

На правах рукописи

Чувашова Динара Петровна

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ
ТАБЛЕТОК РАБЕПРАЗОЛА,
ПОКРЫТЫХ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ**

14.04.01 - технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата фармацевтических наук

Пермь - 2019

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор

Егорова Светлана Николаевна

Официальные оппоненты:

Гаврилов Андрей Станиславович – доктор фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фармации и химии;

Прозорова Надежда Александровна – кандидат фармацевтических наук, ООО «Парма Клиникал», исполняющий обязанности заместителя директора по фармацевтической разработке и регистрации.

Ведущая организация:

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

Защита состоится «24» сентября 2019 г. в ____ 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 по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. Телефон / факс (342) 233-55-01.

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

Автореферат разослан « _____ » _____ 2019 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета Д 208.068.02,
кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) являются наиболее распространенными заболеваниями органов пищеварительной системы. Об этом свидетельствует то, что распространенность язвенной болезни у населения различных возрастных групп составляет 10-25 %; распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни варьируется в среднем от 14,5 % до 20,8 %. КЗЗ характеризуются частыми обострениями, приводящими к развитию осложнений, снижению или потере трудоспособности вплоть до инвалидизации, прогрессированию «жизнеугрожающих» состояний (Сологова С. С., Максимов М. Л., Тарасов В. В., 2014; Рябкова Н. Л., 2011).

Лечение КЗЗ характеризуется несколькими этапами, отличающимися использованием разных групп лекарственных препаратов (ЛП): неселективных и селективных М-холинолитиков, блокаторов H₂-рецепторов гистамина, блокаторов холецистокининовых (гастриновых) ССК₂ рецепторов. Применение ингибиторов протонного насоса (ИПН) для лечения КЗЗ стало «революционным прорывом». В настоящее время ИПН являются «золотым стандартом» терапии при КЗЗ (Кучерявый Ю.А., 2014).

Преимуществами рабепразола являются минимальный риск взаимодействия с другими ЛП, отсутствие изменения биодоступности при повторном применении, отсутствие зависимости биодоступности от полиморфизма гена основного фермента метаболизма CYP2C19, отсутствие необходимости корректировки дозы у пациентов с нарушениями функции печени (Карева Е.Н., 2016).

Рабепразол активируется в широком диапазоне рН (от 0,8 до 4,9) и обеспечивает быстрое ингибирование протонной помпы благодаря особенностям химического строения (Маев И.В., 2013).

Таким образом, распространенность КЗЗ, фармакологическая эффективность рабепразола, стимулирование разработки и производства воспроизведенных ЛП в соответствии с федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации (РФ) на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» делают актуальной фармацевтическую разработку и производство на отечественном предприятии таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг.

Степень разработки темы исследования

На основании изучения базы данных патентов РФ и зарубежных патентных ведомств, российской и иностранной научной литературы были обнаружены

исследования по технологии получения и составам таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, однако приведенные фармацевтические композиции были получены с использованием органического растворителя в процессе производства. В научной литературе указывается на различия в биоэквивалентности воспроизведенных ЛП рабепразола и референтного препарата, обусловленные свойствами кишечнорастворимой оболочки (Сереброва С.Ю., 2016).

Цель исследования: разработать состав, технологию получения и методики стандартизации таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Задачи исследования:

1. Изучить ассортимент ЛП ИПН на российском фармацевтическом рынке и обосновать необходимость разработки воспроизведенного ЛП «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг»;

2. Изучить физико-химические свойства и технологические характеристики фармацевтических субстанций (ФС) рабепразола натрия различных производителей;

3. Разработать состав и технологию получения таблеток-ядер рабепразола 10 мг и 20 мг;

4. Обосновать выбор состава и разработать технологию нанесения кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола, покрытые водорастворимой разделительной прослойкой (субпокрытием) 10 мг и 20 мг, без использования органического растворителя;

5. Разработать критерии, нормы качества таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, и методики стандартизации разработанных таблеток;

6. Обосновать оптимальный вид упаковки, срок годности и условия хранения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг;

7. Установить фармацевтическую эквивалентность *in vitro* разработанных таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, референтному ЛП Париет®.

Научная новизна работы

Технологическими методами установлены различия в свойствах ФС рабепразола натрия различных производителей: сыпучесть, насыпная плотность, фракционный состав.

Рентгенодифракционными методами установлена фазово-дисперсная структура ФС рабепразола натрия.

Теоретически обоснованы и экспериментально апробированы условия влажного гранулирования при получении таблеток-ядер рабепразола 10 мг и 20 мг: гранулирующий

агент – 3 % раствор гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), температура продукта при грануляции в псевдооживленном слое 19-25 °С, время сушки 10-20 мин, температура продукта при сушке в псевдооживленном слое до 27 °С, остаточная влажность гранул от 0,5 % до 1,5 %. Экспериментально обоснован критерий «Прочность на раздавливание» таблеток-ядер рабепразола 10 мг и 20 мг при таблетировании – 147,1 Н (15 кгс/см²).

Методом полного факторного эксперимента (ПФЭ) установлено влияние технологических характеристик гранулята (сыпучести, насыпной плотности (до уплотнения), содержания наполнителя – лактозы моногидрата) на процесс получения таблеток-ядер рабепразола по критерию «Прочность на раздавливание».

Теоретически и экспериментально обоснован состав водорастворимой разделительной прослойки (Opadry[®], «Colorcon») и режим ее нанесения на таблетки-ядра рабепразола перед покрытием кишечнорастворимой оболочкой (Acryl-EZE[®], «Colorcon»). Методом ПФЭ установлено влияние основных технологических факторов (концентрации суспензии для покрытия, скорости подачи суспензии для покрытия, расхода воздуха) на процесс покрытия таблеток-ядер рабепразола кишечнорастворимой оболочкой по критерию «Эффективность процесса покрытия» (практический привес покрытия).

