

На правах рукописи

Юрьева Ирина Николаевна

**РАЗРАБОТКА ТВЕРДЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ФОРМ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ КАЛЬЦИЙ И
АНТИДЕПРЕССАНТ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ**

14.04.01 – технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Пермь – 2018

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Закрытом акционерном обществе «Медисорб»

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Турецкова Вера Феопеновна – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фармации

Пучнина Светлана Владимировна – кандидат фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», старший научный сотрудник научно-исследовательской части

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург.

Защита диссертационной работы состоится «28» ноября 2018 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, тел.: (342) 233-55-01).

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

Автореферат разослан «___»_____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Последние десятилетия внесли существенные изменения в образ жизни человека и структуру его питания. Гиподинамия, неправильное питание, избыточный вес, механические травмы, нерациональные физические нагрузки, переохлаждения, заболевания желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы, а также периоды гормональных перестроек ведут к развитию дефицита кальция. Заболевания, обусловленные нарушением обмена кальция в организме, составляют актуальную проблему практической медицины (Алешечкина Е.Е. с соавт., 2014, Мирина Е.Ю., 2013). Остеопоротические переломы снижают качество жизни людей, ведут к инвалидности, длительному лечению и сложной реабилитации. Частота переломов, связанных с остеопорозом (ОП) во всем мире имеет тенденцию к увеличению (Злобина И.А., 2015, Артеменкова Н.В., 2015). Исходя из вышесказанного, не лечение, а профилактика ОП является актуальной задачей, решение которой способно значительно улучшить показатели продолжительности и качества жизни. Установлено, что назначения одних препаратов кальция недостаточно при лечении ОП. Но при этом, ни одна терапевтическая программа не проводится без назначения солей кальция. Как профилактические, так и лечебные программы борьбы с ОП обязательным компонентом имеют дотацию кальция и витамина D (Мансурова Г.Ш. с соавт., 2017, Скрипникова И.А., 2016 и др.).

Биодоступность представленных на фармацевтическом рынке монопрепаратов кальция (кальция глюконат, кальция глицерофосфат и др.) невелика, поэтому их лечебная эффективность недостаточна (Дедух Н.В., с соавт., 2013). При этом многие из них обладают побочными эффектами и имеют противопоказания и ограничения к применению. На сегодняшний день в России зарегистрированы такие комбинированные препараты, как Кальций-Д₃ Никомед, таблетки жевательные (Такеда АС, Норвегия), Компливит® Кальций Д₃, таблетки жевательные (ОАО «Фармстандарт»-УфаВИТА, Россия) и др., которые имеют преимущества по биодоступности, однако по цене являются достаточно дорогими. В связи с этим создание лекарственного препарата, содержащего кальций, качественного, эффективного, безопасного, доступного по цене, имеющего уникальное сочетание действующих компонентов, обновленный состав и вид лекарственной формы является актуальным.

Заболевания опорно-двигательного аппарата ассоциируются с большой частотой выявления депрессии на уровне первичного медицинского звена. Включение в процесс лечения антидепрессантов приводит к достоверному снижению не только уровня депрессии и тревоги, но и таких показателей, как интенсивность боли, продолжительность утренней тугоподвижности и индекс хронической нетрудоспособности. Патогенез ОП и депрессивных расстройств тесно взаимосвязан. ОП и переломы, сопряженные с болью, физическими ограничениями, социальной изоляцией, приводят к развитию депрессии, а депрессия, в свою очередь, ассоциируется со снижением костной массы, приводит к увеличению костной резорбции, обсуждается как фактор риска для развития ОП и возникновения переломов (Закроев А.Г. с соавт., 2012 и др.).

Депрессия устойчиво распространяется в цивилизованном обществе, является одним из наиболее распространенных психических расстройств, при этом оказывает существенное влияние на психосоциальную адаптацию, трудоспособность, качество жизни, приверженность пациентов к лечению и их качества жизни (Головачева В.А. с соавт., 2015, Грехов Р.А., 2017 и др.)

Важную роль при лечении психических расстройств играют антидепрессанты. Терапия антидепрессантами в рамках депрессивных расстройств во врачебной психиатрической практике привлекает особое внимание. В качестве первой линии терапии назначают препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (Незнанов Н.Г. с соавт., 2017). Исследования последних десятилетий доказали неоспоримые преимущества антидепрессантов из группы СИОЗС (Костюкова Е.Г. с соавт., 2017). В связи с этим создание качественного, эффективного, безопасного и доступного для населения воспроизведенного антидепрессанта из группы СИОЗС, является актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Механизм действия кальция проявляется при совместном присутствии витаминов D₃ и С. В большинстве регионов России у населения отмечается гиповитаминоз в витамине С, то есть недостаточность этого витамина встречается очень часто. Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств РФ отечественными производителями не выпускаются лекарственные препараты с такой комбинацией действующих веществ. На сегодняшний день в России разработано и зарегистрировано 4 отечественных лекарственных препарата, содержащих в своем составе кальция карбонат и витамин D₃: Компливит[®] Кальций D₃, таблетки жевательные, Компливит[®] Кальций D₃ форте, таблетки жевательные (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»), Компливит[®] Кальций D₃ для малышей, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконе (ОАО «Фармстандарт-Лексредства») и Кальций D₃ Классик, таблетки жевательные (ЗАО «ПФ»Оболенское). Вышеприведенные данные послужили основанием для создания твердых лекарственных форм нового комбинированного отечественного лекарственного препарата, содержащего кальций, в твердых желатиновых капсулах, а также в порошках для приготовления суспензии для приема внутрь, упакованных в пакеты типа саше.

В настоящее время отечественными производителями разработано и зарегистрировано в России 8 дженериков флуоксетина (ЗАО «АЛСИ Фарма», ЗАО «ЗиО-Здоровье», ЗАО «Биоком», ЗАО «Канонфарма продакшн», АО «Акрихин», ЗАО «ФП» Оболенское», ООО «Озон», ООО «Производство медикаментов»). Все они выпускаются в твердых желатиновых капсулах. Лекарственный препарат Флуоксетин приобрел необычайную популярность и широкое распространение. Это послужило мотивом к разработке состава и технологии твердых лекарственных форм отечественного воспроизведенного препарата Флуоксетин в соответствии с Государственной программой импортозамещения «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг. не только в твердых желатиновых капсулах, но и в таблетках.

Цель и задачи исследования

Цель работы – разработка состава, технологии твердых пероральных лекарственных форм и нормативной документации высокоэффективных, безопасных и доступных для населения отечественных лекарственных препаратов: комплексного препарата, содержащего кальций и антидепрессанта нового поколения Флуоксетин.

В соответствии с поставленной целью определены следующие задачи:

1. Провести маркетинговые исследования рынка отечественных и зарубежных препаратов аналогов, изучить динамику продаж препаратов кальция и препаратов группы СИОЗС в России.
2. Разработать состав и технологию лекарственного препарата, содержащего кальций, в капсулах и порошках и лекарственного препарата Флуоксетин в таблетках и капсулах.
3. Провести стандартизацию лекарственных препаратов и разработать нормативную документацию (фармацевтические статьи предприятия (ФСП)) и опытно-промышленные регламенты (ОПР), провести апробацию технологии в производственных условиях, изучить стабильность в процессе хранения и установить срок годности препаратов.
4. Принять участие в изучении специфической активности и токсичности препарата «Кальций ДС – Медисорб» в сравнении с его аналогом на лабораторных животных, провести исследование биоэквивалентности в опытах «in vitro» капсулированной лекарственной формы препарата Флуоксетин в сравнении с оригинальным препаратом.
5. Представить досье на разработанные лекарственные препараты в Министерство здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) с целью государственной регистрации.
6. Определить конкурентоспособность по цене разработанных лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин производства ЗАО «Медисорб».

