

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЧУВАШОВА ДИНАРА ПЕТРОВНА

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

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук**

14.04.01 – Технология получения лекарств

Научный руководитель:
доктор фармацевтических
наук, профессор
Егорова Светлана Николаевна

Казань - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ РАБЕПРАЗОЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Ингибиторы протонного насоса	15
1.1.1 История разработки и применения ингибиторов протонного насоса....	15
1.1.2 Химическая структура ингибиторов протонного насоса.....	17
1.2 Рабепразол – современный ингибитор протонного насоса.....	20
1.2.1 Фармакотерапевтические свойства рабепразола.....	20
1.3 Характеристика и ассортимент ингибиторов протонного насоса.....	22
1.4 Особенности технологии лекарственных препаратов рабепразола.....	24
1.5 Патенты, защищающие способ применения, технологию получения и состав лекарственных препаратов рабепразола, способы синтеза фармацевтических субстанций рабепразола натрия.....	26
1.5.1 Патенты, защищающие способ применения рабепразола.....	26
1.5.2 Патенты, защищающие состав и технологию получения лекарственных препаратов, содержащих рабепразол.....	28
1.5.3 Патенты, защищающие способы синтеза фармацевтических субстанций рабепразола натрия.....	35
Заключение по обзору литературы.....	36
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	37
ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Объекты исследования.....	37
2.1.1 Фармацевтические субстанции.....	37
2.1.2 Референтные лекарственные препараты.....	38
2.1.3 Вспомогательные вещества.....	38
2.2 Методы исследования.....	41
2.2.1 Определение содержания воды в фармацевтических субстанциях рабепразола натрия.....	41

2.2.2 Методы изучения технологических характеристик фармацевтических субстанций, массы для таблетирования и таблеток.....	41
2.2.3 Измерение влагопоглощения таблеток рабепразола, покрытых разделительной прослойкой (субпокрытием).....	43
2.2.4 Методики контроля качества таблеток-ядер рабепразола и таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.....	44
2.2.4.1 Методика теста «Растворение» таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.....	44
2.2.4.2 Методика определения родственных примесей в таблетках рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.....	47
2.2.4.3 Методика определения однородности дозирования действующего вещества в таблетках рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.....	51
2.2.4.4 Методика количественного определения действующего вещества в таблетках рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, методом ВЭЖХ.....	53
2.2.4.5 Определение микробиологической чистоты.....	54
2.2.5 Изучение стабильности таблеток рабепразола.....	54
2.2.6 Методы математического планирования.....	55
2.2.7 Статистическая обработка результатов исследований.....	55
ГЛАВА 3 РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК РАБЕПРАЗОЛА, ПОКРЫТЫХ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ.....	56
3.1 Критерии выбора состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.....	56
3.2 Изучение технологических и физико-химических свойств фармацевтических субстанций рабепразола натрия.....	57
3.3 Обоснование состава и технологии получения таблеток-ядер	

рабепразола.....	65
3.3.1 Изучение возможности метода прямого прессования для получения таблеток-ядер рабепразола.....	66
3.3.2 Исследование влияния технологических факторов на процесс получения таблеток-ядер рабепразола методом полного факторного эксперимента.....	72
3.3.3 Исследование возможности таблетирования с предварительным влажным гранулированием для получения таблеток-ядер рабепразола.....	76
3.4 Обоснование состава и технологии покрытия пленочной кишечнорастворимой оболочкой таблеток-ядер рабепразола.....	80
3.4.1 Изучение возможности нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки непосредственно на таблетки-ядра рабепразола.....	81
3.4.2 Исследование процесса нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола, покрытые разделительной прослойкой.....	85
3.4.3 Использование метода полного факторного эксперимента для оптимизации технологического процесса нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра, покрытые разделительной прослойкой.....	90
3.4.4 Разработка технологии нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола, покрытые разделительной прослойкой.....	93
3.4.5 Измерение влагопоглощения таблеток рабепразола, покрытых разделительной прослойкой.....	99
3.5 Подбор упаковки для таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.....	99
3.6 Разработка технологической схемы и изготовление опытно-промышленных серий таблеток рабепразола, покрытых	