Разработана новая стабильная таблетированная фармацевтическая композиция рабепразола, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, полученная без использования органических растворителей. Новизна состава и технологии подтверждена патентом РФ № 2554735 «Фармацевтическая композиция, содержащая рабепразол натрия, и способ ее получения». Долгосрочными испытаниями и методом «ускоренного старения» доказана стабильность таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, в течение 2-х лет.

На основании результатов процедуры «Биоэвивер» в кислой среде при рН 1,2 в течение 2 часов с последующей ее сменой на среду с рН 8,0 была установлена фармацевтическая эквивалентность разработанных таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, референтному ЛП «Парие[®]» (таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг), «Эсая Ко. Лтд.», Япония.

Установлено отсутствие высвобождения рабепразола натрия в среде при рН=4 по тесту «Растворение», а также влияние толщины и массы кишечнорастворимого покрытия (Acryl-EZE[®], «Colorcon») на скорость и степень высвобождения рабепразола натрия из таблеток, экспериментально обоснованы оптимальная толщина кишечнорастворимого

покрытия, равная 11 %, и масса кишечнорастворимого покрытия, равная 10 мг (для дозировки 10 мг) и 20 мг (для дозировки 20 мг).

Теоретическая значимость исследования. Результаты исследования могут служить теоретической базой для разработки таблетированных препаратов ИПН.

Практическая значимость работы заключается в разработке:

- состава, технологии получения и стандартизации таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг. Лабораторный регламент ЛР-00480750-01-2018 и проект НД на ЛП «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» внедрены в АО «Тахимфармпрепараты» (акты внедрения от 20.04.2018);

- результаты исследования используются в учебном процессе в Институте фармации Казанского государственного медицинского университета при изучении тем: «Таблетки», «Биофармация», «Правила GMP» (акт внедрения от 18.04.2018).

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы основывается на концепции фармацевтической разработки, правилах GMP, GLP, требованиях ГФ России, нормативных и правовых актах, научных трудах в области фармацевтической технологии.

При выполнении исследований применяли технологические, химико-фармацевтические и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Состав таблеток-ядер рабепразола 10 мг и 20 мг и способ их получения таблетированием с предварительным влажным гранулированием.
2. Состав разделительной прослойки (субпокрытия) и кишечнорастворимого покрытия и способ их нанесения на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг.
3. Сравнительная оценка кинетики растворения *in vitro* согласно процедуре «Биовейвер» разработанных таблеток рабепразола 10 мг и 20 мг референтному ЛП «Парие[®]» (таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг), «Эсаи Ко. Лтд.», Япония.
4. Влияние привеса кишечнорастворимого покрытия на высвобождение рабепразола натрия в промежуточной среде при pH=4.
5. Стабильность таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной (ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной в условиях долгосрочных испытаний в течение 2-х лет.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции памяти профессора А.В. Казьянина в филиале НПО «Микроген» Пермское НПО «Биомед» (Пермь, 2014 г.), на 89-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 70-летию победы в Великой Отечественной Войне (Казань, 2015 г.), на 90-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2016 г.), на Международной научно-практической заочной конференции «Инновационные направления в науке, технике, образовании» (Смоленск, 2016 г.), на 91-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2017 г.), на XII международной научно-практической конференции «Eurasiascience» (Москва, 2017 г.), производственных совещаниях АО «Татхимфармпрепараты, на совместном заседании коллективов кафедр промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, фармацевтической технологии, токсикологической химии, управления и экономики фармации, фармакогнозии с курсом ботаники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пермь, 2018 г.).

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами разработки и постановки на производство новой продукции на АО «Татхимфармпрепараты» 2014 - 2019 г.г. и планом научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личное участие автора

Основная часть исследования (90 %) выполнена лично автором диссертационной работы. Во всех работах, выполненных с соавторами, автору принадлежит постановка задачи, концепция методов исследования, анализ полученных результатов, непосредственное участие автора в проведенных исследованиях.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, в т.ч. 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, получен 1 патент.

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 7 паспорта специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 202 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора современных подходов к технологии ЛФ рабепразола (обзора литературы) (глава 1), описания объектов и методов исследования (глава 2), изложения собственных результатов исследований: разработки состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг (глава 3), разработки методик стандартизации таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг (глава 4), биофармацевтических исследований таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг (глава 5), общих выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений. Работа содержит 71 таблицу и 35 рисунков. Список литературы включает 169 источников, в том числе 99 отечественных и 70 иностранных авторов. В приложении представлены составы ВВ таблеток-ядер и разделительной (внутренней) прослойки (связующего слоя) ЛП рабепразола дозировкой 10 мг и 20 мг, зарегистрированных в РФ, составы ВВ кишечнорастворимой оболочки и верхней оболочки ЛП рабепразола, зарегистрированных в РФ, результаты исследования стабильности таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной в условиях долгосрочных испытаний и материалы, подтверждающие внедрение.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении изложены актуальность, цель и задачи исследования, показана научная и практическая значимость работы.

Глава 1 Обзор литературы

Представлен обзор современных подходов к технологии лекарственных форм рабепразола. Дано обоснование выбора рабепразола как современного ИПН для фармацевтической разработки и внедрения в отечественное фармацевтическое производство.

Глава 2 Материалы и методы исследования

Объектами исследования являлись фармацевтические субстанции рабепразола натрия и вспомогательные вещества, полученные от производителей с протоколами анализов в соответствии с требованиями НД.

