предпочтительности.

На сыпучесть без вибрации существенное влияние оказывают наполнители и связующие вещества ($F_{\text{табл}} < F_{\text{эксп}}$). Ряды предпочтительности наполнителей: лудипресс > лактоза > МКЦ; связующих веществ: крахмала раствор 2 % > ПВП раствор 10 %. На сыпучесть с вибрацией изучаемые факторы не оказывают значимого влияния ($F_{\text{табл}} > F_{\text{эксп}}$).

На насыпную плотность в большей степени влияют наполнители, в меньшей степени связующие и разрыхляющие. Ряды предпочтительности: лудипресс > лактоза > МКЦ.

Установлено, что прочность на истирание в значительной степени зависит от наполнителей, влияние разрыхляющих и связующих веществ незначительно. Ряды предпочтительности выглядят следующим образом: МКЦ > лактоза = лудипресс.

Прочность на раздавливание в выбранных интервалах не зависит от изучаемых факторов. Среди выбранных для изучения наполнителей ряды предпочтительности выглядят следующим образом: МКЦ > лудипресс > лактоза.

Согласно полученным результатам используемые для изучения наполнители, связующие и разрыхляющие вещества в выбранных интервалах не оказывают статистически значимого влияния на распадаемость таблеток кеторолака ($F_{\text{табл}} > F_{\text{эксп}}$). Ряды предпочтительности наполнителей: лудипресс > лактоза > МКЦ; связующих веществ: крахмала раствор 2 % > ПВП раствор 10 %.

Обобщенную оценку качества гранулятов и таблеток кеторолака 10 мг проводили с помощью функции желательности (таблица 2).

Таблица 2 - Шкала желательности показателей качества гранулятов и таблеток

Количественная оценка по шкале желательности	Желательность значения отклика	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, кг/м ³ *10 ⁻³	Прочность на раздавливание, Н	Прочность на истирание, %	Распадаемость, с
0,8 – 1,00	очень хорошо	7 - 12	0,6 – 0,9	60 - 100	100 - 99	0 - 300
0,63 – 0,80	хорошо	6 - 7	0,5 – 0,6	50 - 60	99 - 98	300 - 600
0,37 – 0,63	удовлетв.	4 - 6	0,3 – 0,5	30 - 50	98 - 97	600 - 900
0,20 – 0,37	плохо	3 - 4	0,2 – 0,3	20 - 30	97 - 96	900 - 1800
0,00 – 0,20	очень плохо	0 - 3	0 – 0,2	0 - 20	96 - 88	1800 - 3600

Вспомогательные вещества, используемые в качестве изучаемых факторов, представлены в таблице 3. Оценка качества гранулятов и таблеток с помощью функции желательности представлена в таблице 4.

Таблица 3 – Переменные факторы

Группы ВВ	А - наполнители	В - связующие вещества	С - разрыхляющие
Вспомогательные вещества (ВВ)	а ₁ – лактоза а ₂ – лудипресс а ₃ – МКЦ-102	в ₁ – ПВП раствор 10 % в ₂ – крахмал раствор 2 % в ₃ – отсутствие	с ₁ – крахмал 5 % с ₂ – кроскармеллоза натрия 5 % с ₃ – отсутствие

Таблица 4 - Матрица планирования эксперимента и результаты исследования по разработке состава таблеток кеторолака 10 мг

№ п/п	Состав	Сыпучесть				Насыпная плотность				Механическая прочность				Распадаемость		D
		с вибр.		без вибр.		без упл.		с упл.		истирание		раздавливание		с	D ₇	
		г/с	D ₁	г/с	D ₂	г/см ³	D ₃	г/см ³	D ₄	%	D ₅	Н	D ₆			
1	а ₁ в ₁ с ₁	7,47	0,85	7,00	0,80	0,46	0,59	0,58	0,77	99,75	0,98	79,0	0,96	239	0,89	0,824
2	а ₂ в ₂ с ₁	7,88	0,88	9,74	0,97	0,47	0,59	0,60	0,80	99,67	0,98	70,6	0,95	676	0,58	0,804
3	а ₃ в ₃ с ₁	0,90	0,01	0,74	0,01	0,36	0,45	0,49	0,62	99,83	0,99	156,2	1,00	298	0,81	0,217
4	а ₁ в ₂ с ₂	8,00	0,89	7,94	0,89	0,46	0,59	0,60	0,80	99,79	0,99	85,2	0,98	377	0,77	0,833
5	а ₂ в ₃ с ₂	7,31	0,83	4,22	0,39	0,54	0,70	0,68	0,91	99,79	0,99	86,2	0,98	205	0,93	0,786
6	а ₃ в ₁ с ₂	3,94	0,36	1,97	0,09	0,31	0,36	0,42	0,53	99,92	1,00	85,2	0,98	141	0,97	0,480
7	а ₁ в ₃ с ₃	0,91	0,01	1,13	0,02	0,45	0,58	0,55	0,73	99,67	0,98	29,2	0,35	138	0,97	0,224
8	а ₂ в ₁ с ₃	7,30	0,83	6,86	0,78	0,43	0,54	0,54	0,71	99,75	0,99	87,6	0,98	430	0,74	0,782
9	а ₃ в ₂ с ₃	5,05	0,50	4,12	0,38	0,28	0,33	0,38	0,49	99,92	1,00	202,2	1,00	252	0,88	0,599

Таким образом, на основании анализа результатов функции желательности для дальнейших исследований выбраны составы 1, 2 и 4 (таблица 4).

Окончательный выбор состава таблеток кеторолака был сделан после изучения сравнительной кинетики растворения в условиях «in vitro» в сравнении с таблетками Кеторолак-Верте 10 мг производства ЗАО «Вертекс», Россия (рисунок 1) и оценке эквивалентности профилей высвобождения с помощью факторов различия и сходимости (таблица 5).

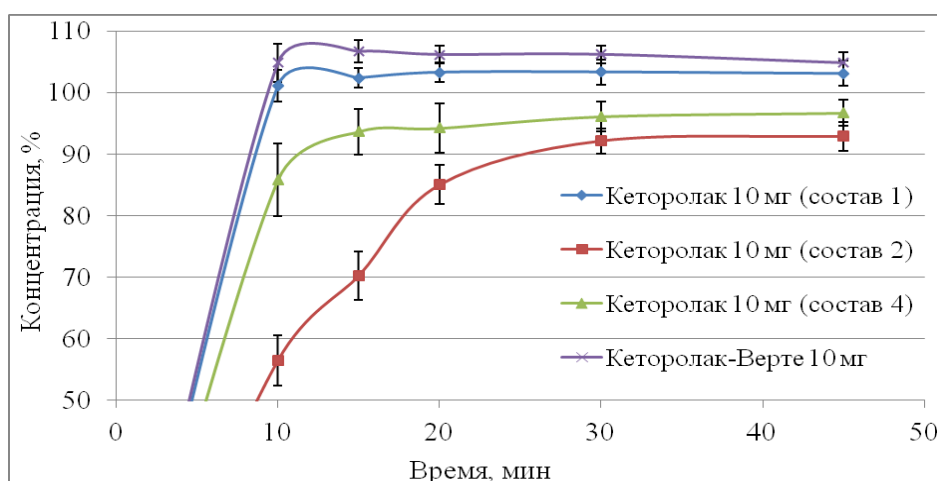


Рисунок 1 - Профили высвобождения кеторолака трометамин. Среда растворения – вода очищенная.