кишечнорастворимой оболочкой.....	100
3.7 Контрольные точки производства таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.....	104
Заключение по главе 3.....	107
ГЛАВА 4 РАЗРАБОТКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦИИ ТАБЛЕТОК РАБЕПРАЗОЛА, ПОКРЫТЫХ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ.....	109
4.1 Определение подлинности рабепразола натрия в таблетках и описание внешнего вида таблеток рабепразола.....	109
4.2 Разработка методики количественного определения действующего вещества и определения родственных примесей в таблетках рабепразола.....	111
4.3 Разработка методики определения однородности дозирования рабепразола натрия в таблетках.....	127
4.4 Изучение стабильности таблеток рабепразола.....	129
Заключение по главе 4.....	132
ГЛАВА 5 БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТОК РАБЕПРАЗОЛА, ПОКРЫТЫХ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ.....	133
5.1 Исследование высвобождения рабепразола натрия из таблеток с применением теста «Растворение».....	133
5.2 Изучение эквивалентности таблеток рабепразола <i>in vitro</i> с использованием процедуры «Биовейвер».....	143
5.3 Исследование влияния привеса кишечнорастворимой оболочки на высвобождение рабепразола натрия в промежуточной среде при $pH=4$	149
Заключение по главе 5.....	153
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	154

Список сокращений.....	156
Список литературы.....	158
Приложения.....	179

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) являются наиболее распространенными заболеваниями органов пищеварительной системы. Об этом свидетельствует то, что распространенность язвенной болезни (ЯБ) у населения различных возрастных групп составляет 10-25 %; распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) 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 [120, 144].

Лечение КЗЗ характеризуется несколькими этапами, отличающимися использованием разных групп лекарственных препаратов (ЛП): неселективных и селективных М-холинолитиков, блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, блокаторов холецистокининовых (гастриновых) SSK_2 рецепторов. Применение ингибиторов протонного насоса (ИПН) для лечения КЗЗ стало «революционным прорывом». В настоящее время ИПН являются «золотым стандартом» терапии при КЗЗ [43].

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 [39].

Рабепразол активируется в широком диапазоне рН (от 0,8 до 4,9) и обеспечивает быстрое ингибирование протонной помпы благодаря особенностям химического строения [125].

Таким образом, распространенность КЗЗ, фармакологические свойства 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» [128] 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 [109].

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 ЛПП Парие[®].

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» [57]. 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 «Биоверификация» 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 «Париет[®]» (таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг), «Эсai 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: «Биофармация», «Таблетки», «Правила GMP» (акт внедрения от 18.04.2018).

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы основывается на концепции фармацевтической разработки [126], правилах GMP [22, 108], GLP [24], требованиях ГФ России [25, 26, 27, 28], нормативных и правовых актах, научных трудах в области фармацевтической технологии [3, 20, 110].

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 «Париег®» (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.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ РАБЕПРАЗОЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

КЗЗ – это хронические многофакторные патологические процессы, требующие назначения многоэтапной, сложной, длительной кислотосупрессивной терапии. Для их лечения используют ЛП, которые препятствуют образованию кислоты в желудке или способствуют ее нейтрализации [6]. Наиболее широкое применение нашли ИПН [141, 143].

1.1 Ингибиторы протонного насоса

1.1.1 История разработки и применения ингибиторов протонного насоса

В 1973 году английские и шведские ученые А. Ganser и J. Forte открыли механизм секреции соляной кислоты – фермент водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы – протонную помпу париетальных клеток желудка [156].

G. Sachs с соавторами начал разработку первого ИПН в Великобритании, однако из-за широкого применения и коммерческого успеха блокаторов H_2 -рецепторов гистамина эти исследования прекратили [146, 157].

В 1978 г. в научно-исследовательской лаборатории Molndal в Швеции синтезировали замещенный бензимидазол N149/94, получивший название «омепразол». Он ковалентно блокировал протонную помпу, обладал высокой стабильностью и высокой селективностью в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток [150, 164].

ЛП омепразол был защищен европейским патентом ZA 7901586 от 14 апреля 1978 г. [107]. В период 1982-1989 гг. омепразол внедрили в клиническую практику: в 1988 г. его стали применять в Швеции для лечения ЯБ двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) [147, 155]; в 1989 г. использовали для лечения синдрома Золлингера-Эллисона, ЯБ желудка и ЯБДПК, рефлюкс-эзофагита в США и Канаде, где он выпускался под торговым наименованием

(ТН) «Лосек» («Prilosec»). Прием омепразола снижал секрецию соляной кислоты на 80 %, контроль уровня секреции был эффективнее, чем после ваготомии [10].

Таким образом, оригинальный омепразол «Лосек», произведенный фармацевтической компанией «Астра» (в наше время «Астра Зенека»), являлся успешно продаваемым ЛП в мире в течение более 10 лет [124].

