

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Пермский государственный
медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук,
профессор Вдовина Г. П.

Пермь – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Воспалительные заболевания: социальная проблема и современные подходы к профилактике и лечению.....	11
1.2 Характеристика и механизм действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).....	11
1.3 Обоснование целесообразности применения в медицинской практике препаратов кеторолака и ибупрофена.....	12
1.4 Современные вспомогательные вещества в производстве твердых лекарственных форм и их влияние на качество таблеток, капсул.....	16
1.5 Современные представления об эквивалентности лекарственных препаратов.....	25
1.6 Факторы, влияющие на биоэквивалентность	26
1.7 Методы изучения биоэквивалентности.....	31
1.8 Процедура «биовейвер» - альтернативный метод оценки эквивалентности лекарственных средств немедленного высвобождения.....	32
Заключение по главе 1	37
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1 Объекты исследования.....	38
2.2 Методы исследования.....	39
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА КЕТОРОЛАК ТАБЛЕТКИ 10 МГ И ЕГО СТАНДАРТИЗАЦИЯ.....	53
3.1 Изучение технологических свойств субстанции кеторолака трометамин.....	54
3.2 Разработка состава и технологии получения таблеток кеторолака.....	55
3.3 Технологический процесс производства таблеток кеторолака	63
3.4 Валидация технологического процесса производства таблеток кеторолака	70

3.5	Стандартизация таблеток кеторолака 10 мг.....	74
3.6	Изучение стабильности при хранении и установление срока годности таблеток кеторолака 10 мг.....	76
3.7	Оценка эквивалентности таблеток кеторолака 10 мг и зарегистрированного препарата аналога в условиях «in vitro» по процедуре «биоверификация»	77
3.8	Оценка безопасности таблеток кеторолака 10 мг.....	79
	Выводы по главе 3.....	80
	ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИБУПРОФЕН КАПСУЛЫ 200 МГ И ЕГО СТАНДАРТИЗАЦИЯ....	82
4.1	Изучение технологических свойств субстанции ибупрофена.....	83
4.2	Разработка состава и технологии получения капсул ибупрофена.....	84
4.3	Технологический процесс производства капсул ибупрофена	91
4.4	Валидация технологического процесса производства капсул ибупрофена	94
4.5	Стандартизация капсул ибупрофена 200 мг.....	97
4.6	Изучение стабильности при хранении капсул ибупрофена 200 мг.....	99
4.7	Оценка эквивалентности капсул ибупрофена 200 мг и зарегистрированного препарата аналога в условиях «in vitro» по процедуре «биоверификация»...	100
4.8	Оценка безопасности и эффективности капсул ибупрофена 200 мг.....	104
	Выводы по главе 4.....	106
	ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	108
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	129
	ПРИЛОЖЕНИЕ 1 Валидация методики СКР таблеток кеторолака 10 мг.....	130
	ПРИЛОЖЕНИЕ 2 Титульный лист опытно-промышленного регламента на производство таблеток кеторолака 10 мг.....	133
	ПРИЛОЖЕНИЕ 3 Акт проведения опытно-промышленной апробации состава и технологии изготовления таблеток кеторолака 10 мг.....	134
	ПРИЛОЖЕНИЕ 4 Акт внедрения в учебный процесс кафедры промышленной технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.....	135

ПРИЛОЖЕНИЕ 5 Акт внедрения в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.....	136
ПРИЛОЖЕНИЕ 6 Спецификация кеторолак таблетки 10 мг.....	137
ПРИЛОЖЕНИЕ 7 Валидация методик контроля качества таблеток кеторолака..	139
ПРИЛОЖЕНИЕ 8 Акт внедрения в учебный процесс кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения ФГБОУ ВО ПГФА.....	145
ПРИЛОЖЕНИЕ 9 Результаты анализа таблеток кеторолака 10 мг в процессе хранения в контурных ячейковых упаковках и банках полимерных.....	146
ПРИЛОЖЕНИЕ 10 Титульный лист отчета об экспериментальном изучении общей токсичности таблеток кеторолака 10 мг производства ЗАО «Медисорб» и зарегистрированного препарата аналога.....	148
ПРИЛОЖЕНИЕ 11 Валидация методики СКР капсул ибупрофена 200 мг.....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ 12 Титульный лист опытно-промышленного регламента на производство капсул ибупрофена 200 мг.....	152
ПРИЛОЖЕНИЕ 13 Титульный лист промышленного регламента на производство капсул ибупрофена 200 мг.....	153
ПРИЛОЖЕНИЕ 14 Акт проведения опытно-промышленной апробации состава и технологии изготовления капсул ибупрофена 200 мг.....	154
ПРИЛОЖЕНИЕ 15 Акт внедрения в промышленное производство технологии изготовления капсул ибупрофена 200 мг.....	155
ПРИЛОЖЕНИЕ 16 Валидация методик контроля качества капсул ибупрофена	156
ПРИЛОЖЕНИЕ 17 Спецификация ибупрофен капсулы 200 мг.....	162
ПРИЛОЖЕНИЕ 18 Результаты анализа капсул ибупрофена 200 мг в процессе хранения в контурных ячейковых упаковках и банках полимерных.....	164
ПРИЛОЖЕНИЕ 19 Титульный лист отчета об изучении общей токсичности капсул ибупрофена 200 мг и зарегистрированного препарата-аналога.....	166
ПРИЛОЖЕНИЕ 20 Титульный лист отчета по клиническому исследованию капсул ибупрофена 200 мг и зарегистрированного препарата-аналога.....	167
ПРИЛОЖЕНИЕ 21 Титульный лист НД Ибупрофен капсулы 200 мг	168
ПРИЛОЖЕНИЕ 22 Регистрационное удостоверение.....	169

ВВЕДЕНИЕ

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 [28].

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, Simpex Pharma Ind. Согласно маркетинговым исследованиям, проведенным ЗАО «Медисорб», (г. Пермь) за 2016 – 2017 гг доля продаж таблеток кеторолака вышеуказанных производителе-

лей 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 ЗАО «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 PranjaliKumarSingh, 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

Целью настоящего исследования являлась 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 «биолейвер».

5. Разработать нормативную документацию (НД, ОПР, ПР) 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 «биолейвер». По результатам серии экспериментов показано, что процедура «биолейвер» 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 ЗАО «Медисорб»:

- состав, технология получения и методики стандартизации препарата Кеторолак таблетки 10 мг (НД, ОПР № 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 № 10.032-16 от 20.06.2016 г).

2. Получено разрешение МЗ РФ на производство капсул ибупрофена 200 мг (РУ 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. Самостоя-

тельно 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 ЗАО «Медисорб». Исследования острой и субхронической токсичности были выполнены в институте токсикологии ФМБА России, г. Санкт-Петербург. Фармакокинетическое доказательство биоэквивалентности капсул ибупрофена проведено в ООО «Центр профессиональной медицины» (клиническая часть) и РИЦ Фарматест ФГБОУ ВО ПГФА, г. Пермь (аналитическая часть).

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Воспалительные заболевания: социальная проблема и современные подходы к профилактике и лечению

Воспаление – один из наиболее распространенных типовых патологических процессов, который сопровождает течение или составляет основу различных заболеваний: от острых респираторных инфекций до тяжелых хронических остеоартритов [93].

В настоящее время для борьбы с воспалением используют средства, которые можно условно подразделить на препараты I ряда (глюкокортикоиды, НПВС) и препараты II ряда (препараты золота, пеницилламин и др.).

В настоящее время НПВС — наиболее широко применяемая в медицине фармакологическая группа. Во всем мире более 30 млн. человек вынуждены принимать их постоянно, 300 млн. принимают кратковременными курсами (из них до 200 млн. приобретают препараты без рецепта врача) [125]. В Европе НПВС назначают 82 % врачей общей практики и 84 % ревматологов поликлиники, в стационаре их применяют у 20 % больных [97,141]. Поэтому данная группа препаратов всегда находится в области пристального внимания врачей, пациентов и фармацевтических фирм. В России доля НПВС занимает 30 % фармацевтического рынка [16,35], зарегистрировано более 210 торговых наименований, которые производят свыше 200 компаний [98].

1.2. Характеристика и механизм действия НПВС, представленных на фармацевтическом рынке

Интерес к данной группе определяется уникальным сочетанием противовоспалительных, антипиретических, анальгетических и антитромботических свойств, перекрывающих почти весь спектр основных симптомов, характерных для воспалительных заболеваний [17,93,105]. К дополнительным свойствам относят дезагрегирующий, иммуномодулирующий и десенсибилизирующий [35].

Все НПВС обладают достаточно высокой степенью абсорбции (80-100 %) и биодоступности (60-100 %). Все (за исключением аспирина, анальгина, парацета-

мола) на 90-99 % связываются с белками плазмы, метаболизируются, как правило, в печени [35]. Выведение осуществляется через почки или через почки и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Среднее время начала терапевтического действия после однократного приема внутрь составляет для анальгетического и антипиретического эффектов - 0,5-2 часа, для противовоспалительного до 3-4 суток.

Основные эффекты НПВС связаны с механизмом подавления активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Анальгетический и противовоспалительный - с ингибированием изофермента ЦОГ-2, а развитие побочных эффектов — с подавлением ЦОГ-1 [52].

Описано влияние некоторых НПВС на простагландинсинтазу, продукцию ряда простагландиновых медиаторов (брадикинина, лейкотриенов, фактора некроза опухоли) и активацию иммунокомпетентных клеток (нейтрофилов, Т-лимфоцитов) [57]. Так на примерах ибупрофена и кеторолака показано, что в противовоспалительном действии препаратов играют роль такие механизмы как уменьшение образования интерлейкина 1 β и фактора некроза опухоли α , ингибирование лейкотриена В4 в лейкоцитах и окиси азота, стимулирование образования кислородных радикалов и проведения сигналов по NF κ B пути [145,163].

Препаратом, имеющим механизм действия отличный от типичных представителей группы НПВС, является парацетамол, который угнетает синтез простагландинов путем селективной блокады ЦОГ-3, снижая возбудимость центра терморегуляции в гипоталамусе и ноцицептивных центров ЦНС [35].

1.3. Обоснование целесообразности применения в медицинской практике кеторолака и ибупрофена

Широкий спектр ЛП с близким или одинаковым механизмом действия и сходными фармакологическими свойствами открывает возможности для индивидуального подбора препаратов в конкретной клинической ситуации с учетом их эффективности, безопасности, но с другой стороны, требует четкого понимания достоинств и недостатков современных лекарств. Это касается и рациональной

терапии воспалительных заболеваний, для лечения которых используются НПВС. Одним из представителей данной группы является кеторолак [6,53,68].

Препарат впервые зарегистрирован США в 1989 г под торговой маркой Торadol. Через год появляется в Европе, составив серьезную конкуренцию таким НПВС как диклофенак и кетопрофен [40].

Анальгетическая эффективность кеторолака и наркотических анальгетиков вполне сопоставима, при отсутствии таких нежелательных эффектов как угнетение дыхания, тошнота, рвота. Подтверждением этого является ряд исследований, в которых анальгетическое действие кеторолака сравнивалось с анальгетическим действием морфина, меперидина, напроксена, комбинированного препарата на основе кодеина и парацетамола [40]. Преимущество анальгетического действия кеторолака отмечено и в сравнении его с кетопрофеном, диклофенаком, ибупрофеном, аспирином, эторикоксибом, метамизолом, лорноксикамом [40,41,152,158].

Многочисленные исследования доказывают эффективность назначения кеторолака при нефрэктомии [128], лапароскопических урологических операциях [40], вертебральном болевом синдроме в нижней части спины [65], для лечения хирургической боли [40], в том числе у пациентов групп повышенного риска, например, страдающим морбидным ожирением и перенесших лапароскопические операции на желудке [130], для купирования лихорадки [40], для обезболивания в педиатрической кардиохирургии [40].

Кроме того, кеторолак препятствует тромбированию микрососудов, подавляя агрегацию тромбоцитов и полностью угнетая активность тромбоцитарной циклооксигеназы. Назначение кеторолака после аортокоронарного шунтирования снижает риск смерти в 7 раз [122].

Что касается безопасности НПВС, кеторолак считается одним из опасных в плане развития НПВС-гастропатии [40,129]. Негативное влияние различных НПВС на функцию почек приведено в результатах исследований J. Forrest, H.I. Feldman, A. Lee, которые говорят о том, что применение кеторолака в течение не более 5 суток, не повышает риск развития острой почечной недостаточности [40].

Кардиотоксичность препарата была изучена в исследовании S.E. Kimmel и соавт. [40]. Частота развития инфаркта миокарда у пациентов, получавших в послеоперационном периоде кеторолак, была в два раза ниже по сравнению с пациентами, лечеными только опиоидами.

Длительное применение кеторолака (до 9 мес.) в дозе до 240 мг у онкологических больных позволило улучшить состояние, при отсутствии серьезных осложнений на фоне приема мизопростола [40].

Часто используемым в медицинской практике препаратом группы НПВС является ибупрофен, эффективность которого в качестве антипиретика и анальгетика подтверждена результатами многочисленных исследований [100].

В дозе 400 мг ибупрофен превосходил по анальгезирующей активности 650 мг аспирина, 1000 мг парацетамола, комбинацию парацетамола с кодеином и декстропропаксифеном и был сопоставим по эффективности с комбинацией 650 мг аспирина и 60 мг кодеина [52,100].

В дозе 1200 мг/сут. у больных, страдающих болью в нижней части спины, ибупрофен равноценен 3 г парацетамола, более эффективен, чем 3 г аспирина и безопаснее, чем аспирин и парацетамол [54].

Сравнительное исследование ибупрофена и парацетамола при терапии тонзилло-фарингита [52], отита [22], остеоартрита коленного или бедренного сустава, ревматоидном артрите показало, что ибупрофен значительно эффективнее при равной переносимости [100].

Анализ данных по влиянию различных анальгетиков (мелоксикама, напроксена, диклофенака, ибупрофена, целекоксиба, рофекоксиба, кодеина, морфина) на выраженность боли при остеоартрозе показал, что лучший клинический эффект достигнут при использовании ибупрофена, диклофенака и напроксена [109]. Сравнение ибупрофена и беноксипрофена свидетельствовало о равном снижении боли в обеих группах [115].

Анальгетическая эффективность ибупрофена доказана при зубной, головной, боли в горле, мышечно-скелетной боли [52].

В 2010 г. опубликованы данные об использовании внутривенной формы ибупрофена для лечения послеоперационной боли, острой боли и лихорадки у детей, пациентов с муковисцидозом, пожилых больных [114].

Ибупрофен остается препаратом выбора в педиатрии. Частыми показаниями являются гипертермические и болевые состояния [19,20,38,92]. Установлено, что ибупрофен более эффективно и продолжительно, чем парацетамол, снижает высокую температуру тела у детей [46,100,164]. Есть данные о применении ибупрофена при фебрильных судорогах, в терапии острых приступов мигрени и других видов головной боли [42,51,91,101], при переломах конечностей [83,162], для закрытия артериального протока у новорожденных [159].

Ибупрофен стимулирует выработку в организме эндогенного интерферона, чем обусловлено иммуномодулирующее действие [92]. В работе Al-Janabi A. A. (2010) продемонстрирована антибактериальная активность ибупрофена в отношении некоторых патогенных микроорганизмов, в частности, золотистого стафилококка, что указывает на роль этого НПВС в повышении неспецифической резистентности организма [107].

У ибупрофена наблюдается четкое дозозависимое разделение фармакологических эффектов – в дозах более 2400 мг/сут он оказывает противовоспалительное действие, а в дозах до 1200 мг/сут – анальгетическое и жаропонижающее, практически не влияя на процессы воспаления [86].

К побочным эффектам ибупрофена можно отнести поражение ЖКТ, нарушение функции почек, агрегацию тромбоцитов и др. При этом отмечено наличие четкой дозозависимости риска развития НПВС–гастропатии [52,113]. Так доза ибупрофена 1200 мг/сутки расценивается, как одна из самых безопасных в отношении ЖКТ–осложнений [100], значительно превосходит аспирин и сравнима с парацетамолом [100].

К осложнениям со стороны сердечнососудистой системы относят сердечную недостаточность, риск которой выше у больных с артериальной гипертонией, заболеваниями сердца и почек [4]. Риск развития инфаркта миокарда при приеме

терапевтической дозы ибупрофена, был минимальным по сравнению с диклофенаком и рофекоксибом [140,171].

Исследование по переносимости и безопасности применения ибупрофена в ректальных суппозиториях у детей (5–10 мг/кг в течение от 3 до 7 дней), проведенное в Израиле, зарегистрировало побочные реакции у 1,63 % пациентов в виде диарея, что не требовало отмены препарата [137].

Таким образом, учитывая равную эффективность НПВС, можно утверждать, что ибупрофен имеет наилучшее соотношение эффективности и безопасности в данной фармакологической группе.

1.4 Современные вспомогательные вещества в производстве твердых лекарственных форм и их влияние на качество таблеток, капсул

Вспомогательные вещества (ВВ) – это вещества органической или неорганической природы, которые вводят в состав таблеточной и инкапсулируемой масс, для получения необходимых реологических и технологических свойств [33].

В настоящее время химической промышленностью выпускается достаточно широкий ассортимент ВВ для фармацевтического производства, которые в зависимости от своего назначения делятся на четыре основные группы.

1. Наполнители применяются для обеспечения необходимой массы таблеток при малых дозировках ЛС, обеспечивают стабильность ЛС, определяют степень и скорость всасывания, органолептические свойства таблеток.

Так микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) благодаря химической чистоте и низкому влагосодержанию обеспечивает получение таблеток, характеризующихся высокой химической стойкостью и стабильностью [10].

За рубежом МКЦ выпускается под торговой маркой Avicel[®] PH. Различают сорта МКЦ марки Avicel PH: 101, 102, 103, отличающиеся степенью дисперсности и содержанием влаги [33].

Prosolv SMCC® представляет собой МКЦ, преобразованную диоксидом кремния. Является многофункциональным наполнителем, связующим, обладает хорошей сыпучестью, прессуемостью, ускоряет время распадаемости.

Лактоза в виде безводной, моно- и дигидрата остается широко используемым наполнителем, обеспечивая хорошую прессуемость, смешиваемость, низкую чувствительность к лубрикантам, способствует быстрой дезинтеграции таблеток и быстрому растворению ЛС в воде. В фармацевтической промышленности применяются модифицированные формы лактозы [45] и комбинированные ВВ на основе лактозы.

Лудипресс - белый легкосыпучий гранулят с нейтральным запахом и вкусом, содержащий комбинацию ВВ: лактоза моногидрат, Коллидон 30 и Коллидон CL (Лудипрес LCE - лактоза моногидрат, Коллидон 30) [47,139,168].

Целлактоза 80 – пульверизированная высушенная смесь, состоящая из 75 % лактозы моногидрата и 25 % порошкообразной целлюлозы, специально разработана для прямого прессования.

MicroceLak100 - пульверизированная высушенная смесь, состоит из 75 % просеянной лактозы моногидрата и 25 % МКЦ. Применяется в производстве малых по массе таблеток, препаратов, содержащих минералы, продолговатых таблеток, препаратов с высоким содержанием и низкой текучестью ЛС.

StarLac - пульверизированная высушенная смесь, состоящая из 85 % лактозы и 15 % кукурузного крахмала, предназначенная для прямого прессования. Обладает хорошей текучестью, прессуемостью и отличными дезинтеграционными свойствами, что позволяет добиться хорошей однородности дозирования при низком содержании ЛС и получать ровную поверхность ядер таблеток для легкого и экономичного покрытия оболочкой.

2. Связующие (склеивающие) вещества применяются для заполнения межчастичного пространства. Увеличивая площадь контактируемых поверхностей, способствуют достижению необходимой силы сцепления при небольших давлениях прессования. Вещества данной группы определяют такие

технологические свойства материала и ЛФ, как сыпучесть, точность дозирования, прочность, распадаемость, внешний вид [1,44].

Поливинилпирролидон (ПВП) широко используется в таблеточном производстве, выпускается под разными торговыми марками: плаздоны (*водорастворимые*), полиплаздоны (*водонерастворимые*) и коллидоны (*как водорастворимые, так и водонерастворимые*).

Повидоны / поливидоны / плаздоны используются как в сухом виде, так и в виде растворов. В зависимости от величины, характеризующей вязкость раствора (от константы "К") различают Plasdone К-25, К 29/30, К-90 (увеличение константы "К" от 24 до 95 соответственно), Plasdone S-630.

Фирмой BASF (Германия) выпускаются Коллидоны пяти типов с различной молекулярной массой и разным гранулометрическим составом: Коллидон 12 PF («PF» - *pyrogenfree* - «*апиrogenный*»); 17 PF; 25; 30; 90 F («F» - от англ. *«fine»* - «*мелкий*»). Первые два типа коллидона не используются в таблеточном производстве. В то же время Коллидон 25 с молекулярной массой 28000-34000 - идеальное связующее при использовании его в количестве 2-5 % от массы таблетки. При этом он обладает также разрыхляющими, скользящими свойствами и способствует улучшению биодоступности лекарственных веществ [33].

Широко используются водные растворы метилцеллюлозы (МЦ), по степени замещения, подразделяющиеся на низкозамещенные, растворимые в водных растворах сильных щелочей, и высокозамещенные, растворимые как в воде, так и в органических растворителях. Водные растворы МЦ обладают большой связывающей, диспергирующей и адгезионной способностью [10,144].

Часто используется фармацевтической промышленностью крахмал. Различные его виды используются в качестве наполнителя, разрыхлителя, связующего вещества. В последнее время все шире используют различные виды модифицированных крахмалов. Отечественной фармацевтической практикой разрешены к использованию четыре вида нативных крахмала: пшеничный, кукурузный, рисовый и картофельный.

Starch 1500 (фирмы Colorcon, США) – частично прежелатинизированный кукурузный крахмал. Используется в качестве наполнителя, связующего вещества и дезинтегранта. Размер его частиц больше по сравнению с немодифицированным крахмалом, поэтому он имеет хорошую сыпучесть и может использоваться при прямом прессовании [59]. Для использования с чувствительными к влаге препаратами специально разработан крахмал Starch 1500 LM.

StarCap 1500 – смесь кукурузного и прежелатинизированного крахмала, предназначенная для обеспечения быстрой распадаемости во всем диапазоне pH ЖКТ человека [2]. Для него характерна низкая степень желатинизирования, он не образует высоковязких гелей, снижающих скорость растворения или увеличивающих время распадаемости. За счет сниженной ферментативной активности StarCap 1500 улучшается микробиологическая стабильность и снижается выделение глюкозы в пищеварительном тракте.

Широкое распространение на фармацевтическом рынке в качестве связующего агента получила гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза, НРМС). Гипромеллоза инертна, не взаимодействует с активными веществами, выпускается под торговыми названиями METOLOSE, PHARMACOAT и др.

Использование гипромеллозы позволяет получать гранулы одинакового размера (в среднем 50 – 70 мкм) и насыпной массой. Такие смеси не расслаиваются и хорошо прессуются. PHARMACOAT 603, обладает наименьшей вязкостью и идеально подходит для влажного гранулирования [59].

По степени влияния на распадаемость связывающие компоненты можно расположить в следующий ряд: этилцеллюлоза → поливинилпирролидон → карбоксиметилцеллюлоза → метилцеллюлоза → желатин [58].

3. Разрыхляющие вещества (дезинтегранты) применяются для улучшения распадаемости твердых ЛФ в среде ЖКТ и высвобождения ЛС с достижением необходимого терапевтического эффекта. Наибольшее применение нашли такие «супердезинтегранты» как кросповидон (полипласдон), кроскармеллоза натрия и натрия крахмал гликолят [69].

Кросповидон является неионным дезинтегрантом, а кроскармеллоза натрия и натрия крахмал гликолят - ионные и могут взаимодействовать с активными веществами катионной природы, замедляя их растворение [5].

Натриевая соль гликолята крахмала - Примоджел, Эксплатаб, поперечно-сшитый ПВП (Полипладдон) не растворимы в воде, монозамещенная натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – Нимцел, Примелоза частично растворимы. Супердезинтегранты можно использоваться как самостоятельно, так и в комбинациях друг с другом или обычными разрыхлителями.

Полипладдон - это поперечносшитый полимер, применяемый в количестве 0,5-5 % при получении таблеток прямым прессованием и с использованием влажного или сухого гранулирования. Применяется при изготовлении таблеток с водонерастворимыми ЛС (*рифампицин, рокситромицин*).

В зависимости от среднего размера частиц различают полипладдон XL (100 мкм) и полипладдон XL-10 (30 мкм). Полипладдон XL используется при производстве крупных таблеток с содержанием ЛВ в количестве 500 мг и более, таблеток, содержащих витамины, анальгетики. Полипладдон XL 10 удобен при изготовлении маленьких таблеток, а также капсул, обеспечивает хорошую пресуемость, высокую прочность на истирание, приятные вкусовые ощущения в полости рта после полного разрушения таблетки [5,33].

Коллидон CL (от англ. «*cross linked*» - «*сшитый полимер*»), в количестве 2-5 % от массы таблетки обладает хорошими разрыхляющими свойствами. Введение его в таблетлируемую массу необходимо в сухом виде, так как данное вещество не растворимо ни в одном из разрешенных к медицинскому применению растворителей [33].

Полипладдон XL имеет некоторые преимущества перед Коллидоном CL. Так витаминсодержащие таблетки, полученные прямым прессованием с содержанием коллидона CL в количестве 5 % от массы таблетки, имеют по сравнению с таблетками, содержащими в аналогичном количестве полипладдон

XL, меньшую прочность по истечении двух месяцев ускоренного старения при температуре 37 °С, а по истечении шести месяцев таблетки ломаются и крошатся.

4 Антифрикционные вещества. Для уменьшения трения между частицами, а также трения частиц о поверхности пресс-инструмента применяются антифрикционные вещества (скользящие и смазывающие).

Скользящие вещества: крахмал, тальк, каолин, бентониты, аэросил. Талька, каолина, бентонитов в гранулят добавляют не больше 3 %, так как они оказывают раздражающее действие на слизистые оболочки и, являясь высокодисперсными веществами, могут адсорбировать некоторые ЛС (алкалоиды, гликозиды и др.).

Наибольшей эффективностью скольжения обладают частицы, имеющие сферическую форму, например, аэросил.

Смазывающие вещества: жиры, жирные кислоты и их соли (стеариновая кислота, кальция и магния стеарат), углеводороды (вазелиновое масло) и некоторые ВМС (твин-80, полиэтиленгликоль 4000), количество их не должно превышать 1 %. Тальк одновременно обладает скользящим и смазывающим действиями.

Поскольку ВВ не всегда являются индифферентными и могут оказывать влияние на ЛП, научно-обоснованный выбор их в каждом конкретном случае – важное условие для получения препаратов с максимальной терапевтической активностью, при минимуме дозировки и побочного действия [95,138].

Широко распространенный наполнитель лактоза далеко не индифферентно. В ее присутствии растет скорость всасывания тестостерона, но уменьшается скорость всасывания пентобарбитала и активность изониазида [90]. С ЛС, имеющими свободные аминогруппы (флуоксетин), возможны химические взаимодействия, которые снижают терапевтическую активность препарата. При совместном назначении АСК с лактозой наблюдается угнетение ее всасывания и снижается терапевтическая активность АСК. Лактоза гидрофильна, поэтому способствует реакциям, проходящим при повышенном содержании влаги [112].

Помимо различий размера и формы частиц обычной гидрированной лактозы, лактоза, полученная методом распылительной сушки, представляет

собой агломераты кристаллической α -лактозы моногидрата с порядка 10 % аморфных молекул. Данный тип лактозы обладает лучшими свойствами текучести, но худшими компрессионными характеристиками, что требует добавления МКЦ в качестве связывающего вещества. Лактоза безводная обладает наихудшими свойствами прессуемости и текучести [108].

При разработке состава таблеток амоксициллина было установлено, что тип МКЦ влияет на профиль растворения активного вещества: необходимо выбирать марки с небольшим размером частиц, но с большой площадью поверхности. Помимо этого, введение лактозы и кроскармеллозы натрия в смесь с МКЦ, приводит к увеличению времени распадаемости [9].

Для снижения времени распадаемости и повышения прочности таблеток Афобазола, в состав была введена МКЦ Avicel PH-102 [81].

Введение сахарозы в большом количестве в состав производных нитрофурана приводит к снижению всасываемости действующих веществ и их активности, а иногда и увеличению токсичности [90].

Связывающие вещества так же влияют на скорость растворения некоторых ЛС. Так, высокомолекулярные соединения, растворимые в неполярных растворителях, увеличивают скорость растворения фенобарбитала, преднизолона, гидрофильные же уменьшают скорость их растворения. Лучшую распадаемость среди высоковязких жидкостей обычно обеспечивают растворы полимеров: МЦ, ОПМЦ, ПВП, NaKMЦ [11,33].

Наибольшая прочность при наименьшем вводимом количестве достигается при использовании в качестве связывающих веществ желатина. Промежуточное положение по влиянию на данный параметр занимает ПВП и наихудшими связывающими свойствами обладает ПЭГ 4000 [20].

Добавление натрия лаурилсульфата к ПВП способствует улучшению пластичности гранул. Преимуществами использования ПВП является легкая растворимость в воде и спирте, способность улучшать растворение и биодоступность антибактериальных препаратов, анальгетиков за счет образования водораствори-

мых комплексов [13,148]. Введение в состав таблеток нитроглицерина до 1 % ПВП снижает пористость таблетки и способность нитроглицерина испаряться. В результате срок хранения таблеток в открытой упаковке повышается с 2-х недель до нескольких месяцев [21].

Полиэтиленоксид 4000 замедляет абсорбцию фенобарбитала из-за образования труднорастворимого комплекса (фенобарбитал-полиэтиленоксид). Подобные комплексы фенобарбитал образует с теофиллином, левомицетином, инсулином и ПВП. Аналогичное явление наблюдается при гепарине и КМЦ, кальция дифосфате и тетрациклине [24].

В других случаях, напротив, в результате реакций комплексообразования образуются соединения с высокой степенью растворимости и биодоступности. Такие комплексы образуют хлорамфеникол и мочевины, салициловая кислота и кофеин, бензокаин и кофеин, преднизолон и ПВП, тестостерон и лактоза [24].

Интересным является направление использования комплексообразования с группой циклодекстринов. Повышение растворимости плохо растворимых ЛС благодаря использованию циклодекстринов приводит к увеличению биодоступности до 2-х раз и используется при производстве ряда ЛС (пироксикам, итраконазол, индометацин, гидрокортизон, диазепам и др.) [108].

Для поддержания концентрации ЛС в организме на постоянном уровне при изготовлении таблеток используются ВВ, замедляющие скорость высвобождения ЛС. Так разработаны таблетки сальбутамола пролонгированного действия, содержащие акриловую смолу [104], таблетки дилепта, содержащие в качестве пролонгирующей матрицы ГПМЦ (Methocel K4M Premium CR) [96].

При разработке пролонгированных таблеток ибупрофена 600 мг оптимальным оказался состав, содержащий ГПМЦ (K100M)/МКЦ(Avicel) в количествах 40 и 60 мг соответственно. При этом высвобождение ибупрофена проходило с постоянной скоростью около 60 мг/час на протяжении более семи часов [119]. В этих же экспериментальных работах установлено, что лаурилсульфат натрия оказывает более эффективное влияние на высвобождение

ибупрофена, чем твин-80. С увеличением концентрации лаурилсульфата натрия с 0,01 % до 1 % скорость высвобождения увеличивается [119].

Напротив, для получения быстрорастворимых таблеток широко используют супердезинтегранты. Рядом авторов проведены исследования по определению эффективного количества дезинтегрантов, обеспечивающих распадаемость ЛФ, и их оптимального соотношения в ЛФ [166]. Установлено, что оптимальным количеством является содержание дезинтегранта около 10 %, однако в некоторых случаях содержание данных веществ может быть увеличено до 30 % [149].

Так при разработке капсул, содержащих урсодезоксихолевую кислоту, с целью повышения технологичности массы и улучшения растворения капсул были использованы дезинтегрант кроскармеллоза натрия и 5 % раствор ГПЦ [89].

Природа и концентрация супердезинтегрантов была изучена при разработке быстрорастворимых таблеток ибупрофена методом прямого прессования. Установлено, что из изученных концентраций натрий гликолят крахмала (2, 3, 4 и 5 %) более быстрому высвобождению ибупрофена соответствовала концентрация 5 % [117,147], оптимальным из дезинтегрантов оказался кросповидон 5 % [147].

В 2006 году методом влажной грануляции получены таблетки аспирина, теофиллина и атенолола. Времена дезинтеграции таблеток были уменьшены с 18 до 6 минут, при добавлении 6 % кросповидона (Khairuzzaman et.al., 2006).

Натрий крахмал гликолят, кроскармеллоза натрия, кросповидон были использованы в экспериментальных работах по получению быстрорастворимых таблеток кеторолака методом прямого прессования. В качестве оптимального был выбран состав с кроскармеллозой натрия в качестве дезинтегранта и камфоры в качестве сублимационного агента [120].

При получении быстрорастворимых таблеток кеторолака методом влажного гранулирования в качестве супердезинтегрантов использовали связанную КМЦ (Ac-Di-Sol), кросповидон (Polyplasdone XL) и натрий крахмал гликолят (Explotab). Более эффективным оказался Ac-Di-Sol. Одним из факторов, влияющим на дезинтеграционную активность супердезинтегранта является размер частиц.

Более крупный размер частиц и, следовательно, повышенная пористость приводят к более быстрому впитыванию влаги и разбуханию дезинтегранта. Сравнительная эффективность супердезинтегрантов по эффективности в порядке убывания выглядит следующим образом Ac-Di-Sol > Polyplasdone > XL Explotab [160].

Антифрикционные вещества ухудшают распадаемость таблеток из-за уменьшения проникновения пищеварительных жидкостей в пористую структуру таблетки, негативно влияя на биодоступность [153]. Так введение 2 % стеарата магния в рецептуру капсул левомецетина снижает скорость растворения антибиотика, а при введении 7,5 % практически не происходит растворения ЛС.

Кроме того, стеарат магния усиливает деструкцию ацетилсалициловой кислоты в таблетках, а фосфат кальция – витамина В₁₂ [90].

Между аэросилом и действующим веществом возможно и физическое взаимодействие, как например разрушение нитразепама [112].

Негативное влияние гидрофобных скользящих веществ снижается или полностью устраняется, если таблетлируемые массы содержат сильно набухающие вещества (КМЦ, МЦ).

Таким образом, рациональное использование вспомогательных веществ позволяет повышать эффективность фармакотерапии, а получение новых - создавать новые высокоэффективные лекарственные формы, удобные для применения и имеющие достаточно длительные сроки годности.

1.5 Современные представления об эквивалентности лекарственных препаратов

В настоящее время в РФ доля воспроизведенных ЛС, зарегистрированных к медицинскому применению, составляет от 77 до 95 % [85,99]. Важной задачей производителей и контролирующих органов является обеспечение и контроль эффективности, безопасности и качества воспроизведенных ЛП, что обеспечивает их терапевтическую эквивалентность.

Различают следующие виды эквивалентности ЛС: фармацевтическую, биологическую, терапевтическую, а также эквивалентность «in vitro» [3,29,66,157].

Основой для взаимозаменяемости большинства воспроизведенных препаратов является их биологическая эквивалентность [66,157]. Два ЛП считаются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность [70].

1.6 Факторы, влияющие на биоэквивалентность

В ходе исследований установлено, что на фармакокинетику ЛС оказывают влияние следующие фармацевтические факторы: физическое состояние и химическая модификация ЛС, вспомогательные вещества, лекарственная форма и пути ее введения в организм, технологический процесс [136].

1 Физическое состояние ЛС. Под этим термином понимают степень измельчения, полиморфизм, агрегатное состояние, физико-химические свойства (рН, растворимость, оптическая активность), степень чистоты и др. Наиболее существенно влияет на фармакотерапию степень измельчения ЛС [9,102].

В ряде случаев микронизация оказывает положительный эффект на биодоступность ЛС. Так при измельчении АСК время достижения максимальной концентрации сократилось от 45 до 17,5 мин, увеличилась и сама максимальная концентрация с 4,4 мкг/мл до 13,8 мкг/мл [118,173]. Кальциферол способен оказывать лечебное действие, если размер частиц не превышает 10 мкм.

Исследование микронизированной субстанции ибупрофена, отличающейся от исходной уменьшением размера кристаллов в 5 раз, показало повышение биодоступности более чем в 2 раза. При этом скорость всасывания ибупрофена и скорость элиминации из системного кровотока остаются одинаковыми [67].

После приёма глибенкламида в дозе 3 мг, содержащего микронизированную субстанцию, концентрация действующего вещества в плазме крови составила – 97,2 нг/мл, что выше достигнутой максимальной концентрации (87,5 нг/мл) после введения стандартной субстанции в дозе 5 мг [124].

Но не всегда микронизация имеет преимущества. Так приём нитрофурантоина в виде сверхтонкого порошка увеличивает токсичность на слизистые оболочки ЖКТ, а для пенициллина микронизация может привести к снижению терапевтической активности из-за усиления процессов гидролитической деструкции в

присутствии пищеварительных соков. Кроме того, микронизация субстанции может способствовать появлению на измельченном материале электростатического заряда, что приводит к его комкованию, потере сыпучести, плохой смачиваемости, понижению химической стабильности, уменьшению сроков годности и др.

При разработке таблеток ибупрофена пролонгированного действия изучено влияние кристаллической формы, размера гранул. Установлено, что с увеличением размера гранул уменьшается скорость высвобождения при сохранении механизма высвобождения. Что касается формы кристаллов, наилучшее высвобождение показали образцы мелкой аморфной формы, нежели плоской формы [119].

На фармакологическое действие лекарств оказывает влияние и оптическая активность субстанции. Так ибупрофен является рацемической смесью. Установлено, что биологической активностью обладает лишь один энантиомер – (S)-(-)-ибупрофен. В то время как его оптический антипод (R)-(+)-ибупрофен в организме неактивен. В ходе дальнейших исследований было обнаружено, что в организме человека присутствует изомераза, которая превращает неактивный (R)-(+)-ибупрофен в активный (S)-(-)-ибупрофен [15].

Кеторолак представляет собой рацемическую смесь (-) S- и (+) R- энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено (-) S-формой [37].

2 Химическая модификация препарата. Когда одно и то же вещество может быть использовано в разных химических соединениях (соль, основание, кислота) и произвольная замена какого-либо иона в молекуле ЛС недопустима. Так при замене иона водорода в аскорбиновой кислоте на ион натрия сохраняются основные функции витамина С, но изменяется электролитный баланс организма и наблюдается угнетение функции инсулярного аппарата.

Гиполипидемическое средство толбутамид натрия в 5000 раз быстрее растворяется в форме натриевой соли, чем в форме слабой кислоты, способствуя быстрому и непродолжительному гипогликемическому эффекту, в форме кислоты гипогликемический эффект нарастает медленно и более продолжительно [108].

Добавление L-аргинина к ибупрофену увеличивает биодоступность за счет увеличения растворения препарата в кишечнике и способствует быстрому наступлению сильного анальгетического эффекта [94,146]. Кроме того, разработка ибупрофена аргината позволило повысить безопасность препарата в отношении риска развития НПВС-гастропатий и сердечно-сосудистого риска, что достигается благодаря эффектам аминокислоты L-аргинина (Фаспик).

Аналогичным образом «добавление» аминокислоты валина в молекулу ацикловира позволило увеличить биодоступность валацикловира (препараты Валтрекс, Валвир и др.) [94].

3 Вспомогательные вещества. С биофармацевтической точки зрения изучение фармакологического действия любого ЛС бессмысленно, если оно не проводится в присутствии тех ВВ, которые будут включены в конкретную ЛФ. Необоснованное их применение может привести к снижению, изменению или полной потере лечебного действия, что является следствием взаимодействий ЛС и вспомогательных веществ в процессе изготовления, хранения или после назначения ее больному. Более подробно влияние ВВ рассмотрено в п. 1.4.

4 Вид лекарственной формы и пути ее введения. Установлено, что оптимальная активность ЛС достигается при его назначении в рациональной ЛФ. Так, замена таблетированных форм теофиллина, эуфиллина на ректальные суппозитории увеличивает их биодоступность, позволив уменьшить их дозу.

Зарубежными производителями выпускаются препараты на основе системы доставки лекарств для лечения таких заболеваний, как иммунодефицит (адаген), различные формы онкологических заболеваний (онкаспар, миоцет), грибковые инфекции [30,31,32].

Разработаны кишечнорастворимые таблетки ибупрофена. Кишечнорастворимое покрытие обеспечивает устойчивость высвобождения ибупрофена в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в течение 2 ч (0,04 %) и быстрое, в течение 7-10 мин высвобождение в фосфатном буфере с рН 6,8 (99,05 %) [116].