Таблица 5 - Значения факторов различия (f_1) и сходимости (f_2)

Состав	Фактор различия (f_1)	Фактор сходимости (f_2)
1	2,93	73,63
2	24,99	26,22
5	11,78	44,26

Установлено, что кинетика высвобождения кеторолака трометамин из таблеток состава 1 эквивалентна кинетике высвобождения кеторолака трометамин из таблеток препарата сравнения. В связи с этим, для дальнейших исследований выбран состав 1.

Таким образом, на основании проведенных исследований предложен оптимальный состав таблеток кеторолака, включающий: кеторолака трометамин, лактозу, ПВП, крахмал, магния стеарат.

Способ введения кеторолака трометамин на показатели качества таблеток в процессе хранения изучен методом «ускоренного старения». Кеторолак введен двумя способами: способ 1а (в составе гранулята) и 1б (в составе опудривающей смеси). Напрессованы таблетки массой 140 мг и диаметром 7 мм. Показатели качества таблеток приведены в таблице 6.

Таблица 6 - Влияние способа введения кеторолака трометамин на показатели качества таблеток

Показатели качества	Способ 1а	Способ 1б
Средняя масса, г	0,139 ±0,008	0,141±0,007
Высота, мм	2,9±0,01	3,0±0,01
Прочность на раздавливание, Н	80±2,41	79±2,6
Прочность на истирание, %	99,15±0,04	99,78±0,07
Распадаемость, с	241±15,7	240±27,4
Растворение,%	96±5,11	97±2,16
Количественное содержание, мг/табл	9,71±0,16	10,13±0,21
Однородность дозирования, %	-6,61 +7,03	-9,16 +3,45

Через 2 месяца хранения при температуре +40 °С, что соответствует 12 месяцам естественного хранения, таблетки, полученные способом 1а приобрели желтоватый оттенок.

На основании полученных данных сделан вывод, что субстанцию кеторолака трометамин следует вводить в таблеточную смесь в сухом виде, не увлажняя и не подвергая температурному воздействию.

Способ введения крахмала в таблеточную смесь не оказывает существенного влияния на распадаемость, прочность на истирание, раздавливание (таблица 7). Из практики известно, что он снижает силу выталкивания, поэтому решено вводить крахмал в состав таблеток в качестве скользящего вещества.

Таблица 7 - Влияние способа введения крахмала на показатели качества таблеток

Показатели качества таблеток	5 % в смеси для гранулирования	5 % в смеси для опудривания	3 % в смеси для гранулирования и 2 % в смеси для опудривания
Размеры: диаметр, мм	7,1	7,1	7,1
высота, мм	2,7-2,9	2,6-2,9	2,7-2,9
Распадаемость, мин	260±15,6	320±14,2	260±16,48
Прочность на истирание, %	99,79±0,02	99,78±0,02	99,79±0,02
Прочность на раздавливание, Н	66±3,4	69±2,9	59±3,1

Влияние остаточной влажности гранулята и давления прессования на показатели качества гранулятов и таблеток проводили с использованием таблеток кеторолака состава 1б. Результаты представлены на рисунках 2 и 3.

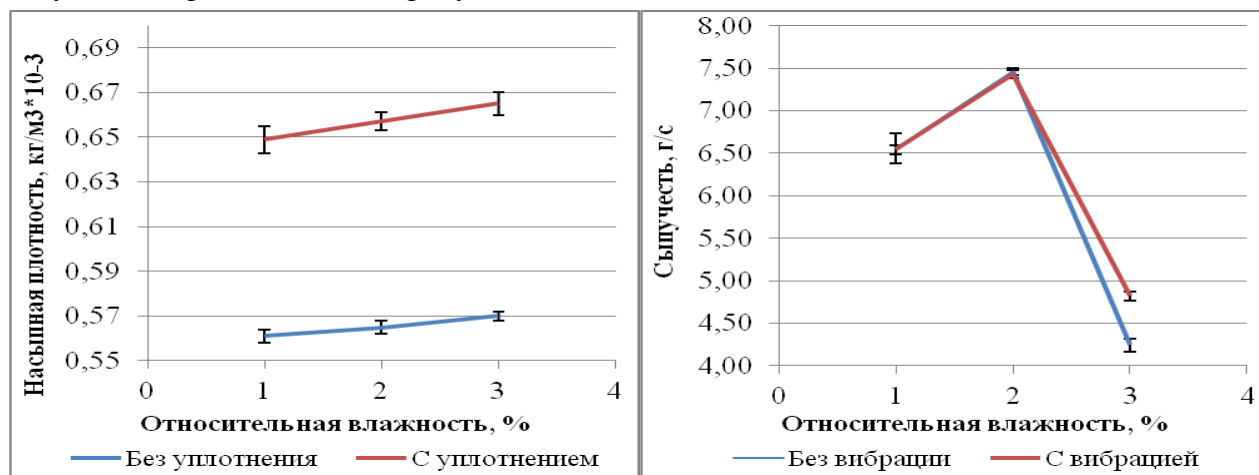


Рисунок 2 - Зависимость технологических характеристик гранулятов модельной смеси состава 1б от влажности гранулята (n=6).

Анализ данных показал, что оптимальная влажность гранулята находится в пределах 1-3 %. При этой влажности оценка сыпучести гранулятов находится в диапазоне от «удовлетворительно» (при влажности 3 %) до «очень хорошо» (при влажности 2 %). Насыпная плотность без уплотнения при влажности 1-3 % находится в диапазоне «хорошо», с уплотнением – в диапазоне «очень хорошо».

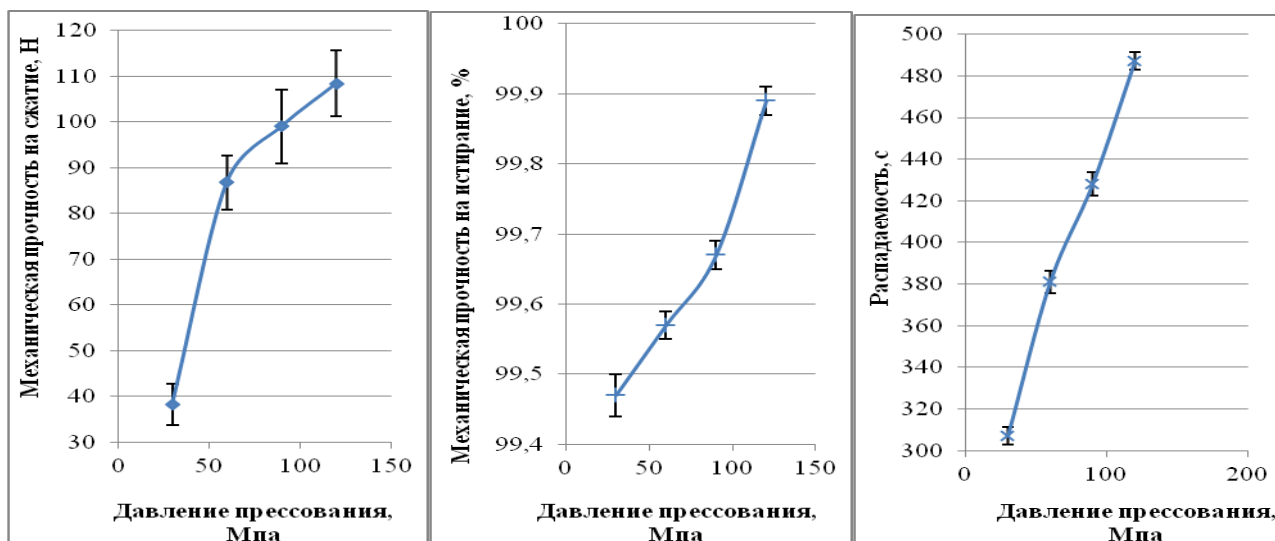


Рисунок 3 - Зависимость технологических характеристик таблеток модельной смеси состава 1б от давления прессования (влажность гранулята 2 %).