Методы исследования

Технологические характеристики ФС, таблетированного материала определяли по фракционному составу, сыпучести, влажности, насыпной плотности, прессуемости в исследовательском отделе АО «Татхимфармпрепараты» и в Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского государственного медицинского университета. Технологические свойства таблеток изучали по прочности на раздавливание согласно ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание» ГФ России на приборе ERWEKA ТВН 125TD, по истираемости согласно ОФС.1.4.2.0004.15 «Истираемость таблеток» ГФ России на приборе 1, по распадаемости согласно ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» ГФ России.

Таблетки-ядра получали на роторной таблеточной машине РТМ-12, Россия. Покрытие наносили на установке Nuttlin Unilab-0,5-TJ, Германия, и на установке DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5, Германия.

Микрофотографии ФС получали в Лаборатории дифракционных методов исследования Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской Академии наук под руководством в.н.с. Губайдуллина А.Т. методом электронной микроскопии на электронном микроскопе ТМ-1000, Hitachi. Рентгендифракционные исследования образцов выполняли в Лаборатория дифракционных методов исследования Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской Академии наук.

Оценку внешнего вида таблеток, распадаемости, определение средней массы, однородности по массе таблеток рабепразола проводили по методикам ГФ России, том 2.

Определение подлинности таблеток рабепразола проводили методом ВЭЖХ одновременно с количественным определением на жидкостном хроматографе с диодно-матричным детектором SPD-M20A, насосом LC-20AD, термостатом колонок СТО-20А и автоматическим дозатором проб SIL-20А (фирмы Shimadzu, Япония).

Тест «Растворение» таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой проводили в соответствии с требованиями ГФ России, ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», используя прибор типа «Вращающаяся корзинка».

Глава 3 Разработка состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

Изучена структура ФС рабепразола натрия различных производителей.

Микрофотографии ФС рабепразола натрия представлены на рисунках 1 и 2.

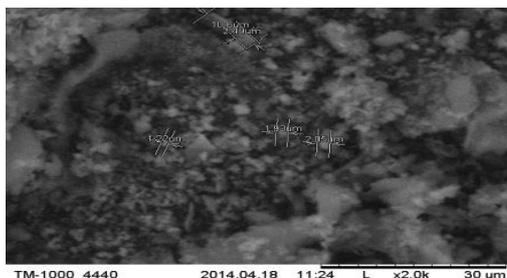


Рисунок 1 – ФС рабепразола натрия – образец 1 (производитель Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд (Китай), увеличение 2000).

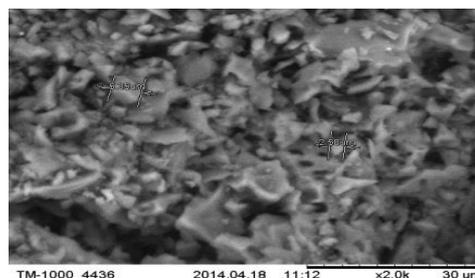


Рисунок 2 – ФС рабепразола натрия – образец 2 (производитель Нош Лабз Пвт. Лтд. (Индия), увеличение 2000).

Установлено, что ФС рабепразола натрия не имеют явных признаков кристалличности. В то время как для ФС рабепразола натрия (производитель Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд) характерна мелкодисперсная структура со сферическими агломератами, ФС производителя Нош Лабз Пвт. Лтд. состоит из более крупных бесформенных образований, но выглядит более однородно; однако в обоих случаях на микрофотографиях не наблюдаются кристаллиты в явном виде.

Изучены технологические характеристики ФС рабепразола натрия, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Технологические характеристики ФС рабепразола натрия

Фракционный состав, %								Насыпная плотность (без уплотнения), г/см ³	Насыпная плотность (уплотненная), г/см ³	Сыпучесть, г/с
>100 0 мкм	1000- 710 мкм	710- 500 мкм	500- 355 мкм	355- 180 мкм	180- 150 мкм	150- 75 мкм	< 75 мкм			
Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд. – образец 1										
2,13 ± 0,18	5,17 ± 0,31	7,13 ± 0,15	10,13 ± 0,15	35,13 ± 0,09	22,51 ± 0,11	15,67 ± 0,15	2,13 ± 0,14	0,26 ± 0,30	0,31 ± 0,27	1,17 ± 0,10
Нош Лабз Пвт. Лтд. – образец 2										
0,55 ± 0,25	1,53 ± 0,30	5,77 ± 0,15	7,44 ± 0,15	20,15 ± 0,01	34,18 ± 0,21	27,55 ± 0,10	2,83 ± 0,15	0,35 ± 0,22	0,45 ± 0,21	2,67 ± 0,10
Нош Лабз Пвт. Лтд. – образец 3										
0,41 ± 0,15	1,02 ± 0,20	2,74 ± 0,15	7,58 ± 0,15	19,29 ± 0,15	33,09 ± 0,05	29,74 ± 0,10	6,13 ± 0,15	0,37 ± 0,20	0,66 ± 0,25	2,58 ± 0,10

Исследованные ФС отличаются по сыпучести, насыпной плотности и фракционному составу. Образцы 2 и 3 имеют более высокую сыпучесть, чем образец 1.

Образцы 2 и 3 более однородны по сравнению с образцом 1, их насыпная

плотность (без уплотнения и уплотненная) является приемлемой для технологического процесса, в то время как у образца 1 насыпная плотность низкая. Серии образцов производителя Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия (образцы 2 и 3) отличаются между собой по фракционному составу: нет достоверных различий в содержании фракций 0,5-0,25 мм; 0,25-0,1 мм и менее 0,1 мм, однако в образце 2 больше фракций 1,6-1 мм и меньше фракций более 1,6 мм и 1-0,5 мм. Образцы 2 и 3 не отличаются по насыпной плотности ($p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной воспроизводимости технологических свойств ФС рабепразола натрия производителя Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия от серии к серии.

В результате сравнения технологических, физико-химических свойств и структуры ФС рабепразола натрия было принято решение об использовании ФС производителя Нош Лабз Пвт. Лтд. (Индия) для последующей разработки состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг.