Проведены исследования по разработке таблеток ибупрофена, покрытых оболочкой, для доставки к ободочному отделу кишечника. Ибупрофен, НРМС К4М / Eudragit L 100, этилцеллюлозу и лактозу смешивали, просеивали, опудривали стеаратом магния и тальком, прессовали. Наносили 6 % мас. /об пленочные покрытия раствором эудрагита L 100 в изопропиловом спирте, используя 2 % ПЭГ-400 в качестве пластификатора. Высвобождение ибупрофена варьировалось в зависимости от типов и соотношения матрицеобразующих полимеров. С увеличением содержания НРМС К4М/ Eudragit L100 и этилцеллюлозы снижалось высвобождение ибупрофена. Оптимальной явилась композиция, содержащая в составе максимальные количества Eudragit L100 (80 мг) и этилцеллюлозы (60 мг). Продолжительность высвобождения ЛС составила около 57,46 % через 12 часов и 98,34% через 24 часа [170].

Биодоступность гидрофобных ЛС можно увеличить при приготовлении их в мягких желатиновых капсулах путем добавления комбинации гидрофильных носителей (ПЭГ 400, ПЭГ 600, пропиленгликоль, глицерин, этиловый спирт и вода). Так растворимость ибупрофена может быть повышена в полиэтиленгликолях на 40-400 % за счет его частичной ионизации с использованием гидроксид-ионов (например, гидроксид натрия, гидроксид калия), а также за счет использования повидона. Для получения оптимальной композиции для заполнения мягких капсул ибупрофен сначала растворяют в 15-50 частях ПЭГ, затем смешивают с повидоном К-30, добавляют предварительно смешанный гидроксид калия с водой до достижения оптимального рН [155].

Ведутся работы по покрытию мягких желатиновых капсул кишечнорастворимой оболочкой [156].

Успешно применяются новые ЛФ на основе микро- и монокапсулирования, спансулы, липосомы и др.

Микросферы с использованием ибупрофена и нерастворимого в воде полимера этилцеллюлозы в соотношении 1:3 и натрий КМЦ в качестве суспендирующего агента, демонстрируют пролонгированное высвобождение в течение 9 часов

[150], а полученные с помощью биоразлагаемой полимерной матрицы в виде бычьего сывороточного альбумина с глутаральдегидом в качестве сшивающего агента, и помещенные в твердые желатиновые капсулы - в течение 16 часов [123].

Результаты кинетики высвобождения кеторолака трометамина из липосом, полученных методом гидратации тонкой пленки с использованием липидных компонентов холестерина, показали контролируемое высвобождение вещества в течение более суток [111].

Трансдермальные пленки кеторолака трометамина, содержащие в своем составе ПВС в качестве пленкообразующего полимера, plastoid® E35L (PL E35) и ПВП для улучшения биоадгезии способствуют высвобождению «in vitro» и проникновению через кожу в течение более 12 часов [126].

Буккальные пленки, содержащие 190 мг кеторолака трометамина, полученные с использованием НРМС К-100, НРМС Е- 50 или НРМС Е-15 и Eudragit RL РО в качестве полимеров, этанола в качестве растворителя, глицерина в качестве пластификатора и полисорбата 80 в качестве усилителя проникновения высвобождали вещество в течение более 6 часов [167].

Интраназальное введение кеторолака трометамина способствует более быстрому и продолжительному анальгетическому эффекту по сравнению с внутримышечным введением [103].

Таким образом, лекарственная форма должна быть удобной для применения, выгодной и рациональной не только с экономической, эстетической сторон, но прежде всего с точки зрения фармакодинамики препарата и обеспечения современных требований фармакотерапии.

5 Технологический процесс производства ЛП состоит из определенных технологических приемов и операций, которые могут повлиять на его стабильность, скорость высвобождения из ЛФ, интенсивность всасывания и в конечном итоге его терапевтическую эффективность.

Известны явления криолиза, пиролиза, фотолиза, механолиза, вызывающие механические изменения в веществе, которые ответственны за инактивацию действующих веществ или за токсичность полученных соединений.

Так для получения быстрорастворимых таблеток помимо использования супердезинтегрантов, необходимо добиться максимально пористой поверхности для более быстрого поглощения воды. Для этой цели используют сублимационную сушку. В экспериментальных работах по получению быстрорастворимых таблеток кеторолака трометамин оптимальным выбран состав с кроскармеллозой натрия в качестве дезинтегранта и камфоры в качестве сублимационного агента. Полученные таблетки высушивали при 60 °С в течение 24 часов [120].

На терапевтическую активность также оказывают влияние качество упаковки, срок хранения лекарственного препарата, наличие оболочки и др.

1.7 Методы изучения биоэквивалентности

Регламент проведения исследований биоэквивалентности в РФ приведен в МУ «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» 2008 г [70].

ВОЗ рекомендует определять биоэквивалентность с использованием следующих сравнительных испытаний «in vivo» и «in vitro» [157]:

- фармакокинетические испытания на людях (изучение концентрационного профиля ЛС или его метаболитов в биожидкостях);
- фармакодинамические испытания на людях (изучение эффектов, вызываемых лекарственным средством);
- клинические испытания;
- исследования «in vitro» (тест «Растворение»).

Все вышперечисленные методы изучения биоэквивалентности проводятся путем сопоставления соответствующих параметров у испытуемого препарата и препарата сравнения. Подобные исследования очень продолжительны и дорогостоящи, поэтому актуальным в настоящее время является изучение возможности применения теста «Растворение» для установления биоэквивалентности воспроизведенных ЛП [84,127,132,134].

1.8 Процедура «биовейвер» - альтернативный метод оценки эквивалентности лекарственных средств немедленного высвобождения

Одним из требований регистрации воспроизведенных ЛП является доказательство их эквивалентности по отношению к зарегистрированным препаратам аналогам. В России для этой цели используются сравнительные исследования биоэквивалентности и клинические исследования. Однако за рубежом для ряда воспроизведенных ЛС оценку взаимозаменяемости устанавливают на основании сравнительных испытаний «*in vitro*» по так называемой процедуре «биовейвер».

Биовейвер – это процедура регистрации воспроизведенных ЛП без исследований биоэквивалентности «*in vivo*» [99,151]. Согласно данной процедуре определение взаимозаменяемости проводится на основании оценки биофармацевтических свойств активного ингредиента, проведения сравнительной кинетики растворения (СКР) в трех средах со значением pH 1,2; 4,5, 6,8 и оценки эквивалентности профилей высвобождения активного ингредиента из исследуемого препарата и препарата сравнения в каждой из сред.

Объектами оценки эквивалентности «*in vitro*» согласно процедуре «биовейвер» являются ЛС в твердых дозированных ЛФ немедленного высвобождения системного действия. При этом большое значение имеет биофармацевтическая классификационная система (БКС), которая базируется на растворимости в воде и степени проникновения в стенку кишечника действующего вещества [50,106,63,134,135]. Согласно БКС активные фармацевтические субстанции делятся на 4 класса:

- класс I - высокая растворимость, высокая проницаемость;
- класс II - низкая растворимость, высокая проницаемость;
- класс III - высокая растворимость, низкая проницаемость;
- класс IV - низкая растворимость, низкая проницаемость.

Для ЛС IV группы предпочтительно использовать парентеральные способы введения. ЛС II группы являются классическими объектами для исследования по тесту растворения, поскольку для них наибольшее значение имеет технология

производства: размер частиц субстанции, ее кристаллическое состояние, вид и свойства лекарственной формы.

Результаты оценки эквивалентности «in vitro» воспроизведенных НПВС II класса БКС таких как ибупрофен, кетопрофен, пироксикам изложены в диссертационной работе Ю.И.Кулинич, г. Москва. Установлено, что изученные ЛС ибупрофена и кетопрофена являются неэквивалентными «in vitro» согласно процедуре «биовериф», в отличие от ЛС пироксикама для которых такая эквивалентность установлена [44].

Что касается веществ I и III группы, свойства ЛФ, размер частиц и кристаллическое состояние субстанции в данном случае не столь значительно влияют на высвобождение ЛС. Тем не менее, FDA рекомендует проводить испытание, и если ЛС высвобождается за 15 мин не менее чем на 85 %, то можно говорить о том, что растворение не влияет на биодоступность, так как определяющим фактором в данном случае будет скорость опорожнения желудка [132].

Результаты оценки эквивалентности «in vitro» воспроизведенных препаратов I класса БКС (бисопролол, метопролол, индапамид) изложены в диссертационной работе Е.А.Малашенко, г. Москва. Сделано заключение об эквивалентности «in vitro» исследуемых ЛС бисопролола и метопролола, что совпало с результатами фармакокинетических исследований, и о неэквивалентности исследуемых ЛС индапамида, что характеризует процедуру «биовериф» как более дискриминаторный тест, чем изучение биоэквивалентности, при котором данные ЛС индапамида были признаны эквивалентными [48].

1 Растворимость и проницаемость ЛС. Для того чтобы определить «высокая» или «низкая» растворимость у изучаемого ЛС рассчитывают значение Dose/Solubility (D/S), где Dose – максимальная дозировка ЛС или высшая суточная доза, мг; Solubility – значение растворимости ЛС, мг/мл. Если полученное значение $D/S > 250$, то ЛС характеризуется «низкой» растворимостью в соответствующем водном растворе, если $D/S < 250$, то «высокой» [82,110,165]. Дополнительно определяют значение D_0 (дозовое число), которое показывает, какое коли-

чество ЛС может содержаться в буферном растворе с рН 1,2-6,8 [23]. Дозовое число рассчитывают по формуле:

$$D_0 = M_0 / (V_0 * C_s),$$

где M_0 - максимальная доза ЛС (мг), V_0 - объем (мл), C_s – степень насыщаемости при растворении (мг/мл).

ЛС имеет «высокую» растворимость, если значение $D_0 < 1$. Если D_0 увеличивается от 0 до 1 - среда растворения постепенно насыщается, больше 1 – среда насыщается ЛС, находящимся на поверхности.

Проницаемость действующего вещества через мембраны ЖКТ достоверно можно оценить двумя методами «in vivo»: определение абсолютной биодоступности или определение коэффициента проницаемости. Критерием «высокой проницаемости» ЛС через мембраны ЖКТ является высокая (ЕМА, ВОЗ, РФ – более 85 %, FDA – более 90 %) абсолютная биодоступность, либо высокий (относительно внутреннего стандарта) коэффициент проницаемости $P_{\text{eff in vivo}}$, определенный методом кишечной перфузии «in vivo» [50,134,135].

Данные по проницаемости ибупрофена, полученные как путем проведения фармакокинетических исследований, так и на моделях культуры клеток Сасо II позволяют отнести ибупрофен к веществам с «высокой» проницаемостью [154]. Абсолютная биодоступность ибупрофена и кеторолака составляет около 100 %, что так же доказывает «высокую» проницаемостью данных веществ [36,37].

2 Вспомогательные вещества, входящие в состав изучаемых ЛС, должны быть хорошо изучены и широко использоваться в технологии изготовления ЛС. Особое внимание при этом следует уделять ВВ, которые оказывают влияние на скорость растворения и абсорбцию ЛС в ЖКТ (натрия лаурилсульфат, полисорбат-80 и другие) [50]. Присутствие таких веществ может служить причиной отказа от процедуры «биовейвер».

Чем ближе состав воспроизведенного ЛС к составу референтного, тем ниже будет риск неправильного решения в отношении эквивалентности «in vitro» [82].

3 Сравнительная кинетика растворения и скорость растворения

Изучение СКР позволяет определить количество высвободившегося в среду растворения ЛС в трех или более временных точках и оценить эквивалентность профилей высвобождения ЛС. При этом точки 15 и 30 мин имеют определяющее значение для оценки скорости растворения ЛС. Согласно критериям ВОЗ, ЕМА и Методических Рекомендаций Росздравнадзора, ЛС считается «очень быстро растворимым», если за 15 мин высвобождается более 85 % ЛС; «быстрорастворимым» - за 30 мин в среду растворения переходит более 85 % ЛС [50,135]. Согласно критериям FDA, определение осуществляется относительно 90 % высвободившегося ЛС из ЛФ [134].

4 Оценка эквивалентности «in vitro» ЛС в соответствии с процедурой «биоэвейвер»

В соответствии с нормативной документацией FDA для того, чтобы зарегистрировать ЛС в соответствии с процедурой «биоэвейвер» они должны [134]:

- содержать активный ингредиент I класса БКС;
- быть «быстро растворимыми» и иметь сходные профили растворения с референтным препаратом во всех регламентированных средах;
- не должны содержать ВВ, которые могут повлиять на абсорбцию активного ингредиента;
- иметь широкий терапевтический индекс;
- не должны абсорбироваться в ротовой полости.

Процедуру «биоэвейвер» не проводят для регистрации ЛС местного применения с системным действием, ЛС немедленного высвобождения с системным действием не применяемых перорально, ЛС с модифицированным высвобождением и трансдермальных лекарственных форм [134].

Для принятия решения о возможности регистрации воспроизведенного ЛС по процедуре «биоэвейвер» согласно требованиям, ВОЗ необходимо рассмотреть:

- растворимость и проницаемость активного ингредиента;
- профили растворения, воспроизведенного и референтного препаратов в средах растворения со значениями рН 1,2, 4,5 и 6,8;

- информацию о вспомогательных веществах, входящих в состав;
- возможные риски развития нежелательных лекарственных реакций.

Требования ВОЗ позволяют регистрировать согласно процедуре «биоэвейвер» ЛС не только I, но и II, III классов [43].

В России процедура «биоэвейвер» законодательно не регламентируется, испытания СКР «in vitro» применяются для оценки эквивалентности разных дозировок одного и того же воспроизведенного препарата [88].

Зарегистрировать ЛС за рубежом по процедуре «биоэвейвер» возможно при выполнении всех требований к определенному классу.

Критериями эквивалентности «in vitro» согласно процедуре «биоэвейвер» для твердых дозированных ЛФ, содержащих ЛС I класса являются [50]:

- изучаемые ЛС относятся к «быстрорастворимым» и их профили растворения эквивалентны в буферных средах со значением pH 1,2, 4,5 и 6,8;
- изучаемые ЛС относятся к «очень быстрорастворимым» и их профили растворения не сравнивают.

Критериями эквивалентности для ЛС II класса являются [50]:

- ЛС, которое входит в состав воспроизведенного ЛП, обладает слабыми кислотными свойствами и имеет высокую растворимость при pH 6,8;
- ЛС относятся к «быстрорастворимым» (только при pH 6,8);
- профили растворения изучаемых ЛС эквивалентны в буферных средах со значением pH 1,2, 4,5 и 6,8.

Для ЛС II класса следует особенно тщательно проводить оценку состава ВВ. Кроме того, если ЛС имеет низкий терапевтический индекс, то использование процедуры «биоэвейвер» не допустимо, так как повышается риск для здоровья пациентов.

Критериями эквивалентности для ЛС III класса являются [50]:

- изучаемые ЛС относятся к «очень быстрорастворимым» и их профили растворения не сравнивают. Для веществ данного класса оценивать эквивалентность нужно критичнее, так как это связано с низкой степенью абсорбции ЛС, когда ме-

ханизм всасывания является принудительным или конкурентным и осуществляется в конкретной части ЖКТ.

Для ЛС, содержащих в своем составе вещества IV класса БКС недопустимо проведение процедуры «биоверификация» [82,106,110].

Заключение по главе 1

Проведенный анализ литературных данных показал, что препараты группы НПВС благодаря оптимальному соотношению эффективности и безопасности, остаются востребованными на фармацевтическом рынке многих стран, в том числе и России. Однако большую долю российского фармацевтического рынка ЛС этой группы составляет продукция зарубежных фирм. Поэтому разработка отечественных лекарственных средств из группы НПВС является актуальной задачей фармацевтической промышленности.

Выбор вспомогательных веществ для каждой лекарственной формы должен быть обоснован оценкой физико-химических и технологических характеристик, изучением их влияния на эффективность, безопасность и стабильность лекарственных средств.

Скорость высвобождения действующего вещества из лекарственной формы во многом зависит от соотношения разрыхляющих и связывающих вспомогательных веществ и технологического процесса.

Альтернативным остается направление по установлению взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС на основании их биофармацевтических свойств и профилей растворения «in vitro» по процедуре «биоверификация».

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

При проведении исследований по разработке состава и технологии изготовления таблеток кеторолака и капсул ибупрофена были использованы субстанции кеторолака трометамин с. 4806994001 (срок годности до 07.2013) производства «Кимика Синтетика С.А.», Испания [56] и субстанция ибупрофена с. 608053 (срок годности до 12.2011) производства «Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко. Лтд», Китай [55].

В экспериментальных исследованиях использовали вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям соответствующих нормативных документов (таблица 1).

Таблица 1- Перечень использованных вспомогательных веществ

Наименование вещества	НД
Целлюлоза микрокристаллическая	USP
Лудипресс	НД 42-8803-05
Лактоза моногидрат	USP
Натрия кроскармеллоза VIVASOL®	EP
Натрия гликолят крахмала	EP
Повидон	ФС 42-2238-98
Магния стеарат	EP
Тальк	ФС 42-0066-01
Крахмал картофельный	ГОСТ 7699-78 сорт "Экстра"
Аэросил (А – 380)	ГОСТ 14922-77
Капсулы Coni-Snap	НД 42-10132-05

В качестве препаратов сравнения при проведении сравнительных исследований были использованы «Кеторолак - Верте таблетки 10 мг» производства ЗАО «Вертекс», г. Санкт-Петербург (серия 050608, годен до 07. 2010 г) и Ибупрофен таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг производства АО «Биосинтез» (серия 350813, годен до 09.2016 г), г. Пенза.

2.2. Методы исследования

2.2.1 Физико-химические методы

Доказательство подлинности, тест растворения, однородность дозирования и количественное определение действующих веществ в исследуемых препаратах проводили по методикам, в основе которых лежит метод УФ - спектрофотометрии. Оптическую плотность испытуемых растворов и растворов стандартных образцов (СО) кеторолака трометамин (0,010 мг/мл) и ибупрофена (0,25 мг/мл) измеряли на спектрофотометре СФ-2000-1 в кювете с толщиной слоя 10 мм в максимуме поглощения при длине волны 322 нм для кеторолака, используя в качестве раствора сравнения воду и при длине волны 264 нм для ибупрофена, используя в качестве раствора сравнения буферный раствор рН 7,2. В качестве раствора сравнения в тесте «Растворение» для капсул ибупрофена использовали контрольный раствор пустой капсулы.

Все растворы фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента».

Растворение проводили в соответствии с требованиями ОФС 42-0003-04, на приборе ДТ-720 фирмы "Егвека", тип «Вращающаяся корзинка». Среда растворения – вода для таблеток кеторолака и буферный раствор рН 7,2 для капсул ибупрофена, объём – 900 мл, температура среды растворения – 37 °С, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения – 45 мин.

Количество кеторолака трометамин (ибупрофена), перешедшего в раствор в процентах (X), рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_1 \times a_0 \times N \times P \times 100}{A_0 \times L \times 100},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора СО;

a_0 – навеска СО в граммах;

N – коэффициент, учитывающий разведения;

L – заявленное содержание основного вещества в препарате, в граммах;

P – содержание основного вещества в СО в процентах.

Однородность дозирования для таблеток кеторолака 10 мг проводили в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Количественное определение

Приготовление испытуемого раствора кеторолака трометамина: около 0,35 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 20 мл воды, перемешивали в течение 30 мин, доводили объем раствора водой до метки, перемешивали и фильтровали. 2,0 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали [77].

Приготовление раствора СО кеторолака трометамина: около 0,05 г (точная навеска) кеторолака трометамин (USP RS) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 50 мл воды, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали. 2,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали (0,010 мг/мл).

Приготовление испытуемого раствора ибупрофена: около 0,12 г (точная навеска) порошка растёртого содержимого капсул помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 80 мл буферного раствора pH 7,2, перемешивали в течение 20 мин на перемешивающем устройстве с подогревом платформы не выше 40 °С, охлаждали до комнатной температуры, доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали и фильтровали. 25,0 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора буферным раствором pH 7,2 до метки, перемешивали [76,78].

Приготовление раствора СО ибупрофена: около 0,05 г (точная навеска) ибупрофена (USP RS) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл буферного раствора pH 7,2, растворяли при нагревании не выше 40 °С, охлаждали до комнатной температуры, доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали (основной раствор). 25,0 мл основного раствора

помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объём раствора буферным раствором рН 7,2 до метки и перемешивали (0,25 мг/мл).

Содержание кеторолака трометамин (ибупрофена) в одной таблетке (капсуле) в граммах (X) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_1 \times a_0 \times N \times G \times P}{A_0 \times a_1 \times 100},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора СО;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток кеторолака или содержимого капсул ибупрофена, в граммах;

a_0 – навеска СО кеторолака трометамин (ибупрофена), в граммах;

N – коэффициент, учитывающий разведения;

G – средняя масса таблетки (содержимого капсулы), в граммах;

P – содержание основного вещества СО, в процентах.

Родственные примеси

Анализ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе «Agilent 1200», снабженном спектрофотометрическим детектором на диодной матрице.

Методика определения родственных примесей в таблетках кеторолака [79].

Буферный раствор рН 3,0 готовили путем растворения 4,96 г калия фосфата двузамещённого в 950 мл воды для хроматографии в мерной колбе вместимостью 1000 мл, рН раствора доводили ортофосфорной кислотой, концентрированной до $3,0 \pm 0,05$ на иономере И-160, объём полученного раствора доводили водой для хроматографии до метки и перемешивали.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г порошка растертых таблеток помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, перемешивали с 15 мл метанола для жидкостной хроматографии в течение 10 мин, доводили объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивали и фильтровали.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы (ППХС).

Около 0,03 г кеторолака трометамин (USP RS) помещали в коническую колбу вместимостью 250 мл, растворяли в 100 мл воды для хроматографии, прибавляли растёртый калия перманганат до появления устойчивого слабо-розового окрашивания, перемешивали 10 мин, прибавляли 1,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и перемешивали. Полученный раствор переносили в делительную воронку вместимостью 250 мл, прибавляли 100 мл метилхлорида, перемешивали и оставляли до разделения слоёв. 1,0 мл органического слоя помещали в бюкс вместимостью 10 мл, выпаривали, остаток растворяли в 1,0 мл метанола для жидкостной хроматографии и фильтровали.

Раствор для определения чувствительности методики. 0,1 мл испытуемого раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объём раствора подвижной фазой (ПФ) до метки, перемешивали и фильтровали.

Все растворы фильтровали через мембранные фильтры из регенерированной целлюлозы с диаметром пор 0,45 мкм.

Хроматографические условия: колонка 150 × 4,6 мм, Zorbax Eclipse XDB-C₈, 5 мкм, Agilent, подвижная фаза - буферный раствор pH 3,0 : ацетонитрил для хроматографии (60:40), скорость потока ПФ 0,5 мл/мин, температура термостата колонки +40 °С, длина волны 313 нм, объём пробы 20 мкл.

Последовательно хроматографировали ПФ (контрольная хроматограмма), раствор для определения чувствительности методики и раствор для ППХС, получая по три хроматограммы каждого раствора, и испытуемый раствор, получая пять хроматограмм. Время удерживания кеторолака составило около 9 мин. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора не менее чем в 3,5 раза превышало время удерживания кеторолака.

Расчет содержания примесей проводили методом внутренней нормализации по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot 100}{\sum S_i}, \text{ где } S_i - \text{ площадь пика единичной примеси на хроматограмме}$$

испытуемого раствора;

S_i – суммарная площадь всех пиков, на хроматограмме испытуемого раствора.

При оценке содержания примесей не учитывали пики со временем удерживания менее 5 мин, пики, соответствующие пикам ПФ, и пики, площадь которых менее площади пика кеторолака на хроматограмме раствора для определения чувствительности методики (менее 0,1 %).

Методика определения родственных примесей в капсулах ибупрофена.

Раствор фосфорной кислоты получали путем растворения 0,75 мл ортофосфорной кислоты концентрированной в 1000 мл воды для хроматографии в мерной колбе вместимостью 1000 мл.

Испытуемый раствор. Около 0,09 г порошка растёртого содержимого капсул помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 10 мл подвижной фазы, перемешивали в течение 5 мин, доводили объём раствора ПФ до метки, отстаивали 5 мин, надосадочную жидкость фильтровали.

Раствор сравнения. 1,0 мл испытуемого раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объём раствора ПФ до метки, перемешивали и фильтровали.

Раствор для ППХС. К 3,0 мл основного раствора СО ибупрофена (раздел «Количественное определение») прибавляли 1,0 мл СО примеси В ибупрофена [(2RS)-2-(4-бутилфенил) пропионовая кислота] (EP CRS) и 6,0 мл ПФ, перемешивали и фильтровали.

Раствор для определения чувствительности методики. 3,0 мл раствора сравнения помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объём раствора ПФ до метки, перемешивали и фильтровали.

Хроматографические условия: колонка 250 × 4,6 мм, Zorbax SB - C₁₈, 5 мкм, Agilent, подвижная фаза - раствор фосфорной кислоты: ацетонитрил для хромато-

графии 66:34 (v/v), скорость потока ПФ 2,0 мл/мин, температура термостата колонки +40 °С, длина волны 214 нм, объем вводимой пробы 20 мкл.

Хроматографировали раствор для определения чувствительности методики и раствор для ППХС, получая по три хроматограммы каждого раствора, и раствор сравнения, получая пять хроматограмм. Время удерживания ибупрофена около 45 мин, относительное время удерживания примеси В около 1,1.

Хроматографировали испытуемый раствор, получая три хроматограммы. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора в 1,5 раза превышало время удерживания ибупрофена.

При оценке содержания примесей не учитывали пики с временем выхода менее 5 мин и пики, площадь которых менее площади пика ибупрофена на хроматограмме раствора для определения чувствительности методики (менее 0,05 %).

2.2.2 Микрорентгенофлуоресцентный анализ

Форма и размер частиц. Исследование проводили на кафедре химических технологий ПНИПУ. В работе использовали оптический микроскоп для лабораторных исследований Axio Imager M2m фирмы Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия.

Образцы порошков готовили следующим образом: небольшое количество изучаемой субстанции наносили на предметное стекло, смешивали с каплей иммерсионного масла и микроскопировали под покровным стеклом.

Распределение частиц по размерам. Исследование проводили на базе представительства фирмы Sympatec GmbH (г. Екатеринбург) методом лазерной дифракции света на анализаторе HELOS с модулем воздушного диспергирования RODOS производства вышеуказанной фирмы согласно руководству по эксплуатации. Навеска образца около 10 г, давление сжатого воздуха, подаваемого на модуль RODOS – 2 бар. Полученные результаты обработаны с помощью специализированного программного обеспечения WINDOX 5.10.0.0.

2.2.3 Технологические методы

Технологические свойства порошков и таблетуемого материала определяли по фракционному составу, сыпучести, влажности, насыпной плотности, прессуемости [7,8,12]. Технологические свойства таблеток изучали по прочности на истирание и раздавливание, времени распадаемости и времени растворения, точности дозирования [49].

Гранулометрический состав определяли методом ситового анализа [7].

Навеску исследуемого гранулята массой 100 г просеивали через набор из семи последовательно собранных сит с диаметром отверстий 1; 0,8; 0,5; 0,4; 0,3; 0,2; 0,16. Навеску гранулята помещали на самое крупное сито, и весь комплект сит встряхивали в течение 5 минут (по секундомеру). Затем сита снимали, каждое встряхивали отдельно над листом бумаги. Просеивание считали законченным, если количество материала, проходящего через сито при дополнительном встряхивании в течение 1 минуты, составляло по массе менее 1 % материала, оставшегося на сите. Отсев добавляли на верхнее сито оставшегося комплекта сит. Остаток материала на сите взвешивали. Содержание фракций различной крупности выражали в процентах от массы образца.

Сыпучесть лекарственных порошков, их смесей определяли по скорости высыпания навески порошка массой $20,0 \pm 0,01$ г из металлической воронки прибора для определения сыпучести на вибрационном устройстве модели ВП-12А (ЖЗТО) [7]. Время утряски составляло 20 секунд, после чего открывали крышку, расположенную на нижней части воронки. Одновременно включали секундомер и замеряли время высыпания порошка из воронки. Проводили пять параллельных измерений. Сыпучесть рассчитывали по формуле:

$$V_c = m/t - 20, \text{ где}$$

V_c – сыпучесть, г/с

m – масса навески, г

20 – время утряски, с

Остаточную влажность определяли экспрессным методом на анализаторе влажности «Mettler Toledo HR73», Швейцария.

Время прогрева и влагомера не более 15 минут, затем взвешивающее устройство тарировали. Навеску массой около 1,0 г равномерно распределяли по поверхности чашки. Высушивание проводили при 60 °С до прекращения изменения массы образца. Влажность определяли по индикации на экране прибора.

Насыпную плотность определяли, как отношение массы свободно насыпанного порошка к объему, занимаемому этим порошком [14,18]. Навеску исследуемого гранулята взвешивали с точностью до 0,001 г и засыпали в измерительный цилиндр. После вибрационного уплотнения порошка в цилиндре определяли насыпную плотность по формуле:

$$P = m/v, \text{ где}$$

$$P \text{ – насыпная плотность, г/см}^3$$

$$m \text{ – масса навески, г}$$

$$v \text{ – объем порошка в цилиндре после утряски, см}^3$$

За результат измерения принимали среднее арифметическое трех определений.

Прочность таблеток на истирание определяли на приборе барабанном истирателе ERWEKA TAR-10, по методике ГФ XI, вып. 2, с.157-158 "Определение прочности таблеток на истирание" [27]. Испытания проводили на 20 таблетках, которые предварительно взвешивали с точностью до 0,001 г, после испытания таблетки взвешивали, предварительно удалив с них пыль. Прочность таблеток на истирание должна быть не менее 97 %. Расчет проводили по формуле:

$$П = 100 - ((m_{\text{нач}} - m_{\text{кон}}) / m_{\text{нач}})100, \text{ где}$$

$$П \text{ – прочность таблеток на истирание, \%}$$

$$m_{\text{нач}} \text{ – масса таблеток до испытания, г}$$

$$m_{\text{кон}} \text{ – масса таблеток после испытания, г}$$

Прочность таблеток на раздавливание определяли на приборе фирмы ERWEKA ТВН 20, фиксирующем разрушающую нагрузку в ньютонах нагрузки

на боковую грань таблетки. Индикация результата производилась в цифровой форме на дисплее прибора. За истинный результат принимали среднее арифметическое десяти определений.

Прессуемость порошков оценивали через прочность таблеток в ньютонах нагрузки на тестере для определения прочности таблеток на раздавливание. За результат измерения принимали среднее арифметическое десяти определений [7].

Диаметр таблеток и их **высоту** измеряли микрометром МК 0-25 мм. Среднее арифметическое измерений десяти таблеток принимали за истинное.

2.2.4 Методики оценки качества таблеток и капсул

Оценку внешнего вида, распадаемости, определение средней массы и определение талька проводили по методикам ГФ XI, вып. 2, с. 154 [27].

2.2.5 Методика определения микробиологической чистоты

Микробиологическую чистоту сырья и готовых лекарственных форм изучали по методикам, описанным в ГФ XII, ч. 1, стр. 160, категория 3А [25].

2.2.6 Методика изучения эквивалентности в условиях «in vitro» по процедуре «биовейвер»

Для проведения испытаний были использованы буферные растворы pH 1,2, pH 4,5, pH 6,8. Растворы готовили по методикам Фармакопеи США USP 36 – NF 31 [172].

Приготовление стандартных растворов

Раствор СО ибупрофена в буферном растворе pH 1,2

Около 50 мг (точная навеска) СО ибупрофена (USP RS) помещали в мерную колбу вместимостью 200 мл, добавляли 20 мл этанола 96 %, перемешивали до полного растворения навески, доводили объем раствора буферным раствором pH 1,2 до метки и перемешивали (концентрация 0,25 мг/мл).

Раствор СО ибупрофена в ацетатном буферном растворе pH 4,5

Около 50 мг (точная навеска) СО ибупрофена (USP RS) помещали в мерную колбу вместимостью 200 мл, добавляли 20 мл этанола 96 %, перемешивали до

полного растворения навески, доводили объем раствора ацетатным буферным раствором рН 4,5 до метки и перемешивали (концентрация 0,25 мг/мл).

Раствор СО ибупрофена в фосфатном буферном растворе рН 6,8

Около 50 мг (точная навеска) СО ибупрофена (USP RS) помещали в мерную колбу вместимостью 200 мл, добавляли 20 мл буферного раствора рН 6,8, перемешивали до полного растворения навески, доводили объем раствора фосфатным буферным раствором рН 6,8 до метки и перемешивали (концентрация 0,25 мг/мл).

Раствор СО кеторолака трометамин в буферном растворе рН 1,2.

Около 25 мг (точная навеска) СО кеторолака трометамин (USP RS) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 20 мл воды, перемешивали до полного растворения навески, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали (основной раствор). 1,0 мл основного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объём раствора буферным раствором рН 1,2 до метки и перемешивали (концентрация 0,01 мг/мл).

Раствор СО кеторолака трометамин в ацетатном буферном растворе рН 4,5. 1,0 мл основного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объём раствора ацетатным буферным раствором рН 4,5 до метки и перемешивали (концентрация 0,01 мг/мл).

Раствор СО кеторолака трометамин в фосфатном буферном растворе рН 6,8. 1,0 мл основного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объём раствора фосфатным буферным раствором рН 6,8 до метки и перемешивали (концентрация 0,01 мг/мл).

Определение биофармацевтической растворимости субстанций проводили на термошейкере в течение 24 ч при 1400 об/мин и 37 °С в буферных растворах рН 1,2, 4,5 и 6,8. В микропробирку Эппендорф, содержащей 1 мл среды растворения, помещали навеску исследуемой субстанции в количестве, заведомо превышающем растворимость в данном буферном растворе: для кеторолака трометамин - 0,200 г, для ибупрофена - 0,020 г. Через 24 ч после начала испытания пробы центрифугировали. Полученные пробы кеторолака разводили соответствующей

средой растворения в 150 раз. Пробы ибупрофена разводили средой растворения в 10 раз для фосфатного буферного раствора рН 6,8.

Биофармацевтическую растворимость ибупрофена дополнительно определяли на приборе для проведения теста «Растворение». При использовании данного метода равновесие может быть достигнуто за 2-4 ч [64], возможен последовательный отбор проб, но недостатком является значительный расход субстанции, так как минимальный объем среды растворения – 500 мл.

Для проведения испытания использовали прибор Erweka DT720 (Германия), аппарат «Лопастная мешалка» при 200 об/мин. В сосуд для растворения вносили субстанцию в количестве 0,040 г для среды рН 1,2; 0,100 г для среды рН 4,5 и 4,0 г для среды рН 6,8. Через 2, 3, 4 ч после начала испытания отбирали аликвоты, разводили средой растворения в 10 раз для фосфатного буферного раствора рН 6,8.

Оптическую плотность полученных растворов и растворов СО определяли на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 при длине волны 322 нм для кеторолака и 264 нм для ибупрофена, используя соответствующую среду растворения в качестве раствора сравнения.

Растворимость субстанций определяли по формуле:

$$X, \text{ мг/мл} = \frac{A_1 \times a_0 \times P \times N}{A_0}$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора СО основного вещества;

a_0 – навеска СО, в граммах;

N – коэффициент, учитывающий разведения;

P – содержание основного вещества в СО, в процентах.

Изучение сравнительной кинетики растворения исследуемых ЛС проводили в соответствии с требованиями Методических рекомендаций по оценке результатов изучения сравнительной кинетики растворения лекарственных средств, а также эквивалентности «in vitro» генерических лекарственных средств согласно процедуре «биоверификация» [50].

Для изучения высвобождения активного ингредиента из ЛФ использовали аппарат «Вращающаяся корзинка», скорость вращения корзинки 100 об/мин, температура среды растворения – 37 °С, объем среды растворения 900 мл. В качестве среды растворения использовали буферные растворы рН 1,2, 4,5 и 6,8. В сосуд со средой растворения помещали по одной единице ЛС разных производителей. Отбор проб проводили через 10, 15, 20, 30, 45 мин по 10 мл (при исследовании препаратов кеторолака) и 20 мл (при исследовании препаратов ибупрофена), восполняя отобранный объем соответствующей средой растворения. Пробы фильтровали через бумажные фильтры «синяя лента», отбрасывая первые порции фильтрата, охлаждали.

Для получения статистически достоверных результатов исследование проводили 12 раз для каждого препарата.

Количество кеторолака трометамин, перешедшего в раствор, в процентах (X), рассчитывали по формулам:

$$X_{10} = \frac{A_{10} \times a_0 \times 2 \times 900 \times P \times 100}{A_0 \times 100 \times 100 \times 0,01 \times 100} = \frac{A_{10} \times a_0 \times 18 \times P}{A_0}$$

$$X_{15} = \frac{(A_{15} + 0,011A_{10}) \times a_0 \times 18 \times P}{A_0}$$

$$X_{20} = \frac{(A_{20} + 0,011A_{15} + 0,011A_{10}) \times a_0 \times 18 \times P}{A_0}$$

$$X_{30} = \frac{(A_{30} + 0,011A_{20} + 0,011A_{15} + 0,011A_{10}) \times a_0 \times 18 \times P}{A_0}$$

$$X_{45} = \frac{(A_{45} + 0,011A_{30} + 0,011A_{20} + 0,011A_{15} + 0,011A_{10}) \times a_0 \times 18 \times P}{A_0}$$

Количество ибупрофена, перешедшего в раствор, в процентах (X) рассчитывали по формулам:

$$X = \frac{A_1 \times a_0 \times 900 \times 25 \times P \times 100}{A_0 \times 0,2 \times 50 \times 100 \times 100} = \frac{A_1 \times a_0 \times 22,5 \times P}{A_0}$$

$$X_{15} = \frac{(A_{15} + 0,025A_{10}) \times a_0 \times 22,5 \times P}{A_0}$$

$$X_{20} = \frac{(A_{20} + 0,025A_{15} + 0,025A_{10}) \times a_0 \times 22,5 \times P}{A_0}$$

$$X_{30} = \frac{(A_{30} + 0,025A_{20} + 0,025A_{15} + 0,025A_{10}) \times a_0 \times 22,5 \times P}{A_0}$$

$$X_{45} = \frac{(A_{45} + 0,025A_{30} + 0,025A_{20} + 0,025A_{15} + 0,025A_{10}) \times a_0 \times 22,5 \times P}{A_0},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора СО ибупрофена (кеторолака);

a_0 – навеска СО ибупрофена (кеторолака), в граммах;

P – содержание ибупрофена (кеторолака) в СО, в процентах.

По результатам количественного анализа строили зависимость процента, высвободившегося ЛС от времени - профили СКР.

Эквивалентность профилей растворения оценивали с помощью модельно-независимых методов, к которым относятся фактор различия (f_1) и фактор сходимости (f_2) [39,121].

Фактор различия характеризует процент различия между двумя кривыми в каждой точке времени и измеряет относительную ошибку между этими кривыми [133].

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|}{\sum_{j=1}^n R_j} * 100$$

где n – число временных точек;

R_j – среднее количество ЛС, перешедшее в раствор из препарата сравнения в j -той временной точке, %;

T_j – среднее количество ЛС, перешедшее в раствор из исследуемого препарата в j -той временной точке, %.

Значение $f_1 = 15$ соответствует величине среднего отклонения между профилями 10 %. При полном сходстве кривых растворения f_1 принимает значение 0.

Фактор сходимости (подобия) (f_2) – это обратное логарифмическое преобразование квадратного корня суммы квадратов ошибок и измерение подобия (в процентах) растворения между двумя кривыми [169].

$$f_2 = 50 * \log_{10} \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0,5} * 100 \right\}$$

где n – число временных точек;

R_j – среднее количество ЛС, перешедшее в раствор из препарата сравнения в j-той временной точке, %;

T_j – среднее количество ЛС, перешедшее в раствор из исследуемого препарата в j-той временной точке, %.

Значение $f_2 = 50$ соответствует величине среднего отклонения между профилями 10 %. При полном сходстве кривых растворения f_2 принимает значение 100 [169].

Временная точка в 15 мин является определяющей, так как именно на этом этапе можно сделать заключение о том, что кинетика растворения является эквивалентной без математической оценки, если более 85 % ЛС перейдет из ЛФ в раствор [50,82,64,110].

Для каждой временной точки рассчитывали относительное стандартное отклонение (RSD, %).

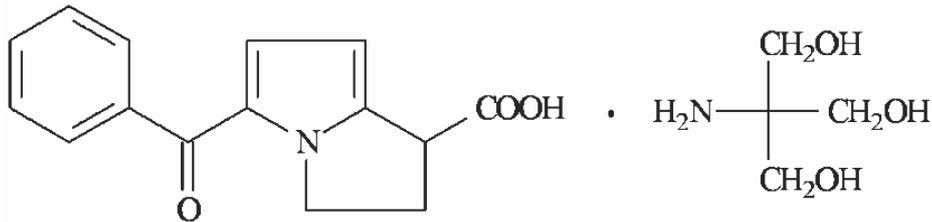
2.2.7 Методы статистической обработки результатов.

Полученные в ходе исследований результаты определений обрабатывали статистически по методике ГФ XI, вып. 1, с. 199 с помощью программы Excel.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА КЕТОРОЛАК ТАБЛЕТКИ 10 МГ И ЕГО СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Изучение основных физико-химических и технологических свойств субстанций является одной из определяющих стадий при разработке научно-обоснованной технологии получения таблетированных форм.

Субстанция кеторолака трометамин – это соль 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиола и (*RS*)-5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоновой кислоты.