В прямой зависимости от давления прессования находятся механическая прочность таблеток на истирание, раздавливание (сжатие), распадаемость. Наиболее рациональным установлено давление прессования в пределах 60-90 МПа.

Фракционный состав гранулята модельной смеси состава 1б при влажности 2 % приведен в таблице 8.

Таблица 8 - Фракционный состав гранулята модельной смеси состава 1б

	Размер частиц, мм							
	> 1,0	1,0-0,8	0,8-0,5	0,5-0,4	0,4-0,3	0,3-0,2	0,2-0,16	< 0,16
Доля, %	1,02	21,77	35,60	11,92	8,08	8,91	2,03	7,14

Установлено, что более 50 % гранулята составляет фракция с размером частиц от 1,0 до 0,5 мм; фракции с размером частиц менее 0,2 мм составляют суммарно не более 10 % гранулята.

Таким образом, установлены оптимальные технологические параметры получения таблеток кеторолака.

Рациональная технология получения таблеток кеторолака заключается во влажном гранулировании лактозы раствором ПВП, с последующим введением кеторолака трометамин, антифрикционных веществ, таблетирования, обеспыливания и упаковке.

В условиях промышленного производства подтверждена воспроизводимость технологического процесса получения таблеток кеторолака 10 мг. Определен перечень критических параметров процесса (контрольные точки) и их допустимые пределы. Используя в качестве критериев приемлемости работы процесса и оценки однородности продукции правило 3 сигм ($\pm 3\sigma$) и индекс воспроизводимости ($C_{pk} > 1$), установлено, что процесс производства позволяет получать продукцию, соответствующую требованиям нормативной документации и обеспечивает однородность серий продукции.

Стандартизация таблеток кеторолака 10 мг проведена по показателям качества, включенным в спецификацию: описание, подлинность, растворение, родственные примеси, микробиологическая чистота, однородность дозирования и количественное определение по предварительно валидированным методикам. Опытно-промышленные серии таблеток

кеторолака 10 мг, соответствовали требованиям спецификации по всем анализируемым показателям.

Определение срока годности таблеток кеторолака 10 мг проведено на трех опытно-промышленных сериях. Таблетки, упакованные в банки полимерные с натягиваемой крышкой и в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной, хранили в сухом защищенном от света месте при температуре (25 ± 2) °С, относительной влажности 50 % и анализировали с периодичностью 0,5 лет. Период наблюдения составил 3,5 года.

Установлено, что количество единичных и суммарных примесей в исходных таблетках и после трех лет хранения находится в допустимых пределах (рисунок 4). Растворение, количественное содержание кеторолака трометамин, микробиологическая чистота в течение срока хранения значимо не изменились, следовательно, таблетки кеторолака в указанных видах упаковок стабильны при хранении в течение трех лет, выбранный состав и технологию получения можно оценивать, как оптимальные.

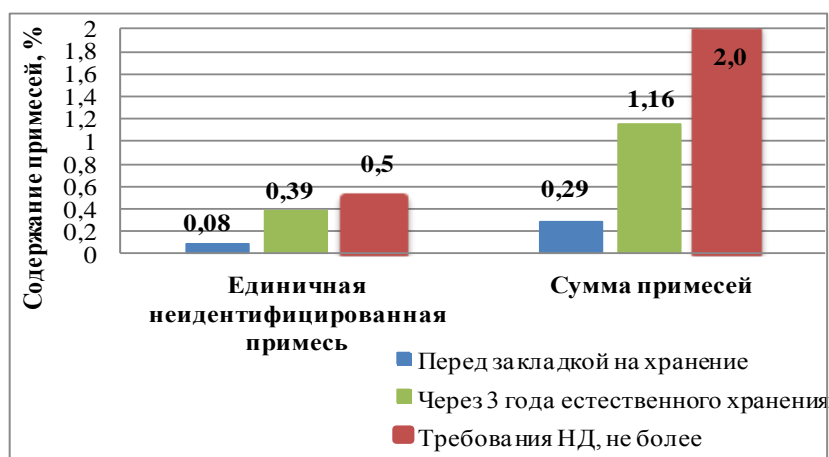


Рисунок 4 - Содержание родственных примесей в таблетках кеторолака 10 мг (с.01112008) при хранении в контурной ячейковой упаковке, при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности 50 %.

Таким образом, на основании анализа полученных данных установлен срок годности таблеток кеторолака 10 мг - 3 года, условия хранения – сухое, защищенное от света место при температуре не выше 25 °С.

Оценка эквивалентности таблеток кеторолака 10 мг и зарегистрированного препарата сравнения в условиях «in vitro» по процедуре «биовейвер» заключалась в изучении биофармацевтической растворимости субстанции кеторолака трометамин, скорости высвобождения активного ингредиента из лекарственной формы и проведении сравнительной кинетики растворения (СКР).

На основании экспериментальных данных биофармацевтическая растворимость субстанции кеторолака трометамин в физиологическом диапазоне pH (1,0-6,8) классифицирована как «высокая» ($D/S \leq 250$), по оценке скорости растворения, изучаемые препараты кеторолака относятся к «очень быстро растворимым» (более 80 % за 15 мин) с эквивалентными профилями высвобождения кеторолака трометамин в изучаемых средах растворения (рисунки 5 – 7, таблица 9).

Таблица 9 – Факторы различия (f_1) и сходимости (f_2)

Факторы	среда растворения, рН		
	1,2	4,5	6,8
различия (f_1)	8,40	3,31	5,05
сходимости (f_2)	53,68	64,50	64,52

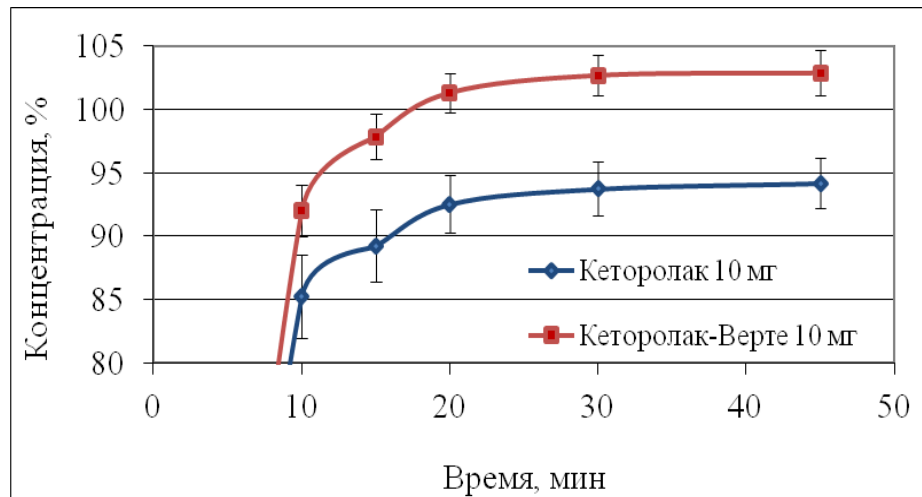


Рисунок 5 – Профили высвобождения кеторолака трометамин. Среда растворения - рН 1,2.