Научная новизна

Впервые проведены комплексные исследования по разработке состава и технологии твердых пероральных лекарственных форм оригинального препарата, содержащего кальций (в капсулах и порошках) и воспроизведенного антидепрессанта Флуоксетин (в таблетках и капсулах). В процессе исследования технологических свойств активных фармацевтических субстанций установлено, что для разработки твердых лекарственных форм вышеуказанных препаратов необходимо использование метода влажной грануляции и введение вспомогательных веществ (наполнителей, связующих и антифрикционных). С помощью математических методов планирования эксперимента выявлена закономерность влияния вспомогательных веществ на технологические свойства смесей, модельных таблеток и капсул, их динамику растворения. Определены ряды предпочтительности вспомогательных веществ. Выбраны оптимальные составы, включающие в качестве вспомогательных веществ: декстрозы (глюкозы) моногидрат, пектин, стеарат кальция и аэросил (для капсул и порошков «Кальций ДС – Медисорб»); лактозы моногидрат, поливинилпирролидон (ПВП), крахмал и стеарат кальция (для таблеток и капсул флуоксетина).

Разработана рациональная технология получения капсул, таблеток и порошков, подобран способ и режим гранулирования. Выбраны оптимальные условия для капсулирования, таблетирования и дозирования порошков:

1. Для капсул и порошков «Кальций ДС – Медисорб»

- смесь для капсулирования и наполнения пакетов типа саше должна содержать преимущественно гранулы крупной и средней фракции, при этом мелкой фракции и пыли (0,2 мм и менее) должно быть не более 30 %;
- остаточная влажность смеси должна быть от 0,5 % до 2,0 %.

2. Для таблеток и капсул флуоксетина

- фракционный состав гранулята должен содержать пылевидной фракции (0,16 мм и менее) – не более 20 %;
- остаточная влажность гранулята в смеси должна быть от 0,5 % до 1,5 %;
- давление прессования таблеток – в пределах от 60 МПа до 90 МПа.

Впервые представлена отсутствующая на фармацевтическом рынке России лекарственная форма препарата кальция – порошки для приготовления суспензии для приема внутрь, упакованные в пакеты типа саше.

Изучена стабильность разработанных твердых лекарственных форм в различных видах упаковки в естественных условиях при температуре (25±2) °С и относительной влажности воздуха 60 %, установлен окончательный срок годности – 3 года.

Доказана высокая эффективность и эквитоксичность препарата «Кальций ДС – Медисорб» (ЗАО «Медисорб», Россия) в сравнении с его аналогом на лабораторных животных. Установлена биоэквивалентность капсулированной лекарственной формы Флуоксетина (ЗАО «Медисорб», Россия) и оригинального препарата в опытах «in vitro».

На основании маркетингового исследования, изучения конкурентоспособности по цене определена экономическая целесообразность производства твердых пероральных лекарственных форм препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин в условиях ЗАО «Медисорб».

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании теоретического и экспериментального обоснования разработаны состав и технология твердых лекарственных форм препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин. По результатам проведенных исследований разработаны:

- нормативная документация (проекты ФСП на «Кальций ДС – Медисорб», капсулы и порошки для приготовления суспензии для приема внутрь 1,0 г; проект ФСП на Флуоксетин, таблетки 10 мг и 20 мг и ФСП ЛП-003118-290715 на Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг);
- ОПР (№ 24062052-107-2008, № 24062052-108-2008, № 24062052-110-2008, № 24062052-117-2008).

На производственных площадках ЗАО «Медисорб» проведена апробация предлагаемых технологий (акты апробации от 17.01.2011 г. и от 24.01.2011 г.). Проведена перспективная валидация процесса производства и оформлены валидационные протоколы (№ ПВ-PV-14.016-08, № ПВ-PV-14.017-08, № ПВ-PV-14.021-08, № ПВ-PV-06.009-09).

Подготовлены и представлены в Департамент государственного регулирования и обращения лекарственных средств МЗ РФ регистрационные досье на «Кальций ДС – Медисорб» капсулы и Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг.

Методология и методы исследования

Методологический подход базируется на выполнении комплекса физико-химических, технологических, математических, микробиологических, биофармацевтических, фармакологических и статистических методов исследования, позволяющих разработать качественные, эффективные и безопасные лекарственные препараты, содержащие кальций и антидепрессант нового поколения в твердых пероральных лекарственных формах.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты маркетинговых исследований препаратов кальция и препаратов группы СИОЗС в России.
2. Результаты экспериментального обоснования состава и технологии лекарственного препарата кальция в капсулах, порошках для приготовления суспензии для приема внутрь на основании технологических, биофармацевтических и фармакологических исследований, разработка нормативной документации.
3. Результаты экспериментального обоснования состава и технологии лекарственного препарата Флуоксетин в таблетках и капсулах на основании технологических и биофармацевтических исследований, разработка нормативной документации.
4. Конкурентоспособность по цене разработанных лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин производства ЗАО «Медисорб».

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность научных результатов диссертации подтверждается грамотным планированием и последовательным решением поставленных задач с использованием современных инструментальных методов, определенных источников информации, применением общепризнанных моделей фармакологических исследований, а также статистической обработкой полученных результатов.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на 68-ой и 69-ой научно-практических конференциях молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 2010 г. и 2011 г.), V Международной научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург, 2012 г.), IV съезде фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» (г. Казань, 2012 г.), II Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные науки сегодня» (г. Москва, 2013 г.), Международной научно-практической конференции «Медицинская наука: достижения и перспективы» (г. Москва, 2014 г.), Международной научной конференции SCIENCE XXI CENTURY (Чехия, г. Карловы Вары – Россия, г. Москва, 2015 г.), Международной научной конференции «Наука молодых» (г. Москва, 2015 г.).

Внедрение результатов исследования

В результате проведенной экспертизы регистрационного досье в рамках государственной регистрации на лекарственный препарат Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг получено регистрационное удостоверение (РУ) № ЛП-003118 от 29.07.2015 г. и утвержденная нормативная документация № ЛП-003118-290715.

Материалы диссертационной работы внедрены:

- в производственные условия ЗАО «Медисорб» (акты апробации от 17.01.2011 г. и от 24.01.2011 г.);
- в учебный процесс на кафедре промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (акт внедрения от 30.09.2016 г.);
- в учебный процесс на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (акт внедрения от 18.01.2016 г.).

Личный вклад автора

Автором проведен научно-информационный и патентный поиск, осуществлен анализ литературных источников, выбор объектов исследования, сформулированы цель и задачи, а также пути их решения. Автор на 90 % является основным исполнителем исследований. Остальные 10 %, а именно, определение специфической активности и токсичности капсул препарата «Кальций ДС – Медисорб» проводилось на кафедре фармакологии ГБОУ ВПО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России с частичным участием автора, изучение общей токсичности капсул препарата Флуоксетин выполнено в институте токсикологии ФМБА России, г. Санкт-Петербург без непосредственного участия автора.

При выполнении работы автор освоил и самостоятельно выполнил все методики исследования (кроме исследований на животных), провел обработку данных с использованием современных статистических методов, написал публикации по теме диссертации.

Связь темы диссертации с планом 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 – 115031920001).