Была установлена нецелесообразность использования метода прямого прессования при получении таблеток-ядер рабепразола, так как масса для таблетирования и таблетки-ядра не обладали оптимальными технологическими свойствами, необходимыми для прямого прессования.

Методом ПФЭ проведено исследование влияния технологических факторов на прочность таблеток-ядер на раздавливание. Установлено, что технологические факторы по силе влияния располагаются следующим образом: сыпучесть гранулята > насыпная плотность (до уплотнения) > сыпучесть + содержание лактозы моногидрата.

Составы гранулята (№№ 5 – 9), изготовленные влажным гранулированием для получения таблеток-ядер рабепразола дозировкой 20 мг, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Составы гранулята, изготовленные влажным гранулированием для получения таблеток-ядер рабепразола дозировкой 20 мг

Наименование компонентов	Номер состава					
	5	6	7	8	9	10
	Массовая доля, %					
Рабепразол натрия Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия	10	10	10	10	10	-
Рабепразол натрия Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай	-	-	-	-	-	10
Оксид магния	25	-	-	-	-	-
Кальция карбонат	-	25	25	25	25	25
Лактозы моногидрат	43	43	43	43,2	43	43
Крахмал кукурузный	20	20	20	20	20	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1	1	1	0,8	1	1
Натрия стеарилфумарат	-	-	1	-	-	-
Магния стеарат	1	1	-	1	1	1

Технологические свойства гранулятов рабепразола (№№ 5 – 10) представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Технологические свойства гранулятов рабепразола

№ состава	Влажность, %	Фракционный состав, %				Угол естественного откоса	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, г/см ³	Насыпная плотность после уплотнения, г/см ³	Индекс Карра (Carr's)	Индекс Хауснера (Hausner)
		До 100 мкм	100-250 мкм	250-500 мкм	500-1000 мкм						
5	1,36	25,17	24,43	40,25	10,15	40,9	8,55	0,501	0,575	12,87	1,15
	± 0,23	± 0,61	± 1,05	± 1,25	± 1,75	± 1,3	± 0,17	± 0,027	± 0,019	± 0,05	± 0,03
6	1,50	20,51	27,86	38,15	13,48	40,5	8,75	0,525	0,598	12,21	1,14
	± 0,24	± 0,57	± 0,75	± 0,77	± 2,15	± 1,4	± 0,24	± 0,020	± 0,029	± 0,04	± 0,02
7	1,49	19,87	27,51	41,14	11,48	39,3	8,62	0,505	0,585	13,67	1,16
	± 0,20	± 0,49	± 0,88	± 1,35	± 1,55	± 1,2	± 0,44	± 0,031	± 0,028	± 0,03	± 0,02
8	1,42	20,22	32,99	37,24	9,55	41,4	9,70	0,528	0,610	13,44	1,15
	± 0,19	± 0,28	± 1,24	± 0,85	± 1,13	± 1,4	± 0,45	± 0,015	± 0,032	± 0,05	± 0,04
9	1,20	18,25	34,35	38,25	9,15	40,1	9,80	0,560	0,625	10,40	1,12
	± 0,15	± 0,43	± 1,18	± 1,21	± 1,15	± 1,2	± 0,18	± 0,020	± 0,020	± 0,05	± 0,03
10	1,38	18,53	35,17	40,23	6,07	40,5	9,75	0,550	0,620	11,29	1,13
	± 0,20	± 0,35	± 1,15	± 0,95	± 1,11	± 1,1	± 0,34	± 0,025	± 0,035	± 0,03	± 0,03

Как представлено в таблице 3, все составы гранулятов рабепразола обладали удовлетворительной сыпучестью и насыпной плотностью. Несмотря на установленную электризуемость ФС рабепразола натрия, в гранулятах это свойство не проявлялось. Значения индексов Карра, находящиеся в диапазоне 11-15, и значения индексов Хауснера, находящиеся в диапазоне 1,12-1,18, свидетельствует о хорошей сжимаемости гранулятов рабепразола.

Технологические свойства таблеток-ядер рабепразола, изготовленных прессованием с предварительным влажным гранулированием, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Технологические свойства таблеток-ядер рабепразола, изготовленных прессованием с предварительным влажным гранулированием

№ состава	Описание таблеток-ядер	Истираемость, %	Прочность на раздавливание, Н	Распадаемость, мин
1	2	3	4	5
5	Круглые двояковыпуклые	0,500±0,010	120,25±0,53	10,32±0,14

1	2	3	4	5
	таблетки белого с желтоватым оттенком цвета			
6	Круглые двояковыпуклые таблетки белого с желтоватым оттенком цвета	0,450±0,005	125,25±0,35	10,03±0,15
7	Круглые двояковыпуклые таблетки белого с желтоватым оттенком цвета	0,480±0,001	112,43±0,19	9,45±0,12
8	Круглые двояковыпуклые таблетки белого с желтоватым оттенком цвета	0,420±0,005	121,05±0,41	10,25±0,36
9	Круглые двояковыпуклые таблетки белого с желтоватым или сероватым оттенком цвета	0,390±0,005	131,05±0,31	10,15±0,23
10	Круглые двояковыпуклые таблетки белого с желтоватым оттенком цвета	0,430±0,010	125,07±0,29	10,21±0,15

Как представлено в таблице 4, таблетки-ядра состава № 9 имели более низкую истираемость и более высокую прочность на раздавливание, что подтверждает закономерности, выявленные методом ПФЭ.

Таким образом, на основании экспериментальных и теоретических исследований был выбран состав № 9, обладающий оптимальными технологическими свойствами.