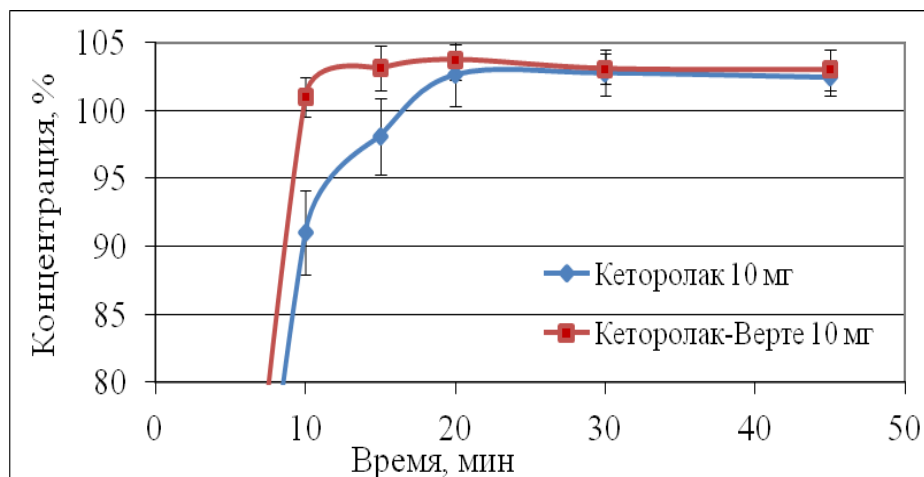


Рисунок 6 – Профили высвобождения кеторолака трометамин. Среда растворения - рН 4,5.

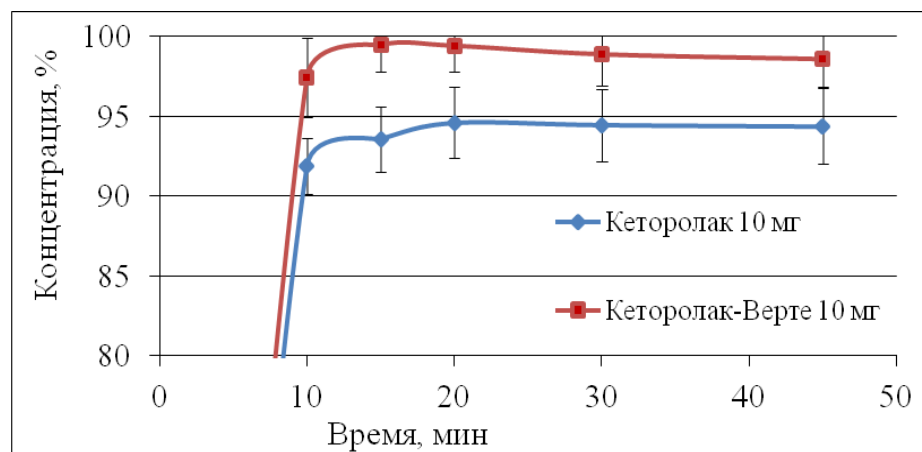


Рисунок 7 – Профили высвобождения кеторолака трометамин. Среда растворения - рН 6,8.

Валидация методики СКР доказала пригодность ее использования для указанной цели. Мешающее действие плацебо для буферных растворов pH 1,2; 4,5 и 6,8 составило 0,688, 0,772 и 0,452 соответственно, что говорит о специфичности методики (не более 2 %). Доказана линейность методики ($R \geq 0,999$), правильность (значение открываемости находится в пределах 95 % -105 %) и прецизионность ($RSD \leq 2$ %).

Таким образом, разработанные таблетки кеторолака 10 мг эквивалентны таблеткам Кеторолак-Верте 10 мг по процедуре «биоэвивер».

Результаты исследований острой и субхронической токсичностей разработанных таблеток кеторолака в сравнении с зарегистрированными таблетками Кеторолак-Верте 10 мг, проведенные в институте токсикологии ФМБА России, г. Санкт-Петербург, показали, препарат кеторолак относится к IV классу малотоксичных лекарственных средств, а разработанные таблетки кеторолака 10 мг эквитоксичны зарегистрированному препарату сравнения.

Разработка состава и технологии получения капсул ибупрофена.

Учитывая содержание ибупрофена в лекарственной форме (200 мг), его плохую растворимость в воде, 3-х, 4-х кратную подпрессовку при капсулировании, что может повлиять на высвобождение ибупрофена из лекарственной формы, в качестве факторов при математическом планировании эксперимента методом латинского квадрата 3x3 были выбраны разрыхляющие вещества, их количество, а для предотвращения налипания массы к поверхности пуансонов при подпрессовке - антифрикционные вещества.

Параметрами оптимизации явились насыпная плотность без уплотнения и с уплотнением, сыпучесть без вибрации и с вибрацией.

По результатам дисперсионного анализа данных изучена степень влияния вспомогательных веществ и определены ряды предпочтительности.

Установлено, что на сыпучесть без вибрации существенное влияние оказывают антифрикционные вещества ($F_{\text{табл}} < F_{\text{эсп}}$). Ряд предпочтительности: магния стеарат, тальк, аэросил > магния стеарат, аэросил > магния стеарат.

На сыпучесть с вибрацией существенное влияние оказывают разрыхляющие вещества, в то время как антифрикционные влияют незначительно. Ряды предпочтительности разрыхляющих веществ выглядят следующим образом: кроскармеллоза натрия > натрия гликолят крахмала.

На насыпную плотность без уплотнения влияет присутствие антифрикционных веществ. Ряд предпочтительности: магния стеарат, тальк, аэросил > магния стеарат, аэросил > магния стеарат.

Насыпная плотность с уплотнением в значительной степени зависит от антифрикционных и разрыхляющих веществ. Ряды предпочтительности разрыхляющих веществ: кроскармеллоза натрия > натрия гликолят крахмала; антифрикционных веществ: магния стеарат > магния стеарат, тальк, аэросил > магния стеарат, аэросил.

Вспомогательные вещества, используемые в качестве изучаемых факторов, представлены в таблице 10. Оценка качества массы для капсулирования с помощью функции желательности представлена в таблице 11.