В 1990-1996 г.г. продолжилась разработка препаратов, угнетающих желудочную H^+/K^+ -АТФазу. В этот период синтезировали и изучили эффективность и безопасность новых прогрессивных ИПН – лансопразола, пантопразола, рабепразола [145].

В 2001 г. троих ученых – Вильяма Ноулза, Бэрри Шарплесса и Риоджи Нойори – удостоили Нобелевской премией по химии за новые технологии разделения оптических изомеров и ассиметричный синтез [160, 167]. До этого события невозможно было осуществить синтез моноизомера, и разрабатывали только рацематы (смесь S- и R-изомеров). В 2000 г., благодаря использованию новых технологий синтеза, фармацевтическая компания «Астра Зенека» разработала левовращающий изомер (S-изомер) омепразола – эзомепразол (Нексиум[®]). Его особенности – улучшенный фармакокинетический профиль, повышенная биодоступность, обеспечивающая большее снижение кислотной продукции париетальными клетками [10].

В январе 2009 года FDA (управлением по контролю за продуктами и лекарствами США) был разрешен к применению для лечения ГЭРБ шестой ИПН – декслансопразол – оптический изомер лансопразола для лечения тяжелого рефлюкс-эзофагита (в России еще не зарегистрирован) [134].

В настоящее время разрабатываются новые ИПН, находящиеся на стадии клинических исследований и имеющие улучшенный профиль фармакокинетики и фармакодинамики (тенатопразол, илапразол, декслансопразол, E3710, дексрабепразол, S-пантопразол, S-тенатопразол натрия). Также в разработке ИПН модифицированного высвобождения (декслансопразол DDR – капсулы

двойного отсроченного высвобождения, рабепразол ПВ – таблетки пульсирующего высвобождения с энтеросолюбильной оболочкой, AGN201904-Z – медленно всасывающаяся кислотоустойчивая форма омепразола) и немедленного высвобождения (омепразол НВ, эзомепразол НВ – ИПН, не покрытые энтеросолюбильной оболочкой, связанные с гидрокарбонатом натрия). Изучается эффективность комбинаций ИПН с другими действующими веществами (VЕСAM (омепразол + янтарная кислота), NMI-826 (лансопразол + агент-донатор оксида азота), OX17 (ИПН омепразол + H₂-блокатор фамотидин), ИПН + альгинат, секретол (омепразол + лансопразол), ИПН + ССК₂ рецептор (антагонист холецистокининовых (гастриновых) рецепторов). Синтез новых действующих веществ и разработка новых ЛП для лечения КЗЗ продолжается: в перспективе ожидается использование нового класса антисекреторной терапии – калий-конкурентных блокаторов кислотопродукции. Работа в этом направлении уже началась, клинические исследования I-III фазы проходят такие калий-конкурентные блокаторы кислотопродукции, как ТАК-438, УН4808, RQ-4 – кислотостабильные липофильные слабые основания, оказывающие более длительный и быстрый антисекреторный эффект уже после первого приема [43].

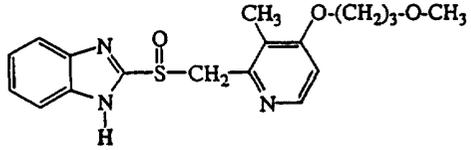
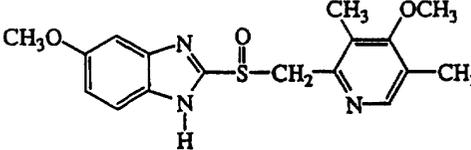
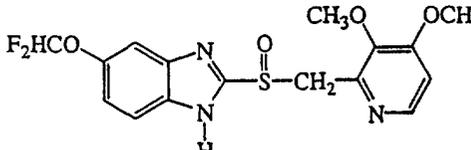
Однако, несмотря на интенсивные разработки ИПН нового поколения, рабепразол обладает рядом преимуществ, выраженных в фармакотерапевтическом эффекте при использовании [37].