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4, 6 паспорта специальности «технология получения лекарств».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 8 статей в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и международные базы цитирования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 232 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), экспериментальной части (главы 3-6), заключения, списка литературы, включающего 131 отечественных и 42 иностранных авторов, 20 приложений. Работа содержит 53 таблицы, 64 рисунка и 13 формул.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

При разработке состава и технологии твердых лекарственных форм использовались следующие фармацевтические субстанции: кальция карбонат осажденный (ФСП 42-0550-7545-06, ФСП ЛСР-009613/09-301109), кальция глюконат (ФСП 42-0550-0045-06), кальция глицерофосфат (ФСП Р N001099/01-200307), аскорбиновая кислота (ФСП 42-3268-08, ФСП ЛСР-006666/08-150808, ФСП ЛСР-001713/07-100810), витамин D₃ dry 100 GPF (витамин D₃ сухой порошок) (НД 42-13874-05), флуоксетина гидрохлорид (НД 42-12604-02, П N014984/01-280613). В качестве вспомогательных веществ были использованы наполнители, корригирующие, связующие и скользящие (антифрикционные) вещества, которые разрешены к применению в фармацевтической промышленности и отвечают требованиям соответствующей нормативной документации.

С помощью известных методов и методик определяли технологические характеристики фармацевтических субстанций, гранулятов, смесей, таблеток, капсул и порошков (фракционный состав, остаточную влажность, насыпную плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, истираемость и прочность таблеток на раздавливание, прессуемость порошков, силу выталкивания, геометрические размеры таблеток, распадаемость таблеток и капсул). Для выбора состава и технологии лекарственных препаратов было использовано математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата. При проведении контроля качества таблеток, капсул и порошков лекарственных препаратов были использованы разные методы: высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрический, титриметрические (комплексометрический и йодатометрический), микробиологический и др.

Препаратами сравнения при проведении доклинических сравнительных исследований являлись: «Кальций-Д₃ Никомед», таблетки жевательные (владелец РУ и производитель: Никомед Фарма АС, Норвегия) и Прозак® капсулы 20 мг (владелец РУ: Эли Лилли Восток С.А., Швейцария; производитель: Патеон Франс С.а.С., Франция).

Конкурентоспособность по цене разработанных препаратов компании ЗАО «Медисорб» и препаратов-аналогов определяли с помощью расчета интегрального показателя конкурентоспособности (J), который позволил получить количественную оценку и идентифицировать рыночную привлекательность объектов.

Маркетинговые исследования препаратов

Проведенный анализ динамики объемов розничных продаж в России препаратов кальция и препаратов группы СИОЗС за период с 2011 по 2015 гг. позволил оценить долю каждого препарата в товарном ассортиментном ряду, а также темпы их роста в натуральном и суммовом выражении:

- лекарственные препараты с комбинацией Кальция карбонат+Колекальциферол занимают первое место по объемам продаж в стоимостном выражении и второе место по объемам продаж в натуральном выражении после препарата кальция глюконат и имеют тенденцию к увеличению; отмечено преобладание объемов продаж лекарственных средств с международным непатентованным наименованием (МНН) Кальция карбонат+Колекальциферол, упакованных по 20, 30, 50 штук в натуральном выражении и по 50, 100, 120 штук в стоимостном выражении;
- препараты флуоксетина занимают лидирующую позицию по объемам продаж в натуральном выражении и имеют тенденцию к увеличению; отмечено преобладание объемов продаж лекарственных средств с МНН Флуоксетин в дозировке 20 мг, упакованных по 20 штук.

На основании данных Государственного реестра лекарственных средств РФ проведен анализ вида твердых лекарственных форм, который показал, что в настоящее время лекарственные препараты с МНН Кальция карбонат+Колекальциферол выпускают преимущественно в виде таблеток жевательных, а лекарственные препараты с МНН Флуоксетин - в виде капсулированной лекарственной формы.

Используя имеющиеся данные по объемам продаж и доле рынка, были выявлены лидеры продаж, выбрана стратегия разработки новых препаратов, основанная на снижении затрат на производство, внедрении элементов обновления состава и ассортимента лекарственных форм и определена возможность создания некоторых отличительных преимущественных характеристик препаратов, планируемых в дальнейшем к выпуску компанией ЗАО «Медисорб»:

- **«Кальций ДС – Медисорб»** – обновленный состав (уникальное сочетание действующих компонентов), имеющий высокое качество, безопасность и эффективность, доступный по цене, дополнительная лекарственная форма – дозированные порошки для приготовления суспензии для приема внутрь, упакованные в пакеты типа саше.
- **Флуоксетин** – состав, отличный от других, при сохранении высокого качества, безопасности и эффективности, доступный по цене, дополнительная лекарственная форма – таблетки.

Результаты проведенных маркетинговых исследований показали, что препараты кальция с комбинацией Кальция карбонат+Колекальциферол и препараты флуоксетина из группы СИОЗС пользуются спросом на фармацевтическом рынке РФ и отвечают требованиям Государственной программы импортозамещения «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг.

Разработка состава и технологии капсул и порошков лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб»

Для создания нового препарата кальция в твердых лекарственных формах были выбраны действующие вещества (соли кальция, колекальциферол (витамин D₃), аскорбиновая кислота) и вспомогательные вещества (шиповника плодов экстракт сухой, солодки корней экстракт сухой). Аскорбиновая кислота и витамин D₃ введены в состав препарата для высокого проявления терапевтического эффекта, которые способствуют высокому усвоению и полному использованию кальция в организме. Аскорбиновая кислота и шиповника плодов экстракт сухой добавлены в состав препарата в качестве источника витамина С. Солодки корней экстракт сухой в малых дозах проявляет иммуностимулирующее действие. Шиповника плодов экстракт сухой и солодки корней экстракт сухой улучшают вкусовые качества порошков.

Исходя из фармакологических свойств действующих веществ, для капсул и порошков были теоретически рассчитаны дозы (содержание кальция – 300 мг, колекальциферола – 100 МЕ, аскорбиновой кислоты – 50 мг).

С целью разработки состава и технологии капсул и порошков лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» были изучены технологические свойства субстанций солей кальция (кальция глюконат, кальция глицерофосфат, кальция карбонат осажденный) и аскорбиновой кислоты разных производителей, оценка которых необходима для научно-обоснованного подхода к выбору оптимального состава, рациональной технологии и условий для капсулирования и дозирования порошков.

Учитывая показатели насыпной плотности, а также высокую массовую долю кальция в соли (за счет низкой молекулярной массы) для дальнейших исследований был выбран кальция карбонат осажденный. Основные технологические свойства субстанций кальция карбоната осажденного и аскорбиновой кислоты разных производителей представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1 – Технологические свойства субстанции кальция карбоната осажденного разных производителей

Характеристики, единицы измерения	Результаты (среднее 5-ти определений)	
	ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия (сер. № 11022007)	ОАО «Марбиофарм», Россия (сер. № 20408)
Остаточная влажность, %	0,21±0,02	0,30±0,02
Сыпучесть:		
- без вибрации, г/сек	0,00	0,00
- с вибрацией, г/сек	0,00	0,00
Насыпная плотность:		
- без уплотнения, г/см ³	0,384±0,025	0,315±0,013
- с уплотнением, г/см ³	0,479±0,026	0,410±0,012
Распадаемость модельных капсул, с	700±4,12	750±5,40

Таблица 2 – Технологические свойства субстанции аскорбиновой кислоты разных производителей

Характеристики, единицы измерения	Результаты (среднее 5-ти определений)		
	ООО «Полисинтез», Россия (сер. № 041106)	ОАО «Марбиофарм», Россия (сер. № 2020908)	СиЭсПиСи Вейшинг Фармасаеутикал (Шийяжуаньг) Ко. Лтд, Китай (сер. №1100970096)
Остаточная влажность, %	0,06±0,04	0,98±0,08	0,10±0,06
Сыпучесть: - без вибрации, г/сек - с вибрацией, г/сек	0,00 5,377±0,37	0,00 4,500±0,30	0,00 4,450±0,25
Насыпная плотность: - без уплотнения, г/см ³ - с уплотнением, г/см ³	0,905±0,027 1,104±0,013	0,912±0,030 1,110±0,011	0,853±0,026 0,983±0,023
Распадаемость модельных капсул, с	51,0±2,00	56,0±3,80	65,0±4,65

На основании анализа экспериментальных данных табл. 1 и 2 установлено, что у субстанции кальция карбоната осажденного отсутствует сыпучесть, она имеет низкую насыпную плотность и удовлетворительную распадаемость модельных капсул. У субстанции аскорбиновой кислоты отсутствует сыпучесть без вибрации, сыпучесть с вибрацией – удовлетворительная, модельные капсулы имеют очень хорошую распадаемость. Для устранения выявленных недостатков субстанций и получения качественных капсул, порошков необходимо введение в состав вспомогательных веществ и использование метода влажной грануляции.