Таблица 10 – Переменные факторы

Группы ВВ	А - разрыхляющие вещества	В - количество разрыхляющих	С - антифрикционные вещества
Вспомогательные вещества (ВВ)	a_1 – кроскармеллоза натрия a_2 –натрия гликолят крахмала a_3 – отсутствие	v_1 – 6 % v_2 – 12 % v_3 – 2%	c_1 – магния стеарат, аэросил, c_2 – магния стеарат, тальк, аэросил c_3 –магния стеарат

Таблица 11 - Матрица планирования эксперимента и результаты исследования по разработке состава капсул ибупрофена 200 мг

№ п/п	Состав	Сыпучесть				Насыпная плотность				D
		с вибрацией		без вибрации		с вибрацией		без вибрации		
		г/с	D ₁	г/с	D ₂	кг/м ³ *10 ⁻³	D ₃	кг/м ³ *10 ⁻³	D ₄	
1	$a_1v_1c_1$	5,91	0,63	2,32	0,22	0,43	0,54	0,47	0,60	0,46
2	$a_1v_2c_2$	5,03	0,51	3,15	0,29	0,43	0,54	0,50	0,63	0,47
3	$a_1v_3c_3$	0,91	0,01	2,30	0,22	0,49	0,62	0,56	0,75	0,18
4	$a_2v_2c_1$	5,42	0,56	1,64	0,12	0,39	0,49	0,42	0,53	0,36
5	$a_2v_3c_2$	4,04	0,37	2,19	0,21	0,45	0,58	0,49	0,62	0,41
6	$a_2v_1c_3$	0,90	0,01	1,48	0,09	0,49	0,62	0,56	0,75	0,14
7	$a_3v_3c_1$	0,91	0,01	1,75	0,14	0,43	0,54	0,49	0,62	0,15
8	$a_3v_1c_2$	4,80	0,48	1,47	0,09	0,43	0,54	0,53	0,69	0,36
9	$a_3v_2c_3$	0,89	0,01	1,59	0,11	0,48	0,61	0,59	0,79	0,15

Таким образом, на основании анализа результатов функции желательности для дальнейших исследований выбраны составы 1, 2 и 5.

Окончательный выбор состава капсул ибупрофена был сделан после изучения сравнительной кинетики растворения в условиях «in vitro» в сравнении с ибупрофеном таблетками, покрытыми оболочкой 200 мг производства АО «Биосинтез», Россия (рисунки 8-10).

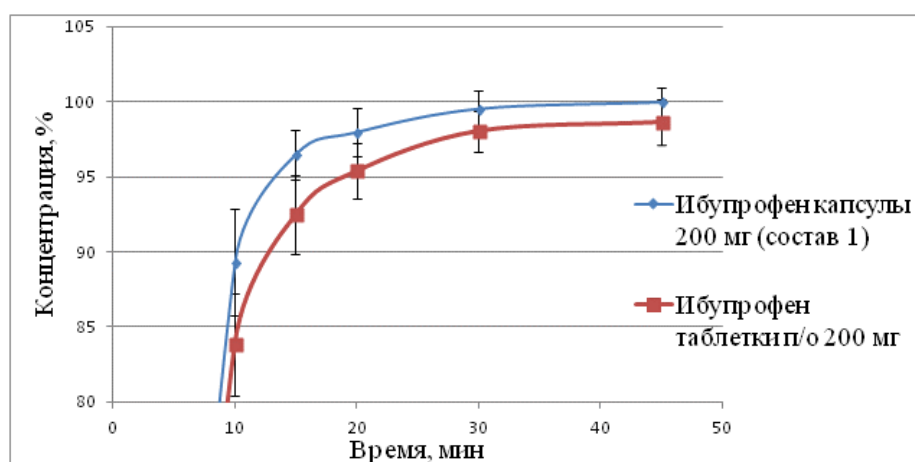


Рисунок 8 – Кинетика высвобождения ибупрофена. Среда растворения буферный раствор pH 7,2.

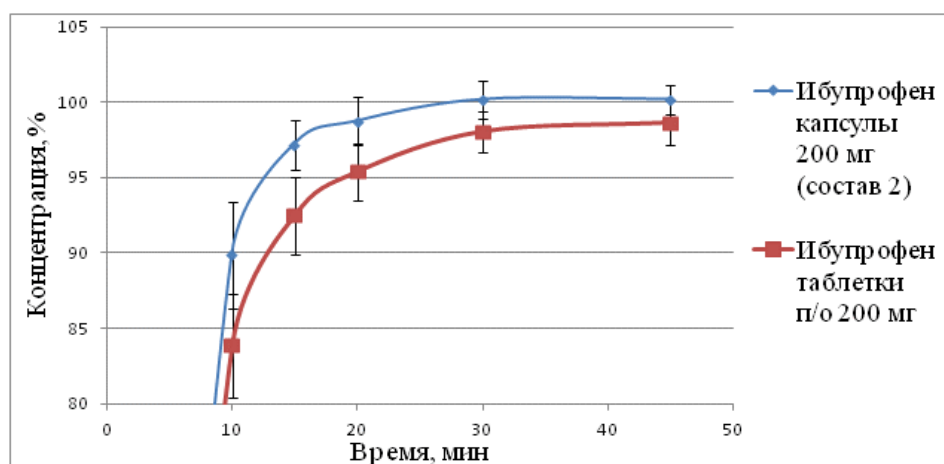


Рисунок 9 - Кинетика высвобождения ибупрофена. Среда растворения буферный раствор pH 7,2.

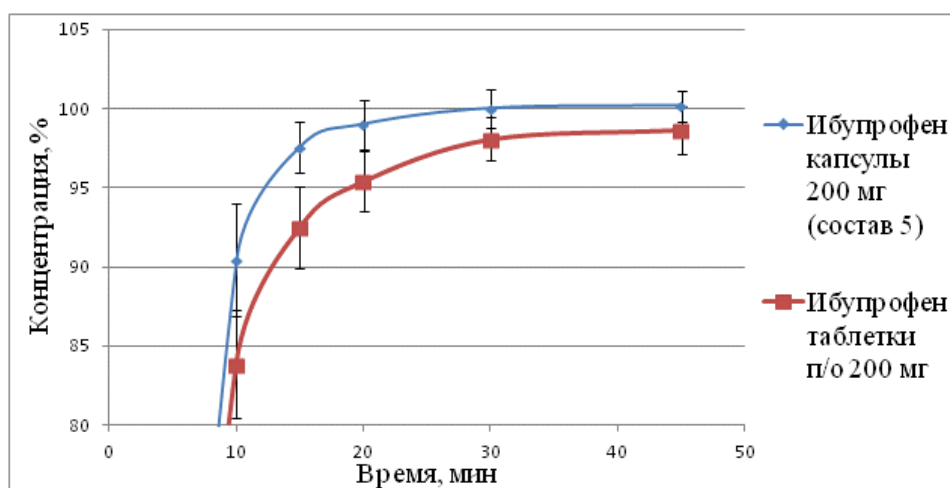


Рисунок 10 - Кинетика высвобождения ибупрофена. Среда растворения буферный раствор pH 7,2.

Установлено, что кинетика высвобождения ибупрофена из капсул составов 1, 2 и 5 эквивалентна кинетике высвобождения ибупрофена из таблеток препарата сравнения (таблица 12).

Таблица 12 - Значения факторов различия (f_1) и сходимости (f_2)

Состав	Фактор различия (f_1)	Фактор сходимости (f_2)
1	3,69	68,27
2	3,69	70,37
5	4,00	68,20

Поскольку фактор сходимости состава 2 больше чем факторы сходимости составов 1 и 5 при одинаковом значении фактора различия с составом 1, что говорит о большем проценте сходства кинетики высвобождения состава 2 с препаратом сравнения, указанный состав выбран для дальнейшего исследования.

Таким образом, на основании проведенных исследований предложен оптимальный состав капсул ибупрофена, включающий: ибупрофен, кроскармеллозу натрия, тальк, аэросил и магния стеарат. С учетом насыпной плотности массы для капсулирования с уплотнением ($0,501 \pm 0,015 \text{ г/см}^3$) выбран оптимальный номер капсулы - №1.