1.1.2 Химическая структура ингибиторов протонного насоса

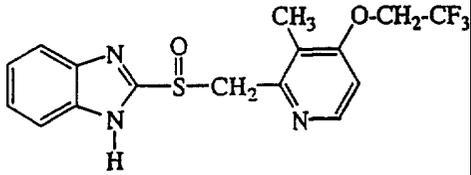
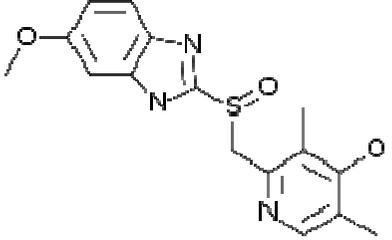
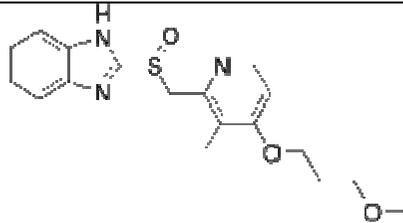
Проведен анализ Государственного Реестра (ГР) лекарственных средств (ЛС) в отношении зарегистрированных в РФ ЛП ИПН [29].

Химическая структура ИПН, зарегистрированных в РФ, в лекарственных формах (ЛФ) «таблетки, покрытые оболочкой/ таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой» и «капсулы/ капсулы с модифицированным высвобождением» приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Химическая структура ИПН, зарегистрированных в РФ [29]

№ п/п	Международное непатентованное наименование (МНН), ЛФ, дозировка	Референтный ЛП, производитель, страна	Химическое название	Суммарная формула	Химическая формула
1	2	3	4	5	6
1	Рабепразол, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг	Парие [®] , Эсаи Ко. ЛТД, Япония	2-[[4-(3-метоксипропокси)-3-метилпиридин-2-ил]метилсульфинил]-1Н-бензимидазол	$C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$	
2	Омепразол, таблетки, покрытые оболочкой 10 мг, 20 мг и 40 мг	Лосек МАПС, АстраЗенека АБ, Швеция	5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метилсульфинил]-1Н-бензимидазол	$C_{17}H_{19}N_3O_3S$	
3	Пантопразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг и 40 мг	Контролок [®] , Никомед ГмбХ, Германия	5-дифторметокси-2-[(3,4-диметокси-2-пиридинил)метилсульфинил]-1Н-бензимидазол	$C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$	

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
4	Лансопразол, капсулы 30 мг	Ланзоптол, КРКА, д.д., Ново место, Словения	2-[3-метил-4-(2,2,2- трифторэтокси)-2- пиридинил]метилсульфинил] -1Н-бензимидазол	$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$	
5	Эзомепразол таблетки, покрытые оболочкой 20 мг и 40 мг	Нексиум [®] , АстраЗенека АБ, Швеция	(S)-5-метокси-2-[(4-метокси- 3,5-диметил-2- пиридинил)метилсульфинил] -1Н-бензимидазол	$C_{17}H_{19}N_3O_3S$	
6	Декслансопразол (энантиомер (оптический изомер) лансопра- зола), капсулы с модифицирован- ным высвобождением 30 мг и 60 мг	Дексилант [®] , Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед, Япония	2-[(R)-[3-метил-4-(2,2,2- трифторэтокси)пиридин-2- ил]метилсульфинил]-1Н- бензимидазол	$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$	

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что в настоящее время в РФ зарегистрировано 6 видов ИПН, из них декслансопразол является энантиомером лансопразола.

1.2 Рабепразол - современный ингибитор протонного насоса

1.2.1 Фармакотерапевтические свойства рабепразола

Современные ИПН, к которым относятся омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол, декслансопразол, дексрабепразол (не зарегистрирован в РФ) [162], являются замещенными бензимидазолами, которые отличаются радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах [11].

Различия в структуре ИПН приводят к изменению скорости ингибирования и концентрации ингибитора, обеспечивающей максимальный терапевтический эффект. Многочисленными клиническими исследованиями доказана наибольшая скорость наступления антисекреторного эффекта у рабепразола по сравнению с другими ИПН. Это можно объяснить фармакотерапевтическими свойствами рабепразола [37].

Рабепразол является мощным и необратимым ингибитором водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы H^+/K^+ -АТФ-азы, он показан для лечения ГЭРБ, синдрома Золлингера-Эллисона, ЯБДПК и ЯБ желудка, а также в сочетании с антибиотиками с целью эрадикации *Helicobacter pylori* [161].

В таблице 2 представлены фармакотерапевтические свойства рабепразола.