С целью улучшения вкусовых качеств порошков «Кальций ДС – Медисорб», предназначенных для приготовления суспензии, были введены в состав корректирующие вещества, для улучшения сыпучести и снятия электростатического заряда с частиц – связующие и антифрикционные вещества.

Для выбора оптимального состава нами было использовано математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата 3х3. В качестве факторов были взяты:

- корректирующие вещества (декстрозы (глюкозы) моногидрат, лактозы моногидрат, сорбит);
- связующие вещества (вода очищенная, 10 % раствор ПВП, 3 % раствор пектина);
- антифрикционные вещества (кальция стеарат (1 %), аэросил (1 %), кальция стеарат (1 %) + аэросил (1 %) (1:1)).

Параметрами оптимизации служили: распадаемость и растворение (для капсул); сыпучесть с вибрацией и без вибрации, насыпная плотность с уплотнением и без уплотнения (для смесей).

Для получения модельных капсул использовали следующую технологию приготовления смеси: гранулят получали путем увлажнения субстанции кальция карбоната осажденного, солодки корней экстракта сухого и корректирующих веществ,

сушили при температуре 60 °С, протирали через сито с размером ячеек 1,0 мм, к готовому грануляту добавляли витамин D₃, аскорбиновую кислоту, шиповника плодов экстракт сухой и антифрикционные вещества.

При изучении влияния вспомогательных веществ на технологические свойства с помощью дисперсионного анализа и расчетного значения критерия Фишера установлено, что корректирующие вещества оказывают влияние на насыпную плотность смесей (с уплотнением), связующие вещества – на сыпучесть (без вибрации) и распадаемость капсул, антифрикционные вещества – на сыпучесть смесей. Выбранные для эксперимента вспомогательные вещества не оказывают статистически значимого влияния на растворение капсул и насыпную плотность смесей (без уплотнения).

Определены ряды предпочтительности вспомогательных веществ (с помощью рангового критерия Дункана):

- корректирующие вещества: глюкоза > лактоза > сорбит;
- связующие вещества: 3 % раствор пектина > вода очищенная > 10 % раствор ПВП;
- антифрикционные вещества: стеарат кальция + аэросил (1:1) > аэросил > стеарат кальция.

Обобщенную оценку качества капсул и смесей лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» проводили с помощью функции желательности. На основании анализа полученных результатов для дальнейших исследований выбран оптимальный состав, включающий в качестве вспомогательных веществ: декстрозы (глюкозы) моногидрат, 3 % раствор пектина и стеарат кальция + аэросил в соотношении 1:1.

Проведены исследования по изучению влияния остаточной влажности на сыпучесть и насыпную плотность смесей для капсулирования и наполнения пакетов типа саше. Результаты представлены на рис.1, 2.

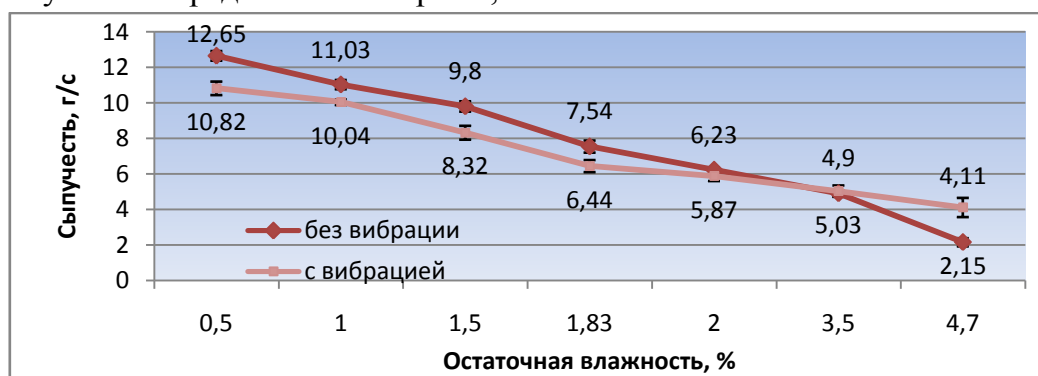


Рис. 1 – Влияние остаточной влажности на сыпучесть смесей

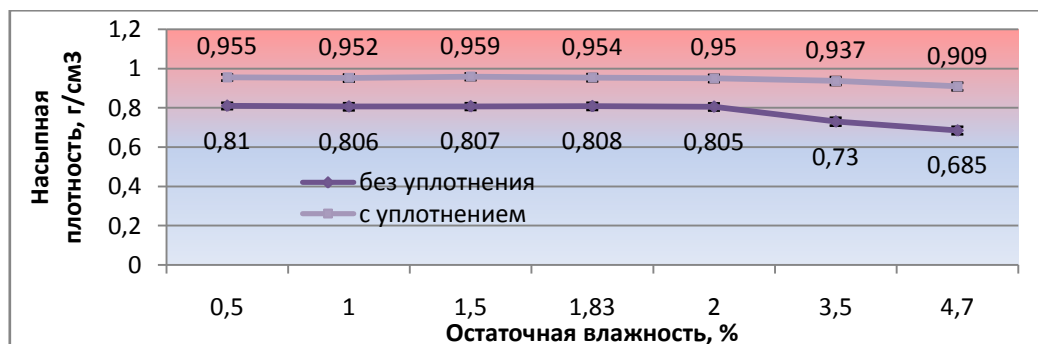


Рис. 2 – Влияние остаточной влажности на насыпную плотность смесей

Анализ экспериментальных данных показал, что с увеличением остаточной влажности сыпучесть смесей уменьшается и снижается насыпная плотность при влажности более 2,0 %. Установлено, что наиболее оптимальной является остаточная влажность смеси от 0,5 % до 2,0 %.

Дальнейшие исследования были посвящены изучению влияния фракционного состава на технологические показатели качества смесей и капсул. Используя влажную грануляцию, были приготовлены смеси с различным фракционным составом и влажностью не более 2,0 %. В результате проведенных исследований установлено, что с увеличением количества мелкой фракции и пыли (0,2 мм и менее) более 30 % уменьшается сыпучесть и насыпная плотность смеси, увеличивается угол естественного откоса и показатели однородности дозирования, что может повлиять на другие показатели качества капсул и порошков. Таким образом, фракционный состав должен иметь преимущественно гранулы крупной и средней фракции, при этом мелкой фракции и пыли (0,2 мм и менее) должно быть не более 30 %.

Учитывая массу смеси 1,0 г и показатели насыпной плотности, при апробации в производственных условиях с помощью 3-х и 4-х кратной подпрессовки подобран размер твердых желатиновых капсул № 0.