Представляет собой белый или почти белый мелкокристаллический порошок, легко растворим в воде и метаноле, малорастворим в спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне, этилацетате и гексане [56].

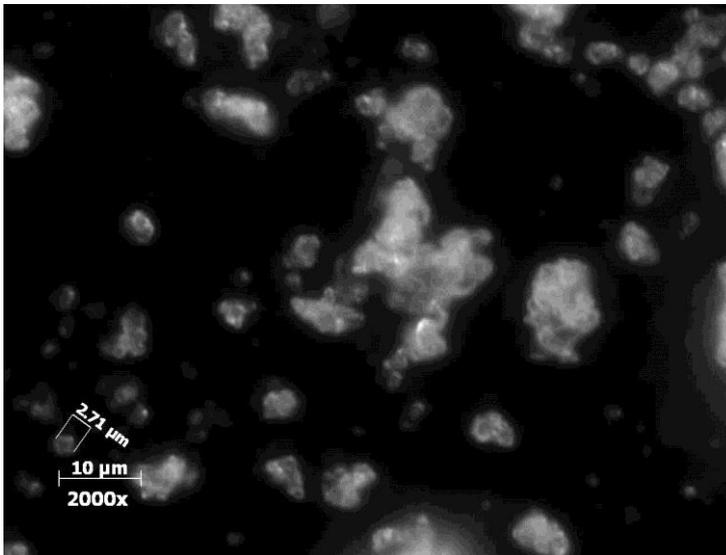


Рисунок 1- Микроскопия субстанции кеторолака трометамин

Исследования формы и размера частиц при помощи оптической микроскопии показали, что субстанция кеторолака трометамин состоит из кристаллов анизометричной формы, образующих многочисленные конгломераты различного размера (рисунок 1).

Методом лазерной дифракции света установлено распределение частиц по размерам (рисунок 2).

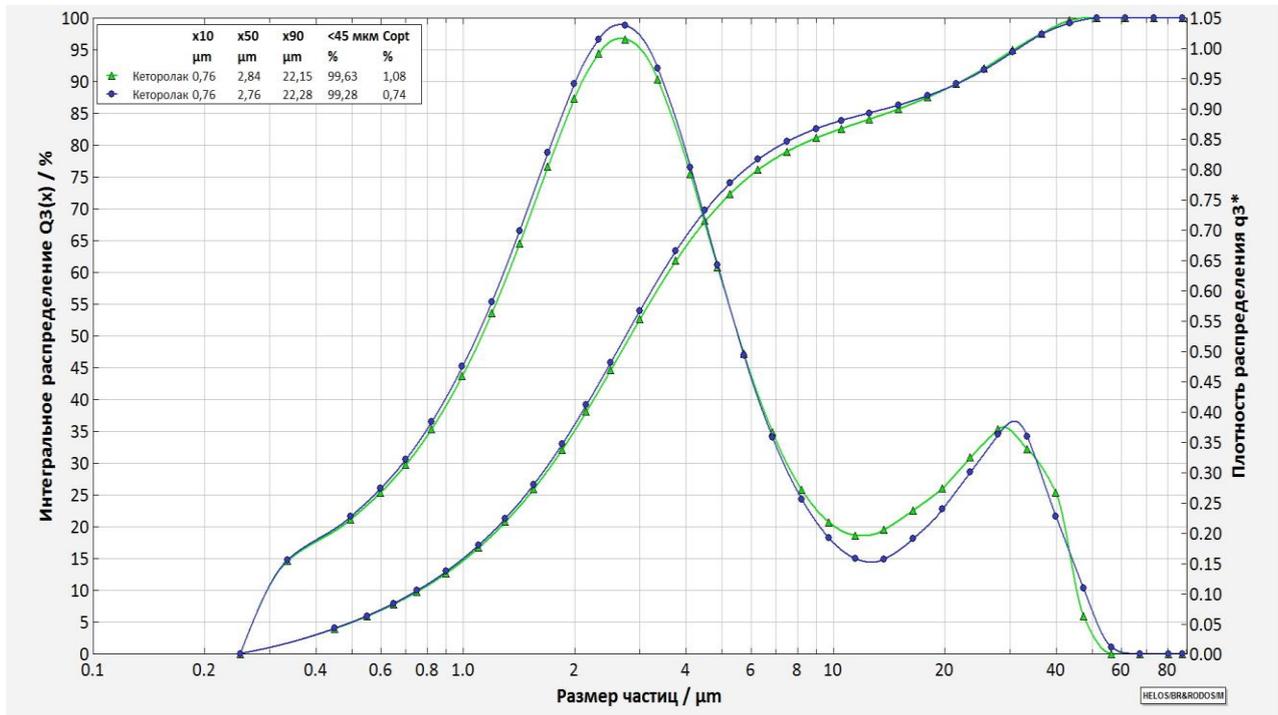


Рисунок 2 - Распределение частиц субстанции кеторолака трометамин по размерам

Распределение носит бимодальный характер, на дифференциальной кривой четко видны две фракции частиц – около 70 % частиц имеют размер менее 5 мкм и приблизительно 10 % частиц размером от 20 до 40 мкм.

3.1 Изучение технологических свойств субстанции

кеторолака трометамин

С целью разработки состава и технологии получения таблеток кеторолака определены следующие технологические свойства субстанции кеторолака трометамин: насыпная плотность (с уплотнением и без уплотнения) и сыпучесть в обычном и вибрационном режимах.

Для таблеток, полученных при стандартных условиях (давление прессования 120 МПа, масса таблетки 0,3 г, диаметр 9 мм), определены распадаемость, прочность на раздавливание и истирание. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Технологические свойства субстанции кеторолака трометамина

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

Таким образом, субстанция кеторолака трометамина представляет собой мелкокристаллический порошок с преобладанием частиц размером менее 5 мкм, обладает плохой сыпучестью и низкой насыпной плотностью. В связи с этим, для получения массы для таблетирования с необходимыми технологическими характеристиками необходимо введение вспомогательных веществ [74].

3.2 Разработка состава и технологии получения таблеток кеторолака

При выборе состава и технологии получения особое внимание следует уделять подбору оптимального сочетания действующих и вспомогательных веществ, поскольку это обеспечивает не только получение качественных характеристик таблеток, но и необходимую биодоступность ЛС и как следствие терапевтическую эффективность препарата.

Учитывая, что дозировка кеторолака трометамина в одной таблетке составляет 10 мг, для точного дозирования и получения качественных таблеток необходимо введение в состав наполнителей. В качестве наполнителей использованы: МКЦ-102, обладающая 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 и однородность растворения таблетки за счет своих набухающих свойств [174], лактоза в виде моногидрата и в

комбинации с ПВП, как наполнители обеспечивающие хорошую прессуемость, смешиваемость, низкую чувствительность к лубрикантам [45].

Как известно, введение наполнителей, растворов связующих веществ и дальнейшее прессование может привести к ухудшению распадаемости, поэтому необходимо введение разрыхляющих веществ, в качестве которых использованы крахмал и кроскармеллоза натрия. Способность кроскармеллозы натрия поглощать массу воды, во много раз превышающую массу самого вещества, набухать без нарушения целостности волокон, обеспечивая дезинтеграцию таблетки, делает ее эффективным супердезинтегрантом [69].

При разработке оптимального состава и технологии получения таблеток кеторолака применено математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата 3×3 и проведен дисперсионный анализ данных.

В качестве факторов использованы следующие вспомогательные вещества:

Фактор А – наполнители:

- a_1 – лактоза
- a_2 – лудипресс
- a_3 – МКЦ-102

Фактор В – связующие вещества:

- v_1 – ПВП раствор 10 %
- v_2 – крахмал раствор 2 %
- v_3 – без связующих веществ

Фактор С – разрыхляющие вещества:

- c_1 – крахмал 5 %
- c_2 – кроскармеллоза натрия 5 %
- c_3 – без разрыхляющих веществ

Для снижения силы выталкивания таблетки из матрицы при прессовании, в качестве смазывающего компонента использовали магния стеарат в количестве 1 %, разрыхляющие вещества вводили в гранулят.

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

На следующем этапе исследования были приготовлены модельные смеси 9 различных составов с использованием вышеуказанных ВВ и изготовлены таблетки массой около 140 мг, диаметром 7 мм, содержащие по 10 мг кеторолака трометамина. Результаты испытаний модельных смесей и таблеток приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Матрица планирования эксперимента и результаты испытаний технологических свойств гранулятов и таблеток кеторолака

№ п/п	Состав	Сыпучесть, г/с		Насыпная плотность, кг/м ³ *10 ⁻³		Механическая прочность		Распадае мость, с
		с вибра- цией	без вибра- ции	без уплот- нения	с уплот- нением	раздавли- вание, Н	истирание, %	
1	a ₁ b ₁ c ₁	7,47±0,25	7,00±0,21	0,461±0,090	0,580±0,013	79,00±2,63	99,75±0,02	239,0±16,7
2	a ₂ b ₂ c ₁	7,88±0,27	8,14±0,29	0,473±0,016	0,598±0,006	70,60±0,20	99,67±0,11	676,0±58,1
3	a ₃ b ₃ c ₁	0,90±0,01	0,74±0,02	0,356±0,004	0,450±0,001	156,20±1,76	99,83±0,02	298,0±75,8
4	a ₁ b ₂ c ₂	8,00±0,56	7,94±0,27	0,455±0,014	0,596±0,008	85,20±7,32	99,79±0,06	377,0±37,8
5	a ₂ b ₃ c ₂	7,12±0,50	4,22±0,06	0,543±0,013	0,663±0,021	86,20±4,25	99,79±0,03	205,0±6,7
6	a ₃ b ₁ c ₂	3,94±0,08	1,97±0,09	0,312±0,004	0,420±0,008	85,20±10,04	99,92±0,02	141,0±5,3
7	a ₁ b ₃ c ₃	0,91±0,01	1,13±0,01	0,455±0,032	0,553±0,030	32,20±5,08	99,67±0,13	138,0±9,1
8	a ₂ b ₁ c ₃	7,30±0,18	6,86±0,24	0,434±0,016	0,543±0,018	87,60±6,84	99,75±0,04	430,0±37,6
9	a ₃ b ₂ c ₃	5,05±0,18	4,12±0,06	0,281±0,004	0,378±0,019	202,20±15,51	99,92±0,04	252,0±75,4

Анализ экспериментальных данных показал, что с введением вспомогательных веществ улучшилась сыпучесть, за исключением составов № 3, 7, где в качестве наполнителей были использованы МКЦ и лактоза соответственно, и отсутствовала влажная грануляция. Прочность на раздавливание значительно увеличилась за исключением состава № 7, где модельные таблетки были получены прямым прессованием с использованием лактозы в качестве наполнителя. Таким образом, использование влажного гранулирования является оптимальным методом получения гранулята кеторолака. Для изучения влияния каждого фактора на качество гранулятов и таблеток был проведен дисперсионный анализ эксперимен-

тальных данных, который представлен в таблицах 4-10. Табличное значение критерия Фишера $F(\alpha, f_1, f_2)$ равно 4,46 (при $\alpha=0,05, f_1=2, f_2=8$).

Таблица 4 - Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению сыпучести гранулятов кеторолака без вибрации

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	$F_{\text{эксп}}$ ($F_{\text{табл}}=4,46$)
Фактор А	27,65	2	13,82	7,04
Фактор В	34,78	2	17,39	8,86
Фактор С	2,37	2	1,19	0,60
Остаточная дисперсия	3,93	8	1,96	
Общая сумма квадратов	68,73	8		

Таблица 5 - Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению сыпучести гранулятов кеторолака с вибрацией

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	$F_{\text{эксп}}$ ($F_{\text{табл}}=4,46$)
Фактор А	25,69	2	12,84	3,23
Фактор В	27,18	2	13,59	3,41
Фактор С	5,61	2	2,80	0,70
Остаточная дисперсия	7,96	8	3,98	
Общая сумма квадратов	66,43	8		

В результате было выявлено, что на сыпучесть без вибрации существенное влияние оказывают наполнители и связующие вещества ($F_{\text{табл}} < F_{\text{эксп}}$). При использовании рангового критерия Дункана наполнители расположились в следующие ряды предпочтительности: лудипресс > лактоза > МКЦ. Ряды предпочтительности для связующих веществ: крахмала раствор 2 % > ПВП раствор 10 %.

Таблица 6 - Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению насыпной плотности гранулятов кеторолака без уплотнения

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	$F_{\text{эксп}}$ ($F_{\text{табл}}=4,46$)
Фактор А	0,0484	2	0,0242	119,23
Фактор В	0,0047	2	0,0024	11,68
Фактор С	0,0038	2	0,0019	9,42
Остаточная дисперсия	0,0004	8	0,0002	
Общая сумма квадратов	0,0573	8		

Таблица 7 - Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению насыпной плотности гранулятов кеторолака с уплотнением

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	$F_{\text{эксп}}$ ($F_{\text{табл}}=4,46$)
Фактор А	0,0607	2	0,0303	141,92
Фактор В	0,0028	2	0,0014	6,45
Фактор С	0,0076	2	0,0038	17,76
Остаточная дисперсия	0,0004	8	0,0002	
Общая сумма квадратов	0,0715	8		

На насыпную плотность в большей степени влияют наполнители, в меньшей степени связующие и разрыхляющие ($F_{\text{табл}} < F_{\text{эксп}}$). Ряды предпочтительности для наполнителей: лудипресс > лактоза > МКЦ.

Таблица 8 - Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению прочности на истирание таблеток кеторолака 10 мг

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	$F_{\text{эксп}}$ ($F_{\text{табл}}=4,46$)
Фактор А	0,047	2	0,024	7,03
Фактор В	0,003	2	0,001	0,44
Фактор С	0,011	2	0,005	1,60
Остаточная дисперсия	0,007	8	0,003	
Общая сумма квадратов	0,067	8		

Установлено, что прочность на истирание в значительной степени зависит от наполнителя ($F_{\text{табл}} < F_{\text{эксп}}$), влияние разрыхляющих и связующих веществ незначительно. Ряды предпочтительности выглядят следующим образом: МКЦ > лактоза = лудипресс.

Таблица 9 - Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению прочности на раздавливание таблеток кеторолака 10 мг

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	$F_{\text{эксп}}$ ($F_{\text{табл}}=4,46$)
Фактор А	11455	2	5727	1,93
Фактор В	2084	2	1042	0,35
Фактор С	773	2	387	0,13
Остаточная дисперсия	5949	8	2974	
Общая сумма квадратов	20261	8		

Из таблицы видно, что прочность на раздавливание в выбранных интервалах не зависит от изучаемых факторов ($F_{\text{табл}} > F_{\text{эксп}}$). Среди выбранных для изучения наполнителей ряды предпочтительности выглядят следующим образом: МКЦ > лудипресс > лактоза.

Таблица 10 - Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению распадаемости таблеток кеторолака 10 мг

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	$F_{\text{эксп}}$ ($F_{\text{табл}}=4,46$)
Фактор А	77624	2	38812	2,72
Фактор В	79387	2	39693	2,78
Фактор С	44884	2	22442	1,57
Остаточная дисперсия	28540	8	14270	
Общая сумма квадратов	230436	8		

Согласно полученным результатам выбранные 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 среди наполнителей выглядят следующим образом: лудипресс > лактоза > МКЦ, среди связующих веществ: крахмала раствор 2 % > ПВП раствор 10 %.

Обобщенную оценку качества гранулятов и таблеток кеторолака 10 мг проводили с помощью функции желательности (таблица 11).

Таблица 11 - Шкала желательности показателей качества гранулятов и таблеток

Количественная оценка по шкале желательности	Желательность значения отклика	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, $\text{кг/м}^3 \cdot 10^{-3}$	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

Оценка качества гранулятов и таблеток с помощью функции желательности представлена в таблице 12.

Таблица 12 - Матрица планирования эксперимента и результаты исследования по оптимизации технологии 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	H	D ₆			
1	a ₁ b ₁ c 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	a ₂ b ₂ c 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	a ₃ b ₃ c 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	a ₁ b ₂ c 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	a ₂ b ₃ c 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	a ₃ b ₁ c 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	a ₁ b ₃ c 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	a ₂ b ₁ c 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	a ₃ b ₂ c 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

По шкале желательности составы № 3 и 7 получили оценку «плохо», составы № 6 и 9 – «удовлетворительно», составы № 5 и 8 – «хорошо», а составы № 1, 2 и 4 – «очень хорошо». Последние три состава были отобраны для дальнейшего изучения, а именно:

№ 1: лактоза/ ПВП раствор 10 % /крахмал 5 %

№ 2: лудипресс/ крахмала раствор 2 % /крахмал 5 %

№ 4: лактоза/ крахмала раствор 2 % /кроскармеллоза натрия 5 %.

Но, как известно, не все фармацевтические композиции препарата одной и той же ЛФ с хорошими технологическими показателями обладают достаточной биодоступностью. Поэтому для окончательного выбора состава таблеток кеторолака 10 мг проведено биофармацевтическое исследование, которое заключалось в проведении СКР в условиях «in vitro» исследуемого препарата и зарегистрированного препарата аналога, используя в качестве среды растворения воду. Результаты, полученные при проведении валидации методики сравнительной кинетики-растворения (СКР), представлены в приложении 1.

Согласно МУ «Оценка биоэквивалентности ЛС», 2008 г, в качестве референтного препарата следует использовать соответствующее оригинальное ЛС, ес-

ли оно зарегистрировано в РФ, или его аналог, биоэквивалентность которого оригинальному ЛС установлена ранее и который успешно применяется в медицинских учреждениях РФ. Оригинальный препарат кеторолака трометамин - «Торадол» - не зарегистрирован в РФ, в качестве препарата сравнения выбран зарегистрированный в РФ препарат – «Кеторолак – Верте» таблетки 10 мг (ЗАО «Вертекс», Россия).

По результатам количественного анализа построена зависимость процента, высвободившегося вещества от времени - профили СКР (рисунок 3).

Эквивалентность профилей растворения оценивали исходя из фактора различия (f_1) и фактора сходимости (f_2) (таблица 13).

Для каждой временной точки рассчитывали относительное стандартное отклонение (RSD, %).

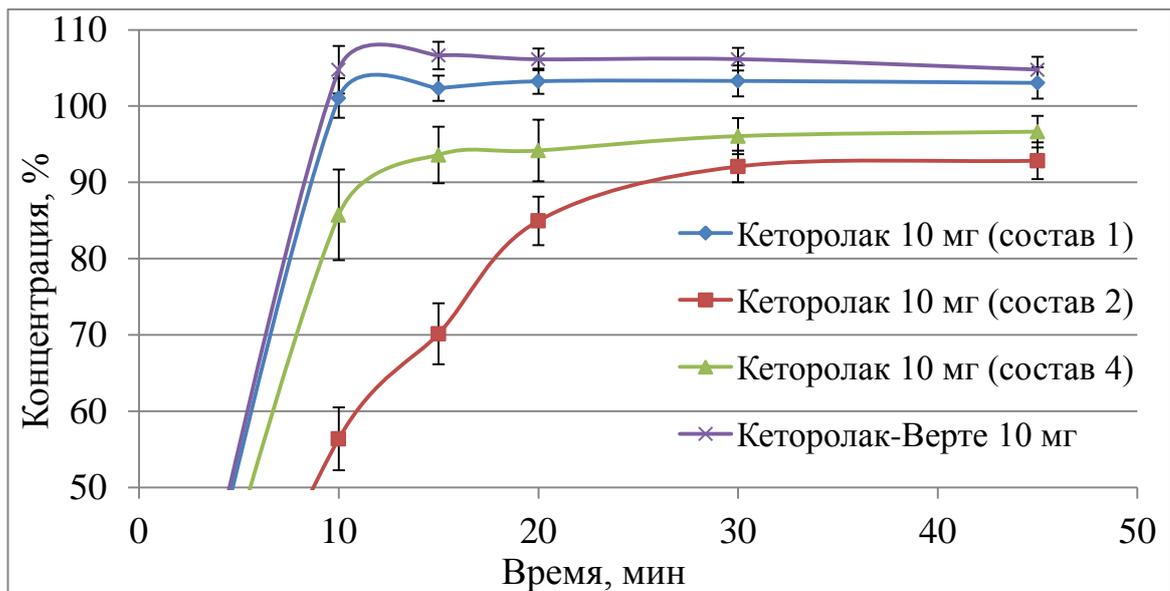


Рисунок 3- Профили высвобождения кеторолака трометамин из таблеток Кеторолак 10 мг (составы 1, 2 и 4) и Кеторолак - Верте таблетки 10 мг. Среда растворения – вода очищенная.

Таблица 13 - Значения факторов различия и сходимости для составов № 1, 2 и 4

Составы таблеток кеторолака	f_1	f_2
№ 1: кеторолак / лактоза / ПВП раствор 10 % / крахмал 5%	2,93	73,63
№ 2: кеторолак / лудипресс / крахмала раствор 2 % / крахмал 5 %	24,99	26,22
№ 4: кеторолак / лактоза / крахмала раствор 2 % / кроскармеллоза натрия 5 %	11,78	44,26

Для всех составов RSD не превышало 20 % для первой временной точки и 10 % для всех последующих временных точек.

Значения факторов различия (f_1) и сходимости (f_2) находятся в пределах от 0 до 15 и от 50 до 100 соответственно лишь у состава № 1. У составов № 2 и № 4 расчетные факторы выходят за нормируемые пределы (таблица 13).

На основании полученных данных сделано заключение, 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 [72].

3.3 Технологический процесс производства таблеток кеторолака

Следующим этапом исследований явилась разработка технологического процесса производства таблеток кеторолака и его валидация.

Кеторолака трометамин представляет собой соль сильного основания и слабой кислоты, поэтому для данного вещества возможны гидролитические, окислительные процессы, которые могут происходить как на этапе получения массы для таблетирования при увлажнении, сушке, так и в процессе хранения.

В связи с этим необходимо изучить влияние способа введения субстанции кеторолака трометамин на стабильность препарата, для чего были приготовлены два состава по следующим технологиям.

Состав 1а: субстанцию кеторолака трометамин вводили в смесь с лактозой и крахмалом, увлажняли ПВП раствором 10 %, сушили при температуре 40 °С до влажности 2,0 - 3,0 %, протирали через сито с размером ячеек 1,0 мм, затем опудривали 1 % магния стеарата.

Состав 1б: лактозу и крахмал увлажняли ПВП раствором 10 %, сушили при температуре 40 °С до влажности 2,0 - 3,0 %, протирали через сито с размером ячеек 1,0 мм, опудривали смесью кеторолака трометамин и 1 % магния стеарата.

Проведено таблетирование составов массой 140 мг и диаметром 7 мм.

Поскольку содержание кеторолака трометамин в таблеточной массе незначительно (7,14 %), изменение способа его введения не окажет существенного влияния.

яния на такие технологические характеристики как сыпучесть, насыпная масса. Показатели качества таблеток приведены в таблице 14.

Образцы составов 1а и 1б были заложены на ускоренное хранение при температуре +40 °С. Через 2 месяца ускоренного хранения, что соответствует 12 месяцам естественного хранения, таблетки состава 1а приобрели желтоватый оттенок. На основании полученных результатов сделан вывод, что субстанцию кеторолака трометамин следует вводить в таблетсмесь в сухом виде, не увлажняя и не подвергая температурному воздействию.

Таблица 14 - Влияние способа введения кеторолака трометамин на показатели качества таблеток

Показатели качества	Состав 1а	Состав 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

Введение крахмала, содержание которого в таблетке составляет 5 %, в смесь для гранулирования или в опудривающую смесь, не оказывает существенного влияния на такие показатели качества таблеток как распадаемость, прочность на истирание, на раздавливание (таблица 15).

Таблица 15 - Влияние способа введения крахмала на показатели качества таблеток

	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3
1	2	3	4
Показатели качества таблеток	<i>Состав 1б</i> (5 % крахмала в смеси для гранулирования)	<i>Состав 1б</i> (5 % крахмала в смеси для опудривания)	<i>Состав 1б</i> (3 % крахмала в смеси для гранулирования и 2 % крахмала в смеси для гранулирования)
Размеры, мм: - диаметр таблетки - высота таблетки	7,1 2,7-2,9	7,1 2,6-2,9	7,1 2,7-2,9
Распадаемость, мин	260±15,6	320±14,2	260±16,48

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4
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

Для проведения дальнейших экспериментальных работ решено вводить крахмал в составе опудривающей смеси, что является наиболее оптимальным для производственного процесса.

Процесс прессования таблеток зависит от целого ряда факторов: фракционного состава и размера частиц прессуемого материала, остаточной влажности и давления прессования.

Известно, что повышенная влажность прессуемого материала снижает его сыпучесть, а при недостаточном влагосодержании и давлении прессования снижается сила сцепления между частицами прессуемого материала и уменьшается прочность таблеток [14]. Поэтому содержание влаги в грануляте и давление прессования должны быть строго определенными для каждого вида материала [34]. Это позволит увеличить производительность оборудования, повысить качество готовой продукции и снизить ее стоимость. В связи с этим изучено влияние относительной влажности, фракционного состава и давления прессования на показатели качества таблеток и технологические свойства гранулятов.

Анализ данных зависимости технологических показателей гранулятов модельной смеси состава № 1б от относительной влажности 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 «отлично» при влажности 2 %.

Механическая прочность таблеток на истирание, на раздавливание и распадаемость при давлении прессования в интервале 30 – 120 МПа и относительной влажности 2 % укладывается в допустимые пределы и находится в прямой зависимости от давления прессования (рисунок 5). Для прессования таблеток наибо-

лее рациональным является давление прессования в пределах 60-90 МПа. Полученные результаты графически представлены на рисунках 4 и 5.

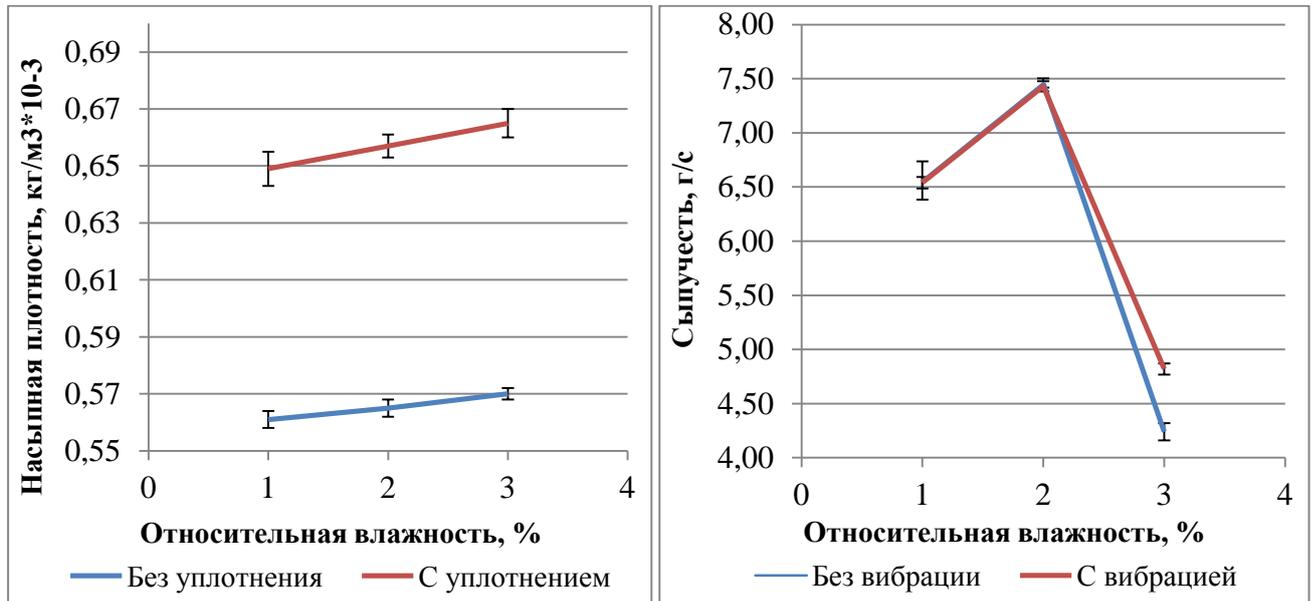


Рисунок 4 - Зависимость технологических характеристик гранулятов модельной смеси состава № 1б от влажности гранулята (n=6).

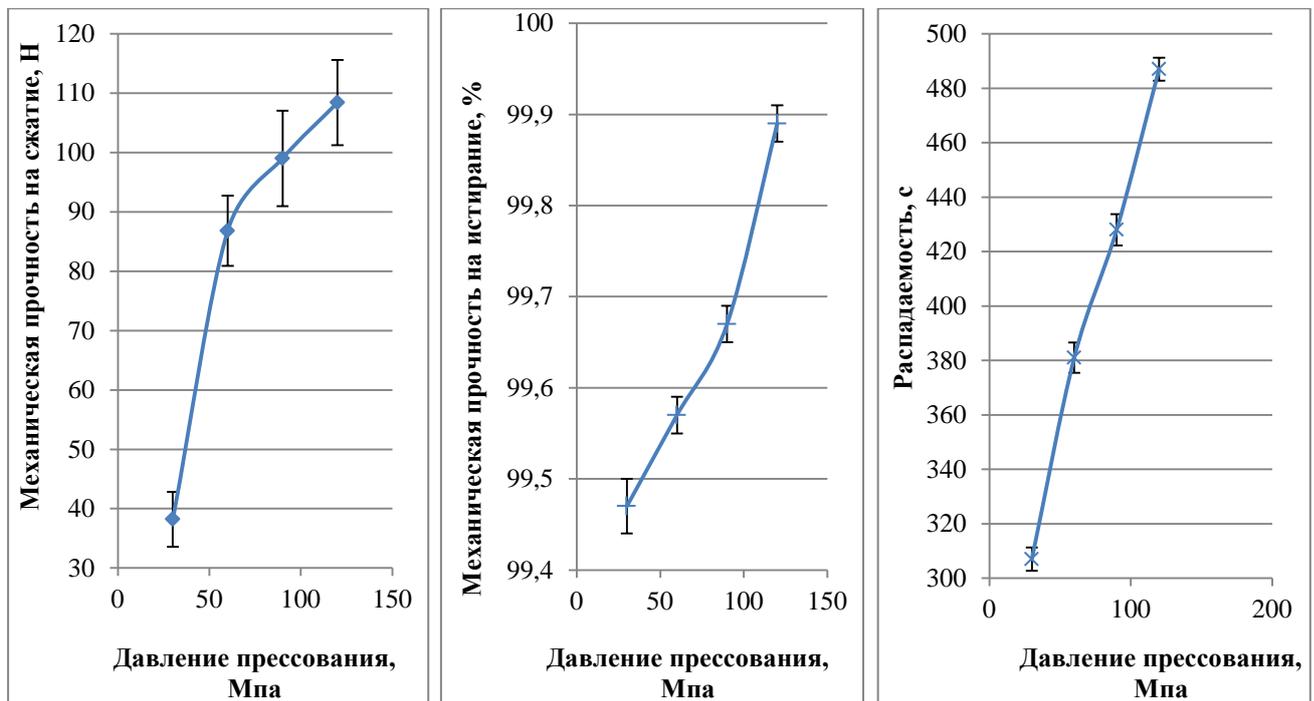


Рисунок 5 - Зависимость технологических характеристик таблеток модельной смеси состава №1б от давления прессования (влажность гранулята 2 %).

Фракционный состав гранулята модельной смеси состава № 1б при влажности 2 % приведен в таблице 16.

Таблица 16 - Фракционный состав гранулята модельной смеси состава № 1

Количество	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

Таким образом, на основании анализа экспериментальных данных по влиянию относительной влажности гранулятов на сыпучесть и насыпную плотность и давления прессования на технологические свойства таблеток установлены рациональные параметры прессования: влажность 1 - 3 %, давление прессования 60-90 МПа, фракционный состав – не менее 50 % гранул размером от 1,0 до 0,5 мм, не более 10 % гранул размером менее 0,2 мм [72].

Технологический процесс получения таблеток кеторолака 10 мг состоит из следующих стадий:

1. Стадии вспомогательных работ (ВР), включающие подготовку воды, санитарную обработку производства, подготовку сырья.

На этом этапе крахмал сушат при температуре от 60 °С до 90 °С до влажности не более 2,0 %, просеивают через сито, с размером ячеек от 0,16 до 0,25 мм. Субстанцию кеторолака трометамин и лактозы моногидрат просеивают через сито с размером ячеек 1,0 мм, магния стеарат через сито с размером ячеек 0,16 мм. В качестве увлажнителя готовят раствор ПВП в концентрации 10 %.

2. Стадии основного технологического процесса (ТП).

Взвешивают рассчитанное количество лактозы моногидрата. Медленно небольшими порциями добавляют необходимое количество ПВП раствора 10 %. Влажную массу протирают через сито с размером ячеек 2,0 мм, сушат в сушилке-грануляторе при температуре от 40 °С до 60 °С до влажности от 2,0 % до 4,0 %, периодически перемешивая.

Сухое гранулирование проводят путём просеивания на вибросите с размером ячеек сетки 1,0 мм или вручную путём протиравания гранулята через сито с размером ячеек 1,0 мм. Крупную фракцию гранулята (остаток на сите более 1,0 мм) направ-

ляют на измельчение в гранулятор универсальный с последующим протирающим через сито с размером ячеек 1,0 мм.

Гранулят взвешивают на весах в сборник. Рассчитанные количества кеторолака трометамин, крахмала картофельного и магния стеарата взвешивают на весах в отдельный сборник, перемешивают вручную. В смеситель загружают сначала $\frac{1}{2}$ количества гранулята, затем смесь опудривающих компонентов и $\frac{1}{2}$ часть оставшегося гранулята.

Таблетирование проводят на роторной таблеточной машине или высокоскоростном ротационном таблеточном прессе, обеспыливая на ручных ситах или на таблеточном пылеочистителе (обеспыливателе).

3. Стадия упаковки, маркировки и отгрузки готового продукта (УМО)

Упаковку таблеток кеторолака производят в контурную ячейковую упаковку на автомате блистерной упаковки или в банки полимерные на специальной упаковочной машине или на электронной счётно-заполняющей машине. Заполненные банки закрывают крышками, наклеивают этикетки утверждённой формы с помощью автомата.

Каждую банку или 1, 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного на полуавтоматической картонирующей машине или на картонирующем автомате.

4. Стадия переработки используемых отходов (ПО.7)

Некондиционные таблетки измельчают на грануляторе с определённым размером ячеек. Просеянный гранулят передают на стадию ТП.4 той же серии препарата, где его смешивают в смесителе с массой для таблетирования.

Технологическая схема производства таблеток кеторолака представлена на рисунке 6

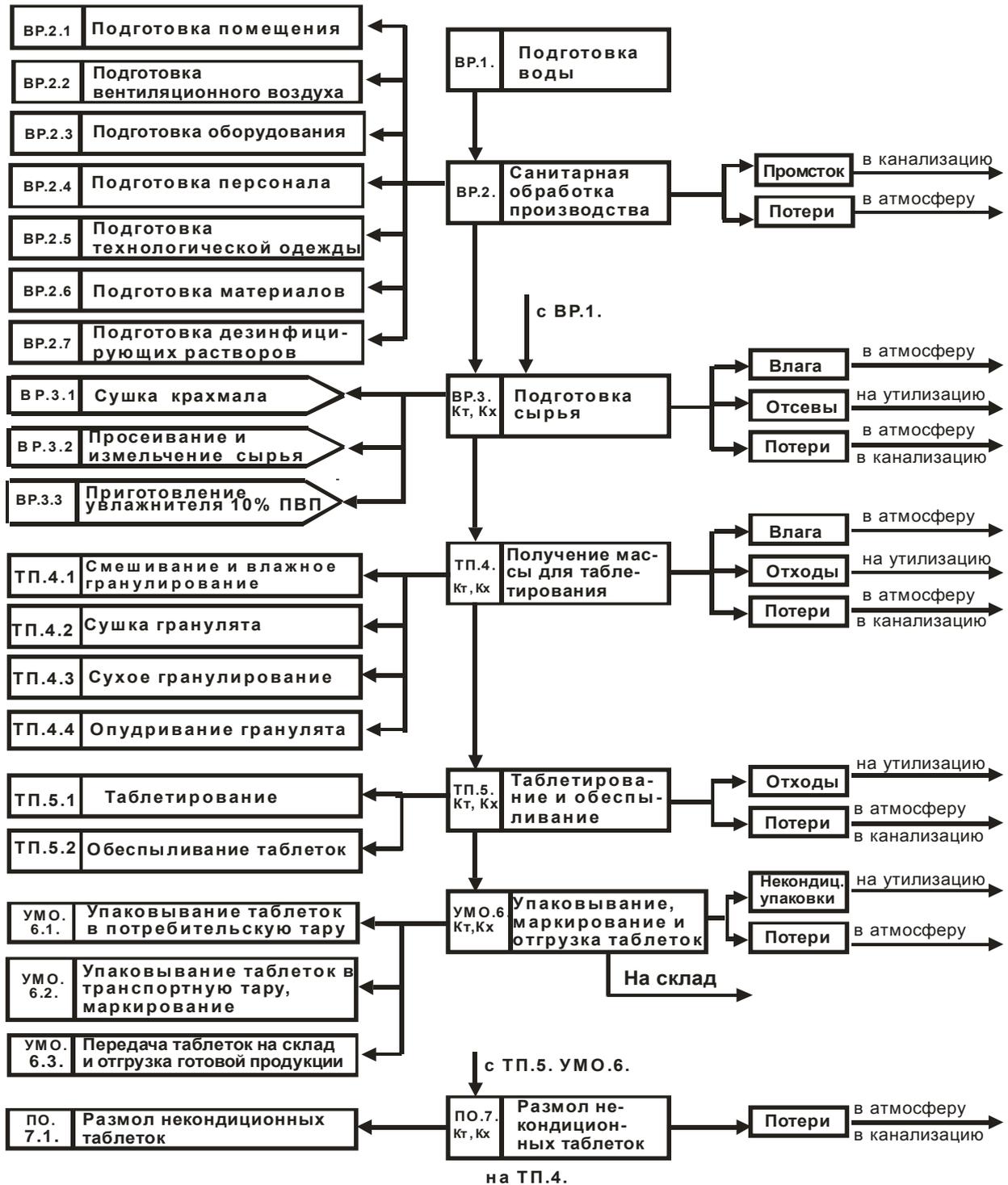


Рисунок 6 - Схема технологического процесса производства таблеток кеторолака

Данная технология использована в качестве основы для написания опытно-промышленного регламента (приложение 2), с положительным результатом апробирована в производственных условиях ЗАО «Медисорб» (приложение 3), а результаты научно-исследовательской работы внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО ПГФА (приложения 4 и 5).

3.4 Валидация технологического процесса производства

Валидацию технологического процесса производства таблеток кеторолака 10 мг проводили с целью доказательства и предоставления документального свидетельства того, что процесс производства ЛП в пределах установленных параметров обладает повторяемостью, приводит к ожидаемым результатам и обеспечивает однородность получаемой продукции. К моменту проведения валидации процесса проведены следующие мероприятия:

- разработана НД «Кеторолак таблетки 10 мг»;
- проведена валидация методик анализа;
- разработан опытно-промышленный регламент на производство таблеток кеторолака ОПР № 24062052-112-2008;
- определен перечень критических параметров процесса (контрольные точки) и их допустимые пределы в соответствии с ОПР (таблица 17).

Таблица 17 - Контрольные точки технологического процесса

Стадии производства	Контролируемые параметры	Значения
ТП.4. Получение массы для таблетирования	1 Влажность гранулята, %	2,0÷4,0
	2 Влажность таблетмассы, %	1,0÷3,0
	3 Содержание крупной фракции частиц (более 1 мм), %	0÷1,0
ТП.5. Таблетирование и обеспыливание	1 Количественное определение кеторолака трометаминa, г/табл.	0,0092 ÷ 0,0107
	2 Растворение, %	Не менее 75 (Q) через 45 мин
	3 Внешний вид таблеток	Белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской
	4 Средняя масса таблеток, г	0,130 ÷ 0,150
	5 Прочность на раздавливание, Н	Не менее 30
УМО.6.1. Упаковка	Внешний вид упаковки	В соответствии со спецификацией

Математические расчеты и статистическая обработка.

В качестве критериев приемлемости работы процесса и оценки однородности продукции использовали 2 критерия:

- при наличии двух пределов допуска (USL – максимально допустимое значение параметра и LSL – минимально допустимое значение параметра) использовали правило 3 сигм (σ - стандартное отклонение контролируемого параметра) при вероятности $\sigma < 0,01$ или $\sigma < 0,05$ для нормального распределения величин;

- при наличии одного предела допуска (USL или LSL) использовали индекс воспроизводимости с учетом центрирования (C_{pk}):

$$C_{pl} = \frac{X - LSL}{3\sigma} ; \quad C_{pu} = \frac{USL - X}{3\sigma} ; \quad C_{pk} = \min\{C_{pl}; C_{pu}\}$$

Стабильный процесс с естественной вариацией должен иметь индекс $C_{pk} > 1$.

Валидируемые серии таблеток кеторолака 10 мг № 30 (пачка): с.01122008; с. 02122008; с.03122008.

Краткое описание производственного процесса и используемое на каждой стадии производства оборудование приведено в таблице 18.