Таблица 2 – Фармакотерапевтические свойства рабепразола дозировкой 20 мг [11, 33, 45, 125, 161]

№ п/п	Показатели	Ед. измерения	Значения показателей
1	2	3	4
1	Константа ионизации (диссоциации) pK_{a1}	-	5,0
2	Зависимость биодоступности от генетических особенностей системы метаболизма	-	нет
3	Биодоступность при курсовом применении	%	52
4	Биодоступность при однократном введении	%	52
5	pK_{a2}	-	0,62
6	Период полувыведения $T_{1/2}$	ч	1-2

1	2	3	4
7	Максимальная концентрация,	мг/мл	0,41 (Парие [®] 20 мг)
8	Время достижения максимальной концентрации T _{max}	ч	2-5
9	Минимальная подавляющая концентрация для 90 % исследованных штаммов (МПК ₉₀)	мг/мл	1,56 (Парие [®] 20 мг)
10	Наличие парентеральной формы	-	отсутствует
11	Базальный интрагастральный уровень pH	-	1,27 ± 0,32
12	Латентный период	мин	288,2 ± 209,75
13	Время, необходимое для активации 50 % молекул (t ₅₀)	с	90 (Парие [®] 20 мг)
14	Площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время AUC	мкмоль/ЛхЧ	2,12
15	Время удержания pH > 4 после приема первой дозы	ч	14,4 (Парие [®] 20 мг)
16	Относительная антисекреторная активность по результатам мета-анализа 57 исследований с измерением среднего значения 24-часового внутрижелудочного pH	-	1,82
17	Стимуляция образования муцина	-	Увеличение образования муцина в 2,6 раз (Парие [®] 20 мг)

Исходя из данных, представленных в таблице 2, рабепразол стимулирует образование муцина (это свидетельствует о наличии гастропротективного эффекта), имеет низкое значение минимальной подавляющей концентрации для 90 % исследованных штаммов МПК₉₀ в отношении *Helicobacter pylori* (эффективно подавляет инфекционный агент), биодоступность рабепразола не зависит от генетических особенностей системы метаболизма, период его полувыведения составляет 1-2 часа.

В исследованиях сравнительной эффективности эзомепразола и рабепразола у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) выявлено, что эффективность применения эзомепразола 20 мг для устранения изжоги у пациентов с НЭРБ гораздо ниже, чем при применении рабепразола 10 мг [122].

ИПН для лечения ГЭРБ назначаются длительно, поэтому важна не только скорость наступления эффекта (ИПН отличаются по скорости наступления клинического эффекта в первые дни лечения), но и безопасность лечения. Показатели фармакокинетики лансопразола, пантопразола и рабепразола не

меняются в течение первых дней приема, а у омепразола и эзомепразола увеличиваются, после чего достигают плато [11].

В исследованиях оценки эффективности рабепразола при ЯБДПК по данным суточного рН-мониторирования выявлено, что у пациентов с ЯБДПК неосложненного течения впервые принятая доза рабепразола является эффективной у 89,6 % больных с медианой рН за 24 часа 4,1 [1].

Таким образом, целесообразность выбора рабепразола при лечении КЗЗ и для проведения успешной эрадикационной терапии определяется следующими преимуществами его использования по сравнению с другими ИПН:

- Рабепразол активируется в широком диапазоне рН 0,8-4,9. Он обладает максимальным эффектом уже после первого приема.
- Рабепразол обладает наивысшей фармакологической активностью, так как его доза ниже по сравнению с дозами других ИПН.
- Рабепразол обладает предсказуемыми эффектами, так как его разрушение в печени не зависит от наличия полиморфизмов гена цитохрома Р450. Рабепразол надежнее подавляет секрецию соляной кислоты.
- Безопасность рабепразола доказана для пациентов, принимающих несколько ЛП одновременно.
- Рабепразол имеет плейотропные эффекты [39].

1.3 Характеристика и ассортимент ингибиторов протонного насоса

Установлено, что в настоящее время в РФ зарегистрированы различные ЛФ 6 МНН ЛП ИПН, которые приведены в таблице 3 [29].

Таблица 3 – ЛФ ИПН, зарегистрированные в РФ [29]

МНН	ЛФ	Количество зарубежных производителей	Количество отечественных производителей
1	2	3	4
Омепразол	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	1	0
	Капсулы кишечнорастворимые	7	5
	Капсулы	5	5
	Порошок для приготовления суспензии	1	0