Разработка состава и технологии таблеток и капсул лекарственного препарата Флуоксетин

С целью разработки состава и технологии таблеток и капсул лекарственного препарата Флуоксетин были изучены технологические свойства субстанции флуоксетина гидрохлорида производства «Кимика Синтетика С.А.», Испания, оценка которых необходима для научно-обоснованного подхода к выбору оптимального состава, рациональной технологии и условий для таблетирования и капсулирования. Модельные таблетки прессовали на лабораторном гидравлическом прессе при стандартных условиях (давление прессования 120 МПа, масса таблетки 0,3 г, диаметр – 9 мм), у которых были определены распадаемость, прочность на раздавливание и истираемость. У модельных капсул определяли распадаемость. Основные технологические свойства субстанции флуоксетина гидрохлорид представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Технологические свойства субстанции флуоксетина гидрохлорида производства «Кимика Синтетика С.А.», Испания (сер. № 4800571001)

Характеристики, единицы измерения	Результаты (среднее 5-ти определений)
Остаточная влажность, %	0,22±0,03
Сыпучесть: - без вибрации, г/с - с вибрацией, г/с	Отсутствует 0,11±0,08
Насыпная плотность: - без уплотнения, г/см ³ - с уплотнением, г/см ³	0,300±0,015 0,450±0,006
Угол естественного откоса, °	59,80±1,05
Прочность модельных таблеток на раздавливание, Н	27,30±2,7
Истираемость модельных таблеток, %	97,15±0,09
Распадаемость модельных таблеток, с	92,00±4,5
Распадаемость модельных капсул, с	78,20±3,2

На основании анализа экспериментальных данных табл. 3 установлено, что субстанция флуоксетина гидрохлорида не обладает сыпучестью, имеет низкую насыпную плотность, неудовлетворительную прессуемость и очень хорошую распадаемость модельных таблеток и капсул. Для устранения выявленных недостатков и получения качественных таблеток, капсул необходимо введение в состав вспомогательных веществ и использование метода влажной грануляции.

Учитывая, что разовая терапевтическая доза флуоксетина гидрохлорида составляет 10 мг и 20 мг, то для точного дозирования и для достижения заданной массы таблеток необходимо введение в состав наполнителей. Для корректировки технологических свойств флуоксетина гидрохлорида в состав разрабатываемых таблеток вводились: связующие вещества (для улучшения сыпучести, прессуемости смеси и повышения прочностных свойств таблеток) и антифрикционные вещества (для улучшения сыпучести смеси, уменьшения силы выталкивания таблеток и предотвращения налипания массы на части таблеточной машины, пресс-инструмента).

Для выбора оптимального состава нами было использовано математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата 4х4. В качестве факторов были взяты:

- наполнители (лактозы моногидрат, лудипресс, декстрозы (глюкозы) моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) + лактозы моногидрат (1:5));
- связующие вещества (5 % раствор натрия альгината, 5 % раствор оксипропил-метилцеллюлозы (ОПМЦ), 10 % раствор ПВП) и отсутствие связующего;
- антифрикционные вещества (стеарат кальция (1 %), аэросил (3%) + стеарат кальция (1%) (3:1), крахмал (3%) + стеарат кальция (1%) (3:1), аэросил (3%) + крахмал (3%) + стеарат кальция (1%) (3:3:1)).

Параметрами оптимизации служили: сыпучесть с вибрацией и без вибрации, насыпная плотность без уплотнения и с уплотнением (для смесей); прочность на раздавливание, распадаемость и растворение (для таблеток).

Модельные таблетки готовили методом влажной грануляции, гранулят сушили при температуре 60 °С, протирали через сито с размером ячеек 1,0 мм и опудривали антифрикционными веществами.

При изучении влияния вспомогательных веществ на технологические свойства с помощью дисперсионного анализа и расчетного значения критерия Фишера установлено, что наполнители оказывают влияние на растворение таблеток, связующие вещества – на сыпучесть смесей, антифрикционные вещества – на насыпную плотность смесей. Выбранные для эксперимента вспомогательные вещества не оказывают статистически значимого влияния на распадаемость и прочность таблеток на раздавливание.

Определены ряды предпочтительности вспомогательных веществ (с помощью рангового критерия Дункана):

- наполнители: лактоза > лудипресс > глюкоза > МКЦ : лактоза (1:5);
- связующие вещества: 10 % раствор ПВП > 5 % раствор ОПМЦ > 5 % раствор натрия альгината > отсутствие связующего;

- антифрикционные вещества: крахмал + стеарат кальция (3:1) > аэросил + стеарат кальция (3:1) > стеарат кальция > аэросил + крахмал + стеарат кальция (3:3:1).

Обобщенную оценку качества смесей и таблеток флуоксетина проводили с помощью функции желательности. На основании анализа полученных результатов для дальнейших исследований выбран оптимальный состав, включающий в качестве вспомогательных веществ: лактозы моногидрат, 10 % раствор ПВП и крахмал + стеарат кальция в соотношении 3:1.

Было изучено влияние остаточной влажности на технологические показатели качества таблеток и смесей. Полученные результаты представлены на рис. 3-5.

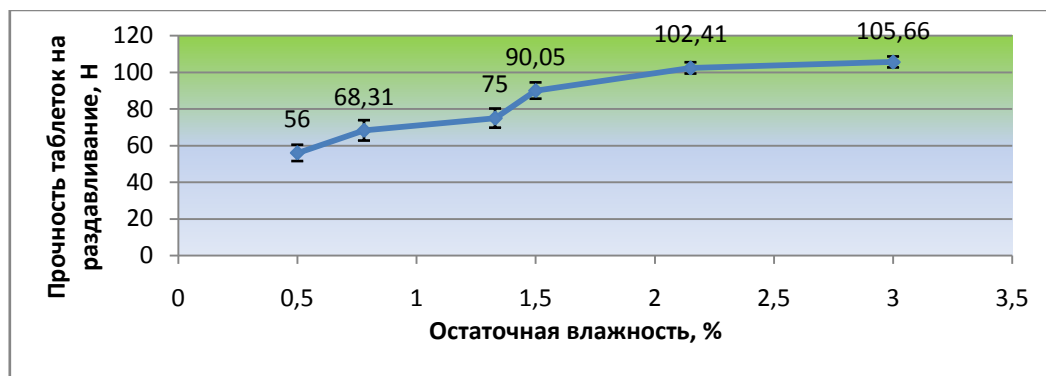


Рис. 3 – Влияние остаточной влажности гранулята флуоксетина на прочность таблеток на раздавливание