Таблица 18 - Стадии производства и технологическое оборудование

Стадии производства	Используемое оборудование
ВР.1 Подготовка воды очищенной	- установка для получения воды очищенной «Шарья М1*100»
ВР.3. Подготовка сырья: ВР.3.1. Сушка сырья; ВР.3.2. Просеивание сырья; ВР.3.3. Приготовление ПВП раствора 10 %	сушилка-гранулятор FL-120 - вибрационное сито ZS-380 - котёл пищеварочный КПЭМ-60
ТП.4. Получение массы для таблетирования: ТП.4.1. Смешивание и влажное гранулирование ТП.4.2. Сушка гранулята ТП.4.3. Сухое гранулирование ТП.4.4. Опудривание гранулята	- миксер-гранулятор GHL-250 - мельница РМ-5 - сушилка-гранулятор FL-120 - вибрационное сито ZS-380 - смеситель трёхнаправленного действия HD-400
ТП.5 Получение таблеток ТП.5.1 Таблетирование ТП.5.2 Обеспыливание	- ротационный таблетировочный пресс ZP-35B - вибрационное сито ZS-380
УМО.6. Упаковка, маркировка	- автоматическая машина упаковки в блистеры DPP-250 ДП - автоматическая картонирующая машина ZH-90

Результаты проверки критических условий и параметров приведены в таблице 19 и рисунках 7-10.

Таблица 19 - Соответствие критериям оценки

	Средняя масса таблеток, г	Количественное определение, г/табл	Растворение, %	Прочность на раздавливание, Н
1	2	3	4	5
Среднее значение	0,141	0,0100	100,55	79,1
δ	0,003	0,0002	1,96	0,4
Среднее значение - 3 δ	0,132	0,0093	94,66	78,0
Среднее значение + 3 δ	0,149	0,0106	106,44	80,3
Минимальное значение	0,136	0,0094	96,00	78,1
Максимальное значение	0,148	0,0104	103,80	79,9
LSL	0,130	0,0092	75,0	30
USL	0,150	0,0107	115,0	100
C_{pk}	1,107	1,0758	2,45	18
C_p	1,189	1,0855	3,40	30,1
Количество измерений	90	90	90	90
Вывод	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует

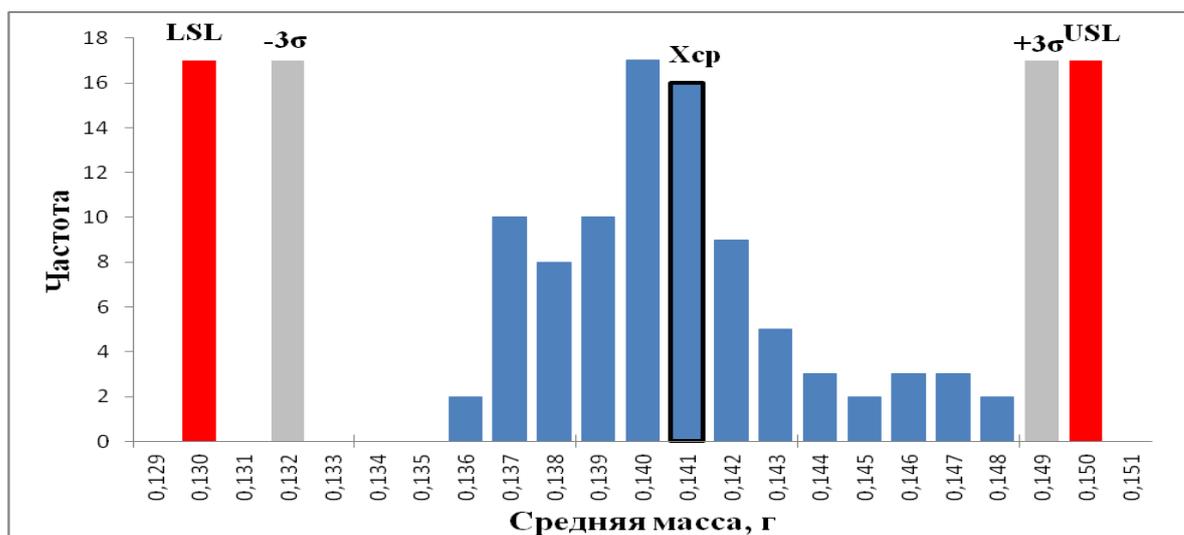


Рисунок 7 - Гистограмма распределения средней массы таблеток, г

Результаты распределения средней массы таблеток кеторолака укладываются в интервал трех стандартных отклонений относительно среднего арифметического (0,141 г) и составляют от 0,136 г до 0,148 г, индексы воспроизводимости составили $C_p=1,19$, $C_{pk}=1,11$.



Рисунок 8 - Гистограмма распределения количественного содержания, г/табл

Количественное содержание кеторолака находится в пределах от 0,0094 до 0,0104 г, что так же укладывается в интервал трех стандартных отклонений относительно среднего арифметического (0,100 г), индексы воспроизводимости составили $C_p=1,09$, $C_{pk}=1,08$.

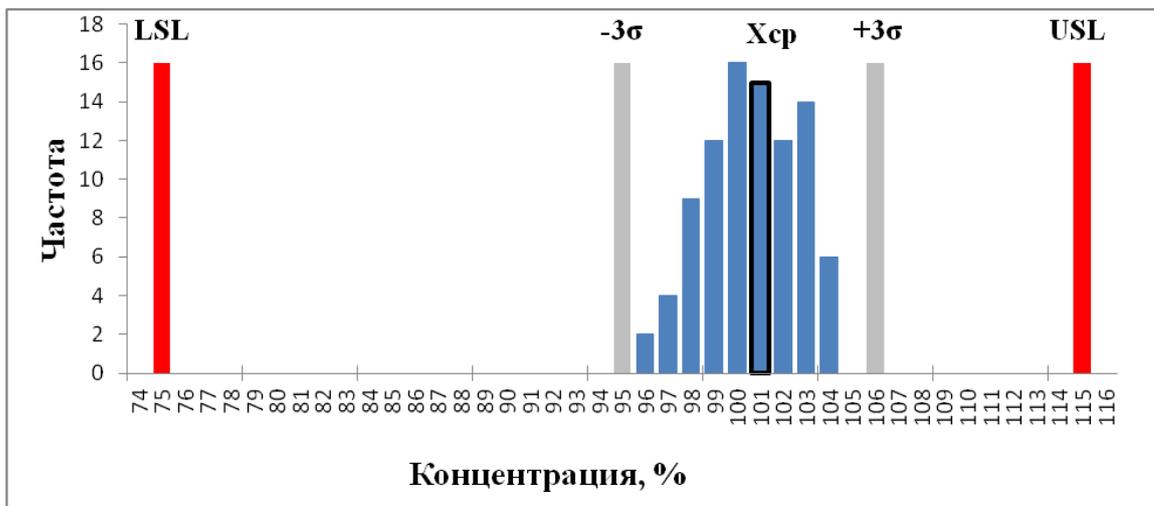


Рисунок 9 - Гистограмма распределения растворения, %

Процент высвобождения кеторолака трометамин из таблеток находится в интервале от 96 до 104 %. Данный результат находится в интервале трех стандартных отклонений относительно среднего арифметического (101 %), индексы воспроизводимости составили $C_p=3,40$, $C_{pk}=2,45$.

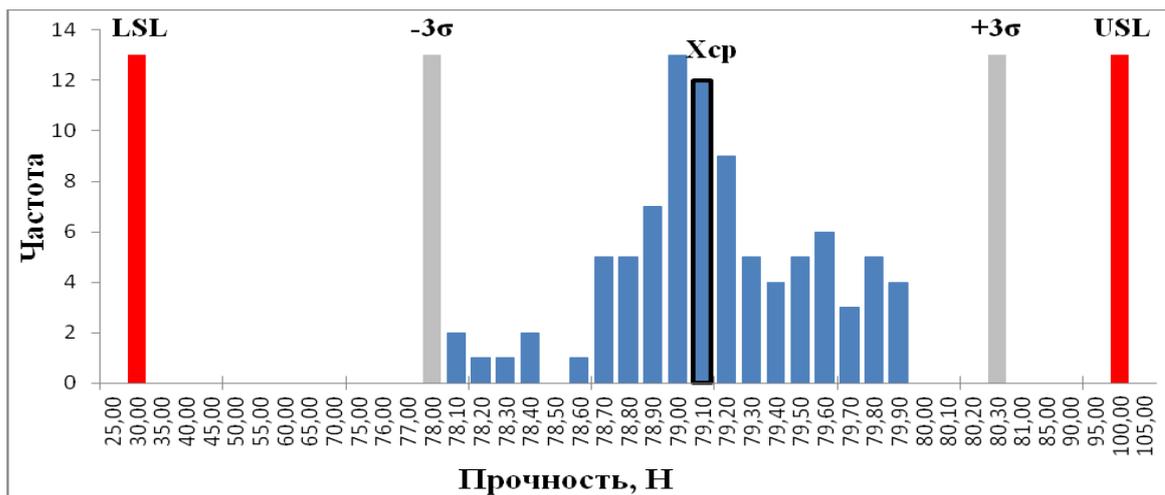


Рисунок 10 - Гистограмма распределения прочности таблеток на раздавливание, Н

Прочность таблеток так же укладывается в установленные пределы допуска, индексы воспроизводимости составили $S_r=30,1$ $S_{r_k}=18,0$.

Внешний вид таблеток и упаковки соответствовал требованиям НД. В процессе изготовления лекарственного препарата кеторолак таблетки 10 мг в производственных условиях цеха № 3 ЗАО «Медисорб» отклонений не выявлено.

Таким образом, учитывая статистические данные и значения индексов воспроизводимости, процесс производства ЛП кеторолак таблетки 10 мг следует считать воспроизводимым. Данный производственный процесс позволяет получать продукцию, соответствующую требованиям спецификации (приложение б) и обеспечивает однородность серий продукции [71].

3.5 Стандартизация таблеток кеторолака 10 мг

Обязательным требованием для регистрации лекарственного препарата и дальнейшего его промышленного изготовления является соответствие требованиям спецификации по всем показателям, включенным в нормативный документ.

Стандартизацию таблеток кеторолака 10 мг проводили по показателям: «Описание», «Подлинность», «Растворение», «Однородность дозирования», «Родственные примеси», «Микробиологическая чистота» и «Количественное определение» по методикам, приведенным в главе II настоящей диссертационной работы. При разработке методик определения родственных примесей и количественного определения действующего вещества за основу взяты методики из НД

на субстанцию кеторолака трометамин, модифицированные с учетом специфики ЛФ. Пригодность методик для решения поставленных задач доказана процедурой валидации. Изучены такие валидационные характеристики как специфичность, линейность, правильность внутрилабораторная прецизионность (приложение 7). Результаты по разработке методик стандартизации таблеток кеторолака внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (приложение 8).

Опытно-промышленные серии таблеток кеторолака 10 мг, полученные в условиях производства, соответствовали требованиям спецификации по всем анализируемым показателям. Результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Результаты анализа таблеток кеторолака 10 мг

Показатель	Требования НД	Серия 01122008	Серия 02122008	Серия 03122008
Описание	Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Таблетки почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской
Подлинность	Совпадение УФ спектров поглощения растворов препарата и СО	Положительная	Положительная	Положительная
Средняя масса таблеток, г	0,130 – 0,150	0,140±0,003	0,149±0,002	0,136±0,003
Растворение, %	Не менее 75	96,54±0,98	94,06±1,29	94,13±0,54
Родственные примеси: - единичная, % - сумма, %	не более 0,5 не более 2,0	0,08 0,29	не обнаружена учитываемые примеси не обнаружены	0,05 0,12
Микробиологическая чистота: - анаэробные бактерии - дрожжевые и плесневые грибы - escherichia coli	Не более 1000 Не более 100 Отсутствие	80 Не обнаружены Не обнаружены	100 Не обнаружены Не обнаружены	90 Не обнаружены Не обнаружены
Однородность дозирования, %	±15	-3,12 +8,49	-8,19 +3,15	-3,44 +9,32
Количественное определение, г/табл.	0,0092 - 0,0108	0,0103±0,00018	0,0101±0,00014	0,0102±0,00014

3.6 Изучение стабильности при хранении и установление срока годности таблеток кеторолака 10 мг

С целью изучения стабильности качества таблеток кеторолака в зависимости от вида упаковки и срока хранения, а также установления срока годности препарата было изготовлено три серии препарата в соответствии с разработанной технологической схемой и ОНР № 24062052-112-2008.

Таблетки, упакованные в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 и фольги алюминиевой печатной лакированной, а также в банки полимерные, хранили в сухом, защищённом от света месте при температуре (25 ± 2) °С. Период наблюдения составил 3,5 года.

Условия хранения (температурный режим, свет, влажность), вид упаковки были подобраны с учетом физико-химических свойств субстанции и условий хранения, указанных в НД на субстанцию кеторолака трометамин.

Каждые 0,5 лет проводили анализ препарата по показателям качества, включенным в спецификацию. Установлено, что количество единичных и суммарных примесей в исходных таблетках и после 3-х лет хранения находится в допустимых пределах, растворение кеторолака в течение всего срока хранения значительно не изменилось (рисунок 11).

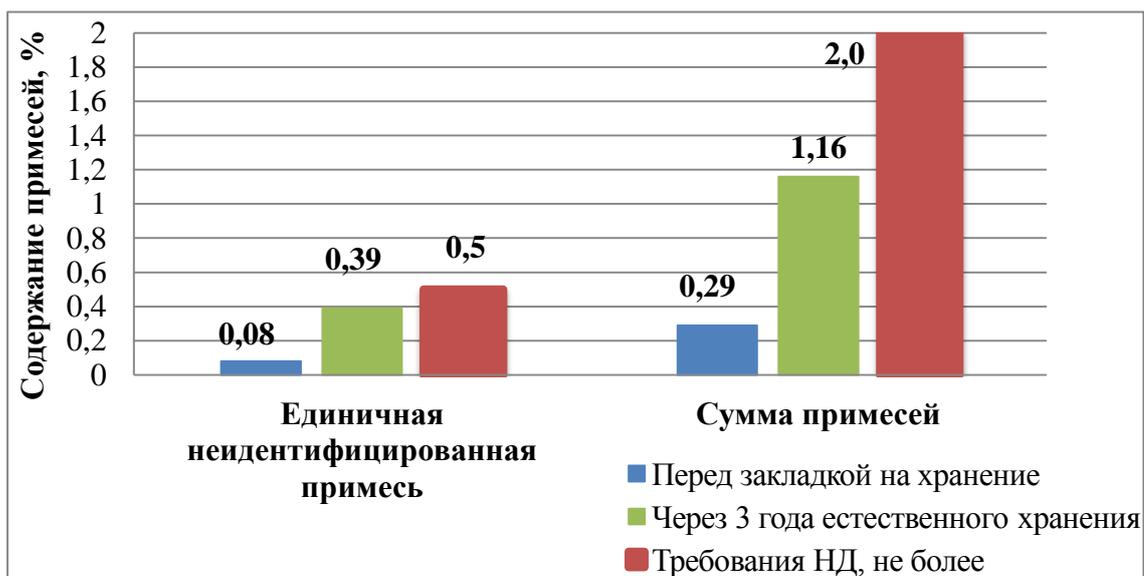


Рисунок 11 - Содержание родственных примесей в таблетках кеторолака 10 мг (с. 01122008) при хранении в контурной ячейковой упаковке при температуре (25 ± 2) °С

Результаты испытаний, представленные в приложении 9, показали, что таблетки кеторолака, упакованные в вышеуказанные виды упаковок, хранящиеся в сухом, защищённом от света месте при температуре (25 ± 2) °С, сохраняют свое качество в течение всего периода наблюдения (3,5 года), следовательно, выбранный состав и технологию получения можно оценивать, как оптимальные.

В связи с этим для таблеток кеторолака установлен срок годности 3 года, который и был введен в НД Кеторолак таблетки 10 мг.

3.7 Оценка эквивалентности таблеток кеторолака 10 мг и зарегистрированного препарата аналога в условиях «in vitro» по процедуре «биоверификация»

3.7.1 Определение биофармацевтической растворимости субстанции кеторолака трометамин.

Результаты по изучению биофармацевтической растворимости субстанции кеторолака трометамин представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Значения биофармацевтической растворимости (мг/мл)

<i>№ пробы</i>	<i>pH 1,2</i>	<i>pH 4,5</i>	<i>pH 6,8</i>
1	101,15	173,9	165,9
2	101,87	177,7	168
3	103,48	176,9	167,2
<i>Среднее значение</i>	<i>102,17</i>	<i>176,17</i>	<i>167,03</i>
RSD, %	1,17	1,14	0,63
D/S, мл	0,098	0,057	0,060
<i>Оценка биофармацевтической растворимости (высокая/низкая)</i>	<i>высокая</i>	<i>высокая</i>	<i>высокая</i>

Для субстанции кеторолака трометамин в каждой из трех сред растворения биофармацевтическая растворимость классифицирована как «высокая» на основании расчета величины D/S по максимальной дозировке, зарегистрированной к медицинскому применению 10 мг (критерий приемлемости: D/S <250 мл).

3.7.2 Изучение сравнительной кинетики растворения

Скорость растворения активного ингредиента оценивали по количеству высвободившегося вещества из испытуемого препарата (Т) и препарата сравнения (R) во временных точках 15 и 30 мин. Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Скорость растворения кеторолака из изучаемых препаратов

рН	Кеторолак ЗАО «Медисорб» (Т)		Кеторолак ЗАО «Вертекс» R		Оценка скорости растворения
	15 мин	30 мин	15 мин	30 мин	
1,2	89,24	93,74	97,84	102,66	Очень быстрорастворимая ЛФ
4,5	98,13	102,75	103,11	103,09	Очень быстрорастворимая ЛФ
6,8	93,60	94,48	99,49	98,91	Очень быстрорастворимая ЛФ

На основании приведенных данных сделано заключение о принадлежности изучаемых препаратов кеторолака к «очень быстрорастворимым».

Профили растворения кеторолака трометамин из лекарственных препаратов Кеторолак таблетки 10 мг и Кеторолак-Верте таблетки 10 мг в средах со значением рН 1,2; 4,5 и 6,8 приведены на рисунках 12 - 14 соответственно, значения факторов сходимости и различия представлены в таблице 23.

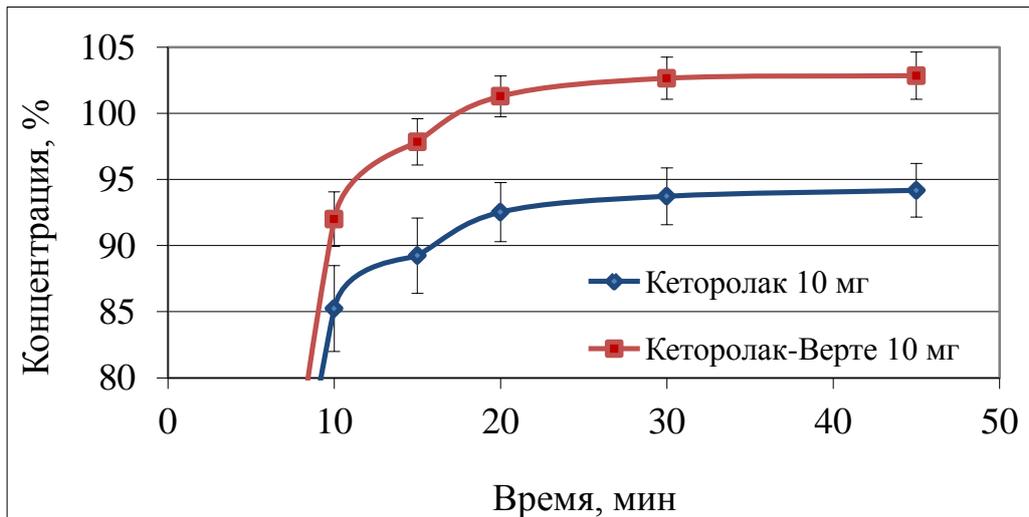


Рисунок 12 - Профили растворения кеторолака трометамин в растворе рН 1,2.

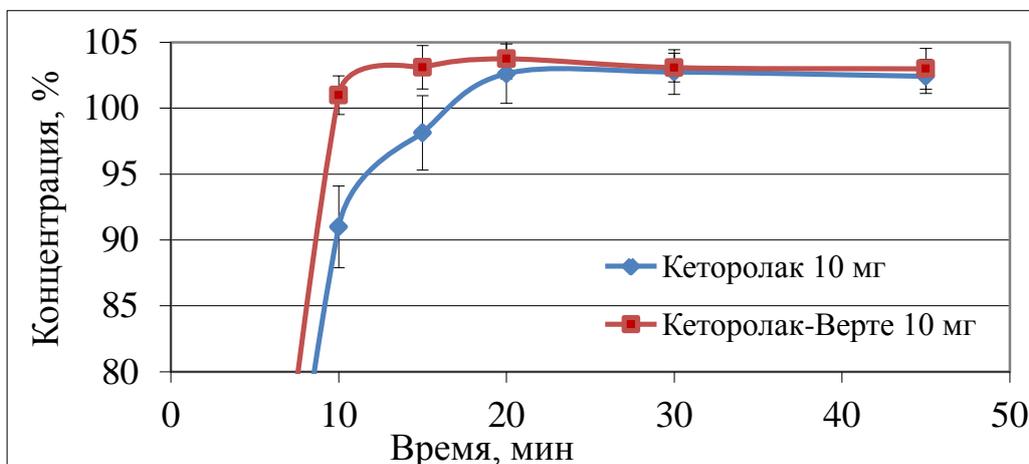


Рисунок 13 - Профили растворения кеторолака трометамин в растворе рН 4,5.

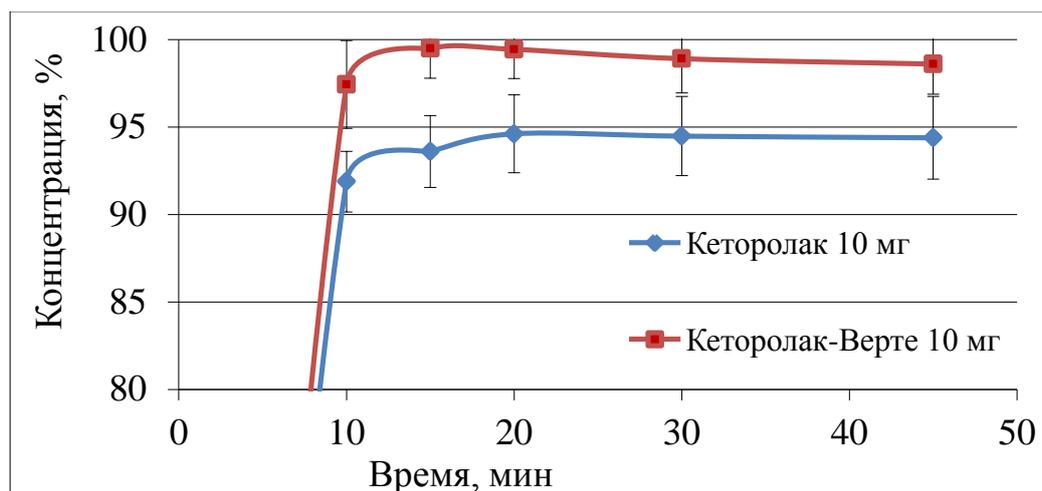


Рисунок 14 - Профили растворения кеторолака трометамин в растворе pH 6,8.

Таблица 23 - Факторы сходимости (f_2) и различия (f_1)

	Среда растворения		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
Фактор различия (f_1)	8,40	3,31	5,05
Фактор сходимости (f_2)	53,68	64,50	64,52

Профили высвобождения кеторолака эквивалентны в изучаемых средах растворения, так как относительные стандартные отклонения не превышали 20 % для первой и 10 % для всех последующих временных точек, фактор различия находится в пределах 0-15, а фактор сходимости в пределах 50-100 [80].

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что разработанные таблетки кеторолака 10 мг эквивалентны зарегистрированному препарату сравнения по процедуре «биоэвивер».

3.8 Оценка безопасности таблеток кеторолака 10 мг

Безопасность препарата кеторолак таблетки 10 мг была подтверждена результатами изучения острой и подострой токсичностей, проведенными Институтом токсикологии Федерального медико-биологического агентства в 2009 году в сравнении с препаратом аналогом Кеторолак-Верте таблетки 10 мг производства ЗАО «Вертекс» [61]. Доза, вызвавшая летальные эффекты, составила 1500 мг/кг, что позволяет отнести препарат к IV классу малотоксичных ЛВ, а результаты субхронической токсичности показали эквитоксичность таблеток кеторолака производства ЗАО «Медисорб» и ЗАО «Вертекс» (приложение 10).

Выводы по главе 3

1. Изучены технологические и физико-химические свойства субстанции кеторолака трометамин. Установлено, что субстанция обладает плохой сыпучестью и низкой насыпной плотностью, состоит из кристаллов неправильной формы, собранных в многочисленные конгломераты, с преобладанием частиц размером менее 5 мкм (около 70 %). Для получения качественных таблеток необходимо введение в рецептуру вспомогательных веществ, улучшающих технологические показатели субстанции.

2. С использованием математического планирования эксперимента методом латинского квадрата 3*3, дисперсионного анализа данных, рангового критерия Дункана и функции желательности выбраны оптимальные составы, включающие вспомогательные вещества: лактозу, ПВП раствор 10 % и крахмал 5 % (состав № 1); лудипресс, крахмала раствор 2 % и крахмал 5 % (состав № 2); лактозу, крахмала раствор 2 % и кроскармеллозу 5 % (состав № 4). На основании результатов сравнительной кинетики растворения эквивалентным препаратом сравнения признан состав №1 ($f_2=73,63$).

3. Установлена зависимость показателей качества гранулята (сыпучесть) и таблеток кеторолака (распадаемость) от влажности и давления прессования. Выбраны рациональные параметры прессования: влажность гранулята 1-3 %, давление прессования 60-90 МПа, фракционный состав – не менее 50 % гранул размером от 1,0 до 0,5 мм, не более 10 % гранул размером менее 0,2 мм.

4. Разработана технология получения таблеток кеторолака. Для обеспечения стабильности препарата субстанцию кеторолака трометамин следует вводить в таблетку в составе опудривающей смеси. Способ введения крахмала в количестве 5 % не оказывает существенного влияния на распадаемость таблеток, прочность на истирание и раздавливание.

5. Биофармацевтическое исследование, включающее в себя изучение биофармацевтической растворимости субстанции кеторолака трометамин, скорости растворения кеторолака трометамин из ЛФ, оценку профилей высвобождения,

показало, что таблетки кеторолака 10 мг эквивалентны зарегистрированному препарату аналогу в условиях «in vitro» по процедуре «биовейвер».

6. Проведена стандартизация таблеток кеторолака 10 мг по показателям «Подлинность», «Количественное определение», «Растворение», «Однородность дозирования», «Родственные примеси» и «Микробиологическая чистота».

Таблетки соответствуют установленным показателям и нормам качества.

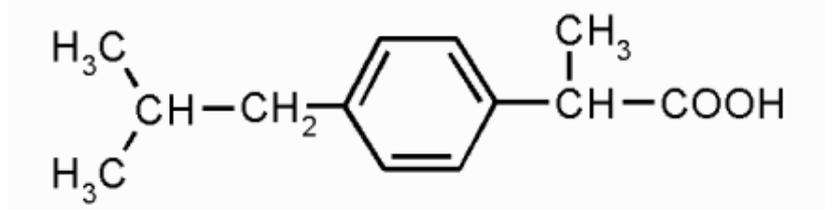
6. На основании экспериментальных данных по изучению стабильности таблеток кеторолака 10 мг в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой и банках полимерных при хранении в сухом, защищённом от света месте при температуре (25 ± 2) °С установлен срок годности препарата в течение 3-х лет.

7. Предложена технологическая схема производства таблеток кеторолака. Воспроизводимость технологического процесса подтверждена процедурой валидации.

8. При исследовании острой токсичности установлено, что таблетки кеторолака относятся к IV классу малотоксичных ЛП (LD_{50} составила 1500 мг/кг), а результаты субхронической токсичности показали эквитоксичность разработанных таблеток и таблеток препарата сравнения.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИБУПРОФЕН КАПСУЛЫ 200 МГ И ЕГО СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Ибупрофен - (*RS*)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота



Представляет собой белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, практически не растворим в воде, легко растворим в метаноле, ацетоне и метиленхлориде, растворим в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов и карбонатов [55].

Исследования формы и размера частиц при помощи оптической микроскопии показали, что субстанция ибупрофена состоит из бесцветных кристаллов в виде пластинок неправильной формы (рисунок 15).

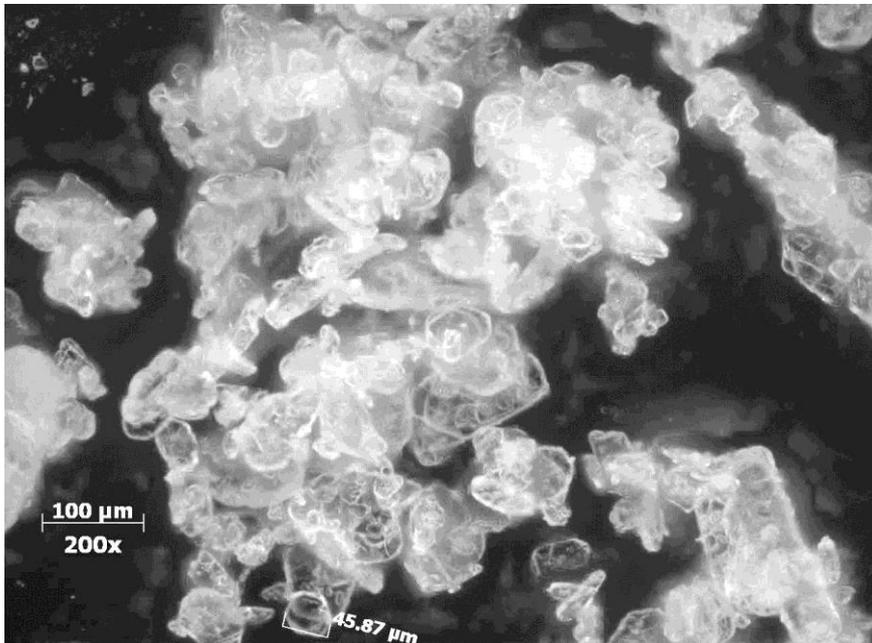


Рисунок 15 - Микроскопия субстанции ибупрофена

Методом лазерной дифракции света установлено распределение частиц по размерам. Распределение носит одномодальный характер, около 70 % частиц имеют размер от 10 до 100 мкм (преобладают частицы размером около 80 мкм).

Частиц размером менее 10 мкм около 10 %, а частиц более 150 мкм практически не встречается (рисунок 16).

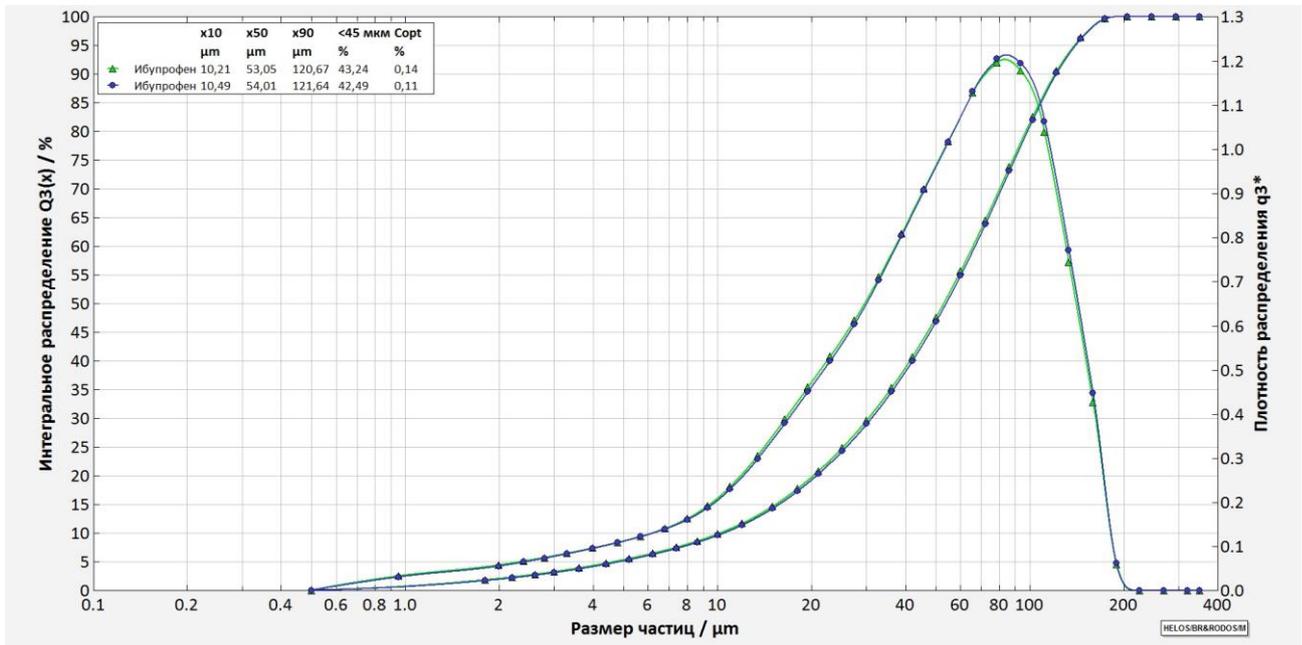


Рисунок 16 - Распределение частиц субстанции ибупрофена по размерам

4.1 Изучение технологических свойств субстанции ибупрофена

С целью разработки состава и технологии капсул ибупрофена у исследуемой субстанции ибупрофена определены технологические свойства. Результаты представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Технологические свойства субстанции ибупрофена

Характеристики, единицы измерения	Результаты
Остаточная влажность, %	0,07±0,004
Насыпная плотность, кг/м ³ *10 ⁻³ :	
без уплотнения	0,287±0,008
с уплотнением	0,435±0,018
Сыпучесть, г/с:	
без вибрации	Отсутствует
с вибрацией	Отсутствует

Таким образом, субстанция ибупрофена представляет собой кристаллический порошок с размером частиц от 10 до 100 мкм, представленных в виде бесцветных пластинок неправильной формы, обладает плохой сыпучестью и низкой насыпной плотностью. В связи с этим для улучшения технологических свойств необходимо добавление вспомогательных веществ.

4.2 Разработка состава и технологии получения капсул ибупрофена

Для выбора оптимального состава применено математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата первого порядка 3*3 и проведен дисперсионный анализ данных.

Поскольку содержание ибупрофена в ЛФ составляет 200 мг, что является достаточным для обеспечения однородности дозирования, в изучаемые факторы не была включена группа наполнители. Учитывая нерастворимость ибупрофена в воде, 3-х, 4-х кратную подпрессовку при капсулировании, что может повлиять на высвобождение ибупрофена из ЛФ, необходимо введение разрыхлителей. А для обеспечения достаточного скольжения и предотвращения залипания массы к поверхности пуансонов при подпрессовке были введены антифрикционные вещества.

В качестве факторов использованы следующие вспомогательные вещества:

Фактор А – разрыхляющие вещества:

- a_1 – кроскармеллоза натрия
- a_2 –натрия гликолят крахмала
- a_3 – без разрыхляющих веществ.

Фактор В – количество разрыхляющих веществ:

- v_1 – среднее содержание (6 %)
- v_2 – максимальное содержание (12 %)
- v_3 – минимальное содержание (2%)

Фактор С – антифрикционные вещества:

- c_1 – магния стеарат, аэросил,
- c_2 – магния стеарат, тальк, аэросил
- c_3 –магния стеарат.

Параметрами оптимизации являлись: сыпучесть (с вибрацией и без вибрации), насыпная плотность (с уплотнением и без уплотнения).

Матрица планирования эксперимента и результаты исследования по влиянию вспомогательных веществ на технологические свойства массы для капсулирования представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Матрица планирования эксперимента и результаты исследования по влиянию вспомогательных веществ на технологические свойства массы для капсулирования

№ п/п	Состав	Сыпучесть, г/с		Насыпная плотность, кг/м ³ *10 ⁻³	
		без вибрации	с вибрацией	без уплотнения	с уплотнением
1	a ₁ b ₁ c ₁	5,914±0,577	2,320±0,075	0,433±0,022	0,473±0,010
2	a ₁ b ₂ c ₂	5,029±0,595	3,150±0,185	0,433±0,018	0,501±0,015
3	a ₁ b ₃ c ₃	0,900±0,009	2,301±0,093	0,488±0,005	0,563±0,033
4	a ₂ b ₂ c ₁	5,418±0,364	1,641±0,093	0,393±0,009	0,418±0,023
5	a ₂ b ₃ c ₂	4,038±0,104	2,193±0,038	0,448±0,030	0,488±0,021
6	a ₂ b ₁ c ₃	0,900±0,010	1,484±0,025	0,486±0,005	0,559±0,003
7	a ₃ b ₃ c ₁	0,910±0,011	1,747±0,068	0,431±0,038	0,493±0,032
8	a ₃ b ₁ c ₂	4,797±0,548	1,471±0,097	0,434±0,036	0,528±0,031
9	a ₃ b ₂ c ₃	0,890±0,015	1,593±0,045	0,481±0,004	0,594±0,038

Анализ экспериментальных данных показал, что с введением вспомогательных веществ улучшилась сыпучесть, за исключением составов № 3, 6, 9, где в качестве антифрикционных веществ используется магния стеарат и состава № 7 без разрыхляющих веществ.

Для изучения влияния каждого фактора на технологические характеристики порошков, был проведен дисперсионный анализ экспериментальных данных, который представлен в таблицах 26 – 29. Табличное значение критерия Фишера F (α, f_1, f_2) равно 4,46 (при $\alpha=0,05, f_1=2, f_2=8$).

Таблица 26 - Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению сыпучести массы для капсулирования без вибрации

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	$F_{\text{эксп}}$ ($F_{\text{табл}}=4,46$)
Фактор А	4,897	2	2,448	1,27
Фактор В	6,934	2	3,467	1,80
Фактор С	24,432	2	12,216	6,33
Остаточная дисперсия	3,858	8	1,929	
Общая сумма квадратов	40,121	8		

Установлено, что на сыпучесть без вибрации существенное влияние оказывают антифрикционные вещества ($F_{\text{табл}} < F_{\text{эксп}}$). При использовании рангового критерия Дункана используемые комбинации антифрикционных веществ по влиянию на сыпучесть расположились в следующий ряд предпочтительности: магния стеарат, тальк, аэросил > магния стеарат, аэросил > магния стеарат.

Таблица 27 - Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению сыпучести массы для капсулирования с вибрацией

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	$F_{\text{эксп}}$ ($F_{\text{табл}}=4,46$)
Фактор А	1,671	2	0,835	10,07
Фактор В	0,243	2	0,121	1,46
Фактор С	0,377	2	0,189	2,27
Остаточная дисперсия	0,166	8	0,083	
Общая сумма квадратов	2,456	8		

На сыпучесть с вибрацией существенное влияние оказывают разрыхляющие вещества ($F_{\text{табл}} < F_{\text{эксп}}$), в то время как антифрикционные влияют незначительно. При использовании рангового критерия Дункана разрыхляющие вещества по влиянию на сыпучесть расположились в следующий ряд предпочтительности: кроскармеллоза натрия > натрия гликолят крахмала.

Таблица 28 - Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению насыпной плотности массы для капсулирования (без уплотнения)

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	$F_{\text{эксп}}$ ($F_{\text{табл}}=4,46$)
Фактор А	0,000128	2	0,000064	0,32
Фактор В	0,000657	2	0,000328	1,65
Фактор С	0,006908	2	0,003454	17,38
Остаточная дисперсия	0,000398	8	0,000199	
Общая сумма квадратов	0,00809	8		

На насыпную плотность без уплотнения влияет присутствие антифрикционных веществ ($F_{\text{табл}} < F_{\text{эксп}}$). Ряд предпочтительности выглядит следующим образом: магния стеарат, тальк, аэросил > магния стеарат, аэросил > магния стеарат.

Таблица 29 - Дисперсионный анализ экспериментальных данных по изучению насыпной плотности массы для капсулирования (с уплотнением)

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средняя сумма квадратов	$F_{\text{эксп}}$ ($F_{\text{табл}}=4,46$)
Фактор А	0,003752	2	0,001876	8,33
Фактор В	0,000381	2	0,000190	0,85
Фактор С	0,018613	2	0,009306	41,30
Остаточная дисперсия	0,000451	8	0,000225	
Общая сумма квадратов	0,023196	8		

Насыпная плотность с уплотнением в значительной степени зависит от антифрикционных и разрыхляющих веществ ($F_{\text{табл}} < F_{\text{эксп}}$). Ряды предпочтительности для разрыхляющих веществ выглядят следующим образом: кроскармеллоза натрия > натрия гликолят крахмала, для антифрикционных веществ: магния стеарат > магния стеарат, тальк, аэросил > магния стеарат, аэросил.

Обобщенную оценку качества капсул ибупрофена 200 мг проводили с помощью функции желательности. Базовые отметки шкалы желательности представлены в главе III (таблица 6).

Оценка качества массы для капсулирования с помощью функции желательности представлена в таблице 30.