Рациональная технология получения капсул ибупрофена заключается в смешивании компонентов с последующим капсулированием. Данная технология позволяет предотвратить воздействие на лекарственное средство температуры и влаги, значительно упростить процесс получения капсул ибупрофена.

В условиях промышленного производства подтверждена воспроизводимость технологического процесса получения капсул ибупрофена 200 мг. Определен перечень критических параметров процесса (контрольные точки) и их допустимые пределы. Установлено, что процесс производства капсул ибупрофена позволяет получать лекарственный препарат, соответствующий требованиям нормативной документации и обеспечивает однородность серий.

Стандартизация капсул ибупрофена 200 мг проведена по показателям качества, включенным в спецификацию: описание, подлинность, средняя масса содержимого капсул и однородность массы, аэросил, тальк, растворение, родственные примеси, микробиологическая чистота и количественное определение. Опытно-промышленные серии капсул ибупрофена соответствовали требованиям спецификации по всем анализируемым показателям.

Определение срока годности капсул ибупрофена 200 мг проводили на трех опытно-промышленных сериях. Капсулы, упакованные в банки полимерные с натягиваемой крышкой и в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной, хранили в сухом защищенном от света месте при температуре (25 ± 2) °С, относительной влажности 50 % и анализировали с периодичностью 0,5 лет. Период наблюдения составил 3,5 года.

Установлено, что количество единичных и суммарных примесей в исходных капсулах и после трех лет хранения находится в допустимых пределах (рисунок 11).

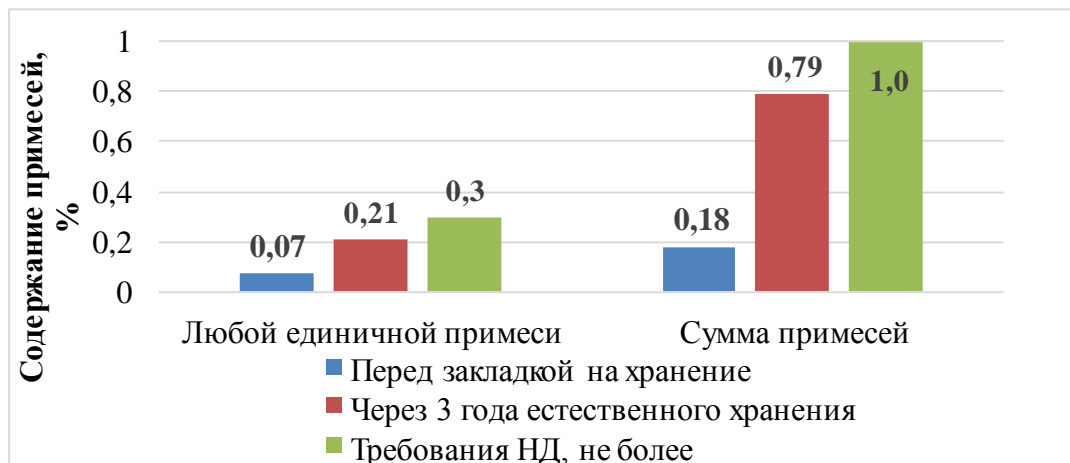


Рисунок 11 - Содержание родственных примесей в капсулах ибупрофена 200 мг (с. 01042010) при хранении в контурной ячейковой упаковке, при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности 50 %.

Растворение, количественное содержание ибупрофена и микробиологическая чистота значительно не изменились, следовательно, капсулы ибупрофена в указанных видах упаковок стабильны при хранении в течение трех лет, следовательно, выбранный состав и технологию получения капсул ибупрофена можно оценивать, как оптимальные.

Таким образом, на основании анализа полученных данных установлен срок годности капсул ибупрофена 200 мг - 3 года, условия хранения – сухое, защищенное от света место при температуре не выше 25 °С.

Оценка эквивалентности капсул ибупрофена 200 мг и ибупрофена таблеток, покрытых оболочкой, 200 мг в условиях «in vitro» по процедуре «биовейвер»

Экспериментальное изучение биофармацевтической растворимости ибупрофена проведено двумя способами: на приборе «Лопастная мешалка» в течение четырех часов и на термошейкере в пробирках Эппендорф. Полученные результаты представлены на рисунке 12.

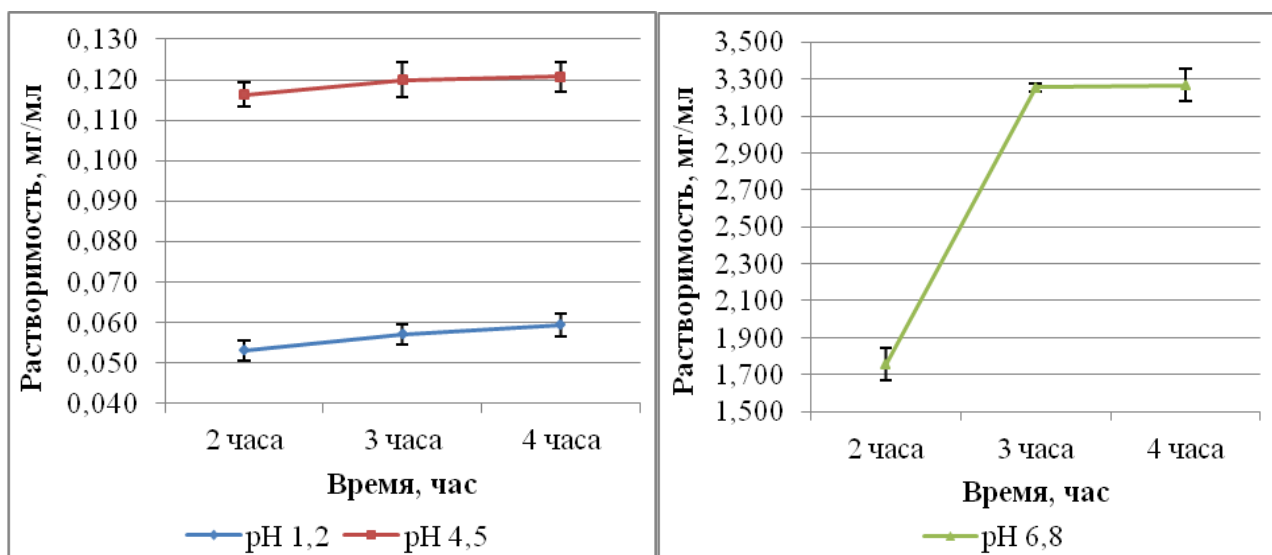


Рисунок 12 - Зависимость биофармацевтической растворимости ибупрофена от времени испытания в буферных растворах рН 1,2, 4,5 и 6,8.

На основании экспериментальных данных биофармацевтическая растворимость субстанции ибупрофена в физиологическом диапазоне рН (1,2 - 6,8) классифицирована как «низкая» ($D/S \geq 250$).

По скорости растворения препараты ибупрофена относятся к «медленно растворимым», так как «очень быстрое растворение» наблюдается лишь в буферном растворе рН 6,8.

Профили высвобождения ибупрофена из лекарственных препаратов также эквивалентны лишь в буферном растворе рН 6,8 (рисунки 13 – 15, таблица 13).