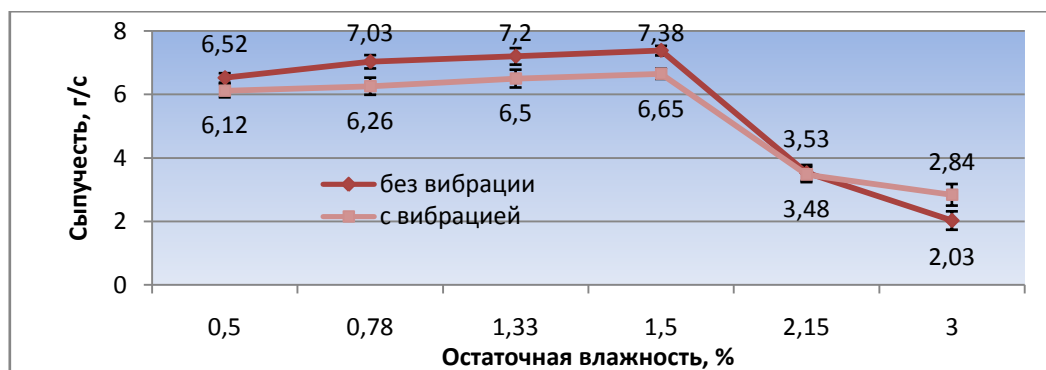


Рис. 4 – Влияние остаточной влажности гранулята флуоксетина на сыпучесть смесей

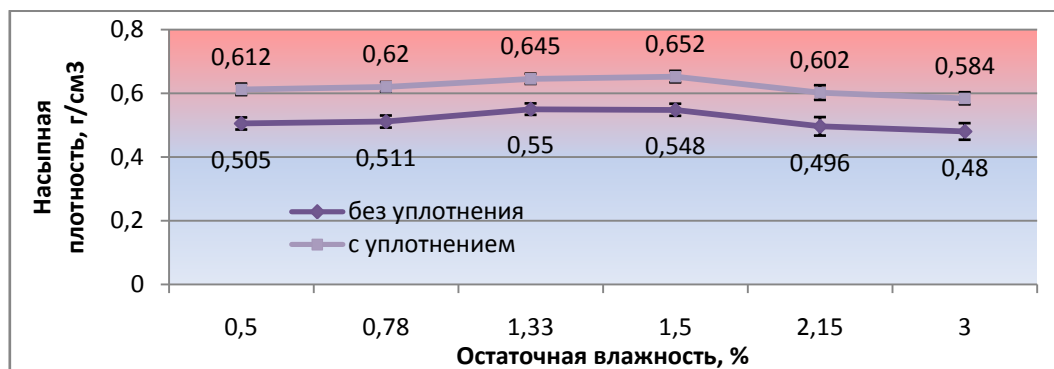


Рис. 5 – Влияние остаточной влажности гранулята флуоксетина на насыпную плотность смесей

Анализ экспериментальных данных показал, что с увеличением остаточной влажности гранулята до 3,0 % прочность таблеток на раздавливание остается высокой и имеет тенденцию к увеличению. Однако при остаточной влажности гранулята более 1,5 % у смесей наблюдается снижение сыпучести и незначительно уменьшается насыпная плотность. Установлено, что остаточная влажность гранулята должна быть от 0,5 % до 1,5 %.

Из смеси выбранного состава с остаточной влажностью гранулята 1,5 % были напрессованы модельные таблетки при разном давлении. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4 – Технологические характеристики таблеток флуоксетина при разном давлении прессования

Удельное давление прессования, МПа	Прочность таблеток на раздавливание, Н	Истираемость таблеток, %	Распадаемость, с
30	42,67±3,85	99,70±0,08	110,00±11,65
60	69,33±4,91	99,86±0,09	165,00±19,30
90	90,05±4,45	99,80±0,03	205,00±12,09
120	112,23±5,63	99,82±0,05	335,00±27,00

Полученные результаты свидетельствуют, что при повышении давления прессования от 30 до 120 МПа увеличивается время распадаемости и прочность таблеток на раздавливание, истираемость таблеток при этом не изменяется. По показателю «Распадаемость» таблетки укладываются в допустимые пределы. Установлено, что оптимальное давление прессования составляет от 60 до 90 МПа. Дальнейшее увеличение давления прессования нежелательно из-за увеличения экономических затрат.

Для изучения влияния фракционного состава гранулята на технологические показатели качества смесей, таблеток и капсул были приготовлены модельные грануляты выбранного состава с остаточной влажностью от 0,5 % до 1,5 % двумя способами (в «псевдооживленном» слое и способом влажного гранулирования) при разных режимах. В результате проведенных исследований установлено, что у гранулятов, имеющих пылевидную фракцию (0,16 мм и менее) – более 20 %, наблюдается уменьшение сыпучести, насыпной плотности смеси и прочности таблеток на раздавливание, другие показатели качества таблеток и капсул не изменяются. На основании полученных данных установлено, что фракционный состав гранулята должен содержать пылевидной фракции (0,16 мм и менее) - не более 20 %. В производственных условиях можно использовать оба способа гранулирования при определенных режимах.

Для прессования таблеток был выбран плоскоцилиндрический пресс-инструмент с фаской диаметром 7 мм (для дозировки 10 мг) и плоскоцилиндрический пресс инструмент с фаской и риской диаметром 9 мм (для дозировки 20 мг) согласно ОСТу 64-072-89. Учитывая массу смеси 0,1 г (для дозировки 10 мг) и 0,2 г (для дозировки 20 мг), а также показатели насыпной плотности, подобран размер твердых желатиновых капсул № 4 (для дозировки 10 мг) и № 2 (для дозировки 20 мг).

Стандартизация

Стандартизация твердых лекарственных форм препаратов проведена по показателям качества, включенным в спецификации:

- для капсул лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб»: «Описание», «Подлинность», «Средняя масса содержимого капсул и однородность по массе», «Растворение», «Аэросил», «Однородность дозирования», «Микробиологическая чистота», «Количественное определение».
- для порошков лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб»: «Описание», «Подлинность», «Средняя масса и отклонения от средней массы», «Аэросил», «Однородность дозирования», «Микробиологическая чистота», «Количественное определение», «Размер частиц».
- для таблеток и капсул лекарственного препарата Флуоксетин дозировкой 10 мг и 20 мг: «Описание», «Подлинность», «Средняя масса» (только для таблеток), «Средняя масса содержимого капсул и однородность по массе» (только для капсул), «Растворение», «Посторонние примеси», «Однородность дозирования», «Микробиологическая чистота» и «Количественное определение».

Спецификации были положены в основу разработки и оформления нормативной документации (ФСП). Разработанные твердые лекарственные формы соответствуют требованиям спецификаций по всем показателям, включенным в нормативную документацию. В соответствующем порядке разработаны и утверждены ОПР на производство капсул и порошков «Кальций ДС – Медисорб», а также таблеток и капсул Флуоксетина 10 мг и 20 мг, включающие технологические схемы их производства.

Апробация технологии в производственных условиях

Технология получения таблеток, капсул и порошков, в том числе процесс прессования таблеток флуоксетина на роторной таблеточной машине РТП-47, процесс наполнения твердых желатиновых капсул смесью для капсулирования препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин на аппарате NJP-800, процесс дозирования порошков «Кальций ДС – Медисорб» с помощью автомата упаковочного настольного АУН-2-01 в пакеты типа саше были успешно апробированы в производственных условиях ЗАО «Медисорб».

Было изготовлено по 3 опытно-промышленные серии лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» (в капсулах и порошках) и Флуоксетин дозировкой 10 мг и 20 мг (в таблетках и капсулах). Проведена перспективная валидация процесса производства по установленным критическим параметрам процесса (контрольным точкам) и подготовлены валидационные протоколы. На основании полученных результатов установлено, что процессы изготовления таблеток, капсул и порошков разработанных препаратов в производственных условиях ЗАО «Медисорб» следует считать валидированными, которые позволяют получить продукцию, соответствующую требованиям нормативной документации, и обеспечивают однородность серий продукции.

Изучение стабильности и определение срока годности

Изучена стабильность разработанных твердых лекарственных форм препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин дозировкой 10 мг и 20 мг в условиях

естественного хранения в сухом, защищенном от света месте, при температуре $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ и относительной влажности воздуха 60 % в течение 3,5 лет в разных видах упаковки. Определен окончательный срок годности – 3 года.

Известно, что далеко не все лекарственные препараты, отвечающие требованиям нормативной документации и имеющие хорошие технологические характеристики, обладают достаточно высокой биодоступностью и являются безопасными. В связи с этим дальнейшие исследования посвящены доклиническому изучению разработанных препаратов.

Доклинические исследования

Изучение специфической активности препарата «Кальций ДС – Медисорб», капсулы (ЗАО «Медисорб», Россия) в сравнении с препаратом-аналогом Кальций-Д₃ Никомед, таблетки жевательные (Никомед Фарма АС, Норвегия) в опытах «*in vivo*» показало, что на фоне беременности и длительного введения дексаметазона он восстанавливает баланс кальция в организме животных. Выраженность его специфического эффекта аналогична таковой препарата сравнения. Кроме того, «Кальций ДС – Медисорб» дополнительно оказывает стимулирующее влияние на эритропоэз и лейкопоэз крыс, что может быть обусловлено биологической активностью входящих в его состав компонентов.