1	2	3	4
	для приема внутрь		
	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий/ раствора для внутривенного введения	4	2
Лансопризол	Капсулы	4	2
	Капсулы кишечнорастворимые	3	2
	Капсулы с модифицированным высвобождением	1	0
Пантопризол	Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой/ таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой	9	3
	Лиофилизат/порошок для приготовления раствора для внутривенного введения	5	0
Рабеппризол	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой	9	1
	Капсулы кишечнорастворимые	0	3
	Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения	1	0
Эзомеппризол	Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой/ таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой/ таблетки кишечнорастворимые	3	2
	Капсулы кишечнорастворимые	1	0
	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий/ раствора для внутривенного введения	1	1
	Пеллеты, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь	1	0
Декслансопризол	Капсулы с модифицированным высвобождением	1	0
Итого:	-	57	26

Анализ ассортимента ИПН по виду ЛФ показал, что на российском фармацевтическом рынке преобладают капсулы кишечнорастворимые/ капсулы (47 %), а также таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой/ таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой/ таблетки кишечнорастворимые (33,7 %). Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения/ для инфузий составляет 16,9 % отечественного

фармацевтического рынка, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь составляет 1,2 % [134].

Большая часть зарегистрированных ТН приходится на долю зарубежных производителей – 68,7 %. Лидирующие позиции принадлежат западноевропейским производителям (Швеция, Словения, Венгрия, Испания, Чешская Республика, Великобритания), а также Индии. Отечественным производителям принадлежит лишь 31,3 % фармацевтического рынка [134].

Таким образом, выявлена необходимость фармацевтической разработки состава и технологии получения таблеток рабепразола 10 мг и 20 мг, а также внедрения в производство на отечественном предприятии в ЛФ «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой».

1.4 Особенности технологии лекарственных препаратов рабепразола

Замещенные бензимидазолы являются пролекарствами, слабыми основаниями. Они крайне неустойчивы в кислой среде. Изменение их структуры в кислой среде представлено на рисунке 1 [45].

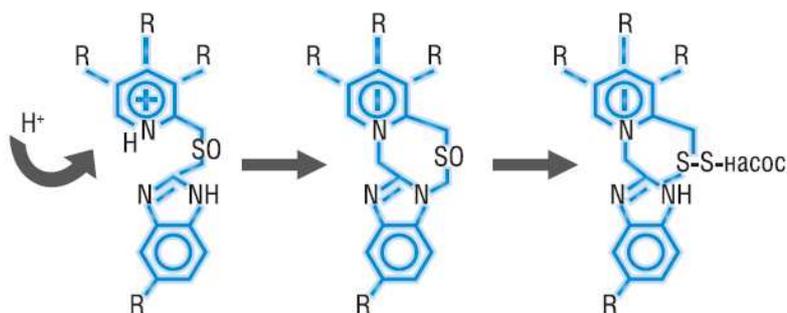


Рис. 1 - Изменение структуры замещенных бензимидазолов в кислой среде [45]

Как представлено на рисунке 1, азот пиридинового цикла замещенных бензимидазолов связывает протон (H⁺), что приводит к внутримолекулярной перестройке, образуя еще один цикл между бензимидазольной группировкой и пиридиновым кольцом, в состав которого входит атом серы. Образуется циклический сульфенамид – соединение, обладающее высокой реакционной способностью, способное взаимодействовать с SH-группами протонного насоса

[44]. Поэтому молекулу рабепразола для сохранения стабильности необходимо защищать от воздействия кислот в течение хранения ЛП. Для этого ее используют в форме натриевой соли, дополнительно включая щелочные вспомогательные вещества (ВВ) в состав таблетки-ядра. При разложении рабепразола образуются продукты с выраженной окраской [74]. В частности, примесь рабепразола сульфон, которая вызвана сверхокислением и образуется во время конверсии сульфоксида. Избежать образования сульфонов в результате переокисления практически невозможно, а их удаление представляет длительный, дорогостоящий и сложный процесс [75, 77].

Также рабепразол необходимо защищать от воздействия кислоты в желудке для доставки в оптимальную зону всасывания – в кишечник. Для этого применяются энтеросолюбильные (кишечнорастворимые) покрытия. Однако нанесение кишечнорастворимых покрытий на таблетки-ядра снижает стабильность ЛП, так как ВВ в составе кишечнорастворимых покрытий являются кислотными, имеют свободные карбоксильные группы. Свободные карбоксильные группы, взаимодействуя со щелочным ядром таблетки, приводят к разложению действующего вещества – рабепразола натрия, кишечнорастворимое покрытие при этом растворяется изнутри [74].