Таблица – 13 Факторы различия и сходимости

Факторы	среда растворения, рН		
	1,2	4,5	6,8
различия (f_1)	163,55	38,53	2,83
сходимости (f_2)	52,27	46,65	76,70

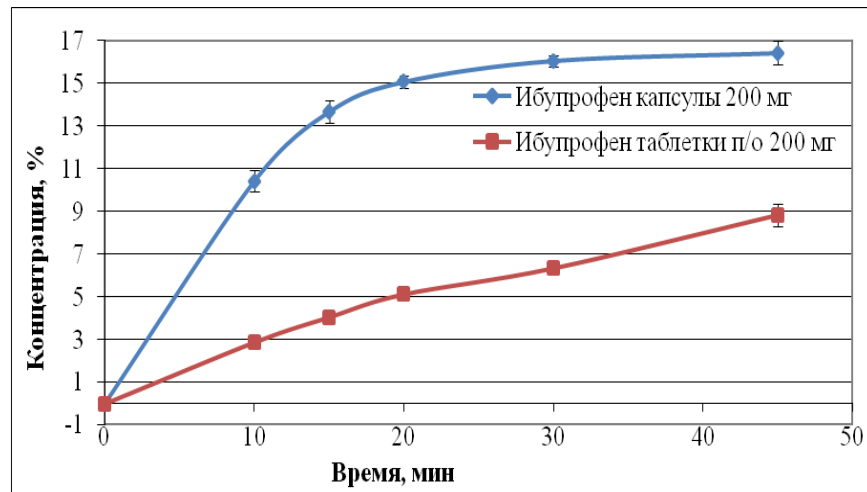


Рисунок 13 - Профили высвобождения ибупрофена. Среда растворения – буферный раствор pH 1,2.

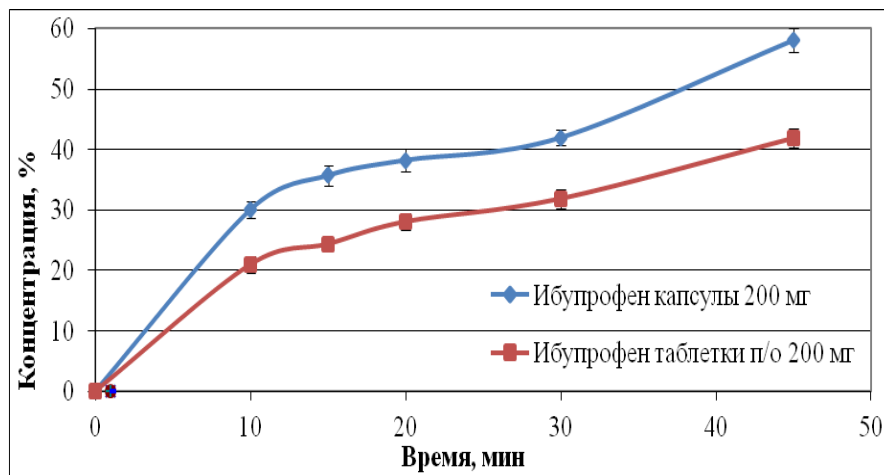


Рисунок 14 - Профили высвобождения ибупрофена. Среда растворения буферный раствор pH 4,5.

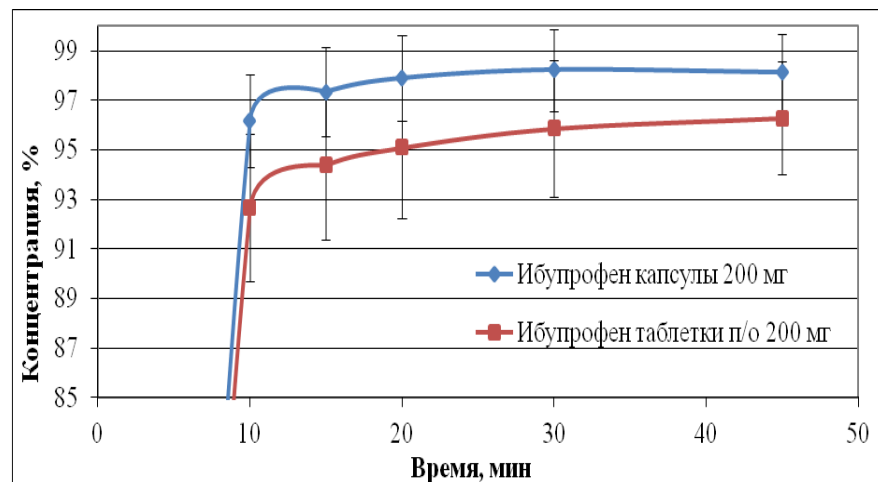


Рисунок 15 - Профили высвобождения ибупрофена. Среда растворения – буферный раствор pH 6,8.

В буферном растворе рН 1,2 ибупрофен практически не переходит в среду растворения, что связано с его кислотными свойствами и низкой растворимостью при данном значении рН.

Значение фактора различия в среде буферного раствора рН 6,8 находится в пределах 0-15, а фактора сходимости в пределах 50-100 (таблица 12), что говорит об эквивалентности профилей высвобождения в данной среде. В среде буферного раствора рН 4,5 профили высвобождения ибупрофена неэквивалентны ($f_1 > 15$; $f_2 < 50$).

Валидация методики СКР доказала пригодность ее использования для указанной цели. Мешающее действие плацебо для буферных растворов рН 1,2; 4,5 и 6,8 составило 1,960, 0,909 и 0,689 соответственно, что говорит о специфичности методики (не более 2 %). Доказана линейность методики ($R \geq 0,998$), правильность (значение открываемости находится в пределах 95 % -105 %) и прецизионность ($RSD \leq 2$ %).

Таким образом, разработанные капсулы ибупрофена 200 мг неэквивалентны зарегистрированному препарату сравнения Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (производства «Биосинтез», Россия) по процедуре «биоверификация». Следовательно, для доказательства эквивалентности капсул ибупрофена 200 мг зарегистрированному препарату сравнения необходимо проведение фармакокинетических исследований в условиях «in vivo».

Результаты исследований острой и субхронической токсичностей разработанных капсул ибупрофена в сравнении с ибупрофеном таблетками, покрытым оболочкой, 200 мг, проведенные в институте токсикологии ФМБА России, г. Санкт-Петербург, показали, препарат ибупрофен относится к IV классу малотоксичных лекарственных препаратов, а разработанные капсулы ибупрофена 200 мг эквитоксичны зарегистрированному препарату сравнения.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Определена морфология и размер частиц субстанций. Субстанция кеторолака трометамина состоит из кристаллов неправильной формы, собранных в многочисленные конгломераты. Преобладающий размер частиц менее 5 мкм (около 70 %). Субстанция ибупрофена представляет собой бесцветные кристаллы в виде пластинок неправильной формы, размером от 10 до 100 мкм (около 70 %), с преобладанием частиц размером 80 мкм.

Установлено, что субстанции кеторолака трометамина и ибупрофена обладают неудовлетворительной сыпучестью (отсутствие без вибрации и $0,586 \pm 0,153$ г/с с вибрацией для субстанции кеторолака трометамина; отсутствие с вибрацией и без вибрации для ибупрофена), небольшой насыпной плотностью ($0,395 \pm 0,018$ г/см³ без уплотнения и $0,536 \pm 0,072$ г/см³ с уплотнением для субстанции кеторолака трометамина и $0,287 \pm 0,008$ г/см³ без уплотнения и $0,435 \pm 0,018$ г/см³ с уплотнением для субстанции ибупрофена).