Способ получения таблеток-ядер рабепразола прессованием с предварительным влажным гранулированием заключался в перемешивании рабепразола натрия с кальция карбонатом/ магния оксидом, лактозы моногидратом и крахмалом кукурузным, приготовлении 3 % раствора гидроксипропилметилцеллюлозы, увлажнении 3 % раствором гидроксипропилметилцеллюлозы смеси рабепразола натрия, кальция карбоната/ магния оксида, лактозы моногидрата и крахмала кукурузного, влажном гранулировании, сушке в «псевдооживленном» слое, сухом гранулировании через сито с размером отверстий 1,5x1,5 мм, опудривании магния стеаратом/ стеарилфумаратом натрия, таблетировании на роторной таблеточной машине РТМ-12, Россия.

Технологическая схема производства таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, представлена на рисунке 3.

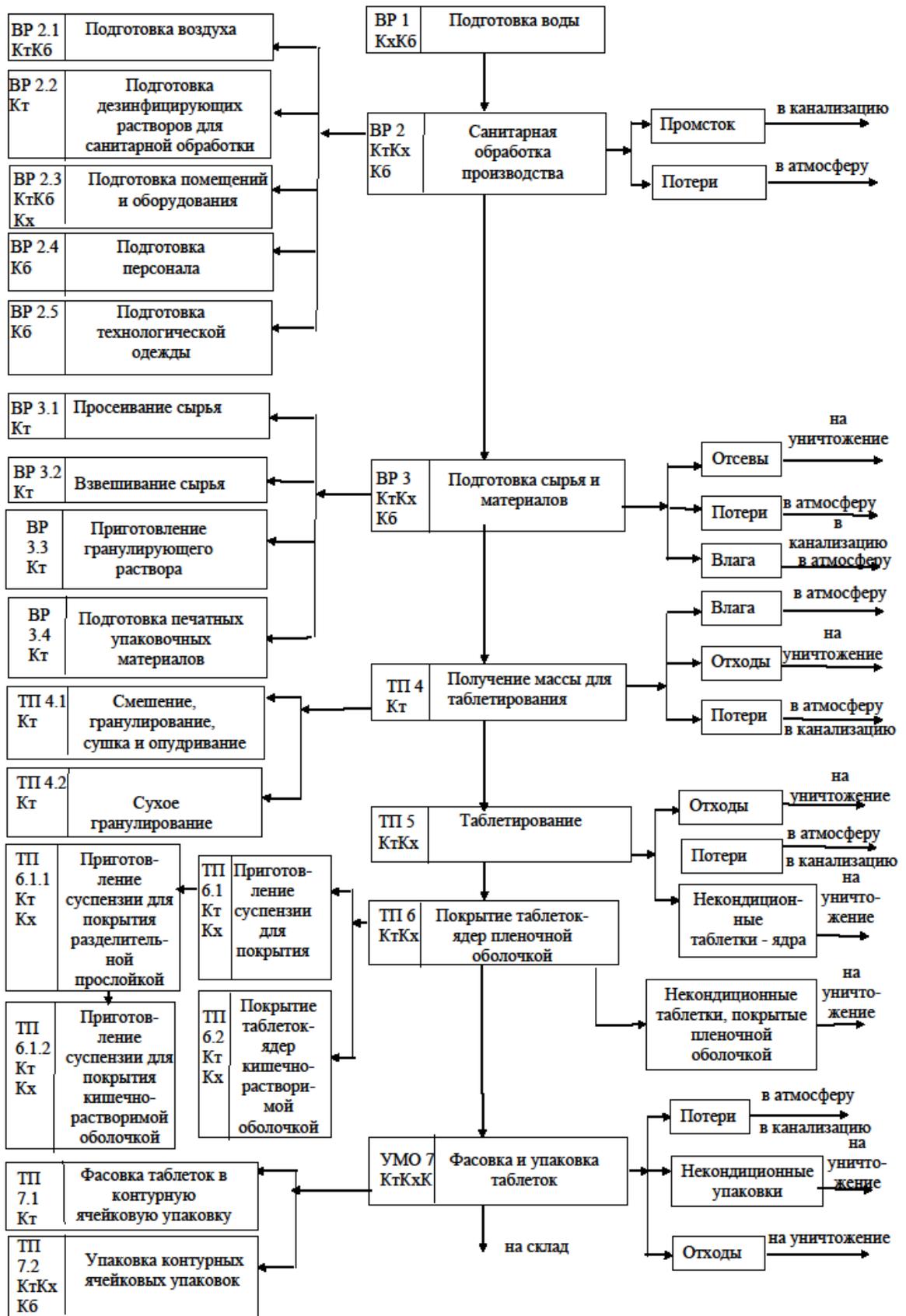


Рисунок 3 - Технологическая схема производства таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

Нами апробированы способы нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки как непосредственно на таблетки-ядра, так и на таблетки-ядра, покрытые разделительной прослойкой.

В результате экспериментальных исследований при нанесении пленочной кишечнорастворимой оболочки Acryl-EZE® и Aquarius® Control с концентрациями сухих веществ 20 % непосредственно на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг не смогли добиться ровного однородного покрытия.

Это обусловило необходимость изучения возможности нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг, покрытые разделительной прослойкой.