При сравнительном изучении общей токсичности препарата «Кальций ДС – Медисорб», капсулы (ЗАО «Медисорб», Россия) и препарата Кальций-Д₃ Никомед, таблетки жевательные (Никомед Фарма АС, Норвегия) на лабораторных животных показано отсутствие различий между препаратами.

Полученные результаты при изучении специфической активности и токсичности капсул «Кальций ДС – Медисорб» позволили рекомендовать его для проведения клинических исследований.

Проведенное сравнительное изучение общей токсичности лекарственного препарата Флуоксетин, капсулы 10 мг и 20 мг (ЗАО «Медисорб», Россия) и оригинального препарата Прозак[®], капсулы 20 мг (Патеон Франс С.а.С., Франция) в опытах на животных свидетельствует об отсутствии различий по показателям острой, подострой токсичности и местно-раздражающего действия между препаратами.

Проведение сравнительного теста кинетики растворения в опытах «*in vitro*» лекарственных препаратов Флуоксетин, капсулы 10 мг и 20 мг (ЗАО «Медисорб», Россия) и Прозак[®], капсулы 20 мг (Патеон Франс С.а.С., Франция) позволило дать оценку и сравнить профили растворения. Величина относительного стандартного отклонения (RSD, %) в ходе проведенных исследований составляет менее 10 % для всех временных точек во всех средах растворения. Среднее значение количества флуоксетина (Q), высвободившегося в течение 15 мин из лекарственного препарата Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг в воде очищенной, в солянокислом буферном растворе pH 1,2, в ацетатном буферном растворе pH 4,5 и в фосфатном буферном растворе pH 6,8, составило более 85 %, что позволяет считать кинетику растворения препарата эквивалентной без математической оценки.

Таким образом, результаты изучения сравнительной кинетики растворения, статистической обработки и сравнение профилей растворения показали, что кинетика перехода флуоксетина в раствор из лекарственного препарата Флуоксетин, капсулы 10 мг

и 20 мг (ЗАО «Медисорб», Россия) и оригинального препарата является эквивалентной. Полученные экспериментальные данные по биодоступности в опытах «in vitro» были подтверждены сравнительным клиническим исследованием фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата Флуоксетин капсулы 20 мг (ЗАО «Медисорб», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом на 18 добровольцах в Московском научно-практическом центре медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины.

Определение конкурентоспособности по цене разработанных препаратов

Важнейшей задачей отечественных производителей является освоение и производство качественных, эффективных, безопасных и доступных по цене лекарственных препаратов, которые успешно выдерживают конкуренцию с зарубежными аналогами. При этом цена определяет выбор покупателя, оказывает очень большое влияние на рыночное положение, а также прибыль предприятия.

При изучении затрат на производство лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин по разработанным лекарственным формам, составам и технологиям в 2014 году была рассчитана полная себестоимость одной потребительской упаковки препаратов и установлено, что она зависит от вида лекарственной формы, дозировки, количества доз препарата в потребительской упаковке и вида потребительской упаковки. Также была рассчитана ориентировочная отпускная цена лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» и проектная предельная отпускная цена лекарственного препарата Флуоксетин компании ЗАО «Медисорб».

Проведен сравнительный анализ стоимости суточной дозы при терапии препаратами группы кальциево-фосфорного обмена регулятора и определено, что стоимость препаратов вышеуказанной группы зависит от ряда факторов: наименования производителя, лекарственной формы, дозировки, количества единиц в упаковке. Чем больше дозировка и количество единиц в упаковке, тем выше цена препарата. Однако стоимость лечения с увеличением количества единиц в упаковке препарата снижается. Лекарственная форма препарата «Кальций ДС – Медисорб» – порошок для приготовления суспензии для приема внутрь имеет особенно выгодную стоимость лечения.

С помощью Государственного реестра предельных отпускных цен проведен сравнительный анализ проектной предельной отпускной цены Флуоксетина производства ЗАО «Медисорб» и зарегистрированных предельных отпускных цен препаратов-аналогов, в том числе препаратов лидеров продаж. Для сравнения взяты препараты-аналоги, предельные отпускные цены которых зарегистрированы до 2015 года.

Определены интегральные показатели конкурентоспособности препаратов группы кальциево-фосфорного обмена регулятора, препаратов флуоксетина, а также уровень их конкурентоспособности (K). Результаты проведенных исследований показали, что лекарственные препараты «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин производства ЗАО «Медисорб» конкурентоспособны по цене в сравнении с аналогичными препаратами других производителей. Уровень конкурентоспособности (K) > 1 , поэтому оцениваемая продукция превосходит продукцию препаратов-аналогов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Маркетинговые исследования рынка отечественных и зарубежных препаратов-аналогов по изучению динамики продаж в России с 2011 по 2015 гг. позволили установить, что препараты кальция с комбинацией Кальция карбонат+Колекальциферол и препараты флуоксетина из группы СИОЗС пользуются спросом на фармацевтическом рынке России.

2. С помощью математического планирования эксперимента методом латинского квадрата, статистического и дисперсионного анализа полученных результатов с использованием критериев Фишера, Дункана и функции желательности разработаны оптимальные составы и рациональная технология лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» (в капсулах и порошках) и Флуоксетин дозировкой 10 мг и 20 мг (в таблетках и капсулах).

3. Проведена стандартизация твердых лекарственных форм и разработаны нормативная документация (ФСП) и ОПР. Лекарственные формы соответствуют требованиям спецификаций по всем показателям, включенным в нормативную документацию. Технология таблеток, капсул и порошков разработанных препаратов была успешно апробирована в производственных условиях ЗАО «Медисорб». Процесс производства твердых лекарственных форм следует считать валидированным. Изучена стабильность в процессе естественного хранения в сухом, защищенном от света месте, при температуре (25 ± 2) °С, относительной влажности воздуха 60 % и установлен окончательный срок годности – 3 года.

4. Доказана высокая эффективность и эквитоксичность комбинированного лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» (ЗАО «Медисорб», Россия) в сравнении с его аналогом на лабораторных животных при частичном участии автора. Установлена биоэквивалентность капсулированной лекарственной формы препарата Флуоксетин (ЗАО «Медисорб», Россия) и оригинального препарата в опытах «in vitro».

5. Подготовлены и представлены в Департамент государственного регулирования и обращения лекарственных средств МЗ РФ регистрационные досье на «Кальций ДС – Медисорб» капсулы и Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг.

В результате проведенной экспертизы в рамках государственной регистрации:

- на «Кальций ДС – Медисорб» капсулы получено экспертное заключение, что качество и безопасность лекарственного препарата подтверждены, эффективность необходимо доказать проведением клинического исследования как оригинального препарата;
- на Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг получено экспертное заключение, что качество, эффективность и безопасность лекарственного препарата подтверждены, ожидаемая польза превышает возможный риск применения, в соответствии с чем, медицинское применение возможно. Получено РУ № ЛП-003118 от 29.07.2015 и утвержденная нормативная документация № ЛП-003118-290715.