2. На основании комплекса технологических и биофармацевтических исследований разработаны оптимальные составы таблеток кеторолака 10 мг, включающие лактозу, ПВП, крахмал, магния стеарат и капсул ибупрофена 200 мг, включающие кроскармеллозу натрия, магния стеарат, тальк, аэросил и рациональные технологии получения. Установлено, что кривые высвобождения действующих веществ в условиях «*in vitro*» из таблеток кеторолака и капсул ибупрофена и из соответствующих зарегистрированных препаратов сравнения эквивалентны ($f_2 = 73,63$ для таблеток кеторолака и $f_2 = 70,37$ для капсул ибупрофена).

3. Проведена стандартизация капсул ибупрофена 200 мг и таблеток кеторолака 10 мг. Установлено, что разработанные таблетки кеторолака и капсулы ибупрофена соответствуют требованиям спецификаций по всем показателям, включенным в нормативную документацию.

В результате исследования стабильности определены условия хранения и вид тароупаковочных материалов. Установлен срок годности для таблеток кеторолака 10 мг и капсул ибупрофена 200 мг - 3 года.

4. Проведена оценка эквивалентности «*in vitro*» по процедуре «биовер»». Установлено, что капсулы ибупрофена являются неэквивалентными в условиях «*in vitro*» по процедуре «биовер», следовательно, для доказательства эквивалентности капсул ибупрофена 200 мг необходимо проведение фармакокинетических исследований в условиях «*in vivo*». Таблетки кеторолака эквивалентны зарегистрированному препарату сравнения в условиях «*in vitro*» по процедуре «биовер»».

5. На основании результатов проведенных исследований разработаны и утверждены: нормативные документы, опытно-промышленные и промышленные регламенты. На лекарственный препарат ибупрофен капсулы 200 мг в Минздраве России получено регистрационное удостоверение ЛП-003347 от 03.12.2015.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Прозорова, Н. А. Разработка методики определения посторонних примесей методом ВЭЖХ в таблетках кеторолака / Н. А. Прозорова, Г. П. Вдовина, Т. И. Ярыгина // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до

коммерциализации / Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Пермской государственной фармацевтической академии (7 - 9 декабря 2011 года, г. Пермь). – Пермь, 2011. - С. 132 - 134.

2. Прозорова, Н. А. Разработка и валидация методики количественного определения кеторолака в таблетках 10 мг / Н. А. Прозорова, Г. П. Вдовина // Фармация и общественное здоровье / Материалы V междунар. конф. (Екатеринбург, 18 апр. 2012 г.) – Екатеринбург, 2012. – С. 104–107.

3. Прозорова, Н. А. Разработка и валидация методики количественного определения ибупрофена в капсулах 200 мг / Н. А. Прозорова, Г. П. Вдовина // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы юбилейной 70-й открытой науч. практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием (Волгоград, 11-14 апр. 2012 г) – Волгоград, 2012. – С. 517-518.

4. Прозорова, Н. А. Исследования в области разработки состава и технологии НПВС Кеторолак таблетки 10 мг / Н. А. Прозорова, М. П. Чугунова, Г. П. Вдовина // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2014. - Т. 2, № 1-2. - С. 202 – 205.

5. Прозорова Н. А. / Валидация технологического процесса производства таблеток кеторолака 10 мг / Н. А. Прозорова, Г. П. Вдовина // Успехи современной науки – 2017. – Т. 2, № 12. - С. 31 – 34.

6. Прозорова, Н. А. Разработка и валидация методик анализа лекарственного препарата Ибупрофен капсулы 200 мг [Электронный ресурс] / Н. А. Прозорова, Г. П. Вдовина // Здоровье семьи – 21 век. – 2012. – № 4. – С. 168 – 176. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18279833> и <http://www.fh-21.perm.ru/arhiv.php?num=14>.

7. Прозорова, Н. А. Сравнительная оценка биодоступности в опытах «in vitro» лекарственных препаратов «Кеторолак, таблетки 10 мг» (ЗАО «Медисорб», Россия) и «Кеторолак-Верте, таблетки 10 мг» (ЗАО «Вертекс», Россия) / Н. А. Прозорова, Г. П. Вдовина, А. В. Бобров // Биофармац. журн. – 2015. – Т. 7, № 3. - С. 31 – 35.

8. Прозорова, Н. А. Исследования в области разработки состава и технологии препарата ибупрофен капсулы 200 мг [Электронный ресурс] / Н. А. Прозорова, Г. П. Вдовина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 6 - Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21453>.

9. Прозорова Н. А. / Изучение влияния технологических и биофармацевтических факторов на выбор состава и технологию изготовления таблеток кеторолака / Н. А. Прозорова, Г. П. Вдовина // Успехи современной науки и образования – 2017. – Т. 9, № 4. - С. 165 – 170.

10. Прозорова, Н. А. Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов Ибупрофен капсулы 200 мг производства ЗАО «Медисорб», Россия и Ибупрофен таблетки, покрытые оболочкой 200 мг, производства ОАО «Биосинтез», Россия / Н. А. Прозорова, Г. П. Вдовина, А. В. Бобров // Хим.-фармац. журн. – 2018. – Т. 52, № 3. – С. 50 – 53.

Прозорова Надежда Александровна (Россия)**Разработка состава, технологии получения и стандартизация лекарственных препаратов Ибупрофен капсулы 200 мг и Кеторолак таблетки 10 мг**

Изучены технологические свойства субстанции кеторолака и ибупрофена. Разработаны составы таблеток кеторолака и капсул ибупрофена с использованием математического планирования эксперимента методом латинского квадрата 3×3 , дисперсного анализа, функции желательности и рангового критерия Дункана. Предложены оптимальные технологии получения таблеток кеторолака и капсул ибупрофена, проведена валидация технологических процессов производства изучаемых препаратов.

На основании результатов биофармацевтического исследования сделано заключение об эквивалентности таблеток кеторолака и неэквивалентности капсул ибупрофена зарегистрированным препаратам сравнения в условиях «in vitro» по процедуре «биовер».

Проведена стандартизация разработанных препаратов, валидация методов контроля качества таблеток кеторолака и капсул ибупрофена. Установлены сроки годности разработанных препаратов.

Исследованы острая и субхроническая токсичности таблеток кеторолака и капсул ибупрофена, проведены клинические исследования по изучению фармакокинетики и биоэквивалентности капсул ибупрофена.

Prozorova Nadezhda Alexandrovna (Russia)**Development of structure, technology of receiving and standardization of medicines Ibuprofen of the capsule of 200 mg and Ketorolak of a tablet of 10 mg**

Technological properties of substance of a ketorolak and ibuprofen are studied. Structures of tablets of a ketorolak and capsules of an ibuprofen with use of mathematical planning of an experiment by method of a Latin square 3×3 , the disperse analysis, function of desirability and rank criterion of Duncan are developed. Optimum technologies of receiving tablets of a ketorolak and capsules of an ibuprofen are offered, validation of technological processes of production of the studied medicines is carried out.

On the basis of results of a biopharmaceutical research the conclusion about equivalence of tablets of a ketorolak and nonequivalence of capsules of an ibuprofen to the registered comparison medicines in the conditions of "invitro" according to the bioveyver procedure is made.

Standardization of the developed medicines, validation of methods of quality control of tablets of a ketorolak and capsules of an ibuprofen is carried out. Established periods of the validity of the developed medicines.

Are investigated sharp and subchronic toxicity of tablets of a ketorolak and capsules of an ibuprofen.