Составы разделительной прослойки и пленочной кишечнорастворимой оболочки представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Составы разделительной прослойки и пленочной кишечнорастворимой оболочки

№ п/п	Наименование покрытия	Наименование компонентов покрытия	Концентрация суспензии
Таблетки-ядра рабепразола 10 мг			
1	Aquarius® Control ENA MAY Pink («Ashland»)	лак, кремния диоксид, сополимер метакриловой кислоты тип С, титана диоксид, триэтилцитрат, тальк	20 %
2	Acryl-EZE® 93A240008 Pink («Colorcon»)	кремния диоксид коллоидный безводный, сополимер метакриловой кислоты тип С, тальк, титана диоксид, натрия гидрокарбонат, натрия лаурилсульфат, оксид железа желтый, оксид железа красный	20 %
Таблетки-ядра рабепразола 20 мг			
3	Aquarius® Control ENA May 314037 Yellow («Ashland»)	лак хинолиновый желтый, кремния диоксид, сополимер метакриловой кислоты тип С, триэтилцитрат, тальк, титана диоксид	20 %
4	Acryl-EZE® 93A38076 Yellow («Colorcon»)	оксид железа двухвалентного/оксид железа черный, оксид железа красный, оксид железа желтый, кремния диоксид коллоидный безводный, сополимер метакриловой кислоты тип С, тальк, титана диоксид натрия бикарбонат, натрия лаурилсульфат	20 %

Методом ПФЭ проведено исследование влияния технологических факторов на процесс нанесения пленочного кишечнорастворимого покрытия на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг. Установлено, что технологические факторы по силе влияния

располагаются следующим образом: расход воздуха > концентрация суспензии + скорость подачи пленкообразующей суспензии.

В ходе экспериментов для получения однородного покрытия на таблетках-ядрах рабепразола 10 мг и 20 мг, отсутствия пористости, разнооттеночности и сколов был подобран следующий режим нанесения покрытия на установке Huttlin Unilab-0,5-TJ, Германия: объем входящего воздуха 70-90 %, температура входящего воздуха 60-65 °С, температура продукта 38 - 41 °С, частота вращения перистальтического насоса от 3,1 до 4,7 %.

В результате экспериментальных работ был подобран следующий режим нанесения покрытия на установке DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5, Германия: объем входящего воздуха 2000 м³/ч, температура входящего воздуха 60-65 °С, температура продукта 39 - 41 °С, частота вращения перистальтического насоса от 15 до 30 %.

Полученные таблетки рабепразола имели розовое (дозировка 10 мг) и желтое с коричневатым оттенком (дозировка 20 мг), однородное покрытие, поверхность была слегка шероховатая, без сколов.

Глава 4 Разработка методик стандартизации таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

Разработан проект НД на таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, представленный в таблице 6.

Таблица 6 - Спецификация на Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, АО «Татхимфармпрепараты», Россия

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Описание	Визуальный	<u>Таблетки дозировкой 10 мг.</u> Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой розового цвета. Допускается шероховатость поверхности таблеток. <u>Таблетки дозировкой 20 мг.</u> Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком. Допускается шероховатость поверхности таблеток
Подлинность	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО рабепразола натрия (раздел «Количественное определение»)
Однородность массы	ГФ России	В соответствии с требованиями

1	2	3
Растворение	ГФ России УФ- спектрофотомет- рия 1. Кислотная стадия 2. Буферная стадия	Не более 10 % $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ (рабепразола натрия) через 2 ч Не менее 75 % (Q) $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ (рабепразола натрия) через 45 мин
Родственные примеси: Примесь С Примесь D Примесь E Единичная неидентифицированная примесь Сумма неидентифицированных примесей	ВЭЖХ	Не более 0,5 % Не более 0,5 % Не более 0,5 % Не более 1,0 % Не более 2,5 %
Однородность дозирования	ГФ России ВЭЖХ	В соответствии с требованиями
Микробиологическая чистота	ГФ России	Категория 3А
Количественное определение	ВЭЖХ	От 9,0 до 11,0 мг $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ (рабепразола натрия) (для дозировки 10 мг). От 18,0 до 22,0 мг $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ (рабепразола натрия) (для дозировки 20 мг)
Упаковка	По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку. 1, 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	При температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года	

Изучена стабильность таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, в процессе хранения при долгосрочных испытаниях и методом «ускоренного старения». Большой стабильностью обладают таблетки, полученные из ФС рабепразола натрия производителя Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия. Выбран оптимальный вид упаковки – контурная ячейковая упаковка из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной, обеспечивающая стабильность таблеток в течение 2-х лет при хранении при 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %.

Глава 5 Биофармацевтические исследования таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

Установление эквивалентности *in vitro* согласно процедуре «биовейвер» проводилось путем комплексной научной оценки литературных и экспериментальных данных о ФС и лекарственных средствах рабепразола, результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Результаты оценки эквивалентности таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, *in vitro* согласно процедуре «Биовейвер»

№ п/п	Критерий оценки	Результат
1	Растворимость	«высокая»
2	Проницаемость	«высокая» или «низкая»
3	Метаболизм	«интенсивный»
4	Класс биофармацевтической классификационной системы	I
5	Класс BDDCS	I
6	Скорость растворения	«быстрая»
7	Эквивалентность профилей растворения при pH 1,2 в течение 2 часов с последующей сменой на среду с pH 8,0	эквивалентны при pH 1,2 в течение 2 часов с последующей сменой на среду с pH 8,0
8	Качественный состав ВВ	сходный
9	Присутствие вспомогательных веществ, влияющих на абсорбцию лекарственного вещества	Нет
10	Соответствие требованиям эквивалентности <i>in vitro</i>	Соответствует

В результате изучения сравнительной кинетики растворения при pH 1,2 в течение 2 часов с последующей сменой на среду с pH 8,0 можно сделать вывод об эквивалентности профилей высвобождения рабепразола натрия из исследуемого ЛП и референтного препарата Париет[®], коэффициент подобия f_2 составил 55,76 для дозировки 10 мг и 70,44 для дозировки 20 мг.

Результаты, полученные в ходе оценки эквивалентности *in vitro* ЛП Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг (АО «Татхимфармпрепараты», Россия) и Париет[®] таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг (ООО «Джонсон&Джонсон», Россия, производитель «Эсаи Ко. Лтд.», Япония), представлены в таблицах 8, 9, 10, 11 и на рисунках 4 и 5.