6. Изучение затрат на производство, а также расчеты ориентировочной отпускной цены лекарственного препарата «Кальций ДС - Медисорб» в капсулах и порошках и предельной отпускной цены лекарственного препарата Флуоксетин в таблетках и капсулах производства ЗАО «Медисорб» по сравнению с ценами других производителей показали конкурентоспособность по цене и экономическую целесообразность их производства.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Изучение общей токсичности препарата «Кальций ДС – Медисорб» / И. Н. Шайхутдинова, Г. П. Вдовина, В. Г. Фотеев, В. П. Котеков, Г. В. Голдобина // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 68 науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием, посвящ. 75-летию ВолГМУ (Волгоград, 9-13 сент. 2010 г.). – Волгоград, 2010. – С. 185–186.
2. Изучение специфической активности капсулированной лекарственной формы препарата «Кальций ДС – Медисорб» / И.Н. Шайхутдинова, Г. П. Вдовина, В. Г. Фотеев, В. П. Котеков, Г. В. Голдобина // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 69 науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием (Волгоград, 27-30 апр. 2011 г.) – Волгоград, 2011. – С. 208–209.
3. Исследование в области разработки лекарственных форм препарата кальция / И. Н. Шайхутдинова, Г. П. Вдовина, В. Г. Фотеев, В. П. Котеков, Т. А. Капитоненко // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 75-летию Пермской госуд. фармацевт. акад. (Пермь, 7-9 дек. 2011 г.). – Пермь, 2011. – С. 177–179.
4. Изучение эффективности капсулированного препарата, содержащего кальций на модели катаболического действия глюкокортикоидов на костную ткань крыс / И. Н. Шайхутдинова, Г. П. Вдовина, В. К. Данилова, М. В. Осинцева // **Здоровье семьи-21 век: электронное периодическое издание.** – 2012. – № 2. – Режим доступа: <http://fh-21/perm.ru/download/2012-2-18.pdf>.
5. Влияние капсулированного препарата кальция на общее состояние, внешний вид и динамику массы тела крыс при изучении общей токсичности / И. Н. Шайхутдинова, Г. П. Вдовина, В. К. Данилова, М. В. Осинцева, Е. А. Усачев // **Здоровье семьи-21 век: электронное периодическое издание.** – 2012. – №2. – Режим доступа: <http://fh-21.perm.ru/download/2012-2-19.pdf>.
6. Влияние лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб», капсулы на функциональное состояние центральной нервной системы крыс при изучении токсичности / И. Н. Шайхутдинова, Г. П. Вдовина, Н. З. Бурди, Е. А. Усачев // «Фармация и общественное здоровье» : материалы V междунар. науч.-практ. конф. (Екатеринбург, 18 апр. 2012 г.). – Екатеринбург, 2012. – С. 65–66.
7. Шайхутдинова, И. Н. Исследование в области разработки технологии и изучения токсичности капсулированной лекарственной формы антидепрессанта / И. Н. Шайхутдинова, Г. П. Вдовина / Инновации в современной фармакологии : материалы IV съезда фармакологов России (Казань, 18-21 сент. 2012 г.). – Казань, 2012. – С. 199.
8. **Исследование возможного раздражающего действия Флуоксетина при изучении токсичности / И. Н. Шайхутдинова, Г. П. Вдовина, И. П. Карюкина, В. К. Данилова, М. В. Осинцева // Перм. мед. журн. – 2012. – Т. 29, № 4. – С. 116–118.**
9. Шайхутдинова, И. Н. Разработка состава, технологии таблеток и капсул отечественного антидепрессанта «Флуоксетин» и изучение стабильности / И. Н. Шайхутдинова, Г. П. Вдо-

вина // Фундаментальные и прикладные науки сегодня : материалы II междунар. науч.-практ. конф. (Москва, 19-20 дек. 2013 г.). – Москва, 2013. – Т. 1. – С. 157–163.

10. Юрьева, И. Н. Разработка состава и технологии порошков для приготовления суспензии для приема внутрь препарата Кальция и изучение стабильности [Электронный ресурс] / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина // Современ. пробл. науки и образования. – 2014. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/119-14586>.

11. Юрьева, И. Н. Исследование стабильности капсулированной лекарственной формы препарата кальция в процессе ускоренного хранения / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина / «Медицинская наука: достижения и перспективы» : сб. трудов участников междунар. науч.-практ. конф. (Москва, 15 июля 2014 г.). – Москва, 2014. – С. 291–293.

12. Юрьева, И. Н. Сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов Флуоксетин (ЗАО «Медисорб», Россия) и Прозак® («Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария) / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина // Биофармацевтический журнал. – 2015. – Т. 7. – № 4. – С. 44–48.

13. Юрьева, И. Н. Маркетинговые исследования препаратов кальция и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, планируемых к регистрации / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина // SCIENCE XXI CENTURY : Proceedings of materials the international scientific conference. (Czech Republic, Karlovy Vary - Russia, Moscow, 30-31 July 2015). – Karlovy Vary ; Moscow, 2015. – С. 750–758.

14. Юрьева, И. Н. Изучение конкурентоспособности лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин производства ЗАО «Медисорб» / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина // «Наука молодых» : сб. материалов международной науч. конф. (Москва, 19-20 ноября 2015 г.). – Москва, 2015. – С. 71–78.

15. Юрьева, И. Н. Изучение влияния технологических факторов на показатели качества таблеток и капсул лекарственного препарата «Флуоксетин» / И. Н. Юрьева // Перм. мед. журн. – 2016. – Т. 33, № 1. – С. 59–65.

16. Юрьева, И. Н. Разработка состава и технологии капсул лекарственного препарата, содержащего кальций / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина, И. П. Корюкина // Перм. мед. журн. – 2016. – Т. 33, № 1. – С. 71–78.

17. Юрьева, И. Н. Сравнительная оценка биодоступности в опытах «in vitro» лекарственных препаратов «Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг» (ЗАО «Медисорб», Россия) и «Прозак® капсулы 20 мг» («Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария) / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина // Биофармац. журн. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 47–51.

Юрьева Ирина Николаевна (Россия)

Разработка твердых пероральных лекарственных форм отечественных препаратов, содержащих кальций и антидепрессант нового поколения

Изучены технологические свойства субстанций кальция карбоната, аскорбиновой кислоты и флуоксетина гидрохлорида. Разработаны оптимальный состав и рациональная технология капсул и порошков «Кальций ДС – Медисорб», таблеток и капсул Флуоксетина с использованием математического планирования эксперимента методом латинского квадрата, статистического и дисперсионного анализа, критериев Фишера, Дункана и функции желательности. Проведена стандартизация твердых лекарственных форм, разработана нормативная документация. Технология таблеток, капсул и порошков успешно апробирована в производственных условиях. Установлены сроки годности разработанных препаратов. Доказана высокая эффективность и малая токсичность комбинированного лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» в сравнении с его аналогом на лабораторных животных. Установлена эквитоксичность на лабораторных животных и биоэквивалентность капсулированной лекарственной формы препарата Флуоксетин и оригинального препарата в опытах «in vitro».

Yurieva Irina Nikolaevna (Russia)

Development of solid oral dosage forms of domestic medicinal products containing calcium and new generation antidepressant

The technological properties of calcium carbonate, ascorbic acid and fluoxetine hydrochloride have been studied. Optimum composition and rational manufacturing technology of capsules and powders «Calcium DS – Medisorb», both tablets and capsules of Fluoxetine were developed using mathematical planning of the experiment with the Latin square method, statistical and dispersion analysis, Fisher criteria, Duncan criteria and desirability function. The standardization of solid dosage forms has been carried out. Regulatory documentation has been developed. Tablets, capsules and powders manufacturing technology has been successfully tested with production conditions. The expiration dates of developed medicinal products have been determined. The high efficacy and low toxicity of combined medicinal product «Calcium DS – Medisorb» in comparison with its analogue have been demonstrated with laboratory animals. Equitoxicity with laboratory animals and bioequivalence of capsules of Fluoxetine medicinal product and "in vitro" experiments of original product have been established.