Таблица 30 - Матрица планирования эксперимента и результаты исследования по оптимизации технологии капсул ибупрофена 200 мг

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

По шкале желательности составы № 3, 6, 7, 9 получили оценку «очень плохо», составы № 4, 8 – «плохо», а составы № 1, 2 и 5 – «удовлетворительно». Последние три состава, а именно № 1, 2, 5 были отобраны для дальнейшего изучения [75]. Они имеют следующие составы:

№ 1: ибупрофен / кроскармеллоза натрия 6 % / магния стеарат.

№ 2: ибупрофен / кроскармеллоза натрия 12 % / магния стеарат, тальк, аэросил.

№ 5: ибупрофен /натрия гликолят крахмала 2 % / магния стеарат, тальк, аэросил.

Для окончательного выбора состава капсул ибупрофена 200 мг необходимо изучить профили высвобождения ибупрофена в условиях «in vitro» из исследуемого препарата и зарегистрированного препарата аналога.

Поскольку оригинальный препарат ибупрофена - «Бруфен» - не зарегистрирован в РФ, в качестве препарата сравнения был выбран зарегистрированный в РФ препарат Ибупрофен таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг (ОАО «Биосинтез», Россия).

Условия проведения СКР и методика определения количества высвободившегося действующего вещества изложены в п.2.2.5 главы 2. Предварительно была проведена валидация методики СКР, которая представлена в приложении 11.

По результатам количественного анализа построена зависимость процента, высвободившегося ЛС от времени - профили СКР (рисунки 17-19).

Эквивалентность профилей растворения оценивали исходя из фактора различия (f_1) и фактора сходимости (f_2) (таблица 31).

Таблица 31 - Значения факторов различия и сходимости для составов № 1, 2 и 5

Составы капсул ибупрофена	f_1	f_2
№ 1: ибупрофен / кроскармеллоза натрия 6 % / магния стеарат	3,69	68,27
№ 2: ибупрофен / кроскармеллоза натрия 12 % / магния стеарат, тальк, аэросил	3,69	70,37
№ 5: ибупрофен / натрия гликолят крахмала 2 % / магния стеарат, тальк, аэросил	4,00	68,20

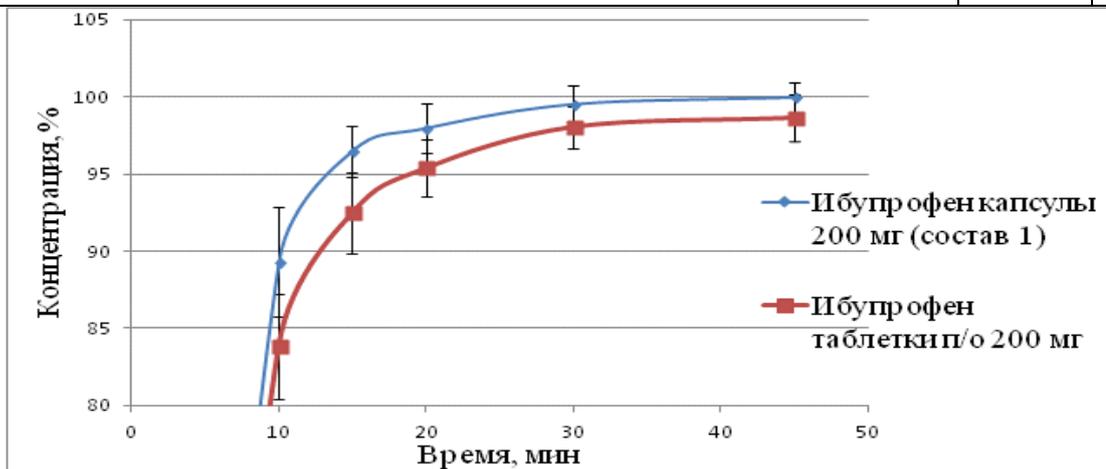


Рисунок 17 - Профили растворения ибупрофена из препаратов ибупрофен капсулы 200 мг (состав 1) и ибупрофен таблетки п/о 200 мг

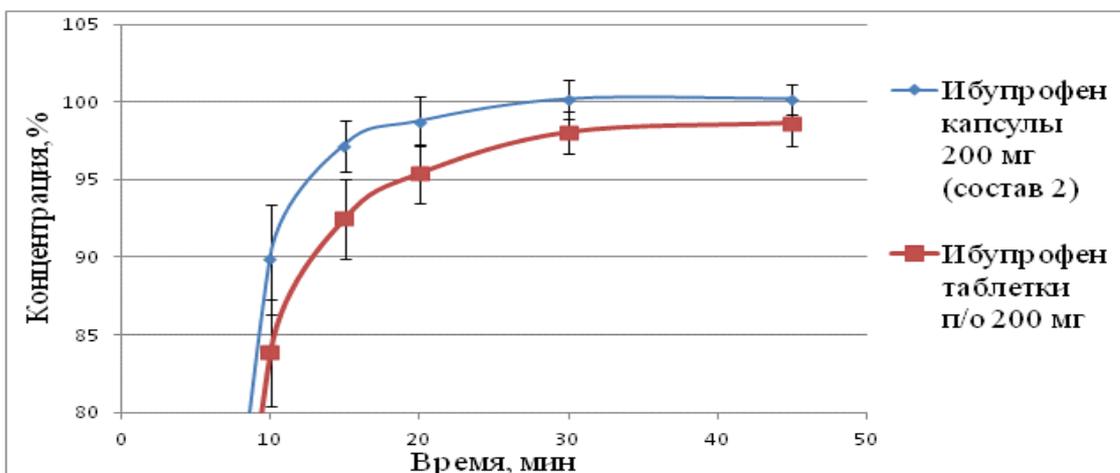


Рисунок 18 - Профили растворения ибупрофена из препаратов ибупрофен капсулы 200 мг (состав 2) и ибупрофен таблетки п/о 200 мг

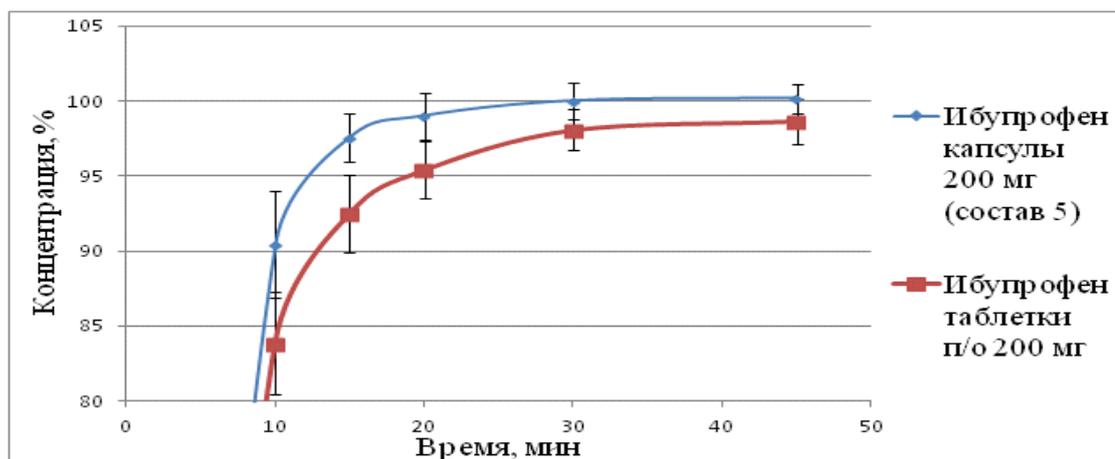


Рисунок 19 - Профили растворения ибупрофена из препаратов ибупрофен капсулы 200 мг (состав 5) и ибупрофен таблетки п/о 200 мг

Для всех составов относительные стандартные отклонения (RSD, %) не превышали 20 % для первой временной точки и 10 % для всех последующих временных точек, значения факторов различия (f_1) находились в пределах от 0 до 15, а фактора сходимости (f_2) – в пределах от 50 до 100. Таким образом, эквивалентными препарату сравнения были признаны все три изучаемых состава. Дальнейший выбор состава был осуществлен, основываясь на конкретные значения факторов различия и сходимости.

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 [73].

Масса содержимого капсулы для удобства контроля данного показателя была округлена в меньшую сторону (240 мг) за счет уменьшения содержания кроскармеллозы натрия. Выбранный состав представлен ниже.

Состав содержимого капсул ибупрофена:	%	мг	%	мг
ибупрофен	83	200,0	83,3	200,0
кроскармеллоза натрия	12	28,96	11,7	28
тальк	2	4,8	2	4,8
магния стеарат	1	2,4	1	2,4
аэросил (кремния диоксид коллоидный) (А – 380)	2	4,8	2	4,8
Масса содержимого капсулы:	100	240,96	100	240,0

Оптимальный номер капсулы был выбран с учетом насыпной плотности гранулята с уплотнением $0,501 \pm 0,015$ г/см³ (таблица 32).

Таблица 32- Выбор оптимального номера капсул

Номер капсулы	Средний объем капсулы, мл	Объем, занимаемый 0,240 г гранулята, %	Свободный объем капсулы, %
000	1,37	34,9	65,0
00	0,95	50,4	49,6
0	0,68	70,4	29,5
1	0,50	95,8	4,2
2	0,37		
3	0,30		
4	0,21		
5	0,13		

Таким образом, выбран номер капсулы № 1.

Следующим этапом исследований явилась разработка технологического процесса производства и его валидация.

4.3 Технологический процесс производства капсул ибупрофена

На основании анализа полученных результатов предложен оптимальный состав ВВ капсул ибупрофена, позволяющий получить ЛФ стабильного качества, не уступающего зарубежным и отечественным аналогам.

Технологическая схема производства капсул ибупрофена 200 мг представлена на рисунке 20.

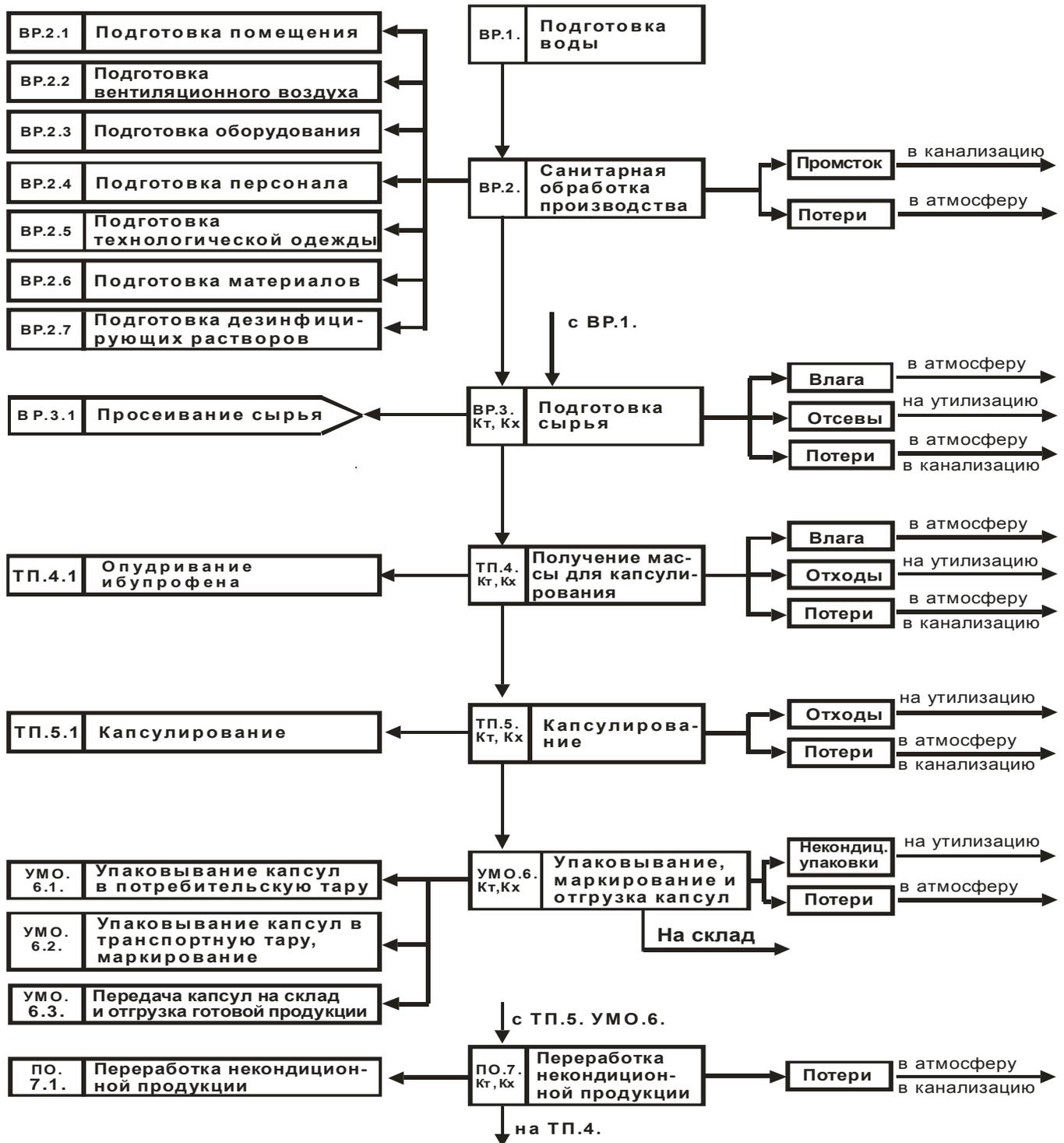


Рисунок 20 - Схема технологического процесса производства ибупрофена капсул 200 мг

Процесс получения капсул ибупрофена состоит из следующих стадий:

1 Стадии вспомогательных работ (ВР), включающие подготовку воды, санитарную обработку производства, подготовку сырья. На этом этапе субстанцию

ибупрофена, аэросил просеивают через сито с размером ячеек не более 1,0 мм. Кроскармеллозу натрия и тальк просеивают через сито, с размером ячеек от 0,16 до 0,25 мм. Магния стеарат просеивают через сито с размером ячеек 0,16 мм.

2 Стадии основного технологического процесса (ТП). Взвешивают рассчитанное количество субстанции ибупрофена. Отдельно взвешивают аэросил, кроскармеллозу натрия, тальк и магния стеарат. В смеситель загружают сначала половину количества субстанции ибупрофена, затем смесь опудривающих компонентов и оставшуюся часть субстанции ибупрофена.

Капсулирование проводят на аппарате для наполнения капсул.

3 Стадия упаковки, маркировки и отгрузки готового продукта (УМО). Упаковку ибупрофена капсул 200 мг производят в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной на автомате блистерной упаковки или в банки полимерные на специальной упаковочной машине или на электронной счётно-заполняющей машине. На банки наклеивают этикетки утверждённой формы с помощью автомата.

Каждую банку или 1, 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного на полуавтоматической картонирующей машине или на картонирующем автомате.

4 Стадия переработки используемых отходов (ПО). Некондиционные капсулы вскрывают, содержимое передают на стадию ТП.5 той же серии препарата.

Данная технология использована в качестве основы для написания опытно-промышленного (приложение 12), промышленного (приложение 13) регламентов на производство лекарственного препарата ибупрофен капсулы 200 мг.

Технология получения капсул ибупрофена 200 мг с положительным результатом апробирована в производственных условиях ЗАО «Медисорб» (приложение 14), а затем внедрена в промышленный производственный процесс (приложение 15). Результаты научно-исследовательской работы по разработке состава и технологии капсул ибупрофена 200 мг внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО ПГФА (приложения 4 и 5).

Промышленные серии лекарственного препарата ибупрофен капсулы 200 мг, также соответствуют требованиям ОФС.1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования» (способ 2) [26].

4.4 Валидация технологического процесса производства капсул ибупрофена 200 мг

Валидацию технологического процесса производства капсул ибупрофена 200 мг проводили в промышленных условиях ЗАО «Медисорб», в цехе № 3. К моменту проведения валидации процесса проведены следующие мероприятия:

- разработана НД «Ибупрофен капсулы 200 мг»;
- проведена валидация методик анализа;
- разработан ОПР № 24062052-134-2010 на производство капсул ибупрофена
- определен перечень критических параметров процесса (контрольные точки) и их допустимые пределы в соответствии с ОПР.

Валидируемые серии капсул ибупрофена 200 мг № 30 (пачка): с.01032013; с. 02032013; с.03032013.

Контрольные точки процесса представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Контрольные точки технологического процесса

Стадии производства	Контролируемые параметры	Значения
ТП.4. Получение массы для капсулирования	1 Влажность массы, %	1,5÷3,0
	2 Растворение, %	Не менее 75 (Q) ибупрофена через 45 мин
	3 Внешний вид капсул	Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета, содержащие порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета
	4 Средняя масса содержимого капсул, г	0,216 – 0,264
УМО.6.1.Упаковка	Внешний вид упаковки	В соответствии со спецификацией

Краткое описание производственного процесса и используемое на каждой стадии производства оборудование приведено в таблице 34.

Таблица 34 - Стадии производства и технологическое оборудование

Стадии производства	Используемое оборудование
ВР.1 Подготовка воды очищенной	- установка для получения воды очищенной «Шарья М1*100»
ВР.3. Подготовка сырья: ВР.3.1. Просеивание сырья	- вибрационное сито ZS-380
ТП.4. Получение массы для капсулирования: ТП.4.1. Смешивание	- смеситель трёхнаправленного действия HD-400
ТП.5 Капсулирование ТП.5.1 Капсулирование ТП.5.2 Отбраковка капсул	- автомат для наполнения капсул серии NJP800D
УМО.6. Упаковка, маркировка	- автоматическая машина упаковки в блистеры DPP-250 DII - автоматическая картонирующая машина ZH-90

Результаты проверки критических условий и параметров приведены в таблице 35 и рисунках 21 – 23.

Таблица 35 - Соответствие критериям оценки

	Средняя масса содержимого капсул, г	Количественное определение, г/капс	Растворение, %
Среднее значение	0,243	0,201	94,0
δ	0,006	0,003	3,0
Среднее значение - 3 δ	0,225	0,193	85,0
Среднее значение + 3 δ	0,261	0,209	103,0
Минимальное значение	0,231	0,195	89,0
Максимальное значение	0,257	0,206	100,00
LSL	0,216	0,190	75
USL	0,264	0,210	115
C_{pk}	1,155	1,172	2,0
C_p	1,336	1,272	3,0
Количество измерений	90	90	90
Вывод	Соответствует	Соответствует	Соответствует

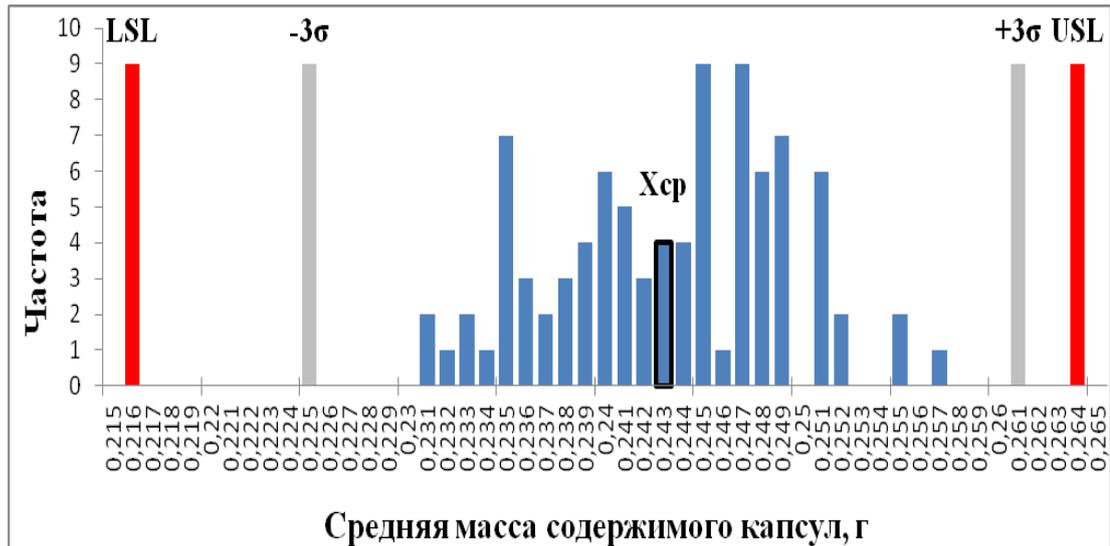


Рисунок 21 - Гистограмма распределения средней массы содержимого капсул, г

Результаты распределения средней массы содержимого капсул ибупрофена укладываются в интервал трех стандартных отклонений относительно среднего арифметического (0,243 г) и составляют от 0,231 г до 0,257 г, индексы воспроизводимости составили $S_p=1,34$, $S_{pk}=1,16$.

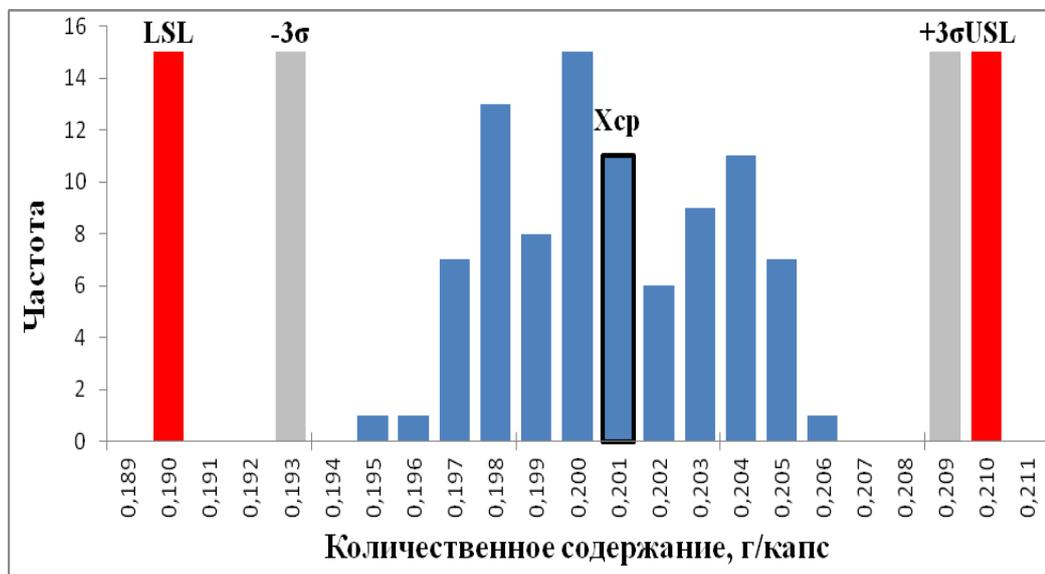


Рисунок 22 - Гистограмма распределения количественного содержания, г/капс

Количественное содержание ибупрофена находится в пределах от 0,195 до 0,206 г, что так же укладывается в интервал трех стандартных отклонений относительно среднего арифметического (0,201 г), индексы воспроизводимости составили $S_p=1,27$, $S_{pk}=1,17$.

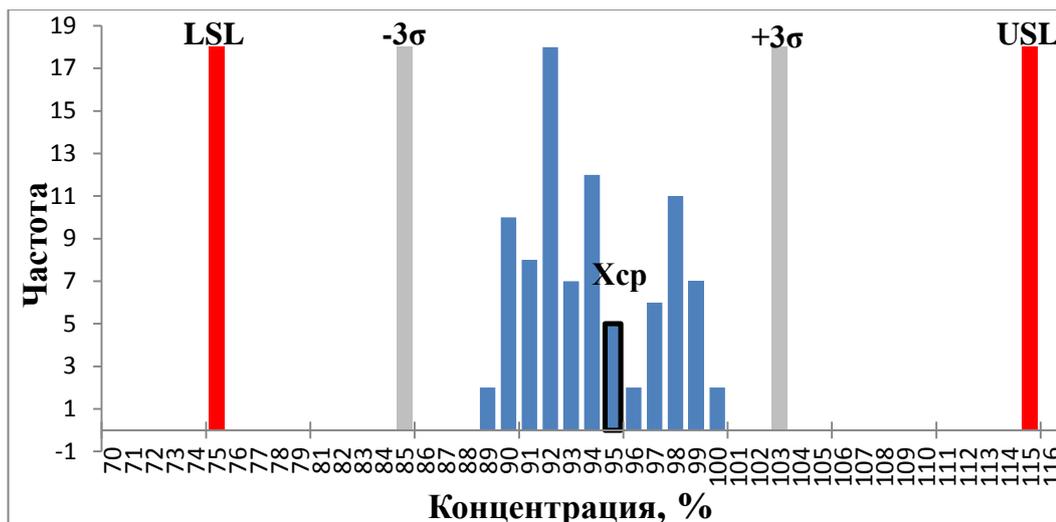


Рисунок 23 - Гистограмма распределения результатов растворения, %

Процент высвобождения ибупрофена из капсул находится в интервале от 89 до 100 % и находится в интервале трех стандартных отклонений относительно среднего арифметического (94 %), индексы воспроизводимости составили $S_p=3,0$, $S_{pk}=2,0$.

Внешний вид капсул и упаковки соответствовал требованиям НД. В процессе изготовления капсул ибупрофена 200 мг в производственных условиях отклонений не выявлено.

Учитывая статистические данные и значения индексов воспроизводимости считать процесс производства лекарственного препарата ибупрофен капсулы 200 мг воспроизводимым. Данный производственный процесс позволяет получать продукцию, соответствующую требованиям НД «Ибупрофен капсулы 200 мг» и обеспечивает однородность серий продукции.

4.5 Стандартизация капсул ибупрофена 200 мг

Стандартизацию капсул ибупрофена 200 мг проводили по показателям: «Описание», «Подлинность», «Средняя масса содержимого капсул и однородность массы», «Аэросил, тальк», «Растворение», «Родственные примеси», «Микробиологическая чистота» и «Количественное определение» по методикам, приведенным в главе II настоящей диссертационной работы. При разработке методик определения родственных примесей и количественного определения действующего вещества за основу взяты методики из НД на субстанцию ибупрофена, моди-

фицированные с учетом специфики ЛФ. Пригодность методик для решения поставленных задач доказана процедурой валидации. Изучены такие валидационные характеристики как специфичность, линейность, правильность внутрилабораторная прецизионность. Результаты представлены в приложении 16.

Опытно-промышленные серии, полученные в условиях производства, соответствовали требованиям спецификации по всем анализируемым показателям (приложение 17). Результаты представлены в таблице 36.

Таблица 36 - Результаты анализа капсул ибупрофена 200 мг

Показатель	Требования НД	01042010	02042010	03042010
Описание	Твёрдые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зелёного цвета, содержащие порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета	Твёрдые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зелёного цвета, содержащие порошок белого цвета	Твёрдые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зелёного цвета, содержащие порошок белого с желтоватым оттенком цвета	Твёрдые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зелёного цвета, содержащие порошок белого цвета
Подлинность	Совпадение максимумов и минимумов поглощения спектров испытуемого и стандартного растворов	Положительная	Положительная	Положительная
Средняя масса содержимого капсул, г	0,216 - 0,264	0,249 ±0,005	0,252 ±0,005	0,248 ±0,005
Отклонения массы содержимого капсул, %	±10	-3,36 +4,48	-3,36 +4,48	-3,36 +4,48
Аэросил, тальк, %	Не более 5,0	4,12	3,91	4,28
Растворение, %	Не менее 75	96,24±0,98	92,15±1,29	93,18±0,54
Родственные примеси: - единичная, % - сумма, %	не более 0,3 не более 1,0	не обнаружена учитываемые примеси не обнаружены	0,07 0,18	не обнаружена учитываемые примеси не обнаружены
Микробиологическая чистота: - анаэробные бактерии - дрожжевые и плесневые грибы - escherichia coli	Не более 1000 Не более 100 Отсутствие	50 Не обнаружены Не обнаружена	100 Не обнаружены Не обнаружена	70 Не обнаружены Не обнаружена
Количественное определение, г/табл.	0,190-0,210	0,2055 ±0,00027	0,2004 ±0,00027	0,2021 ±0,00027

4.6 Изучение стабильности при хранении и установление срока годности капсул ибупрофена 200 мг

Согласно разработанной технологической схеме и ОНР № 24062052-134-2010, изготовлены три серии препарата с целью изучения стабильности в зависимости от вида упаковки и срока хранения и установления срока годности.

Капсулы, упакованные в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 и фольги алюминиевой печатной лакированной, а также в банки полимерные, хранили в сухом, защищённом от света месте при температуре (25 ± 2) °С. Период наблюдения составил 3,5 года.

Условия хранения (температурный режим, свет, влажность), вид упаковки подобраны с учетом физико-химических свойств субстанции и условий хранения, представленных в НД на субстанцию ибупрофена. Каждые 0,5 года проводили анализ препарата по показателям качества, включенным в НД.

Установлено, что количество единичных и суммарных примесей в исходных капсулах и после 3-х лет хранения находится в допустимых пределах, растворение ибупрофена в течение всего срока хранения значимо не изменилось (рисунок 24).

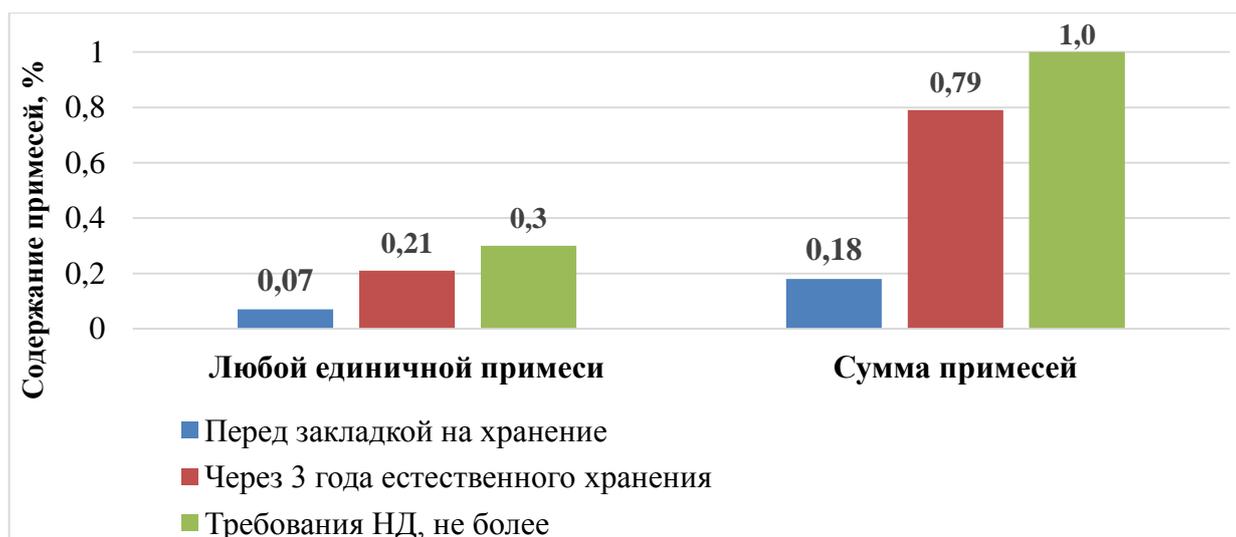


Рисунок 24 - Содержание родственных примесей в капсулах ибупрофена 200 мг (с. 02042010) при хранении в контурной ячейковой упаковке при температуре (25 ± 2) °С

Результаты испытаний, представленные в приложении 18, показали, что капсулы ибупрофена, упакованные в вышеуказанные виды упаковок, хранящиеся в сухом, защищённом от света месте при температуре $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$, сохраняют свое качество в течение трех с половиной лет. В связи с этим для капсул ибупрофена установлен срок годности 3 года, который и включен в НД Ибупрофен капсулы 200 мг.

4.7 Оценка эквивалентности капсул ибупрофена 200 мг и зарегистрированного препарата аналога в условиях «in vitro» по процедуре «биоверификация»

4.7.1 Определение биофармацевтической растворимости субстанции ибупрофена.

Ибупрофен обладает слабыми кислотными свойствами ($pK_a = 4,4$) поэтому его растворимость зависит от значения pH среды растворения. Так по литературным данным растворимость ибупрофена при значении pH 1,2 составляет 0,038 мг/мл, при pH 4,5 - 0,084 мг/мл, а при pH 6,8 - 3,37 мг/мл [161]. Максимальная доза ибупрофена в ЛФ таблетки, покрытые оболочкой, составляет 400 мг [28].

Экспериментальное изучение биофармацевтической растворимости субстанции ибупрофена проведено двумя способами: на приборе «Лопастная мешалка» (при скорости перемешивания 200 об/мин), отбирая пробы через 2, 3 и 4 часа, и при перемешивании на термошейкере в пробирках Эппендорф. Полученные результаты представлены на рисунке 25 и в таблицах 37 и 38.

Таблица 37 - Значения биофармацевтической растворимости субстанции ибупрофена, мг/мл («Лопастная мешалка»)

<i>№ пробы</i>	<i>pH 1,2</i>	<i>pH 4,5</i>	<i>pH 6,8</i>
1	0,060	0,122	3,305
2	0,060	0,119	3,354
3	0,058	0,121	3,238
<i>Среднее значение</i>	0,059	0,121	3,266
RSD, %	1,95	1,27	1,07
D/S, мл	6779,7	3305,8	122,5
<i>Оценка биофармацевтической растворимости (высокая/низкая)</i>	<i>низкая</i>	<i>низкая</i>	<i>высокая</i>

Таблица 38 - Значения биофармацевтической растворимости субстанции ибупрофена, мг/мл (термошейкер, пробирки Эппендорф)

<i>№ пробы</i>	<i>pH 1,2</i>	<i>pH 4,5</i>	<i>pH 6,8</i>
1	0,059	0,119	3,514
2	0,058	0,120	3,446
3	0,057	0,122	3,502
<i>Среднее значение</i>	<i>0,058</i>	<i>0,120</i>	<i>3,487</i>
RSD, %	1,72	1,27	1,04
D/S, мл	6896,5	3333,3	114,7
<i>Оценка биофармацевтической растворимости (высокая/низкая)</i>	<i>низкая</i>	<i>низкая</i>	<i>высокая</i>

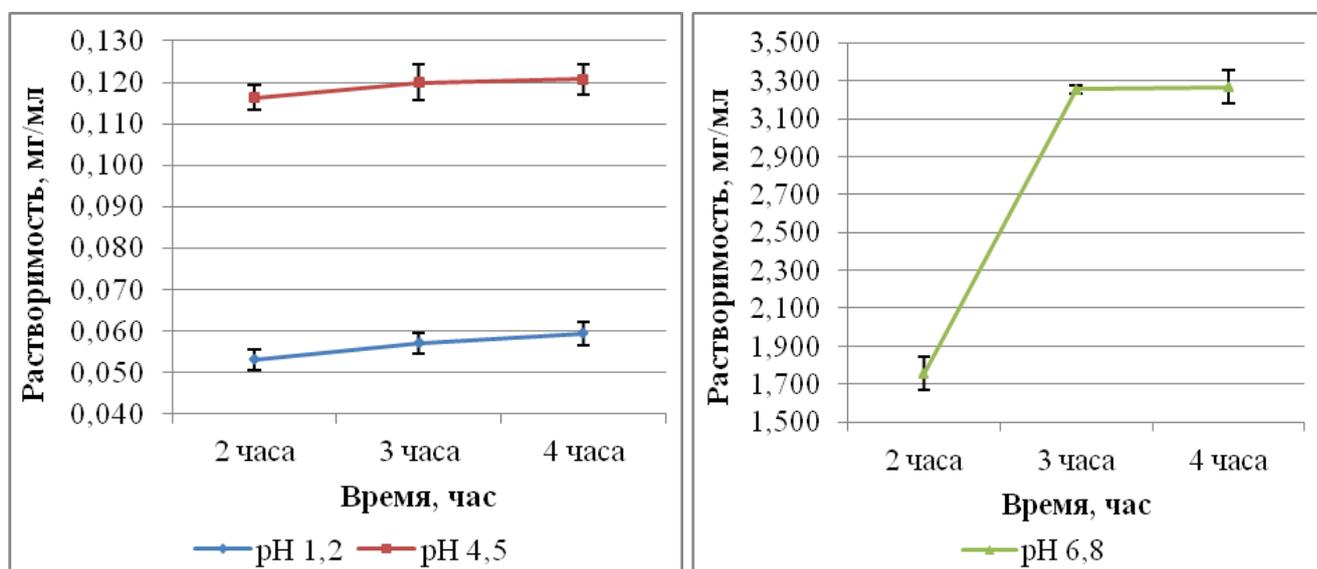


Рисунок 25 - Зависимость биофармацевтической растворимости субстанции ибупрофена от времени испытания в буферных растворах pH 1,2, 4,5 и 6,8

На основании экспериментальных данных биофармацевтическая растворимость субстанции ибупрофена в физиологическом диапазоне pH (1,2-6,8) классифицирована как «низкая».

Таким образом, ибупрофен, имея «низкую растворимость» и «высокую проницаемость» [106], подтверждает свою принадлежность ко II классу БКС.

На основании анализа данных по растворимости субстанции ибупрофена можно сделать вывод о том, что он удовлетворяет первому критерию требований к ЛС II класса БКС, для которых возможно проведение процедуры «биоверификация»: ибупрофен является слабой кислотой, имеет «высокую» (D/S <250 мл) раствори-

мость при рН 6,8, и «низкую» ($D/S > 250$ мл) растворимость при значениях рН 1,2 и 4,5.

4.7.2 Изучение сравнительной кинетики растворения

Скорость растворения активного ингредиента оценивали по количеству высвободившегося вещества во временных точках 15 и 30 мин. Результаты представлены в таблице 39.

Таблица 39 - Скорость растворения ибупрофена из изучаемых препаратов

рН	Ибупрофен ЗАО «Медисорб» (Т)		Ибупрофен АО «Биосинтез» (R)		Оценка скорости растворения
	15 мин	30 мин	15 мин	30 мин	
1,2	13,66	16,02	4,04	6,33	Медленнорастворимая ЛФ
4,5	27,02	42,89	19,71	30,80	Медленнорастворимая ЛФ
6,8	97,35	98,24	94,41	95,87	Очень быстрорастворимая ЛФ

Таким образом, «Очень быстрое» растворение (более 85 % за 15 минут) ибупрофена наблюдалось только при значении рН 6,8;

При значении рН 1,2 ибупрофен практически не переходит в среду растворения, что объясняется его слабыми кислотными свойствами.

На основе вышеприведенных данных, можно сделать заключение о принадлежности изученных препаратов ибупрофена к «медленнорастворимым».

Профили растворения ибупрофена из ЛП ибупрофен капсулы 200 мг и Ибупрофен таблетки п/о 200 мг в средах со значением рН 1,2; 4,5 и 6,8 приведены на рисунках 26 - 28 соответственно, факторы сходимости и различия в таблице 40.