Таблица 8 – Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор из ЛП Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг (АО «Татхимфармпрепараты», Россия)

Наименование параметра	Высвобождение, %		
	5 минут	15 минут	30 минут
Среднее значение	15,42	24,93	95,86
Стандартное отклонение	0,90	1,79	2,90
Коэффициент вариации, %	5,83	7,16	3,03

Таблица 9 – Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор из ЛП Париет® таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг (ООО «Джонсон&Джонсон», Россия, производитель «Эсаи Ко. Лтд.», Япония)

Наименование параметра	Высвобождение, %		
	5 минут	15 минут	30 минут
Среднее значение	16,61	27,13	89,83
Стандартное отклонение	1,57	1,85	4,58
Коэффициент вариации, %	9,44	6,82	5,09

Таблица 10 – Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор из ЛП Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг (АО «Татхимфармпрепараты», Россия)

Наименование параметра	Высвобождение, %		
	5 минут	15 минут	30 минут
Среднее значение	13,41	32,04	100,59
Стандартное отклонение	1,07	1,30	1,11
Коэффициент вариации, %	7,99	4,06	1,10

Таблица 11 – Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор из препарата Париет® таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг (ООО «Джонсон&Джонсон», Россия, производитель «Эсаи Ко. Лтд.», Япония)

Наименование параметра	Высвобождение, %		
	5 минут	15 минут	30 минут
Среднее значение	13,54	19,23	97,54
Стандартное отклонение	0,94	1,50	1,79
Коэффициент вариации, %	6,96	7,82	1,84

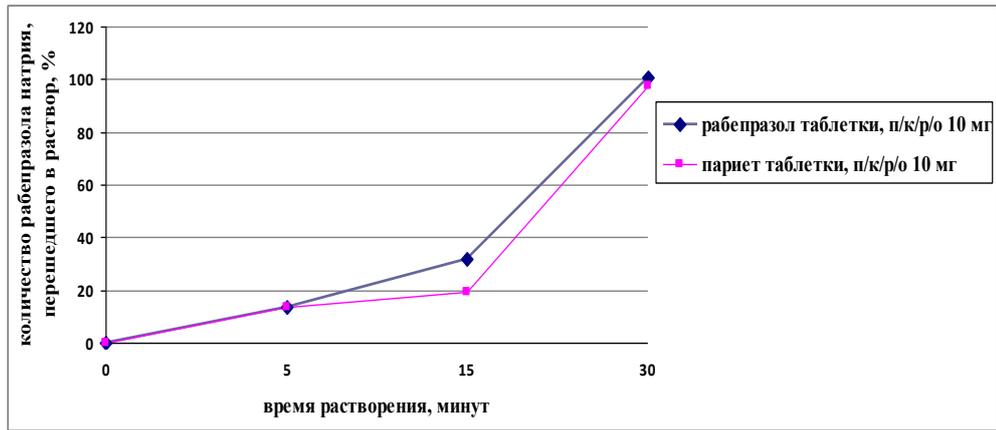


Рисунок 4 – Усредненные профили высвобождения рабепразола натрия из ЛП Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг (АО «Татхимфармпрепараты», Россия) и Париет® таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг (ООО «Джонсон&Джонсон», Россия, производитель «Эсаи Ко. Лтд.», Япония)

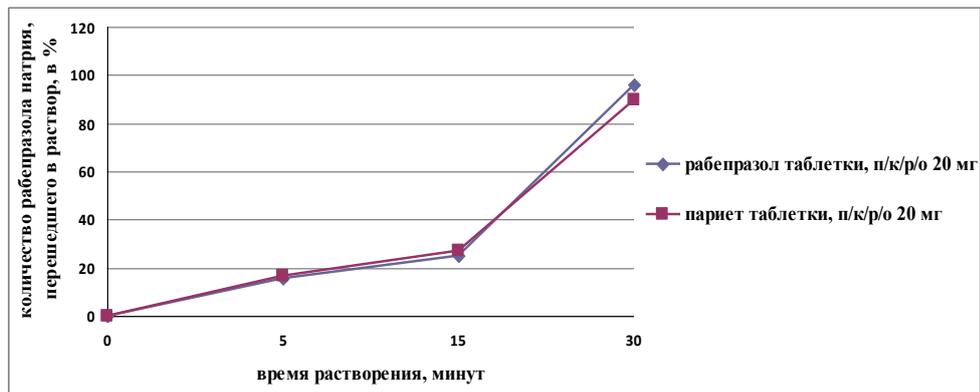


Рисунок 5 – Усредненные профили высвобождения рабепразола натрия из ЛП Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг (АО «Татхимфармпрепараты», Россия) и Париет® таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг (ООО «Джонсон&Джонсон», Россия, производитель «Эсаи Ко. Лтд.», Япония)

Исследование влияния привеса кишечнорастворимой оболочки на высвобождение рабепразола натрия в промежуточной среде при pH=4 показало, что рабепразол натрия не будет высвобождаться из ЛФ ЛП «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг» с привесом кишечнорастворимой оболочки 11 % (массой кишечнорастворимой оболочки 20 мг) под влиянием патологического дуоденогастрального рефлюкса в желудке (таблица 12). Для референтного ЛП Париет® использованы данные литературы (Лопина О.Д., Сереброва С.Ю., 2016).

Таблица 12 - Доля рабепразола натрия в растворе в зависимости от времени экспозиции в среде с рН=4

Время, мин	Доля препарата в растворе, %, при рН=4		
	Рабепразол 20 мг (привес кишечнорастворимой оболочки 9 %, масса оболочки 18 мг)	Рабепразол 20 мг (привес кишечнорастворимой оболочки 11 %, масса оболочки 20 мг)	Парие [®] 20 мг (Лопина О.Д., Сереброва С.Ю., 2016)
5	-	-	-
10	-	-	-
15	0,35±0,08	0,12±0,05	0,10
20	0,48±0,05	0,14±0,05	0,15
30	1,54±0,03	0,25±0,03	0,23
45	2,75±0,07	0,25±0,05	0,25
60	3,51±0,07	0,27±0,07	0,26

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В итоге проведенных исследований сделаны следующие выводы:

1. Изучение ассортимента ЛП ИПН, зарегистрированных в Российской Федерации, показало, что лидирующие позиции по их производству приходятся на долю зарубежных производителей – 68,3 %, по производству таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой – 87,5 %; обоснована необходимость разработки воспроизведенного ЛП «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг».