Для устранения снижения стабильности применяется изолирующая разделительная прослойка между кишечнорастворимым покрытием и ядром, содержащим рабепразол натрия и щелочные ВВ. Разделительная прослойка состоит по меньшей мере из одного слоя некислотных инертных ВВ, растворимых в воде. Данная технология впервые была описана в патенте EP 0244380 «Pharmaceutical formulations of acid labile substances for oral use» [79]. Атомы водорода в разделительной прослойке, диффундирующие извне, могут взаимодействовать с гидроксильными ионами щелочного ядра. Таким образом, разделительная прослойка служит в качестве pH-забуферивающей зоны. Способ изготовления ядра – влажная грануляция водой [74, 76, 79].

Дополнительные функции разделительной прослойки заключаются в механическом разглаживании поверхности ядра. Таблетка, покрытая

разделительной прослойкой, является более гладкой основой для равномерного нанесения кишечнорастворимого покрытия. В составе разделительной прослойки используются полимеры для повышения сцепления (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), для обеспечения гладкой поверхности разделительной прослойки применяются тальк, титана диоксид [57].

1.5 Патенты, защищающие способ применения, технологию получения и состав лекарственных препаратов рабепразола, способы синтеза фармацевтических субстанций рабепразола натрия

Проведен патентный поиск по ЛП, содержащим рабепразол, в сети Интернет в следующих базах данных Федерального института промышленной собственности (ФИПС): полные тексты российских патентных документов за 1994-2006 г.г., полные тексты российских патентных документов до 1994 г. и полные тексты российских патентных документов из последнего бюллетеня. На поисковый запрос «Рабепразол» было получено 80 патентов на изобретение. В базе данных Worldwide по запросу «rabeprazole» было найдено 112 патентов, а в Евразийской патентно-информационной системе (ЕАПАТИС) по запросу «рабепразол» – 139 патентов.

Патенты, представляющие интерес, можно разделить на несколько групп:

- Патенты, защищающие способ применения рабепразола;
- Патенты, защищающие технологию получения ЛП, содержащих рабепразол;
- Патенты, защищающие способы синтеза ФС рабепразола.

1.5.1 Патенты, защищающие способ применения рабепразола

Патент CN 104546845 «Application of rabeprazole sodium in preparation of medicines for inhibiting tumor cell metastasis and spread» описывает новое применение рабепразола натрия в медицине – для ингибирования распространения метастаз опухолевых клеток [72].

В патенте CN 102232950 «New application of rabeprazole in pharmacy» раскрывается применение рабепразола при лечении стрессовых язв с кровотечением и при лечении острого повреждения слизистой желудка, вызванного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов [68].

Патент CN 102091070 «Rabeprazole sodium combined medicament and preparation process thereof» описывает комбинации ЛВ, содержащие рабепразол натрия, для лечения язвы желудка [67].

Патент 2448702 «Фармацевтическая композиция для лечения язвенной болезни желудка и/или 12-перстной кишки» описывает композицию, содержащую рабепразол и N-ацетил-5-метокситриптамиин (мелатонин) [61].

Патент 2410100 «Фармацевтическая композиция ингибитора протонной помпы и пребиотика для лечения язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки» описывает композицию, содержащую рабепразол и пребиотик, выбранный из алифатических спиртов, ди-, три-, олиго- или полисахаридов [60].

Патент CN 101371835 «Medicament composition containing L-rabeprazole and uses thereof» раскрывает фармацевтические композиции, состоящие из L- рабепразола (или фармацевтически приемлемой соли) и соединения-растворителя рабепразола. Они используются для лечения ЯБДПК, доброкачественной ЯБ желудка в стадии обострения, эрозивной или язвенной ГЭРБ, ЯБДПК, сопровождающейся бактерией Хеликобактер пилори или эрозивной / язвенной желудочной рефлюксной болезни [65].

Таким образом, известно применение рабепразола для лечения ЯБ желудка и ЯБДПК, для ингибирования распространения метастаз опухолевых клеток, при лечении стрессовых язв с кровотечением и при лечении острого повреждения слизистой желудка, вызванного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

1.5.2 Патенты, защищающие состав и технологию получения лекарственных препаратов, содержащих рабепразол

Анализ патентов показал, что защищены составы и технологии получения различных видов таблеток, содержащих ИПН рабепразол:

- таблетки, не покрытые кишечнорастворимой (энтеросолюбильной) оболочкой: жевательные, шипучие, диспергированные,
- таблетки, покрытые разделительной прослойкой и кишечнорастворимой (энтеросолюбильной) оболочкой,
- таблетки, спрессованные из гранул, покрытых разделительной прослойкой и кишечнорастворимой (энтеросолюбильной) оболочкой.