Таблица 40 - Факторы сходимости и различия

	Среда растворения		
	рН 1,2	рН 4,5	рН 6,8
фактор различия (f1)	163,55	38,53	2,83
фактор сходимости (f2)	52,27	46,65	76,70

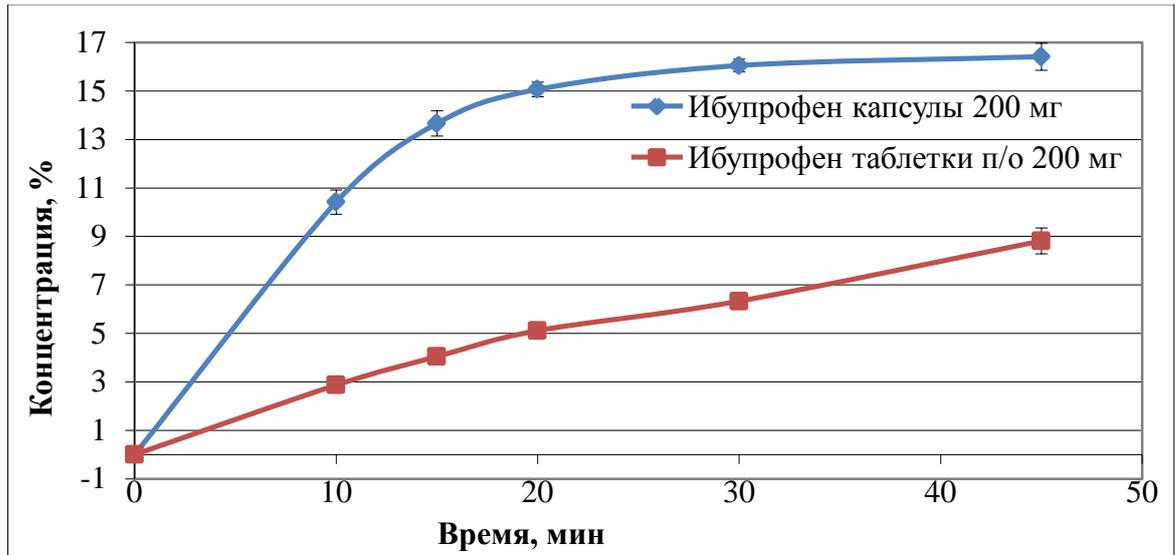


Рисунок 26 - Профили растворения ибупрофена в буферном растворе pH 1,2

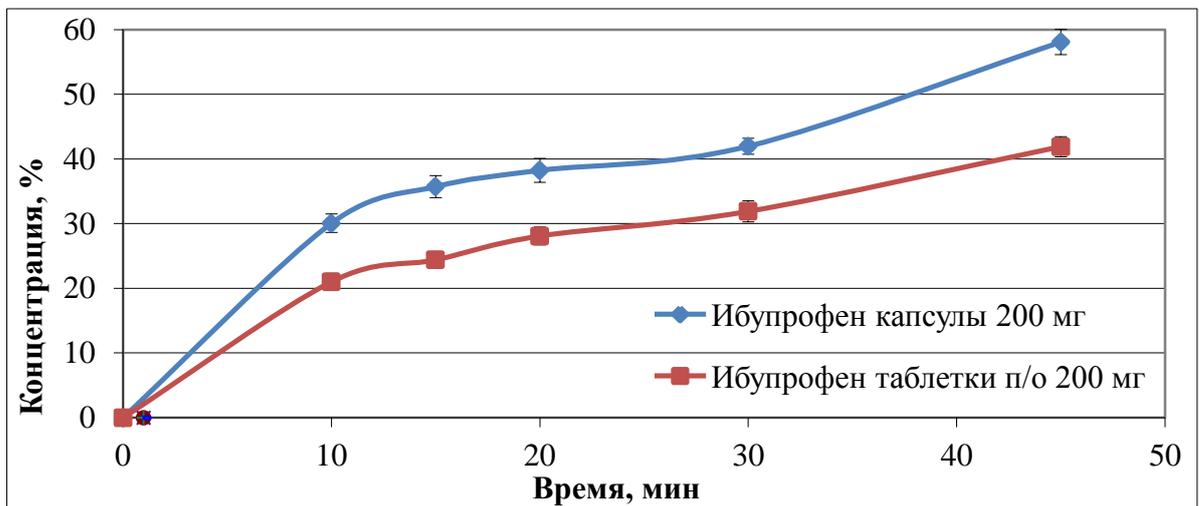


Рисунок 27 - Профили растворения ибупрофена в буферном растворе pH 4,5

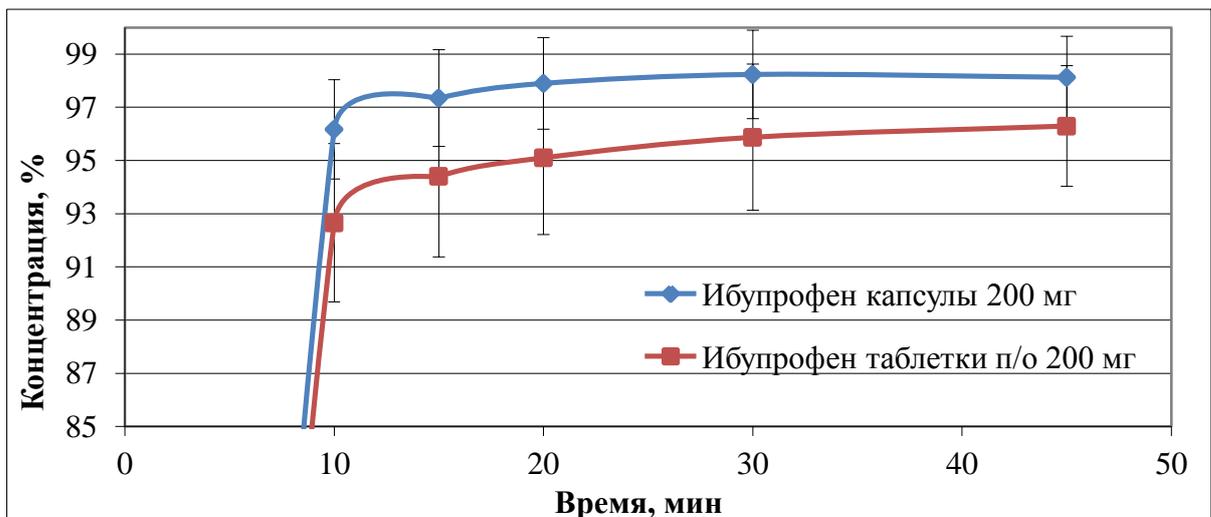


Рисунок 28 - Профили растворения ибупрофена в буферном растворе pH 6,8

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, что говорит об эквивалентности профилей высвобождения в данной среде.

Значение фактора сходимости в среде ацетатного буферного раствора рН 4,5 составило – 46,65, что не позволяет считать кинетику высвобождения ибупрофена эквивалентной ($f_2 < 50$). Относительные стандартные отклонения не превышали 20 % для первых временных точек и 10 % для всех последующих.

Согласно требованиям ВОЗ, для признания эквивалентности препаратов II класса БКС по процедуре «биоэвейвер» необходима эквивалентность профилей растворения в буферных средах со значением рН 1,2, 4,5 и 6,8.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что капсулы ибупрофена 200 мг неэквивалентны зарегистрированному препарату аналогу в условиях «in vitro» по процедуре «биоэвейвер», так как профили кинетики растворения исследуемого препарата и препарата сравнения не эквиваленты в буферных растворах со значениями рН 1,2 и 4,5.

Таким образом, для доказательства эквивалентности капсул ибупрофена 200 мг необходимо проведение фармакокинетических исследований в условиях «in vivo».

4.8 Оценка безопасности и эффективности капсул ибупрофена 200 мг

Эффективность и безопасность ибупрофена капсул 200 мг (Т) были подтверждены результатами токсикологических и фармакокинетических исследований в сравнении с препаратом аналогом Ибупрофен таблетки покрытые оболочкой 200 мг производства ОАО «Биосинтез» (R) (приложения 19 и 20).

Токсикологические исследования, включающие изучение острой и подострой токсичностей, проведены Институтом токсикологии Федерального медико-биологического агентства в 2010 году [60]. Доза, вызвавшая летальные эффекты

составила 400 мг/кг, что позволяет отнести препарат к IV классу малотоксичных лекарственных средств, а результаты субхронической токсичности показали эквивалентность изучаемых препаратов.

Клинические исследования по изучению фармакокинетики и биоэквивалентности проведены в ООО «Центр профессиональной медицины» (клиническая часть) и в ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ РФ (аналитическая часть) в 2014 г [62].

Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров показал, что изучаемые препараты всасываются с одинаковой скоростью ($C_{\max}/AUC_{0 \rightarrow t}$, для **T** составил $0,1751 \pm 0,0476 \text{ ч}^{-1}$, для **R** $0,1615 \pm 0,0512 \text{ ч}^{-1}$), время достижения максимальной концентрации t_{\max} составило в среднем для **T** $1,61 \pm 0,90$; для **R** $2,11 \pm 1,04$ час. Средняя максимальная концентрация ибупрофена C_{\max} , составила для **T** $20,51 \pm 4,77$; для **R** $19,03 \pm 5,16$ мкг/мл.

Доверительные интервалы лежат в пределах, установленных в МУ «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», Москва, 2008 год, а также в Руководстве по экспертизе лекарственных средств (Том 1. Москва, Гриф и К, 2013 год, стр.174-216), что свидетельствует о биоэквивалентности исследуемых препаратов.

Выводы по главе 4

1. Изучены технологические и физико-химические свойства субстанции ибупрофена. Установлено, что субстанция ибупрофена представляет собой бесцветные кристаллы в виде пластинок неправильной формы, с преобладанием частиц размером 80 мкм, обладает плохой сыпучестью и низкой насыпной плотностью. В связи с этим при разработке состава и технологии получения капсул ибупрофена необходимо вводить в рецептуру вспомогательные вещества, улучшающие технологические показатели субстанции.

2. С использованием математического планирования эксперимента методом латинского квадрата 3*3, дисперсионного анализа данных, рангового критерия Дункана и функции желательности выбраны составы, включающие кроскармеллозу натрия 6 %, магния стеарат 1 % (состав № 1); кроскармеллозу натрия 12 %, магния стеарат 1 %, тальк 2 %, аэросил 2 % (состав № 2); натрия гликолят крахмала 2 %, магния стеарат 1 %, тальк 2 %, аэросил 2 % (состав № 5).

На основании результатов сравнительной кинетики растворения эквивалентными препарату сравнения признаны все составы с незначительным преимуществом состава № 2, который и был выбран в качестве окончательного.

3. Проведено биофармацевтическое исследование. Установлено, что биофармацевтическая растворимость субстанции ибупрофена в физиологическом диапазоне рН (1,2-6,8) классифицирована как «низкая», по скорости растворения активного ингредиента, изучаемые препараты ибупрофена относятся к «медленно растворимым», а профили высвобождения эквивалентны лишь при рН 6,8. Таким образом, капсулы ибупрофена неэквивалентны препарату сравнения в условиях «in vitro» по процедуре «биовейвер».

4. Проведена стандартизация капсул ибупрофена 200 мг по показателям «Подлинность», «Количественное определение», «Растворение», «Средняя масса содержимого капсул и однородность массы», «Родственные примеси» и «Микробиологическая чистота». Капсулы соответствуют установленным показателям и нормам качества.

5. На основании экспериментальных данных по изучению стабильности капсул ибупрофена 200 мг при хранении в сухом, защищенном от света месте при температуре (25 ± 2) °С установлен срок годности препарата в течение 3-х лет.

6. Предложена технологическая схема промышленного производства капсул ибупрофена. Воспроизводимость технологического процесса подтверждена процедурой валидации.

7. При исследовании острой токсичности установлено, что капсулы ибупрофена относятся к IV классу малотоксичных ЛП (LD_{50} составила 400 мг/кг), а результаты субхронической токсичности показали эквитоксичность исследуемого препарата и препарата сравнения.

8. На основании результатов проведенных клинических исследований установлена биоэквивалентность капсул ибупрофена 200 мг зарегистрированному препарату аналогу.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Определена морфология и размер частиц субстанций. Субстанция кеторолака трометамин 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 трометамин и ибупрофена обладают неудовлетворительной сыпучестью (отсутствие без вибрации и $0,586 \pm 0,153$ г/с с вибрацией для субстанции кеторолака трометамин), 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 трометамин 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 и рациональные технологии получения таблеток кеторолака 10 мг, включающие лактозу, ПВП, крахмал, магния стеарат и капсул ибупрофена 200 мг, включающие кроскармеллозу натрия, магния стеарат, тальк, аэросил. 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 и таблеток кеторолака. Установлено, что разработанные таблетки кеторолака и капсулы ибупрофена соответствуют требованиям спецификаций по всем показателям, включенным в НД.

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 усло-

виях «in vitro» по процедуре «биовейвер», 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 «биовейвер».

5. На основании результатов проведенных исследований разработаны и утверждены: НД, ОПР, ПР. На лекарственный препарат ибупрофен капсулы 200 мг в МЗ РФ получено регистрационное удостоверение ЛП-003347 от 03.12.2015.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ажгихин, И. С. Избранные лекции по курсу технологии лекарств заводского производства / И.С. Ажгихин, В.Г. Гандель – Москва : [б. и.], 1972. – 335 с.
2. Андреев, П. В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности (обзор) / П. В. Андреев // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 8. – С. 37-41.
3. Арзамасцев, А. П. Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты / А. П. Арзамасцев, В. Л. Дорофеев // Ведомости НЦЭСМП. – 2007. – № 1. – С. 6-11.
4. Балабанова, Р. М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. / Р. М. Балабанова, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практич. ревматология. – 2015. – Т. 53, № 2. – С. 120-124.
5. Баласубраманиам, Д. Влияние дезинтегрантов быстрого действия на скорость растворения твердых лекарственных форм перорального применения / Д. Баласубраманиам, Т. Б. // Фармац. отрасль. – 2010. - № 4(21). – С. 92-99.
6. Беловол, А. Н. Нестероидные противовоспалительные препараты: фокус на кеторолак / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Мистецтво лікування. Журн. сучасного лікаря. – 2012. – № 1. – С. 15-18.
7. Белоусов, В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер. - Москва: Медицина, 1980. - 216 с.
8. Бечканов, Х. К. Оптимизация состава и разработка технологии таблеток «мумифер» с применением метода математического планирования эксперимента / Х. К. Бечканов, М. У. Усуббаев, А. М. Усуббаев // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 5. – С. 46-48.
9. Биофармация / А. И. Тихонов [и др.] – Харьков: Золотые страницы, 2003. – 240 с.
10. Большаков, В. Н. Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм / В. Н. Большаков. – Ленинград: ЛХФИ, 1991. – 46 с.

11. Борзунов, Е. Е. Влияние композиции вспомогательных веществ на распадаемость таблеток / Е. Е. Борзунов // Фармация. – 1969. – № 1. – С. 20-23.
12. Будницкий, Ю. М. Реология полимеров: учеб. пособие / Ю. М. Будницкий, И. Ю. Горбунова - Москва: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2003. – 32 с.
13. Бюлер, Ф. Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности / Ф. Бюлер – Калининград: ФГУИПП Янтарный сказ, 2001. – С. 20-40.
14. Вальтер, М. Б. Проблемы прессования таблеток лекарственных средств / М. Б. Вальтер // Хим.-фармац. журн. – 1987. – № 9. – С. 1029-1034.
15. Василенко, И. А. Оптические изомеры в фармацевтике / И. А. Василенко, М. В. Лебедева, В. А. Листров // Разработка и регистрация лекарственных препаратов. – 2015. – № 10. – С. 92-104.
16. Венгеровский, А. И. Лекции по фармакологии для врачей, провизоров, студентов медицинских ВУЗов / А. И. Венгеровский – Москва: Физматлит, 2006. – 704 с.
17. Вознесенский, А. Г. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / А. Г. Вознесенский – Волгоград, 1999. – 186 с.
18. Вспомогательные вещества в технологии таблеток с модифицированным высвобождением / К. В. Алексеев [и др.] // Фармация. – 2009. – № 6. – С. 49-55.
19. Выбор антипиретика в терапии острых респираторных заболеваний у детей / Э. Э. Локшина [и др.] // Педиатрия. Прилож. к Consilium Medicum (репринт). - 2011. - № 1. - С. 3–6.
20. Геппе, Н. А. Первая международная конференция по применению ибупрофена в педиатрии / Н. А. Геппе // Рос. мед. журн. – 2002. - № 18. - С. 831–835.
21. Гаврилов, А. С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник / А. С. Гаврилов. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.

22. Геппе, Н. А. Эффективность и безопасность ибупрофена при лихорадке у детей / Н. А. Геппе // Укр. мед. журн. – 2013. - № 5 – 6. – С. 115-117.
23. Головенко, Н. Я. Биофармацевтическая классификационная система – экспериментальная модель прогнозирования биодоступности лекарственных средств / Н. Я. Головенко, И. Ю. Борисюк // Биомед. химия. - 2008. - Т. 54, № 4. - С. 392-407.
24. Головкин, В. А. Избранные лекции по биофармации и современным достижениям фармацевтической технологии: учеб. пос / В. А. Головкин, В. П. Соловьева, В. В. Гладышев. - Запорожье, Издательство ЗГМУ, 2005. - 223 с.
25. Государственная Фармакопея РФ. – 12-е изд. - Ч. 1. – Москва : Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2008. — 704 с.
26. Государственная Фармакопея РФ [электронный ресурс] – 13-е изд. - Москва, 2015. – Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml>.
27. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.
28. Государственный реестр лекарственных средств. – Москва : Ремедиум, 2008. - Т. 1. - С. 230.
29. Давыдова, К. С. Оценка эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств / К. С. Давыдова // Фармация. – 2011. – № 3. – С. 51-54.
30. Демина, Н. Б. Нанотехнологические аспекты современной лекарственной формы / Н. Б. Демина, С. А. Скатков // Фармация. - 2012. - № 4. - С. 37-51.
31. Демина, Н. Б. Перспективные стратегии развития технологии наноносителей / Н. Б. Демина, С. А. Скатков // Фармация. - 2012. - № 7. - С. 53-55.
32. Деримедведь, Л. В. Факторы, определяющие эффективность лекарств [электронный ресурс] / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Р. С. Мусиенко // Провизор. – 2003. - № 9. – Режим доступа:

http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N9/art_06.php?part_code=45&art_code=362
6.

33. Егошина, Ю. А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве / Ю. А. Егошина, Л. А. Поцелуева // Успехи современного естествознания. – 2009. - № 10. - С. 30-33.

34. Жуйкова, Н. Н. Влияние влажности на прессование фармацевтических порошков / Н. Н. Жуйкова, О. О. Саблина, А. С. Гаврилова // Хим.-фармац. журн. - 2009. - № 1. - С. 44-46.

35. Игнатов, Ю. Д. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / Ю. Д. Игнатов, В. Г. Кукес, В.И. Мазуров. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 256 с.

36. Инструкция по медицинскому применению препарата Ибупрофен таблетки, покрытые оболочкой, производства ОАО «Биосинтез» [электронный ресурс] - Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9e789cfd-20df-4977-b1a2-.

37. Инструкция по медицинскому применению препарата Кеторолак-Верте таблетки 10 мг производства ЗАО «Вертекс» [электронный ресурс] - Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2434e9a8-da21-4a77-b770-882a7628ea20&t=.

38. Использование жаропонижающих препаратов у детей с острыми респираторными инфекциями / Э. Э. Локшина [и др.] // Педиатрия. - 2010. - Т. 89, № 2. - С. 113–119.

39. Использование теста «Растворение» для оценки фармацевтической эквивалентности таблетированных лекарственных форм феназепам / С. В. Ешманова [и др.] // Хим.-фармац. журн. - 2008. - № 1. - С. 50-52.

40. Каратеев, А. Е. Кеторолак в клинической практике / А. Е. Каратеев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2011. - № 4. - С. 81-89.

41. Клиническая эффективность и переносимость НПВП при остеоартрозе с выраженным болевым синдромом / Е. А. Галушко [и др.] // Леч. врач. – 2008. – № 4. – С. 32-38.
42. Клинические аспекты терморегуляции у детей / В. М. Студеникин [и др.] // Вопр. совр. педиатрии. - 2003. - Т. 2, № 4. - С. 54–60.
43. Конюшкова, А. Н. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности дженерических лекарственных средств. Требования FDA / А. Н. Конюшкова, А. Ю. Савченко, К. С. Давыдова и др. // Ремедиум. - 2011. - № 5. - С. 54-56.
44. Кулинич, Ю. И. Оценка эквивалентности *in vitro* воспроизведенных нестероидных противовоспалительных средств II класса биофармацевтической классификационной системы : дис... канд. фармац. наук : 14.04.02 / Кулинич Юлия Игоревна. – Москва, 2012. – 95 с.
45. Лактоза и ее производные / Б. М. Синельников [и др.] – Санкт-Петербург: Профессия, 2007. – 780 с.
46. Локшина, Э. Э. Лихорадка у детей: тактика педиатра / Э. Э. Локшина, О. В. Зайцева // Лечащий врач. - 2009. - № 9. - С. 82-85.
47. Лудипресс. Техническая информация фирмы BASF, Людвигсхафен, Германия. - 2007. - 42 с.
48. Малашенко, Е. А. Изучение сравнительной кинетики растворения по процедуре «Биовейвер» воспроизведенных лекарственных средств I класса биофармацевтической классификационной системы : дис... канд. фармац. наук : 14.04.02 / Малашенко Евгения Александровна. – Москва, 2012. – 106 с.
49. Махкамов, С. М. Основы таблеточного производства / С. М. Махкамов. - Ташкент: Фан, 2004. - 146 с.
50. Методические рекомендации по оценке результатов изучения сравнительной кинетики растворения лекарственных средств, а также эквивалентности *in vitro* генерических лекарственных средств согласно процедуре «биовейвер» (утв. Росздравнадзором, 2010). - Москва: Ремедиум, 2010. – 54 с.

51. Мигрень и современные подходы к ее лечению / В. М. Студеникин [и др.] // Мед. совет. - 2010. - № 9–10. - С. 80–83.
52. Морозова, Т. Е. Ибупрофен в практике врача-терапевта: возможности в купировании болевых синдромов / Т. Е. Морозова, С. М. Рыкова // Леч. врач. – 2013. – № 1. – С. 75-80.
53. Насонов, Е. П. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине) / Е. П. Насонов. - Москва: Анко, 2000. - 142 с.
54. Насонова, В. А. НПВП при острых болях в нижней части спины / В. А. Насонова // Consilium medicum. – 2002. - Т. 4, № 2. – С. 102–106.
55. НД ЛСР-001737/10-050310, Изм. № 1. Ибупрофен. Субстанция порошок производителя Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко. Лтд, Китай. / Департамент гос. контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и мед.техники. Фармакопейный комитет. – Москва, 2010. – 31 с.
56. НД П N010355-301211 Кеторолака трометамин. Субстанция порошок. Фирмы производителя Кимика Синтетика С.А., Испания / Департамент гос.контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и мед.техники. Фармакопейный комитет. – Москва, 2011. – 21 с.
57. Нестероидные противовоспалительные средства: анестезиологическая эффективность и основы безопасного применения (Обзор литературы) / Р. И. Григорович, Е. А. Немахова, А. А. Лаврентьев, П. А. Попов // Вестн. новых мед. технологий. – 2010. – Т. 17, № 2. – С. 175-179.
58. 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.
59. Оптимальное решение задачи по выбору вспомогательного вещества // Фармац. отрасль. – 2010. – № 1 (18). – С. 46-48.

60. Отчет об экспериментальном сравнительном изучении общей токсичности препарата «Ибупрофен капсулы 200 мг» производства ЗАО «Медисорб» и зарегистрированного препарата-аналога. – Санкт-Петербург, 2010. – 38 с.

61. Отчет об экспериментальном сравнительном изучении общей токсичности препарата «Кеторолак таблетки 10 мг» производства ЗАО «Медисорб» и зарегистрированного препарата-аналога. – Санкт-Петербург, 2008. – 41 с.

62. Отчет по клиническому исследованию: «Открытое, рандомизированное, перекрестное, сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов Ибупрофен капсулы 200 мг производства ЗАО «Медисорб», Россия и Ибупрофен таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг производства ОАО «Биосинтез», Россия. - Пермь, 2015. – 41 с.

63. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro* (процедура «биоверификация») при определении взаимозаменяемости лекарственных средств («дженериков») / И. Е. Шохин, Г. В. Раменская, Г. Ф. Василенко, Е. А. Малашенко // Хим.-фармац. журн. - 2011. - Т. 45, № 2. - С. 64-66.

64. Первый в Украине успешный опыт применения биоверификации для экспертной оценки лекарственного средства (Летромара) / А. И. Соловьев, А. Г. Резников, Л. В. Тарасенко, В. М. Маргитич // Журн. Академии мед. наук Украины. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 781-793.

65. Поворознюк, В. В. Боль в нижней части спины. Распространенность, причины, механизмы развития и особенности диагностики / В. В. Поворознюк // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – № 1. – С. 13-22.

66. Подходы к оценке эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в современной фармацевтической практике / К. С. Давыдова, И. Е. Шохин, Г. В. Раменская, В. Г. Кукес // Вісн. фармації. - 2010. - Т. 63, № 3. - С. 66-68.

67. Получение микронизированной субстанции ибупрофена и оценка ее биодоступности / Ю. А. Обидченко [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2013. – Т. 47, № 7. – С. 41-45.

68. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А. Е. Каратеев [и др.] – Москва : ИМА-ПРЕСС, 2009. - 167 с.
69. Применение супердезинтегрантов в твердых дозированных лекарственных формах / И. В. Воскобойникова [и др.] // Фармация. – 2005. – № 2. – С. 35-37.
70. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: метод. указания / под ред. В. Г. Кукеса, В. П. Фисенко. – Москва, 2008. - С. 34.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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>.

76. 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>. 269.

77. 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.

78. 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.

79. 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.

80. 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.

81. Разработка состава и технологии таблеток Афобазола методом влажного гранулирования / С. А. Сизяков [и др.] // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. – 2008. – № 4. – С. 20-24.

82. Раменская, Г. В. Современные подходы к оценке генерических лекарственных средств при их регистрации (обзор) / Г. В. Раменская, И. Е. Шохин // Хим.-фармац. журн. - 2009. - Т. 43, № 9. - С. 30-34.

83. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности ацетаминофена, ибупрофена и кодеина для купирования острой боли у детей с травмами костно-мышечного аппарата [Электронный ресурс] / Кларк Э. [и др.] // Новости медицины и фармации. - 2008. - № 6(238). - Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4758>.

84. Растворение. Гос. стандарт качества лекарственных средств. Общая фармакоп. ст. 42-0003-04. - Москва, 2004. - 22 с.

85. Рейхарт, Д. В. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов в России / Д. В. Рейхарт // Фармация. - 2010. - № 3. - С. 5-8.

86. Рождественский, Д. А. Клиническая фармакология анальгетиков-антипиретиков: особенности современных форм ибупрофена / Д. А. Рождественский // Лечеб. дело. - 2015. - № 5 (45). - С. 17 - 20.

87. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности: метод. рекомендации. - Москва : Спорт и культура - 2000, 2007. - 192 с.

88. Руководство по экспертизе лекарственных средств. «ФГБУ НЦЭСМП». - Москва : Гриф и К, 2013. - Т. 3, гл. 11. - С. 217.

89. Салий, Е. А. Разработка состава и технологии производства капсул, содержащих урсодезоксихолевую кислоту / Е. А. Салий, А. В. Лось // Запорожский медиц. журн. - 2010. - Т. 12, № 3. - С. 119-122.

90. Сеткина, С. Б. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности / С. Б. Сеткина, О. М. Хишова // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. - 2014. - Т. 13, № 4. - С. 162-172.

91. Современные представления о температуре тела и термометрии в педиатрии и детской неврологии (ч. 1-3) / В. М. Студеникин [и др.] // Справ. педиатра. - 2010. - № 7-9. С. 19-35; 40-57; 52-66.

92. Студеникин, В. М. Ибупрофен и его применение в педиатрии и детской неврологии / В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунхужаева, В. И. Шелковский // Вопр. практ. педиатрии. - 2010. - Т. 5, № 5. - С. 140-144.

93. Стуров, Н. В. Клинико-фармакологическая характеристика НПВС для врача общей практики / Н. В. Стуров, В. И. Кузнецов // Земский врач. – 2011. – № 1. – С. 11.

94. Сычев, Д. А. Ибупрофена аргинат: новое решение старых проблем при применении НПВП. / Д. А. Сычев, Н. В. Емельянов // Новая аптека. – 2008. - № 9. - С. 56-57.

95. Терешкина, О. И. Информация о безопасности вспомогательных веществ, входящих в лекарственные препараты / О. И. Терешкина, Т. А. Гуськова // Фармация. - 2007. - № 6. - С. 6-9.

96. Тихонова, Н. В. Разработка состава и технологии твердых лекарственных форм дилепта : автореф. дис... канд. фармац. наук : 14.04.01 / Тихонова Наталья Викторовна. – Москва, 2013. – 24 с.

97. Топчий, Н. В. Оптимизация применения нестероидных противовоспалительных препаратов в общей медицинской практике / Н. В. Топчий, А. С. Топорков // Рос. мед. журн. – 2011. - № 2, - С. 98.

98. Уварова, Ю. Рынок нестероидных противовоспалительных препаратов / Ю. Уварова // Ремедиум. – 2010. – № 9. – С. 17–20.

99. Установление взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств / К. С. Давыдова, И. Е. Шохин, Г. В. Раменская, В. Г. Кукес // Ремедиум. – 2010. – № 7. – С. 16-38.

100. Ушкалова, Е. А. Ибупрофен – нестероидное противовоспалительное средство с наилучшим соотношением эффективность/безопасность [Электронный ресурс] / Е. А. Ушкалова - Режим доступа: <https://medi.ru/info/12438/>.

101. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты / В. М. Студеникин [и др.] // Вопр. практ. педиатрии. - 2010. - Т. 5, № 2. - С. 66–74.

102. Хоружая, Т. Г. Биофармация – научное направление в разработке и совершенствовании лекарственных препаратов : учебное пос. / Т. Г. Хоружая, В. С. Чучалин – Томск: Лаб. оператив. полиграфии СибГМУ, 2006. – 75 с.

103. Черний, В. И. Новые возможности послеоперационного обезболивания / В. И. Черний, С. Е. Куглер // Біль, знеболювання її інтенсивна терапія. – 2016. - № 2. - С. 40-48.

104. Чуешов, В. И. Промышленная технология лекарств / В. И. Чуешов [и др.] – Харьков : НФАУ МТК, 2002. – 716 с.

105. Шаповал, О. Н. Нестероидные противовоспалительные средства: проблемы и перспективы применения в медицинской практике / О. Н. Шаповал // Провизор. – 2004. - № 12. – С. 8-11.

106. Шохин, И. Е. Изучение сравнительной кинетики растворения генерических лекарственных средств : дис...канд. фармац. наук : 15.00.02 / Шохин Игорь Евгеньевич. – Москва, 2009. – 131 с.

107. Al-Janabi, A. A. In vitro antibacterial activity of ibuprofen and acetaminophen / A. A. Al-Janabi // J. Glob. Infect. Dis. - 2010. - Vol. 2. - P. 105-108.

108. Aulton, E. M. Aulton Pharmaceutics : the Design and Manufacturing of Medicines / E. M. Aulton. – Churchill Livingstone Elsevier, 2007. – 717 p.

109. Babul N. Comparative Pharmacologic Response of analgetic agents on key outcome variables in osteoarthritis / N. Babul, P. M. Peloso. - X World Congress on Pain, San Diego, California, USA, - 2002. - P. 211.

110. Basanta Kumar Reddy B. Biopharmaceutics Classification System: A regulatory Approach / Kumar Reddy B. Basanta, A. Karunakar // Dissolution Technologies. - 2011. - Vol. 18, № 1. - P. 31-38.

111. Ketorolac tromethamine loaded liposomes of long alkyl chain lipids: development, characterization and in vitro performance / M. Y. Begum, M. R. Shaik, K. Abbulu, M. Sudhakar // Intern. J. of PharmTech Research. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 218-225.

112. Bharate, S. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review / S. Bharate, B. Bharate, A. Bajaj // *J. Excipients and Food Chem.* – 2010. – Vol. 1, № 3. – P. 3-26.

113. Bjarnason, I. Ibuprofen and gastrointestinal safety: a dose-duration-dependent phenomenon / I. Bjarnason // *J. R. Soc. Med.* – 2007. – Vol. 100, S. 48. – P.11–14.

114. Intravenous ibuprofen: the first injectable product for the treatment of pain and fever. / P. B. Bookstaver [et al.] // *J. Pain Res.* - 2010. - Vol. 25, № 3. – P. 67–79.

115. Brandt, K. D. The role of Analgesics in the Management of OA / K. D. Brandt // *Pain Amer. J. Therapeutics.* – 2000. – Vol. 7, № 2. – P. 75–90.

116. Enteric coating of ibuprofen tablets (200 mg) using an aqueous dispersion system / R. Bushra [et al.] // *Intern. J. Nanomedicine.* – 2016. – Vol. 11. – P. 1201-1212.

117. Formulation development and optimization of Ibuprofen tablets by direct compression method / R. Bushra [et al.] // *Pak. J. Pharm. Sci.* - 2008. - Vol. 21, № 2. – P. 113-120.

118. Cooper, S. A. Evaluation of onset of pain relief from micronized aspirin in a dental pain model. / S. A. Cooper, M. Voelker // *Inflammopharmacology.* - 2012. - Vol. 20, № 4. - P. 233-242.

119. Dabbagh, M. A. Sustained release formulation and in-vitro evaluation of ibuprofen-hpmc matrix tablets / M. A. Dabbagh, L. Beitmashal // *Jundishapur J. of Natural Pharmaceutical Products.* – 2006. - Vol. 1. – P. 1-7.

120. Formulation and evaluation of Ketorolac Tromethamine fast dissolving tablets / S. Daram [et al.] // *Der Pharmacia Lettre.* – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 97-103.

121. Dressman J. *Pharmaceutical Dissolution Testing* / J. Dressman, J. Kramer - Boca Raton: Taylor & Francis, 2005. - 420 p.

122. Engoren, M. Postoperative analgesia with ketorolac is associated with decreased mortality after isolated coronary artery bypass graft surgery in patients already

received aspirin: a propensity-matched study / M. Engoren, R. Habib, A. Zacharias // *J. Card. Vasc. Anesth.* - 2007. – Vol. 21. – P. 820–826.

123. Formulation Development and In vitro Evaluation of Oral Extended-release Capsules Containing Biodegradable Microspheres [Электронный ресурс] / G. G. Enriquez, B. A. Orawiec, S. A. A. Rizvi, D. P. Do // *J. Nanomed Nanotechnol.* – 2014. - Режим доступа: <https://www.omicsonline.org/open-access/aformulation-development-and-in-vitro-evaluation-of-oral-extended-release-capsules-containing-biodegradable-microspheres-2157-7439-5-208.php?aid=27052>.

124. FDA Professional Drug Information. Monograph «Glyburide Micronized» [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/glyburide-micronized.html>.

125. Fendric, A. M. OTC analgesics and drug interactions: clinical implications / A. M. Fendric, D. E. Pan, G. E. Johnson // *Osteopath. Med. Prim. Care.* – 2008. – Vol. 7, № 2. – P. 237–246.

126. Fetih, G. Design and characterization of transdermal films containing ketorolac tromethamine / G. Fetih, M. A. Ibrahim, M. A. Amin // *Intern. J. of PharmTech Research.* – 2011. - Vol. 3, № 1. – P. 449-458.

127. FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products // *Dissolution Technol.* – 1997. – № 4. – P. 5-14.

128. Freedland, S. Ketorolac-based analgesia improves outcomes for living kidney donors / S. Freedland, M. Blanco-Yarosh, J. Hale // *Transplantation.* - 2002. – Vol. 73, № 5 – P. 741–745.

129. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal anti-inflammatory drugs / E. Gonzalez [et al.] // *Arthur Rheum.* – 2010. – Vol. 62, № 6. - P. 1592-1601.

130. Govindarajan, R. Efficacy of ketorolac in lieu of narcotics in the operative management of laparoscopic surgery for morbid obesity / R. Govindarajan, B. Ghosh, M. Sathyamoorthy // *Surg. Obes. Rel. Diseases.* – 2005. – Vol. 1. – P. 530–536.

131. Guidance for Industry: Analytical procedures and method validation (draft). U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U. S. Government Printing Office. – Washington: DC, 2000. – 18 p.

132. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. – Rockville: Department of Health and Human Services, FDA; Center for Drug Evaluation and Research, 1997. – 17 p.

133. Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence / Food and Drug Administration. – Rockville, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, 2001. – 48 p.

134. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. – Rockville, U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, 2000. – 17 p.

135. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products of Human Use (CHMP). – London, 2010. – 27 p.

136. Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products // WHO Technical Report Series 850. World Health Afion. - Geneva, 1995. – 35 p.

137. Premarketing surveillance of ibuprofen suppositories in febrile children / D. Hadas [et al.] // Clin Pediatr. - 2011. – Vol. 50, № 3. - P.196–199.

138. Handbook of Pharmaceutical Excipients / R. C. Rowe [et al.] // Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association - 6 ed. – London: Chicago - 2009. - 917 p.

139. Heinz, R. Formulation and development of tablets based on Ludipress and scale-up from laboratory to production scale / R. Heinz [et al.] // Drug. Dev. Ind. Pharm. - 2000. - Vol. 26, № 5. - P. 513-521.

140. Hernandez-Diaz, S. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. / S. Hernandez-Diaz, C. Varas-Lorenzo, L. A. Garcia Rodriguez // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2006. – Vol. 98, № 3. - P. 266–274.
141. Hillis, W. S. Areas of Emerging interest in analgesics: cardiovascular complications / W. S. Hillis // *Am. J. Therapeutics.* – 2002. – V. 9. – P. 259–269.
142. ICH Harmonized Tripartite Guidelines. ICH Q2A «Text on Validation of Analytical Procedures». – ICH, Geneva, 1995. – 15 p.
143. ICH Harmonized Tripartite Guidelines. ICH Q2B «Text on Validation of Analytical Procedures: Methodology». – ICH, Geneva, 1997. – 13 p.
144. Development and Evaluation of Amoxicillin Formulations by Direct Compression: Influence of the Adjuvants on Physicomechanical and Biopharmaceutical Properties of the Tablets / Kerly F. M. Pasqualoto, José Aparício B. Funck, Fabiana E. B. da Silva. // *Acta Farm. Bonaerense.* – 2005. – Vol. 24, № 1. – P. 39-47.
145. Kim, M. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 are affected by ketorolac as an adjunct to patient-controlled morphine after abdominal hysterectomy / M. Kim, T. Hahm // *Clin. J. Pain.* – 2001. - Vol. 17. - P. 72–77.
146. Ibuprofen arginate retains eNOS substrate activity and reverses endothelial dysfunction: implications for the COX-2/ADMA axis [Электронный ресурс] / N. S. Kirkby [et al.] // *The FASEB J.* – 2016. - Режим доступа: <http://www.fasebj.org/content/30/12/4172.full>.
147. Design and Development of Fast Dissolving Tablets of Ibuprofen / V. Sai Kishore, D. Gowtham Kumar, B. Sudheer, M. Sandeep // *Research and Reviews: J. of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 65-71.
148. Kolter, K. Flick D. Structure and dry binding activity of different polymers, including Kollidon VA 64 / K. Kolter, D. Flick // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2000. - Vol. 26, № 11. – P. 1159-1165.
149. Perphenazine solid dispersions for orally fast-disintegrating tablets: physical stability and formulation / R. Laitinen [et al.] // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2010. – Vol. 36, № 5. – P. 601-613.

150. Lakshmanarao, R. Formulation and In Vitro Evaluation of Ibuprofen Loaded Ethyl Cellulose Microspheres / R. Lakshmanarao, P. G. Pavani, V. Saikishore // *PharmaTutor*. – 2014. – Vol. 2, № 12. – P. 123-130.

151. Langguth, P. Evaluation of bioequivalence of drug products / P. Langguth // *Pharm Ind.* - 2009. - Vol. 71, № 2. - P. 258-263.

152. Lenz, H. Comparison of etoricoxib vs. ketorolac in postoperative pain relief. / H. Lenz, J. Raeder // *Acta Anaesth Scand.* – 2008. – Vol. 52, № 9. - P. 1278-1284.

153. Levy, G. Effect of certain tablet formulation factors on Dissolution rate of the active ingredient. Tablet lubricants / G. Levy, R. H. Gumtov // *J. Pharm. Sci.* 1963. - Vol. 52, № 12. - P. 1139-1144.

154. Lindenberg, M. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system / M. Lindenberg, S. Kopp, J. Dressman // *Europ. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2004. - № 58. - P. 265-278.

155. Formulation and evaluation of transparent ibuprofen soft gelatin capsule / A. Lodha [et al.] // *J. Pharm Bioallied Sci.* – 2012. – Vol. 4 (Suppl 1). – P. 95-97.

156. McGinity, J. W. Enteric Film Coating of Soft Gelatin Capsules [Электронный ресурс] / J. W. McGinity, L. A. Felton // *Drug Development&Delivery*. – 2003. - Режим доступа: <http://drug-dev.com/Main/Back-Issues/Enteric-Film-Coating-of-Soft-Gelatin-Capsules-62.aspx>.

157. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration Requirements to Establish Interchangeability. – WHO Expert Committete on Specifications for Pharmaceutical Products: fortieth report. World Health Organization: Geneva. – 2006. Annex 7 (WHO Technical Report Series. № 937).

158. Neighbor, M. Intramuscular ketorolac vs oral ibuprofen in emergency department patients with acute pain. / M. Neighbor, K. Puntillo // *Acad Emerg Med.* – 1998. – Vol. 5, № 2. – P. 92–93.

159. Ohlsson, A. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in pre-term and/or low birth weight infants (Review) [Электронный ресурс] / Arne Ohlsson,

Rajneesh Walia, Sachin S Shah // Cochrane Database of Systematic Reviews – 2013. - № 4. CD003481. - Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003481.pub5/pdf>.

160. Patil, A. B. Formulation and evaluation of mouth dissolving tablet of ketorolac tromethamine for pain management by using superdisintegrants / A. B. Patil, Sumit Chakraborty, Sibaji Sarkar // Intern. J. of ChemTech Research. – 2009. - Vol. 1, № 4. - P. 1008-1013.

161. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen / H. Pohhast [et al.] // J. of Pharmac. Sci. – 2005. - Vol. 94, № 10. - P. 2121-2131.

162. Oral administration of morphine versus ibuprofen to manage postfracture pain in children: a randomized trial [Электронный ресурс] / Naveen Poonai [et al.] // Canadian Med. Association J. – 2014. - Режим доступа: <http://www.cmaj.ca/content/early/2014/10/27/cmaj.140907.full.pdf+html>.

163. Rainsford, K. D. Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen / K. D. Rainsford // Int. J. Clin. Pract. Suppl. - 2003. - № 135. - P. 3-8.

164. Rainsford, K. D. Fifty years since the discovery of ibuprofen / K. D. Rainsford // Inflammopharmacology. – 2011. – Vol. 19, № 6. – P. 293–297.

165. Rinaki, E. Quantitative biopharmaceutics classification system: The central role of dose/solubility ratio / E. Rinaki, G. Valsami, P. Macheras // Pharmaceutical Research. - 2003. - № 20. - P. 1917-1925.