2. Исследованы физико-химические свойства и технологические характеристики ФС рабепразола натрия производителей Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия, и Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай. Установлено преимущество ФС рабепразола натрия производителя Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия, по критериям: сыпучесть, насыпная плотность, фракционный состав и обеспечение стабильности таблеток рабепразола, фармацевтическая доступность (тест «Растворение»).

3. Разработаны составы таблеток-ядер рабепразола 10 мг и 20 мг: рабепразол натрия 10 %, кальция карбонат 25 %, лактозы моногидрат 43 %, крахмал кукурузный 20 %, гидроксипропилметилцеллюлоза 1 %, магния стеарат 1 %, и технология их получения прессованием с предварительным влажным гранулированием 3 % раствором гидроксипропилметилцеллюлозы.

4. Обоснованы выбор состава покрытия таблеток-ядер рабепразола 10 мг и 20 мг: разделительная прослойка (субпокрытие) Opadry[®] и кишечнорастворимая оболочка Acryl-EZE[®], и режимы их нанесения без использования органического растворителя (лабораторный регламент ЛР-00480750-01-2018).

5. Проведены исследования стабильности таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, при долгосрочных испытаниях стабильности и методом «ускоренного старения». Обоснован срок годности таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги печатной лакированной – 2 года при хранении при 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %.

6. Разработаны критерии, нормы качества и методики стандартизации разработанных таблеток (НД на ЛП «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг»).

7. Установлено отсутствие высвобождения рабепразола натрия из разработанного ЛП «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» с привесом кишечнорастворимой оболочки 11 % в среде при pH=4 по тесту «Растворение». Установлена фармацевтическая эквивалентность *in vitro* разработанных таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, референтному ЛП Париет® по тесту «Растворение» и процедуре «Биовейвер» при pH 1,2 в течение 2 часов с последующей ее сменой на среду с pH 8,0. Получено регистрационное удостоверение ЛП-004797-130418.

Практические рекомендации

Разработанные проект НД на «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» и лабораторный регламент на получение ЛФ могут быть внедрены в производственный процесс фармацевтических предприятий. Разработанный ЛП может служить в качестве замены зарубежных препаратов рабепразола.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Возможна разработка новых ЛП с комбинацией действующего вещества рабепразола натрия с другими действующими веществами с целью повышения эффективности лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Пат. 2554735 Российская Федерация, МПК А61К 31/4439, А61К 47/36, А61К 47/38, А61К 47/26, А61К 47/12, А61К 47/02, А61К 9/30, А61J 3/10. **Фармацевтическая композиция, содержащая рабепразол натрия, и способ ее получения / Т. Ш. Ханнанов [и др.]; заявитель и патентообладатель АО «Татхимфармпрепараты». – № 2014134206/15; заявл. 20.08.2014; опубли. 27.06.2015, Бюл. № 18. – 11 с.**

2. **Чувашова, Д. П. Характеристика и ассортимент ингибиторов протонной помпы, а также субстанций для их производства [Электронный ресурс] / Д. П. Чувашова, С. Н. Егорова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/119-14873> (дата обращения 17.03.2019).**

3. Чувашова, Д. П. Разработка состава и технологии таблеток рабепразола / Д. П. Чувашова, С. Н. Егорова // Сборник тезисов 89-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Казань, 2015. – С. 444 – 445.

4. Исследование токсичности таблетированного дженерикового препарата рабепразола / Д. П. Чувашова [и др.] // Инновационные направления в науке, технике, образовании: Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции 30 июня 2016 г. В 2-х частях. Часть 1. – Смоленск : Новаленсо, 2016. – С. 104 – 106.

5. Чувашова, Д. П. Разработка аналитических методик для стандартизации таблеток рабепразола / Д. П. Чувашова, С. Н. Егорова // Сборник тезисов 90-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Казань, 2016. – С. 363.

6. Чувашова, Д. П. Обоснование выбора состава и технологии таблеток-ядер рабепразола / Д. П. Чувашова, С. Н. Егорова // Сборник тезисов 91-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Казань, 2017. – С. 442.

7. Чувашова, Д. П. Изучение сравнительной кинетики растворения таблеток рабепразола / Д. П. Чувашова, С. Н. Егорова, А. Н. Анисимов // Сборник статей XII международной научно-практической конференции «Eurasiascience», часть I. – Москва: Актуальность.РФ, 2017. – С. 48 – 50.

8. **Чувашова, Д. П. Разработка состава и технологии нанесения кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола / Д. П. Чувашова, С. Н. Егорова, А. Н. Анисимов // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 1. – С. 57 – 63.**

9. Чувашова, Д. П. Применение полного факторного эксперимента при разработке состава таблеток-ядер рабепразола / Д. П. Чувашова, С. Н. Егорова, А. Н. Анисимов // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2018. – № 1 (19). – С. 4 – 11.

Список сокращений

АО – акционерное общество

ВВ – вспомогательные вещества

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ИПН – ингибитор протонного насоса

КЗЗ – кислотозависимые заболевания

ЛП – лекарственный препарат

ЛФ – лекарственная форма

НД – нормативная документация

ПВХ – поливинилхлоридная

ПФЭ – полный факторный эксперимент

РФ – Российская Федерация

ФС – фармацевтическая субстанция