166. QbD approach of rapid disintegrating tablets incorporating indomethacin solid dispersion / O. A. Sammour, M. A. Hammad, A. S. Zidan, A. G. Mowafy // Pharm. Dev. Technol. – 2011. – Vol. 16, № 3. – P. 219-227.

167. Formulation and evaluation of buccal films of ketorolac tromethamine / P. Sandhya [et al.] // J. of Global Trends in Pharmac. Sci. – 2013. – Vol. 4, № 3. – P. 1184-1192.

168. Schmidt, Peter C. Evaluation of Ludipress as a “Multipurpose Excipient” for Direct Compression: Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties / Peter

C. Schmidt, Claus J. W. Rubensdörfer // Drug Development and Industrial Pharmacy, 1994. - Vol. 20, № 18. – P. 2899-2925.

169. Shah, V.P. In vitro dissolution profile comparison - statistics and analysis of the similarity factor, f_2 / V.P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe. // Pharm. Res. - 1998. – Vol. 15, № 6. – P. 889-896.

170. Formulation development and evaluation of colon targeted dosage form of ibuprofen / Pranjali Kumar Singh [et al.] // Intern. J. of Pharma Sciences and Research (IJPSR). – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 268-278.

171. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network metaanalysis / S. Trelle [et al.] // Brit. Med. J. – 2011. – Vol. 342. – P. 7086.

172. The United States Pharmacopoeia 36 – National Formulary 31, first suppl., – Rockville, 2013. - 6426 p.

173. Voelker, M. Dissolution and pharmacokinetics of a novel micronized aspirin formulation / M. Voelker, M. Hammer // Inflammopharmacology. - 2012. - Vol. 20, № 4. - P. 225-231.

174. Muller, F.S. Modified celluloses as multifunctional excipients in rapidly dissolving immediate release tablets / Franziska Simone Muller. - Basel, 2008. – 191 p.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БКС – биофармацевтическая классификационная система

ВВ – вспомогательные вещества

ВМС – высокомолекулярные соединения

ГПМЦ - гидроксипропилметилцеллюлоза

ГПЦ – гидроксипропилцеллюлоза

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза

МУ – методические указания

МЦ – метилцеллюлоза

НД – нормативный документ

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

NaKMЦ – натрий карбоксиметилцеллюлоза

ОПМЦ – оксипропилметилцеллюлоза

ОПР – опытно-промышленный регламент

ПВП – поливинилпирролидон

ППХС – проверка пригодности хроматографической системы

ПР – промышленный регламент

ПФ – подвижная фаза

РУ – регистрационное удостоверение

СКР – сравнительная кинетика растворения

СО – стандартный образец

ЦОГ – циклооксигеназа

Валидация методики СКР таблеток кеторолака 10 мг

1 *Специфичность/мешающее действие* устанавливали путем снятия УФ-спектров чистых сред растворения (рН 1,2, 4,5 и 6,8), растворов СО кеторолака трометамин в концентрации 0,010 мг/мл и растворов плацебо в соответствующих средах. Мешающее действие плацебо (X) рассчитывали по формуле

$$X = 100 \times C \times \frac{A_p}{A_s} \times \frac{V}{L}, \text{ где}$$

C – концентрация раствора СО, мг/мл;

A_p и A_s – оптические плотности раствора плацебо (A_p) и раствора СО (A_s);

V – объем среды растворения, мл;

L – заявленное количество фармацевтической субстанции, мг.

Критерий приемлемости - мешающее действие плацебо не должно превышать 2 % [131, 142, 143]. УФ-спектры растворов СО кеторолака и плацебо в буферных растворах рН 1,2; 4,5 и 6,8 представлены на рисунках 1-3 и в таблице 1.

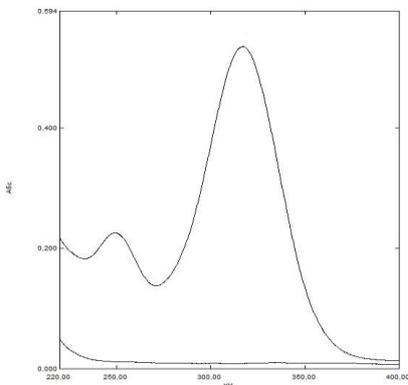


Рис. 1 Раствор рН 1,2

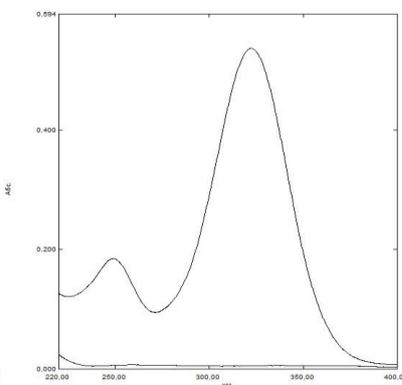


Рис. 2 Раствор рН 4,5

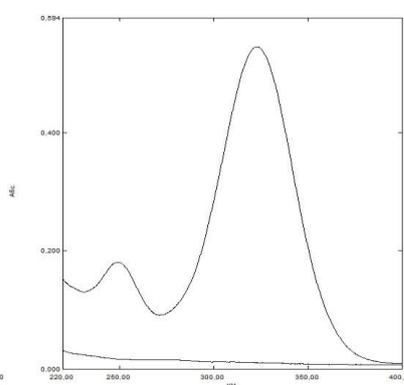


Рис. 3 Раствор рН 6,8

Таблица 1 - Мешающее действие плацебо таблеток кеторолака трометамин

рН	Оптическая плотность		Мешающее действие плацебо
	раствора СО кеторолака трометамин	раствора плацебо	
1,2	0,4974	0,0038	0,688
4,5	0,5360	0,0046	0,772
6,8	0,5175	0,0026	0,452

2 *Линейность*. Для установления линейности методики готовили серию из 6 стандартных растворов кеторолака трометамин в соответствующей среде растворения в диапазоне концентраций 50 % - 120 %, которые готовили путем разведения ис-

ходного стандартного раствора и проводили количественное определение согласно разработанной методике.

На основании полученных результатов построили график зависимости оптической плотности от концентрации кеторолака трометамин в буферных растворах (рисунки 4-6).

Критерии приемлемости [131, 142, 143]: коэффициент корреляции $R \geq 0,99$; - свободный член линейной зависимости $\max a\% = 2,1$.

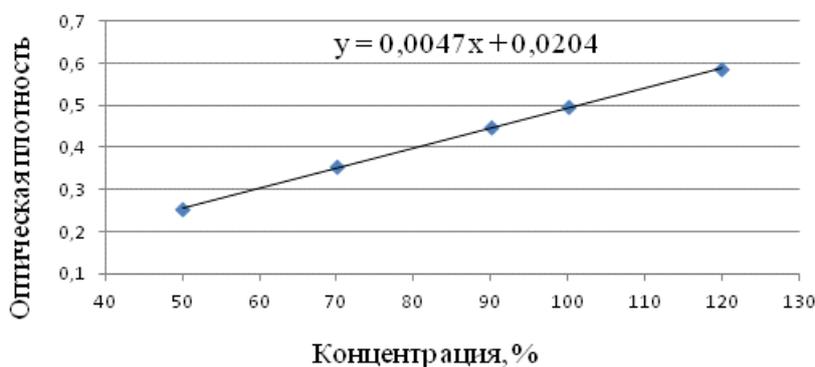


Рисунок 4 – В буферном растворе pH 1,2

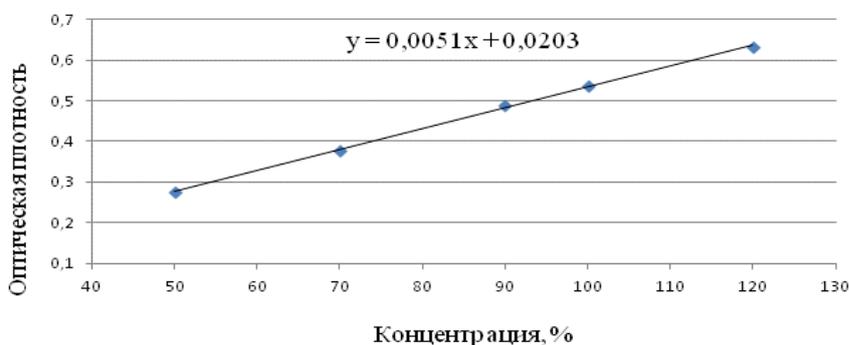


Рисунок 5 – В буферном растворе pH 4,5

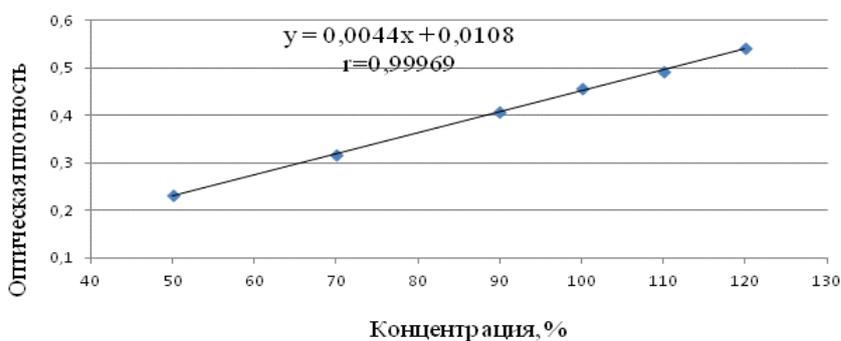


Рисунок 6 – В буферном растворе pH 6,8

Результаты испытаний. В диапазоне концентраций от 5,0 до 12,0 мкг/мл методика линейна, т.к. выполняются заданные критерии приемлемости.

3 *Правильность* определяли путем приготовления смеси компонентов плацебо с прибавлением точной навески действующего вещества в трех концентрациях: 50 %, 100 % и 120 %. Определение проводили при тех же условиях, что и изучение сравнительной кинетики растворения.

Критерий приемлемости: - значение открываемости (отношение найденной и введенной концентрации) должно составлять 95 % -105 % [131, 142, 143].

Полученные результаты представлены в таблице 2.

4 *Прецизионность.* Для оценки прецизионности методики на уровне сходимости для трех концентраций растворов, полученных при определении правильности, проводили количественное определение, рассчитывали среднее значение и величину относительного стандартного отклонения (RSD).

Критерий приемлемости: $RSD \leq 2 \%$.

Таблица 2 - Результаты оценки правильности методики

Концентрация, %	Введено, мг/табл.	Среда растворения								
		pH 1,2			pH 4,5			pH 6,8		
		Оптическая плотность	Найдено, мг/табл	Открываемость, %	Оптическая плотность	Найдено, мг/табл	Открываемость, %	Оптическая плотность	Найдено, мг/табл	Открываемость
50	5	0,2841	5,14	102,8	0,2866	5,09	101,8	0,3058	5,22	104,4
		0,2785	5,04	100,8	0,2965	5,26	105,2	0,2999	5,12	102,4
		0,2826	5,11	102,2	0,2942	5,22	104,4	0,3046	5,20	104,0
	Среднее значение	5,10	101,9		5,19	103,8		5,18	103,6	
	RSD, %	1,01			1,77			1,02		
100	10	0,5308	9,70	97,0	0,5916	10,30	103,0	0,6011	10,27	102,7
		0,5326	9,72	97,2	0,5865	10,21	102,1	0,5955	10,17	101,7
		0,5279	9,64	96,4	0,5905	10,28	102,8	0,5974	10,20	102,0
	Среднее значение	9,69	96,9		10,26	102,6		10,21	102,1	
	RSD, %	0,43			0,46			0,50		
120	12	0,6437	11,64	97,0	0,7017	12,45	103,7	0,7207	12,31	102,6
		0,6327	11,44	95,3	0,6945	12,33	102,7	0,7278	12,43	103,6
		0,6489	11,73	97,7	0,6956	12,34	102,8	0,7214	12,32	102,7
	Среднее значение	11,60	96,7		12,37	103,1		12,35	102,9	
	RSD, %	1,28			0,54			0,54		

Таким образом, методика сравнительной кинетики растворения таблеток кеторолака 10 мг, может быть использована для указанной цели, т.к. результаты проведенных испытаний удовлетворяют заданным критериям приемлемости.

Опытно-промышленный регламент на производство кеторолака таблеток 10 мг

Конфиденциальность гарантируется
получателем информации.
Для служебного пользования.

Экз. № _____

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "МЕДИСОРБ"
г. Пермь

УТВЕРЖДАЮ
Технический директор
ЗАО "Медисорб"

Р.Р.Задин
2008 г.


ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство кеторолака таблеток 10 мг

№ ОПР 24062052-112-2008

Акт проведения опытно-промышленной апробации состава и технологии изготовления кеторолака таблеток 10 мг

УТВЕРЖДАЮ

Технический директор

ЗАО «Медисорб»

 Р.Р. Задин

22 декабря 2008 г.



Акт № 1 от 22.12.2008

**проведения опытно - промышленной апробации
состава и технологии изготовления лекарственного
препарата Кеторолак таблетки 10 мг.**

В промышленных условиях ЗАО «Медисорб» (г. Пермь) в соответствии с опытно-промышленным регламентом на производство лекарственного препарата Кеторолак таблетки 10 мг № ОПР 24062052-112-2008 проведена апробация состава и технологии изготовления таблеток кеторолака 10 мг.

Апробация показала полное соответствие показателей качества полученных таблеток требованиям проекта ФСП «Кеторолак таблетки 10 мг», а также рациональность и воспроизводимость предложенной технологии и возможность ее использования в промышленных условиях.

Разработанный опытно-промышленный регламент является основой для составления промышленного регламента.

Главный технолог

Инженер-химик лаборатории

физико-химических методов анализа

А.Е.Степанов

Н.А.Прозорова



«Утверждаю»
 Ректор ФГБОУ ВО ПГФА
 Минздрава России, доцент
 А.Ю. Турышев
 « 3 » октября 2017 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ В УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

Предмет внедрения: Материалы диссертации Прозоровой Надежды Александровны на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему: «Разработка состава, технологии получения и стандартизация лекарственных препаратов ибупрофен капсулы 200 мг и кеторолак таблетки 10 мг».

Кем предложен: заочным аспирантом кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России Прозоровой Надеждой Александровной.

Источник информации: Информационное письмо «Разработка капсулированной лекарственной формы ибупрофен капсулы 200 мг».

Где и кем внедрено: Кафедра промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Цель внедрения: Использование в лекционных и практических курсах по промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии.

Ответственные за внедрение: Зав. кафедрой промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, д.ф.н., Орлова Екатерина Владимировна.

Результаты внедрения: Данное информационное письмо используются в разделах – «Капсулы», «Биофармация».

Эффективность внедрения: Материалы, предоставленные в информационном письме, расширили представление о создании капсулированных лекарственных препаратов группы НПВС.

Заведующий кафедрой
 промышленной технологии лекарств
 с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО
 ПГФА Минздрава России, д.ф.н.,
 профессор

Е.В.Орлова

«Утверждаю»
Ректор ФГБОУ ВО ПГФА
Минздрава России, доцент
А. Ю. Турышев
«05» октября 2017 г.



**АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО -
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ В УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС**

Предмет внедрения: Материалы диссертационного исследования Прозоровой Надежды Александровны по разработке состава, технологии получения лекарственных препаратов ибупрофен капсулы 200 мг и кеторолак таблетки 10 мг.

Цель внедрения: использование в лекционных и практических курсах по фармацевтической технологии.

Кем предложено: Н. А. Прозоровой, начальником лаборатории физико-химических методов анализа ООО «ПармаКлиникал».

Место внедрения: кафедра фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Ответственный за внедрение: заведующий кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, д.ф.н., профессор Пулина Наталья Алексеевна.

Результаты внедрения: положительные.

Эффективность внедрения: материалы исследования используются в учебном процессе при подготовке провизоров – интернов по специальности «Технология получения лекарств».

Заведующий кафедрой
фармацевтической технологии
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава
России, д.ф.н., профессор

 Н. А. Пулина

НД

С. 2

Спецификация
кеторолак таблетки 10 мг
ЗАО «Медисорб», Россия

Показатели	Метод	Норма
Описание	Визуальный	Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской.
Подлинность	УФ-спектрофотометрия	Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и стандартного образца в области от 240 до 390 нм
Растворение	ОФС 42-0003-04 Спектрофотометрический	Не менее 75 % (Q) через 45 мин
Родственные примеси	ВЭЖХ	Единичной примеси не более 0,5 % Сумма примесей не более 2,0 %
Микробиологическая чистота	ГФ XII	Категория 3 А
Однородность дозирования	ГФ XI УФ-спектрофотометрия	В соответствии с требованиями
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия	От 0,0092 до 0,0107 г, считая на среднюю массу таблетки
Упаковка	По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 10, 20, 30, 50 или 100 таблеток в банки полимерные. Каждую банку или 1, 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С	
Срок годности	3 года	

На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86, или писчей по ГОСТ 18510-87, или самоклеящиеся этикетки по ТУ 9570-002-16891509-2004.

Каждую банку или 1, 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного марки А или хром-эрзац по ГОСТ 7933-89.

Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.

Маркировка. На контурной упаковке и этикетке банки указывают название предприятия-производителя, его товарный знак, торговое название лекарственного препарата, дозировку, номер серии, срок годности.

На пачке указывают название предприятия-производителя, его товарный знак, адрес, телефон/факс, торговое название лекарственного препарата, международное непатентованное название, лекарственную форму, дозировку, количество таблеток в упаковке, "Для приема внутрь", "Применять по назначению врача", "Хранить в недоступном для детей месте", "Препарат содержит лактозы моногидрат", условия хранения, условия отпуска, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

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

Срок годности. 3 года.

Примечание. Реактивы, приведённые в настоящей нормативной документации, описаны в соответствующих разделах Государственной фармакопеи XII. Производитель гарантирует безвозмездную поставку всех стандартных образцов, используемых для контроля качества лекарственного препарата «Кеторолак таблетки 10 мг».

Директор по науке, д.фарм.наук

Г.П. Вдовина

Инженер-химик лаборатории
физико-химических методов анализа

Н.А. Прозорова



Валидация методик контроля качества таблеток кеторолака 10 мг

Пригодность методик оценки качества таблеток кеторолака 10 мг доказана процедурой валидации [77, 87]. Для проведения испытаний использовали модельные смеси, представленные в таблице 1.

Таблица 1 - Модельные смеси таблеток кеторолака

Модельная смесь	Кеторолака трометамин, мг/табл.	Уровень от заявленного содержания, %	Вспомогательных веществ, мг/табл.
№ 1	5,0	50	135,0
№ 2	10,0	100	130,0
№ 3	13,0	130	127,0
№ 4	0	0	140,0

Подлинность. Количественное определение. Растворение.

Таблица 2 - Рабочие характеристики и критерии приемлемости

Характеристика методики	Критерий приемлемости
Специфичность	Совпадение максимума и минимума поглощения раствора модельной смеси № 2 и раствора СО кеторолака. Оптическая плотность раствора модельной смеси № 4 при рабочей длине волны не более 0,01.
Линейность	Коэффициент корреляции – не менее 0,99
Правильность (точность)	Отклонение от заложенного значения – не более 1,0 %.
Повторяемость (сходимость)	RSD – не более 2,0 %.
Воспроизводимость (внутрилабораторная)	Критерий Стьюдента $t_{расч.}$ не более $t_{табл}$ Критерий Фишера $F_{расч}$ не более $F_{табл}$.

Специфичность. Результаты испытаний модельных смесей № 2 и № 4 представлены в таблице 3 и на рисунке 1.

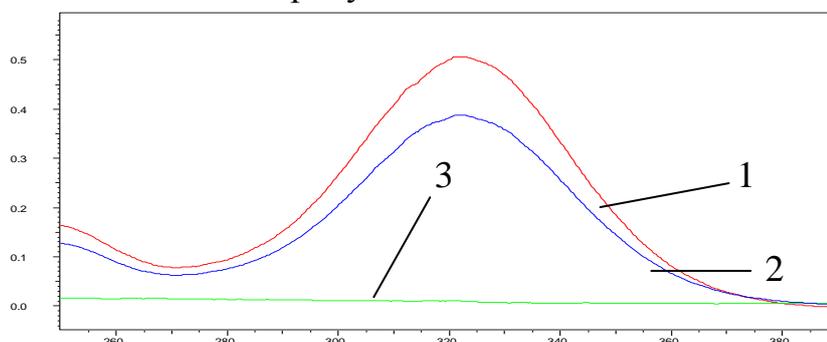


Рисунок 1 - УФ-спектры раствора СО кеторолака трометамин (1), модельной смеси № 2 (2) и модельной смеси № 4 (3).

Таблица 3 - Результаты определения специфичности методики

Объект испытаний	Результаты испытаний
Раствор модельной смеси № 4	Оптическая плотность не более 0,01
Раствор модельной смеси № 2	Максимум поглощения 322 нм
Раствор СО кеторолака	Максимум поглощения 322 нм

Линейность. В диапазоне концентраций от 4,0 до 20,0 мкг/мл (от 40 до 200 % концентрации рабочего раствора) методика линейна.

Коэффициент корреляции составляет 0,9987 (рисунок 2).

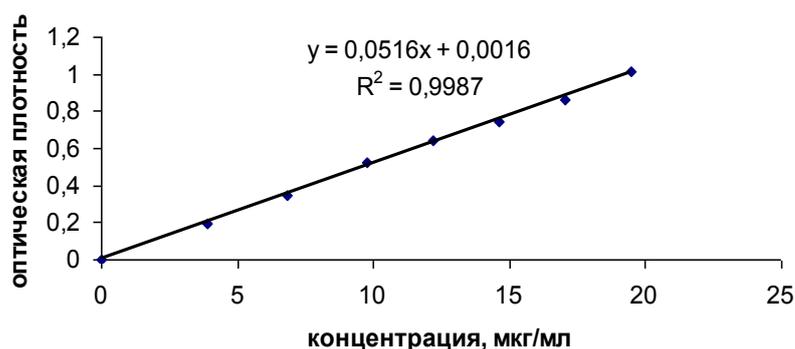


Рисунок 2 - Зависимость оптической плотности от концентрации

Правильность (точность) исследовали на модельных смесях № 1 – 3.

Результаты испытаний представлены в таблице 4.

Повторяемость (сходимость) и воспроизводимость (внутрилабораторная).

Результаты испытаний модельной смеси № 2, полученные двумя инженерами-химиками в разное время в одной лаборатории с полным повторением процедуры приведены в таблице 5.

Таблица 4 - Результаты анализа модельных смесей

Взято, г/табл.	Найдено, г/табл.	Среднее значение, г/табл.	Доверительн. интервал средн. значения, г/табл.	Относит. отклонение от заложенного значения, %
1	2	3	4	5
Модельная смесь № 1				
0,005	0,0049	0,00499	0,000022	0,20
	0,0049			
	0,0050			
	0,0049			
	0,0050			
Модельная смесь № 2				
0,010	0,0101	0,01006	0,000202	0,60
	0,0102			
	0,0097			
	0,0103			
	0,0100			

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5
Модельная смесь № 3				
0,013	0,0131	0,01310	0,000164	0,77
	0,0131			
	0,0128			
	0,0133			
	0,0132			

Таблица 5 - Результаты определения воспроизводимости методики

Взято, г/табл.	Найдено, г/табл.	Метрологические характеристики					
		Средн. значен., г/табл.	Станд. откл. г/табл.	Дисперсия, г/табл.	RSD, %	Критерий Стьюдента, табл. 2,306	Критерий Фишера, табл.3,44
Первый инженер-химик							
0,010	0,0101	0,01008	$1,787 \cdot 10^{-4}$	$3,194 \cdot 10^{-8}$	1,77	1,306	1,17
	0,0103						
	0,0099						
	0,0101						
	0,0103						
	0,0098						
	0,0102						
	0,0101						
0,0099							
Второй инженер-химик							
0,010	0,0101	0,01010	$1,937 \cdot 10^{-4}$	$3,750 \cdot 10^{-8}$	1,92	1,549	
	0,0103						
	0,0098						
	0,0099						
	0,0103						
	0,0103						
	0,0102						
	0,0101						
0,0099							

Методика определения родственных примесей. Метод ВЭЖХ.

Рабочие характеристики и критерии приемлемости представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Рабочие характеристики и критерии приемлемости

Характеристика методики	Критерий приемлемости
Специфичность	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора модельной смеси № 2 должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме

	<p>раствора для ППХС.</p> <p>Отсутствие на хроматограммах подвижной фазы и раствора модельной смеси № 4 пиков, совпадающих по времени удерживания с основным пиком и пиком примеси на хроматограмме раствора для ППХС.</p>
Пригодность хроматографической системы	<ul style="list-style-type: none"> - разрешение (R_s) между двумя любыми пиками на хроматограмме раствора ППХС не менее 1,0; - относительное стандартное отклонение (RSD) площади пика кеторолака, рассчитанное по пяти хроматограммам раствора для ППХС, не более 5 %; - фактор асимметрии пика кеторолака, рассчитанный по хроматограмме раствора для ППХС, от 0,7 до 1,3; - эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику кеторолака на хроматограмме раствора для ППХС, не менее 3000 теоретических тарелок; - отношение сигнал/шум для пика кеторолака на хроматограмме раствора для определения чувствительности методики не менее 10.

Для проведения испытаний были использованы модельные смеси № 4, № 2 и СО кеторолака. Результаты испытаний представлены на рисунках 3 – 7.

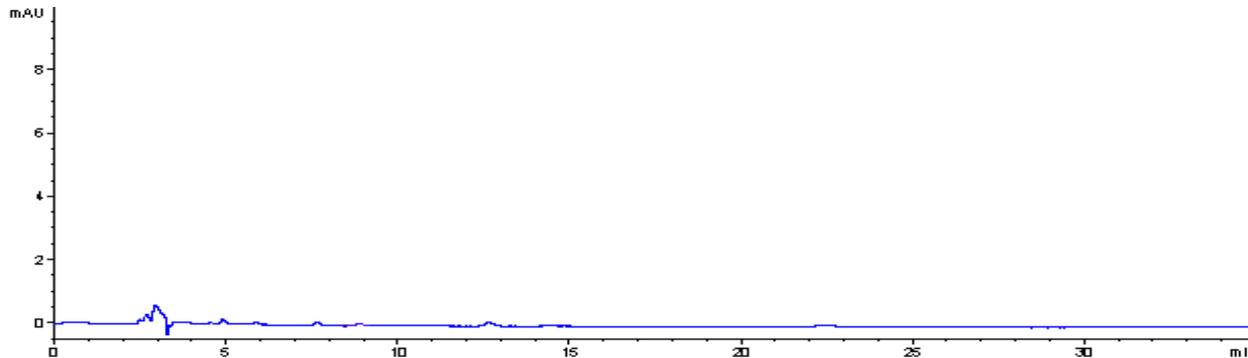


Рисунок 3 - Хроматограмма подвижной фазы

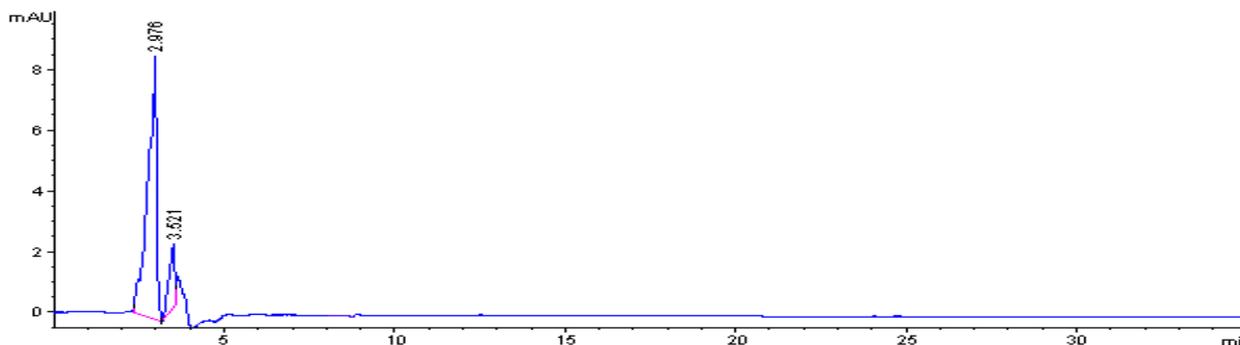


Рисунок 4 - Хроматограмма испытуемого раствора модельной смеси № 4

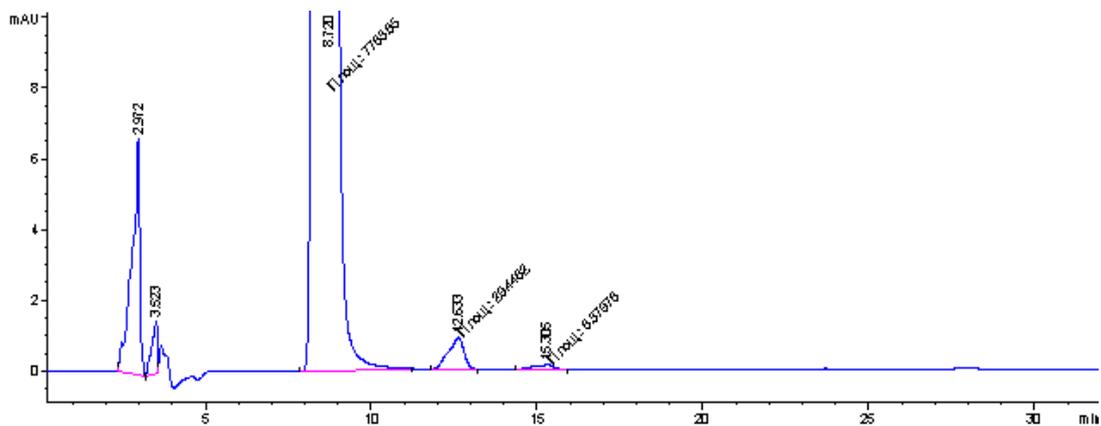


Рисунок 5 - Хроматограмма испытуемого раствора модельной смеси № 2

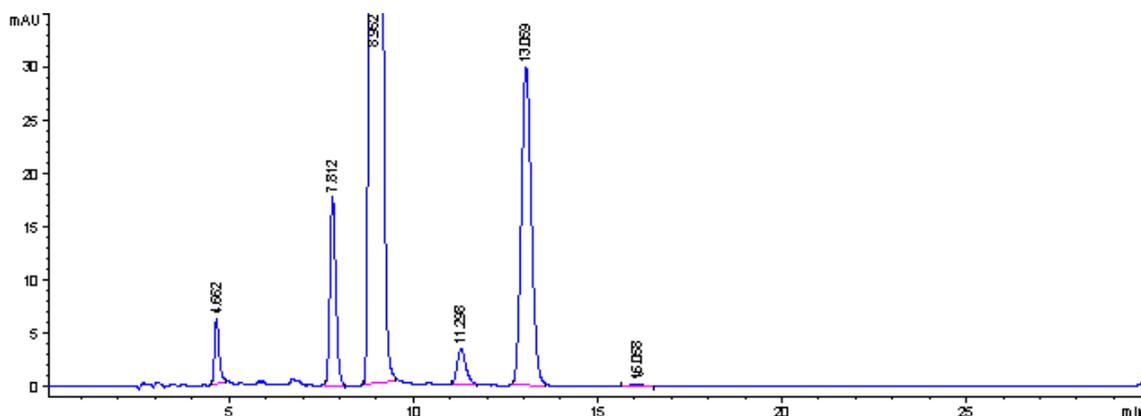


Рисунок 6 - Хроматограмма раствора для ППХС

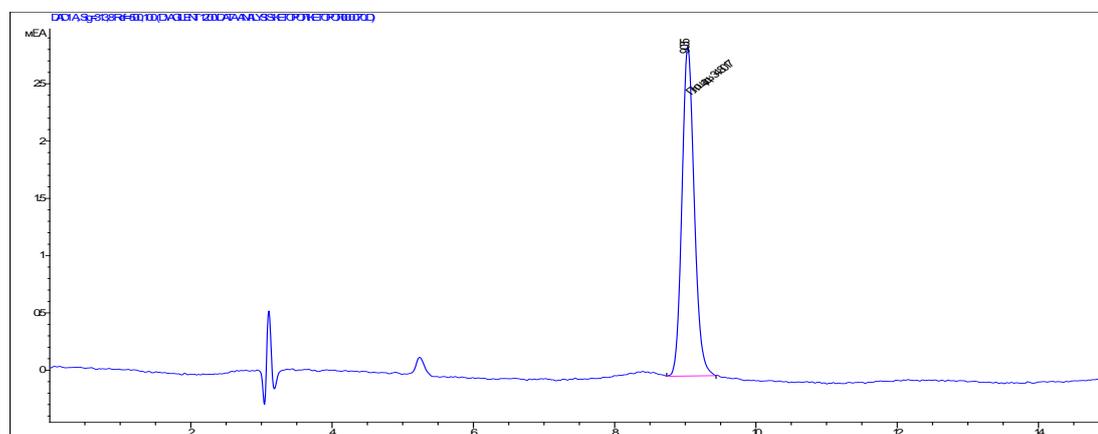


Рисунок 7 - Хроматограмма раствора для определения чувствительности

Результаты испытаний.

1. Время удерживания основного пика на хроматограммах испытуемого раствора модельной смеси № 2 находилось в интервале от 8,7 до 8,9 мин, на хроматограмме раствора для ППХС – от 8,7 до 8,8 мин.

2. На хроматограммах подвижной фазы и раствора модельной смеси № 4 отсутствовали пики, времена удерживания которых совпадали с временами удерживания основного пика и пиков примесей на хроматограмме раствора для ППХС.

3. На хроматограмме раствора для ППХС минимальное разрешение составило 1,15 между пиком примеси с относительным временем удерживания 0,87 и пиком кеторолака.

4. Отношение сигнал/ шум для пика кеторолака, определяемое по хроматограмме раствора для определения чувствительности методики, в интервалах от 6 до 8,5 мин и от 9 до 14 мин, составило 32,6.

По хроматограмме раствора для ППХС были рассчитаны параметры пригодности хроматографической системы (таблица 7).

Таблица 7- Результаты оценки пригодности хроматографической системы

№ п/п	Количество теоретических тарелок			Площадь пика			Фактор асимметрии	
	X_i	X_{cp}	RSD, %	X_i	X_{cp}	RSD, %	X_i	X_{cp}
1	10154	10152	±0,09	16195,8	16192,8	±0,02	0,85	0,85
2	10161			16189,5			0,86	
3	10159			16191,4			0,85	
4	10138			16194,7			0,85	
5	10146			16192,5			0,84	

Таким образом, методики, включенные в НД для оценки качества таблеток кеторолака 10 мг, могут быть использованы для указанных целей, так как полученные результаты не превышают заданным критериям приемлемости.

«Утверждаю»



Ректор ФГБОУ ВО ПГФА
Минздрава России, доцент
А. Ю. Турьшев
« 5 » октября 2017 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО - ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ В УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

Наименование разработки: Материалы диссертационного исследования Прозоровой Надежды Александровны по разработке методик стандартизации лекарственных препаратов ибупрофен капсулы 200 мг и кеторолак таблетки 10 мг.

Место разработки: лаборатория физико-химических методов анализа ООО «ПармаКлиникал», г. Пермь.

Авторы разработки: профессор кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ПГФА Г.П. Вдовина; начальник лаборатории физико-химических методов анализа ООО «ПармаКлиникал» Н.А. Прозорова.

Место внедрения: кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Форма и эффективность внедрения: внедрение результатов диссертационной работы активизирует учебный процесс на кафедре фармацевтической химии факультета очного обучения и способствует повышению уровня знаний студентов в процессе стандартизации лекарственных препаратов.

Заведующий кафедрой
фармацевтической химии
факультета очного обучения ФГБОУ
ВО ПГФА Минздрава России, д.ф.н.,
профессор

Л. М. Коркодинова

Приложение 9

Таблица 1 - Результаты анализа таблеток кеторолак 10 мг в процессе хранения в контурных ячейковых упаковках из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной в сухом, защищенном от света месте, при температуре (25±2) °С.

Серия	Срок хранения, год	Описание	Подлинность	Средняя масса, г	Растворение, %	Родственные примеси, %		Микробиологическая чистота	Колич. соедерж., г/табл.
						Единичной	Сумма		
Требования НД									
	3	Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Совпадение УФ спектров поглощения растворов препарата и СО	0,130-0,150	Не менее 75 (Q)	не более 0,5	не более 2,0	Категория 3А	0,0092-0,0107
Фактические данные									
01122008	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Положительная	0,141	96,54	0,08	0,29	Соответствует	0,0098
	0,5		Положительная	0,141	95,01	0,11	0,35	Соответствует	0,0097
	1		Положительная	0,142	93,26	0,14	0,41	Соответствует	0,0099
	1,5		Положительная	0,139	91,32	0,19	0,53	Соответствует	0,0098
	2		Положительная	0,142	90,08	0,21	0,52	Соответствует	0,0097
	2,5		Положительная	0,143	88,32	0,26	0,68	Соответствует	0,0096
	3		Положительная	0,141	87,68	0,31	0,84	Соответствует	0,0096
	3,5		Положительная	0,142	87,43	0,39	1,16	Соответствует	0,0095
02122008	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Положительная	0,148	94,06	0,11	0,31	Соответствует	0,0105
	0,5		Положительная	0,149	92,78	0,13	0,39	Соответствует	0,0105
	1		Положительная	0,147	91,15	0,16	0,41	Соответствует	0,0103
	1,5		Положительная	0,148	89,62	0,23	0,5	Соответствует	0,0101
	2		Положительная	0,149	88,45	0,29	0,52	Соответствует	0,0102
	2,5		Положительная	0,148	87,36	0,31	0,68	Соответствует	0,0099
	3		Положительная	0,149	87,11	0,36	0,76	Соответствует	0,0100
	3,5		Положительная	0,148	87,36	0,37	0,89	Соответствует	0,0094
122008	0	Таблетки почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Положительная	0,136	94,13	0,09	0,28	Соответствует	0,0099
	0,5		Положительная	0,136	92,75	0,13	0,34	Соответствует	0,0100
	1		Положительная	0,137	91,19	0,21	0,39	Соответствует	0,0101
	1,5		Положительная	0,135	89,94	0,25	0,43	Соответствует	0,0100
	2		Положительная	0,136	88,60	0,36	0,47	Соответствует	0,0098
	2,5		Положительная	0,136	86,04	0,39	0,59	Соответствует	0,0097
	3		Положительная	0,135	85,15	0,39	0,71	Соответствует	0,0095
	3,5		Положительная	0,137	83,11	0,40	0,91	Соответствует	0,0094

Таблица 2 - Результаты анализа таблеток кеторолака 10 мг в процессе хранения в банках полимерных в сухом, защищенном от света месте, при температуре (25±2) °С.

Серия	Срок хранения, год	Описание	Подлинность	Средняя масса, г	Растворение, %	Родственные примеси, %		Микробиологическая чистота	Колич. со-держ., г/табл.
						Единичной	Сумма		
Требования НД									
	3	Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской	Совпадение УФ спектров поглощения растворов препарата и СО	0,130-0,150	Не менее 75 (Q)	не более 0,5	не более 2,0	Категория 3А	0,0092-0,0107
Фактические данные									
04122008	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Положительная	0,140	96,54	0,08	0,27	Соответствует	0,0099
	0,5		Положительная	0,140	95,23	0,12	0,34	Соответствует	0,0099
	1		Положительная	0,141	93,67	0,13	0,42	Соответствует	0,0098
	1,5		Положительная	0,140	91,02	0,18	0,52	Соответствует	0,0099
	2		Положительная	0,141	89,16	0,22	0,53	Соответствует	0,0098
	2,5		Положительная	0,142	87,79	0,25	0,67	Соответствует	0,0097
	3		Положительная	0,141	89,16	0,32	0,81	Соответствует	0,0095
	3,5		Положительная	0,142	87,79	0,38	1,12	Соответствует	0,0093
05122008	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Положительная	0,149	94,06	0,13	0,33	Соответствует	0,0104
	0,5		Положительная	0,149	92,45	0,14	0,37	Соответствует	0,0104
	1		Положительная	0,148	89,82	0,18	0,42	Соответствует	0,0103
	1,5		Положительная	0,148	88,10	0,25	0,53	Соответствует	0,0103
	2		Положительная	0,149	86,94	0,31	0,53	Соответствует	0,0102
	2,5		Положительная	0,148	85,27	0,33	0,71	Соответствует	0,0101
	3		Положительная	0,148	83,45	0,38	0,75	Соответствует	0,0099
	3,5		Положительная	0,147	81,86	0,39	0,91	Соответствует	0,0095
06122008	0	Таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской	Положительная	0,136	94,13	0,10	0,29	Соответствует	0,0098
	0,5		Положительная	0,137	93,26	0,13	0,37	Соответствует	0,0099
	1		Положительная	0,137	91,95	0,26	0,42	Соответствует	0,0099
	1,5		Положительная	0,136	90,68	0,29	0,44	Соответствует	0,0100
	2		Положительная	0,137	89,03	0,34	0,49	Соответствует	0,0099
	2,5		Положительная	0,138	87,12	0,39	0,58	Соответствует	0,0098
	3		Положительная	0,138	85,4	0,39	0,71	Соответствует	0,0094
	3,5		Положительная	0,136	82,86	0,41	0,73	Соответствует	0,0093

Отчет об экспериментальном изучении общей токсичности таблеток кеторолака
10 мг производства ЗАО «Медисорб» и зарегистрированного препарата аналога

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ**

192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.1
Телефон/факс: (812) 365-06-80

e-mail: pharmtest@sp.ru
www.toxicology.ru

" У Т В Е Р Ж Д А Ю "

Директор Института токсикологии
ФМБА России

доктор медицинских наук,
профессор



С.П. Нечипоренко

" 03. 2009 г.

ОТЧЕТ

**об экспериментальном сравнительном изучении
общей токсичности препарата
«Кеторолак таблетки 10 мг»
производства ЗАО «Медисорб»
и зарегистрированного препарата-аналога**

Научный руководитель
кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник

В.К.Суханкин

г. Санкт-Петербург, 2009 г.

Валидация методики СКР капсул ибупрофена 200 мг

Специфичность/мешающее действие устанавливали путем снятия УФ-спектров чистых сред растворения (рН 1,2, 4,5 и 6,8), стандартных растворов ибупрофена в концентрации 0,25 мг/мл и растворов плацебо в соответствующих средах.

Критерий приемлемости - мешающее действие плацебо не должно превышать 2 % [131, 142, 143]. Результаты представлены на рисунках 1-2 и в таблице 1.

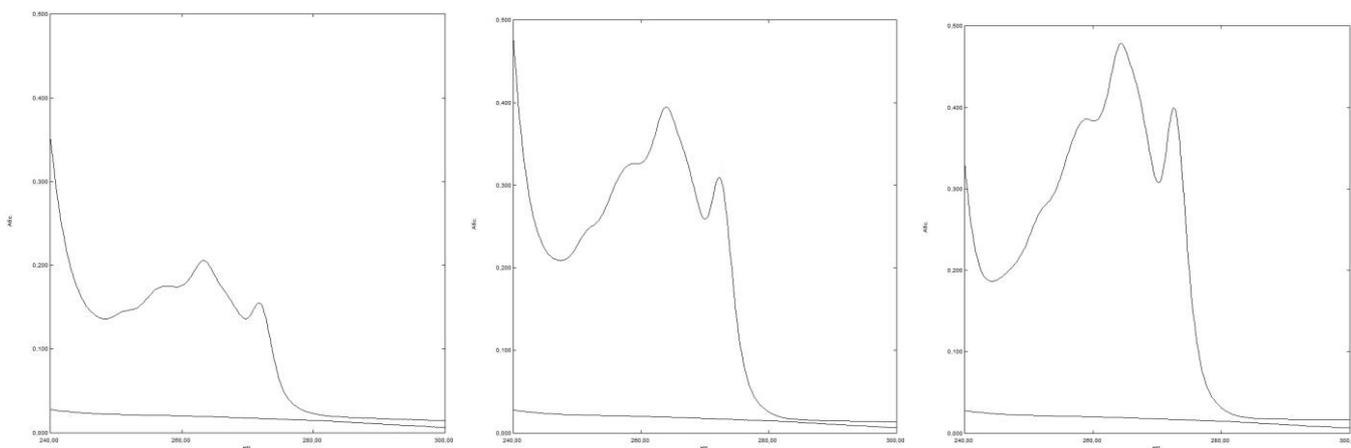


Рисунок 1 - Раствор рН 1,2 Рисунок 2 - Раствор рН 4,5 Рисунок 3 - Раствор рН 6,8

Таблица 1- Мешающее действие плацебо капсул ибупрофена

рН	Оптическая плотность		Мешающее действие плацебо
	раствора СО ибупрофена	раствора плацебо	
1,2	0,2181	0,0038	1,960
4,5	0,4330	0,0035	0,909
6,8	0,4569	0,0028	0,689

Линейность. Для установления линейности методики готовили серию из 6 стандартных растворов ибупрофена в соответствующей среде растворения в диапазоне концентраций 25 % - 120 %, которые готовили путем разведения исходного стандартного раствора и проводили количественное определение согласно разработанной методике. На основании полученных результатов построили график зависимости оптической плотности от концентрации ибупрофена в буферных растворах (рисунки 4 - 5).

Критерии приемлемости [131, 142, 143]:

- коэффициент корреляции $R \geq 0,99$;
- свободный член линейной зависимости $\max a\% = 2,1$.

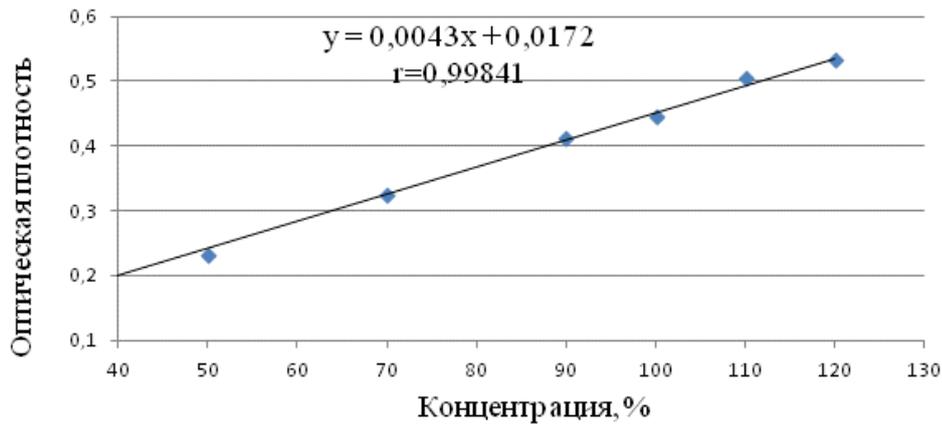


Рисунок 4 – В буферном растворе pH 4,5

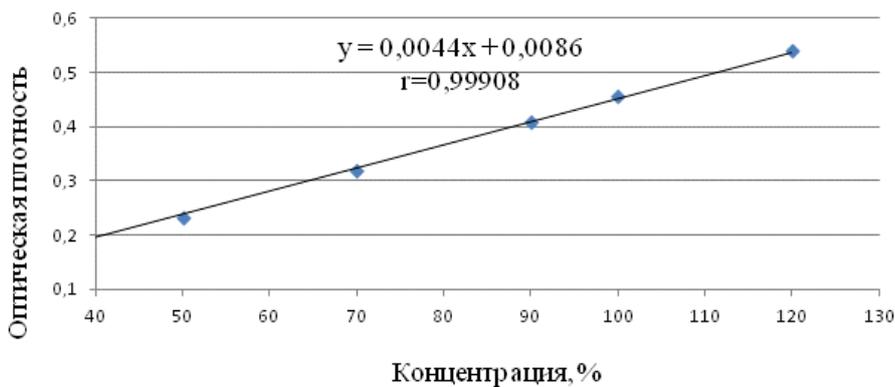


Рисунок 5 – В буферном растворе pH 6,8

В диапазоне концентраций от 0,0625 до 0,3 мг/мл методика линейна, т.к. выполняются заданные критерии приемлемости.

Правильность определяли путем приготовления смеси компонентов плацебо с прибавлением стандартного раствора. Определение проводили при тех же условиях, что и изучение сравнительной кинетики растворения.

Критерий приемлемости: значение открываемости (отношение найденной и введенной концентрации) должно составлять 95 % -105 % [131, 142, 143].

Результаты представлены в таблице 2.

Прецизионность. Для оценки прецизионности методики на уровне сходимости для трех концентраций растворов, полученных при определении правильности, проводили количественное определение, рассчитывали среднее значение и величину относительного стандартного отклонения (RSD). Результаты приведены в таблице 2.

Критерий приемлемости: $RSD \leq 2 \%$.

Таблица 2 - Результаты оценки правильности и прецизионности (на уровне сходимости) методики сравнительной кинетики растворения

Концентрация, %	Введено мг/капс.	Среда растворения					
		pH 4,5			pH 6,8		
		Оптическая плотность	Найдено, мг/капс	Открываемость	Оптическая плотность	Найдено, мг/капс	Открываемость
50	100	0,1727	96,04	96,04	0,2004	95,20	95,20
		0,1716	95,42	95,42	0,2048	96,81	96,81
		0,1751	97,37	97,37	0,2009	95,44	95,44
	Среднее значение		96,28	96,28		95,82	95,82
RSD, %		1,03			0,91		
100	200	0,3552	197,53	98,77	0,4117	195,58	97,79
		0,3483	193,69	96,85	0,4001	190,07	95,04
		0,3516	195,52	97,76	0,4056	192,68	96,34
	Среднее значение		195,58	97,79		192,78	96,39
RSD, %		0,98			1,43		
120	240	0,4115	228,84	95,35	0,4954	235,34	98,05
		0,4204	233,78	97,41	0,5019	238,43	99,35
		0,4179	232,39	96,83	0,4916	233,53	97,30
	Среднее значение		231,67	96,53		235,77	98,23
RSD, %		1,10			1,05		

Таким образом, методика сравнительной кинетики растворения капсул ибупрофена 200 мг, может быть использована для указанной цели, т.к. результаты проведенных испытаний удовлетворяют заданным критериям приемлемости.

Опытно-промышленный регламент на производство ибупрофена капсул 200 мг

Конфиденциальность гарантируется
получателем информации
Для служебного пользования.
Экз. № _____

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "МЕДИСОРБ"
г. Пермь

УТВЕРЖДАЮ
Технический директор
ЗАО "Медисорб"
Р.Р.Задин
2010 г.

**ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ**

на производство ибупрофена капсул 200 мг

№ ОПР 24062052-134-2010

Промышленный регламент на производство ибупрофена капсул 200 мг

Конфиденциальность гарантируется
получателем информации
Для служебного пользования.

Экз. № _____

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "МЕДИСОРБ"

г. Пермь

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ЗАО "Медисорб"

В.Г. Фотеев

 2016 г.

ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство ибупрофена капсул 200 мг

№ ПР 24062052-154-2016

Акт проведения опытно-промышленной апробации состава и технологии изготовления ибупрофена капсул 200 мг

УТВЕРЖДАЮ

Технический директор

ЗАО «Медисорб»

Р.Р. Задин

20 апреля 2010 г.



Акт №1 от 20.04.2010

**проведения опытно - промышленной апробации
состава и технологии изготовления лекарственного
препарата Ибупрофен капсулы 200 мг**

В промышленных условиях ЗАО «Медисорб» (г. Пермь) в соответствии с опытно-промышленным регламентом на производство лекарственного препарата Ибупрофен капсулы 200 мг № ОПР 24062052-133-2010 проведена апробация состава и технологии изготовления капсул ибупрофена.

Апробация показала полное соответствие показателей качества полученных капсул требованиям проекта ФСП «Ибупрофен капсулы 200 мг», а также рациональность и воспроизводимость предложенной технологии и возможность ее использования в промышленных условиях.

Разработанный опытно-промышленный регламент является основой для составления промышленного регламента.

Главный технолог
Инженер-химик лаборатории
физико-химических методов анализа

А.Е. Степанов

Н.А. Прозорова

Акт внедрения в промышленное производство технологии изготовления
ибупрофена капсул 200 мг

УТВЕРЖДАЮ

Технический директор

ЗАО «Медисорб»

Р.Р. Задин

20/6г.



АКТ № 10.032-16 от 20.06.16

внедрения в производство результатов диссертации Н.А. Прозоровой
на тему «Исследования в области создания лекарственных препаратов
Ибупрофен капсулы 200 мг и Кеторолак таблетки 10 мг»

Результаты диссертационной работы Н.А. Прозоровой внедрены в
производство на ЗАО «Медисорб». В результате внедрения в цехе №3
предприятия организовано промышленное изготовление лекарственного
препарата Ибупрофен капсулы 200 мг (ФСП ЛП-003347-031215,
ПР № 24062052-154-2016)

Главный технолог

Г.В. Халамов

Начальник цеха №3

П.К.Гусев

Two handwritten signatures in blue ink. The top signature is for G.V. Khalamov, and the bottom signature is for P.K. Gusev.

Валидация методик контроля качества капсул ибупрофена

Для доказательства воспроизводимости и точности результатов анализа проведена валидация методик [76, 87]. Модельные смеси, рабочие характеристики и критерии приемлемости представлены в таблицах 1 и 2 соответственно.

Таблица 1 - Модельные смеси

Модельная смесь	Содержание ибупрофена		Вспомогательные вещества, мг/капс.
	мг/капс.	% от заявленного в НД	
№ 1	100	50	140
№ 2	200	100	40
№ 3	240	120	0
№ 4	0	0	240

Определение родственных примесей. Подлинность.

Таблица 2 - Рабочие характеристики и критерии приемлемости

Характеристика методики	Критерий приемлемости
Специфичность	<ul style="list-style-type: none"> - Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора модельной смеси № 2 должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора для ППХС. - отсутствие на хроматограммах подвижной фазы и раствора модельной смеси № 4 пиков, совпадающих по времени удерживания с основным пиком и пиком примеси на хроматограмме раствора для ППХС.
Пригодность хроматографической системы	<ul style="list-style-type: none"> - разрешение (Rs) между пиками ибупрофена и примеси В на хроматограмме раствора для ППХС не менее 1,0; - относительное стандартное отклонение (RSD) площади пика ибупрофена, рассчитанное по пяти хроматограммам раствора сравнения, не более 5 %; - фактор асимметрии пика ибупрофена, рассчитанный по хроматограмме раствора сравнения, 0,7 до 1,3; - эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения, не менее 3000 теоретических тарелок; - отношение сигнал/шум для пика ибупрофена на хроматограмме раствора для определения чувствительности методики не менее 10.

Для проведения испытаний были использованы модельные смеси № 2 и № 4.

Результаты испытаний представлены на рисунках 1-6.

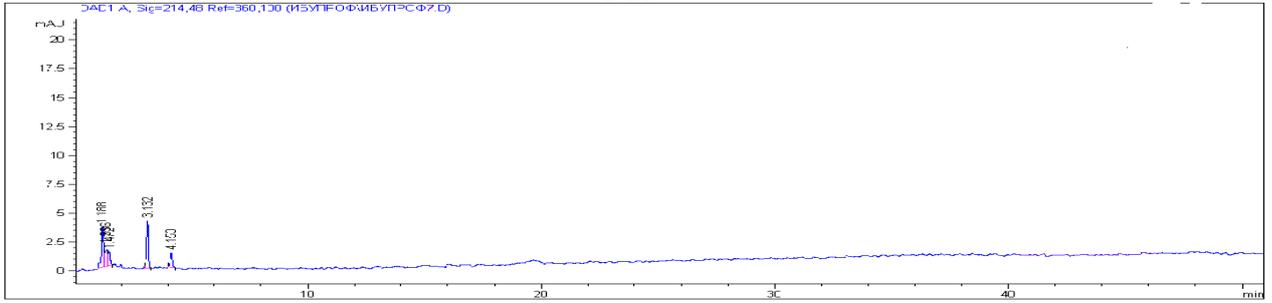


Рисунок 1 - Хроматограмма подвижной фазы

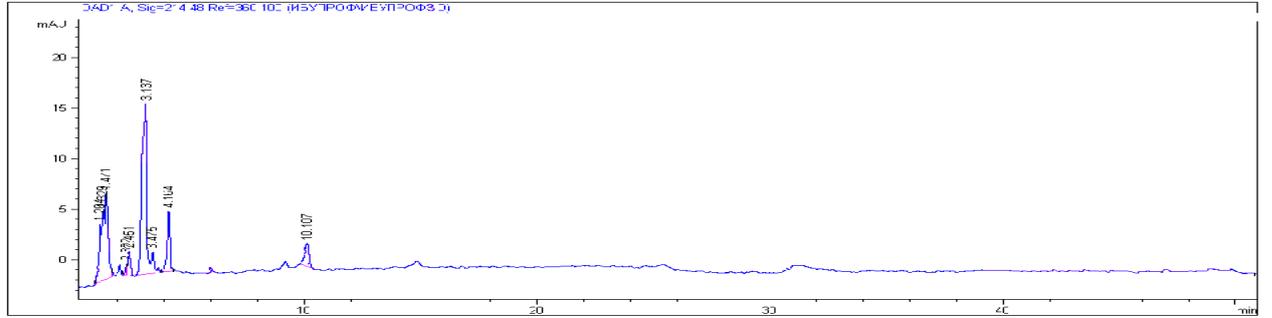


Рисунок 2 - Хроматограмма испытуемого раствора модельной смеси № 4

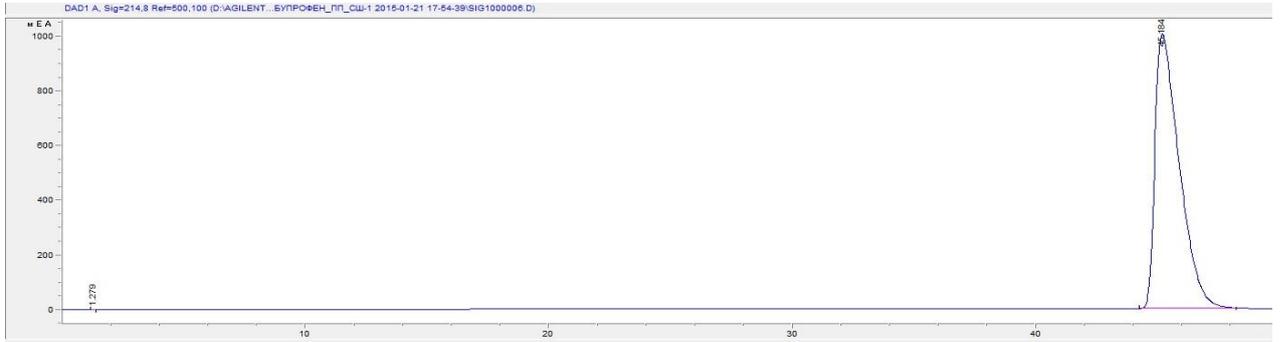


Рисунок 3 - Хроматограмма испытуемого раствора модельной смеси № 2

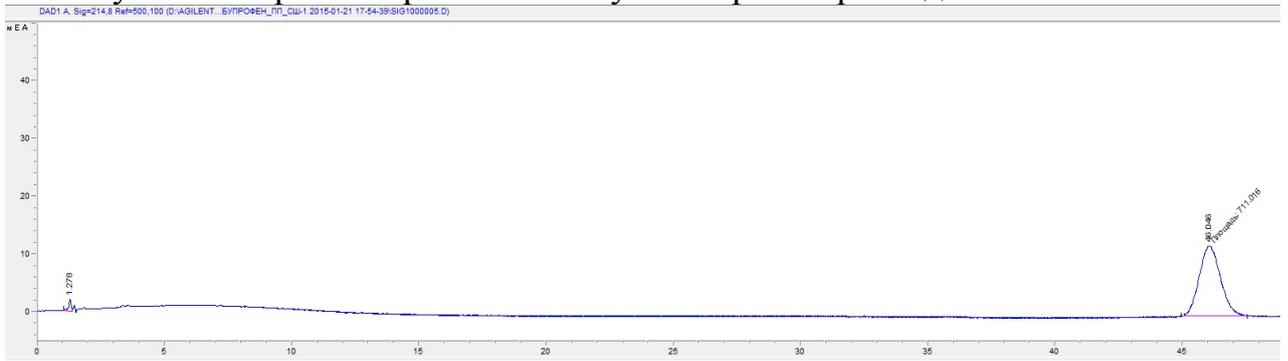


Рисунок 4 - Хроматограмма раствора сравнения модельной смеси № 2

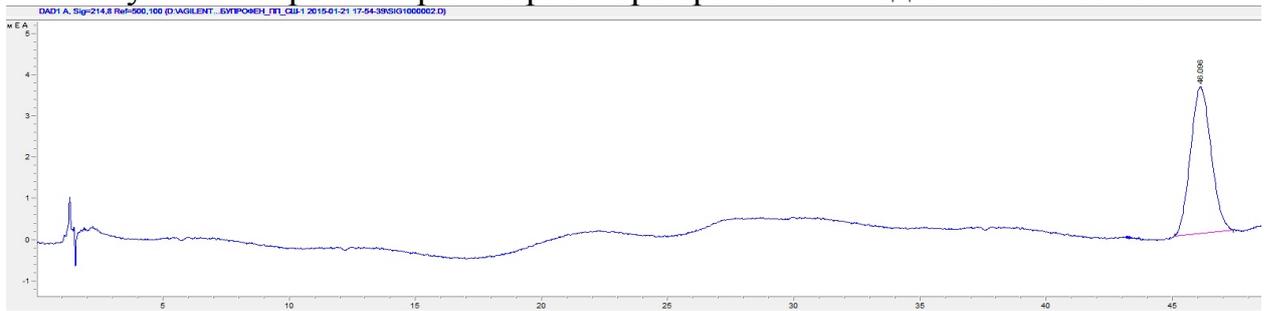


Рисунок 5 - Хроматограмма раствора для ОЧМ

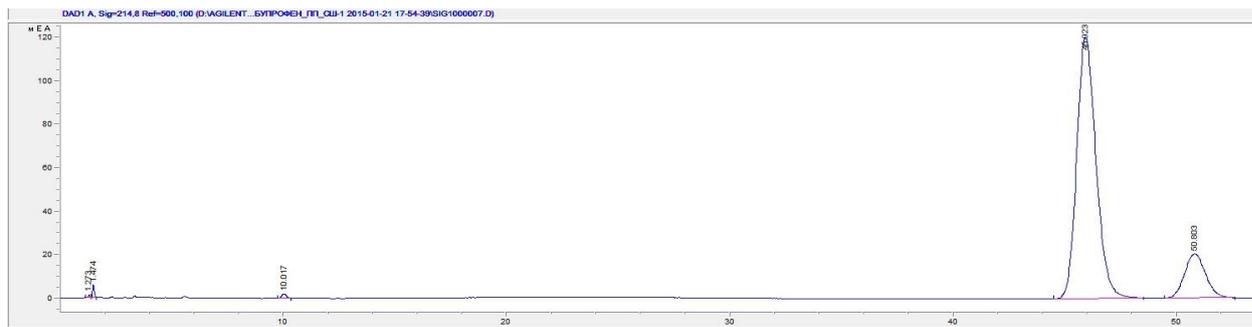


Рисунок 6 - Хроматограмма раствора для ППХС

Результаты испытаний.

1. Время удерживания основного пика на хроматограммах испытуемого раствора модельной смеси № 2 находилось в интервале от 45,91 до 45,93 мин, на хроматограмме раствора для ППХС – от 45,92 до 45,94 мин.

2. На хроматограммах подвижной фазы и раствора модельной смеси № 4 отсутствовали пики, времена удерживания которых совпадали с временами удерживания основного пика и пиков примесей на хроматограмме раствора для ППХС.

3. Разрешение между пиками ибупрофена и примеси В на хроматограмме раствора для ППХС равнялось 2,97.

4. Отношение сигнал/ шум для пика ибупрофена, определяемое по хроматограмме раствора для определения чувствительности методики, в интервалах от 39 до 44 мин и от 48 до 53 мин, составило 30,1.

По хроматограмме раствора сравнения модельной смеси № 2 были рассчитаны параметры пригодности хроматографической системы (таблица 3).

Таблица 3 - Результаты оценки пригодности хроматографической системы.

№ п/п	Количество теоретических тарелок			Площадь пика			Фактор асимметрии	
	X_i	X_{cp}	RSD, %	X_i	X_{cp}	RSD, %	X_i	X_{cp}
1	7120	7126	±0,13	1626,11	1626,17	±0,03	0,75	0,75
2	7125			1625,85			0,76	
3	7138			1625,47			0,75	
4	7114			1626,62			0,75	
5	7132			1626,80			0,74	

Подлинность. Количественное определение. Растворение.

Таблица 4 - Рабочие характеристики и критерии приемлемости

Характеристика методики	Критерий приемлемости
Специфичность	Совпадение максимумов и минимумов спектров поглощения растворов СО ибупрофена и модельной смеси № 2; Оптическая плотность раствора модельной смеси № 4 при рабочей длине волны не более 0,01.
Линейность	Коэффициент корреляции – не менее 0,99.
Правильность (точность)	Относительное отклонение от заложенного значения – не более 1,0 %
Повторяемость (сходимость)	RSD – не более 2,0 %
Воспроизводимость (внутрилабораторная)	Критерий Стьюдента $t_{расч.}$ не более $t_{табл}$ Критерий Фишера $F_{расч}$ не более $F_{табл}$.

Специфичность. Результаты испытаний модельных смесей № 2 и № 4 представлены в таблице 5 и на рисунке 7.

Таблица 5 - Исследование специфичности

Объект испытаний	Результаты испытаний
Модельная смесь № 4	Максимумы и минимумы отсутствуют, оптическая плотность менее 0,01
Модельная смесь № 2	Максимумы 263,9 нм и 272,2 нм, минимум 269,8 нм
СО ибупрофена	Максимумы 263,9 нм и 272,1, минимум 269,6 нм

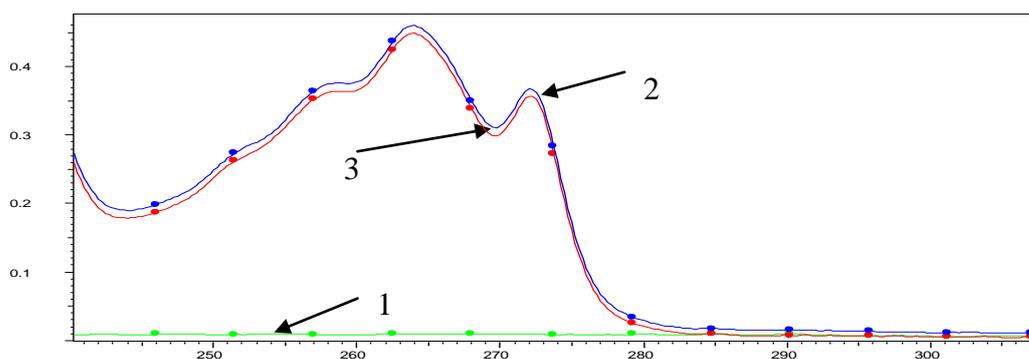


Рисунок 7 - УФ спектры растворов ибупрофена

- 1 – раствор модельной смеси № 4
- 2 – раствор модельной смеси № 2
- 3 – раствор СО ибупрофена

Линейность. В диапазоне концентраций от 125 до 325 мкг/мл ибупрофена методика линейна. Коэффициент корреляции составляет 0,9968 (рисунок 8).

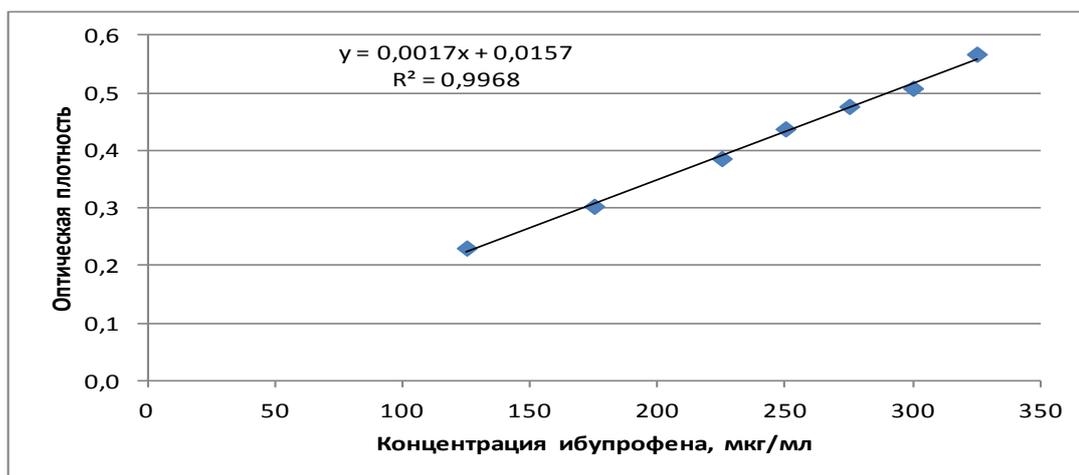


Рисунок 8 - График зависимости оптической плотности от концентрации.

Правильность (точность) Результаты испытаний модельных смесей № 1–3

представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Результаты исследования правильности

Взято, г/капс.	Определено, г/капс.	Среднее значение, г/капс.	Отклонение от заложенного значения, %
Модельная смесь № 1			
0,1000	0,0997 0,0996 0,1001 0,0998 0,1002	0,0999	0,10
Модельная смесь № 2			
0,2000	0,2011 0,2004 0,2008 0,2003 0,2001	0,2005	0,25
Модельная смесь № 3			
0,2400	0,2408 0,2411 0,2399 0,2398 0,2409	0,2405	0,21

Повторяемость (сходимость) и воспроизводимость (внутрилабораторная). Результаты испытаний модельной смеси № 2, полученные двумя инженерами-

химиками в разное время в одной лаборатории с полным повторением процедуры приведены в таблице 7.

Таблица 7 - Результаты исследования сходимости и воспроизводимости методики

Взято, г/капс.	Найдено г/капс.	Метрологические характеристики					
		Средн. значен., г/капс.	Станд. откл., г/капс.	Дисперсия, г/капс.	RSD, %	Критерий Стъ- юдента, табл. 2,306	Критерий Фи- шера, табл.3,44
Первый инженер-химик							
0,2000	0,2005	0,2002	$4,116 \cdot 10^{-4}$	$1,694 \cdot 10^{-7}$	0,21	1,62	1,13
	0,2004						
	0,2008						
	0,2006						
	0,1998						
	0,1997						
	0,2004						
	0,1997						
	0,2001						
Второй инженер-химик							
0,2000	0,1995	0,1999	$3,866 \cdot 10^{-4}$	$1,494 \cdot 10^{-7}$	0,19	0,95	
	0,1993						
	0,1998						
	0,2002						
	0,2001						
	0,1996						
	0,2003						
	0,1997						
	0,2004						

Таким образом, методики, включенные в НД для оценки качества капсул ибупрофена 200 мг, могут быть использованы для указанных целей, т.к. результаты проведенных испытаний удовлетворяли заданным критериям приемлемости.

ФСП

С. 2

Спецификация
Ибупрофен капсулы 200 мг
ЗАО "Медисорб", Россия

Показатели	Метод	Норма
Описание	Визуальный	Твёрдые желатиновые капсулы № 1 белого цвета с крышечками зелёного цвета, содержащие порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.
Подлинность	УФ-спектрофотометрия ВЭЖХ	УФ-спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца (СО) ибупрофена в области от 250 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»). Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (ППХС) (раздел «Посторонние примеси»).
Средняя масса содержимого капсул и однородность массы	ГФ XI	В соответствии с требованиями.
Аэросил и тальк	ГФ XI	Не более 5 %
Растворение	ОФС 42-0003-04 УФ-спектрофотометрия	Не менее 70 % (Q) $C_{13}H_{18}O_2$ ибупрофена через 45 мин
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Любой единичной примеси - не более 0,3 %; сумма примесей - не более 1,0 %.
Микробиологическая чистота	ГФ XII	Категория 3 А
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия	От 190 до 210 мг $C_{13}H_{18}O_2$ ибупрофена, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы.
Упаковка	По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 20, 30, 50 или 100 капсул в банки полимерные. Каждую банку или 1, 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.	
Маркировка	В соответствии с ФСП.	
Хранение	В сухом, защищённом от света месте при температуре не выше 25°C.	
Срок годности	3 года.	

Маркировка. 1) Первичная упаковка лекарственного препарата. На контурной упаковке и этикетке банки указывают торговое наименование лекарственного препарата, дозировку, номер серии, срок годности. Допускается нанесение логотипа производителя. На этикетке банки дополнительно указывают лекарственную форму и количество капсул в упаковке.

2) Вторичная упаковка. На пачке указывают наименование предприятия-производителя, адрес, телефон/факс, торговое наименование лекарственного препарата, лекарственную форму, дозировку, количество капсул в упаковке, "Для приема внутрь", "Применять по назначению врача", "Хранить в недоступном для детей месте", "Нестероидное противовоспалительное средство", условия хранения, условия отпуска, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код. Допускается нанесение логотипа и адреса сайта в Интернете предприятия-производителя, размещение сведений о заказчике: «Произведено по заказу», наименования заказчика/аптечной сети, страны, товарного знака.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

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

Срок годности. 3 года.

Примечание. Реактивы, приведенные в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в Государственной фармакопее XII издания, ч. 1.

Фирма гарантирует безвозмездную поставку стандартных образцов, необходимых для контроля качества лекарственного препарата «Ибупрофен капсулы 200 мг»

Директор по науке, д.фарм. наук

Г.П. Вдовина

« 13 » марта 20 10 г.

Инженер-химик лаборатории физико-химических методов анализа

Н.А. Прозорова

« 13 » марта 20 10 г.

Таблица 1-Результаты анализа капсул ибупрофена 200 мг в процессе хранения в контурных ячейковых упаковках из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной в сухом, защищенном от света месте, при температуре (25±2) °С

№ серии	Срок хранения, годы	Описание	Подлинность	Средняя масса содержимого капсул, г	Растворимость, %	Родственные примеси, %		Микробиологическая чистота	Количественное определение, г/капс.
						Единичная	Сумма,		
Требования НД									
	3	Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета, содержащие порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета	Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО	0,216 - 0,264	Не менее 75 (Q)	не более 0,3	не более 1,0	Категория 3А	0,190-0,210
Фактические данные									
01042010	0	Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета, содержащие порошок белого цвета	Положительная	0,249	96,24	0,09	0,22	Соответствует	0,205
	0,5		Положительная	0,249	95,26	0,10	0,22	Соответствует	0,204
	1		Положительная	0,248	93,27	0,10	0,29	Соответствует	0,204
	1,5		Положительная	0,249	91,42	0,11	0,34	Соответствует	0,204
	2		Положительная	0,249	89,91	0,13	0,39	Соответствует	0,2043
	2,5		Положительная	0,248	88,25	0,15	0,41	Соответствует	0,2040
	3		Положительная	0,248	88,15	0,19	0,63	Соответствует	0,2038
	3,5		Положительная	0,246	86,25	0,19	0,81	Соответствует	0,2036
02042010	0	Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета, содержащие порошок белого с желтоватым оттенком цвета	Положительная	0,252	92,75	0,07	0,21	Соответствует	0,2004
	0,5		Положительная	0,253	91,23	0,09	0,22	Соответствует	0,2001
	1		Положительная	0,254	90,06	0,09	0,28	Соответствует	0,2001
	1,5		Положительная	0,252	89,89	0,10	0,31	Соответствует	0,1997
	2		Положительная	0,250	89,15	0,11	0,37	Соответствует	0,1995
	2,5		Положительная	0,253	88,95	0,15	0,42	Соответствует	0,1992
	3		Положительная	0,252	86,45	0,17	0,61	Соответствует	0,1992
	3,5		Положительная	0,250	85,65	0,18	0,79	Соответствует	0,1991
03042010	0	Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета, содержащие порошок белого цвета	Положительная	0,248	93,18	0,06	0,22	Соответствует	0,2021
	0,5		Положительная	0,249	92,52	0,09	0,25	Соответствует	0,2018
	1		Положительная	0,250	91,63	0,11	0,29	Соответствует	0,2014
	1,5		Положительная	0,250	90,05	0,11	0,33	Соответствует	0,2013
	2		Положительная	0,248	89,31	0,13	0,39	Соответствует	0,2009
	2,5		Положительная	0,246	88,35	0,15	0,47	Соответствует	0,2007
	3		Положительная	0,245	88,21	0,18	0,73	Соответствует	0,2003
	3,5		Положительная	0,245	86,75	0,20	0,81	Соответствует	0,1999

Таблица 2 - Результаты анализа капсул ибупрофена 200 мг в процессе хранения в банках полимерных в сухом, защищенном от света месте, при температуре (25±2)

№ серии	Срок хранения, год	Описание	Подлинность	Средняя масса содержимого капсул, г	Растворимость, %	Родственные примеси, %		Микробиологическая чистота	Количественное определение, г/капс.
						Единичная	Сумма		
Требования НД									
	3	Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета, содержащие порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета	Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО	0,216 - 0,264	Не менее 75 (Q)	не более 0,3	не более 1,0	Категория 3А	0,190-0,210
Фактические данные									
01052010	0	Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета, содержащие порошок белого цвета	Положительная	0,249	96,01	0,10	0,25	Соответствует	0,2053
	0,5		Положительная	0,248	94,32	0,11	0,27	Соответствует	0,2052
	1		Положительная	0,247	92,23	0,13	0,29	Соответствует	0,2050
	1,5		Положительная	0,248	89,90	0,14	0,36	Соответствует	0,2050
	2		Положительная	0,249	89,01	0,18	0,39	Соответствует	0,2047
	2,5		Положительная	0,247	88,95	0,19	0,44	Соответствует	0,2043
	3		Положительная	0,245	87,26	0,21	0,71	Соответствует	0,2042
	3,5		Положительная	0,244	86,55	0,21	0,88	Соответствует	0,2040
02052010	0	Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета, содержащие порошок белого цвета	Положительная	0,251	92,03	0,07	0,23	Соответствует	0,2001
	0,5		Положительная	0,251	91,78	0,09	0,23	Соответствует	0,2000
	1		Положительная	0,249	90,56	0,09	0,34	Соответствует	0,1997
	1,5		Положительная	0,248	90,11	0,10	0,39	Соответствует	0,1995
	2		Положительная	0,251	89,45	0,11	0,39	Соответствует	0,1992
	2,5		Положительная	0,252	89,35	0,15	0,47	Соответствует	0,1990
	3		Положительная	0,252	88,41	0,17	0,68	Соответствует	0,1990
	3,5		Положительная	0,250	87,32	0,18	0,81	Соответствует	0,1988
03052010	0	Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета, содержащие порошок белого цвета	Положительная	0,248	95,89	0,06	0,19	Соответствует	0,2017
	0,5		Положительная	0,251	95,01	0,09	0,21	Соответствует	0,2013
	1		Положительная	0,249	94,66	0,11	0,27	Соответствует	0,2012
	1,5		Положительная	0,250	91,12	0,11	0,32	Соответствует	0,2011
	2		Положительная	0,247	89,34	0,13	0,39	Соответствует	0,2010
	2,5		Положительная	0,251	87,22	0,15	0,49	Соответствует	0,2009
	3		Положительная	0,250	86,44	0,18	0,78	Соответствует	0,2007
	3,5		Положительная	0,248	85,97	0,20	0,89	Соответствует	0,2006

Отчет об экспериментальном изучении общей токсичности ибупрофена капсул 200 мг производства ЗАО «Медисорб» и зарегистрированного препарата-аналога

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ**

192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.1
Телефон/факс: (812) 365-06-80

e-mail: antidote@sp.ru
www.toxicology.ru

« У Т В Е Р Ж Д А Ю »

Директор ФГУН «Институт токсикологии»

ФМБА России

доктор медицинских наук, профессор

С.П.Нечипоренко

« 02 » 04 2010 г.



ОТЧЕТ

**об экспериментальном сравнительном изучении
токсичности препарата «Ибупрофен капсулы 200 мг»
производства ЗАО «Медисорб» (г. Пермь)
и зарегистрированного препарата-аналога**

Научный руководитель
кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник

В.К. Суханкин

г. Санкт-Петербург, 2010 г.

Отчет по клиническому исследованию ибупрофена капсул 200 мг производства ЗАО «Медисорб» и зарегистрированного препарата-аналога

УТВЕРЖДАЮ

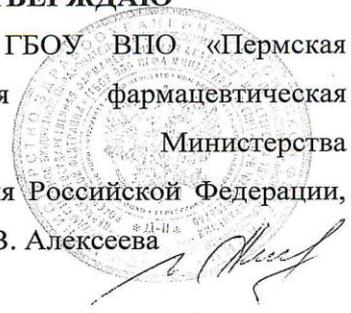
Генеральный директор ООО «Центр профессиональной медицины», к.м.н. С.В. Теплых



«15» января 2015 год

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.фарм.наук И.В. Алексеева



«15» января 2015 год

**Отчет по клиническому исследованию:
«Открытое, рандомизированное, перекрестное, сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов Ибупрофен, капсулы 200 мг, ЗАО «Медисорб», Россия и Ибупрофен, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг, ОАО «Биосинтез», Россия»**

Протокол № 14.09-12.

Версия 2.0 от 05 ноября 2013 года.

Спонсор: ЗАО «Медисорб» (Россия)

Представитель Спонсора: В.Г. Фотеев, генеральный директор

Мониторинг: Контрактная исследовательская организация ООО «Парма Клиникал»

Представитель: А.В. Фотеева, генеральный директор

Главный исследователь клиническая часть: к.м.н. С.В. Теплых

Главный исследователь аналитическая часть: к.фарм.н. Ю.Н. Карпенко

Дата начала клинической части: 26 декабря 2013 год

Дата окончания клинической части: 17 февраля 2014 год

Дата начала аналитической части: 11 ноября 2014 год

Дата окончания аналитической части: 15 декабря 2014 год

Дата составления отчета: 15 января 2015 год

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МНЗДРАВ РОССИЯ

ЛП - 003347 - 031215

Регистрационное удостоверение № _____ **СОГЛАСОВАНО**

Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

Закрытое акционерное общество "Медисорб",
Россия, 614113, г. Пермь, ул. Гальперина, 6**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ****Ибупрофен****Ибупрофен****капсулы 200 мг****ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