В патенте 2279276 «Новые лекарственные формы замещенных бензимидазолов и способы их применения» описан способ получения двухслойных таблеток рабепразола, не покрытых энтеросолюбильной оболочкой. Внутреннее ядро содержит рабепразол и буферизирующий агент (гидрокарбонат натрия, калия, соль кальция, магния). Второй внешний слой окружает внутреннее ядро и содержит гидрокарбонат натрия в качестве буферизирующего агента, активатор париетальных клеток (шоколад, гидрокарбонат натрия, кальциевую соль, масло мяты перечной, мяты масло, кофе, чай, колу, кофеин, теофиллин, теобромин, по крайней мере одну аминокислоту, и их комбинации), антипенообразователь, шипучий агент, ароматизатор. Способ производства – прямое прессование внутреннего слоя и внешнего слоя в таблетку, состоящую из двух слоев, содержащую буферизирующий агент. ЛФ – жевательная таблетка, суспензионная таблетка, шипучая таблетка [58].

Описанная в патенте CN 101066251 «Dispersed tablet of proton pump inhibitor» композиция содержит соль рабепразола и по крайней мере один вид биологически приемлемого буферного агента (гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат магния или их смеси) в весовом соотношении от 1 до 10-200 [63].

Недостатком способов, описанных в патентах 2279276 и CN 101066251, является отсутствие защиты действующего вещества от воздействия кислоты в желудке.

В патенте CN 101507718 «Sodium rabeprazole enteric-coated orally disintegrating tablets and preparation method thereof» описан состав таблеток, состоящих из ядра, стабилизатора в количестве 2-5 %, изолирующего слоя в количестве 10-15 %, кишечнорастворимого покрытия в количестве 15-20 % [66]. Недостатком данного способа является длительный процесс покрытия, так как привес изолирующего слоя и слоя кишечнорастворимого покрытия до 20 %.

В патенте WO 2008129517 «A stabilized delayed release pharmaceutical composition of rabeprazole» в качестве разделительной прослойки – уплотняющего слоя – используется этилцеллюлоза. Один из способов приготовления фармацевтической композиции – влажная грануляция в связующем растворе или гранулирующей жидкости, где связующий раствор или гранулирующая жидкость состоит из неводного растворителя из группы: этанол, метанол, изопропиловый спирт или их смесь [104].

В патенте WO 2008000463 «Rabeprazole formulation» описан следующий состав таблеток рабепразола: натриевая соль рабепразола от 5 % до 50 %, гидроксид кальция от 0,1 % до 30 %, фармацевтически приемлемый наполнитель (нещелочные наполнители: маннит, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза), стеарилфумарат натрия и магния стеарат, разбавители, связующие, разрыхлители, стабилизаторы, антиадгезивы и смазочные материалы, разделительный слой (между ядром таблетки и кислотообразующим кишечнорастворимым покрытием таблетки), состоящий из поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы и нейтрального полиметакрилата. Способ приготовления ядра – влажная грануляция водой или смесью вода-этанол с суспендированным в ней щелочным агентом. Суспензию для покрытия разделительным слоем и для покрытия кишечнорастворимой оболочкой готовят на основе воды и/или этанола [102].

В патенте WO 2004075881 «Stable pharmaceutical composition of rabeprazole and processes for their preparation» в составе ядра в качестве ВВ использованы гидроксипропилцеллюлоза низкой вязкости не менее 10 %, антиоксидант (бутилгидрокситолуол и/или бутилоксианизол) от 0,02 % до 0,2 % от общего веса ядра, поливинилпирролидон от 0,5 % до 5 % от общего веса ядра. Ядро покрыто подслоем и энтеросолюбильным слоем. Способ получения ядра: влажная грануляция поливинилпирролидоном смеси рабепразола и гидроксипропилцеллюлозы низкой вязкости, или сухое гранулирование, или прямое прессование. Для покрытия подслоем и кишечнорастворимым слоем использованы растворы/суспензии на основе метилхлорида, изопропилового спирта, ацетона, метанола, этанола, воды или их смеси [97].

В патенте 2440101 «Фармацевтические композиции регулируемого высвобождения нестабильных в кислой среде лекарственных средств» описана фармацевтическая композиция, включающая рабепразол натрия, покрытая энтеросолюбильным покрытием, включающим пленкообразующий агент, пластификатор (триэтилцитрат, цетиловый спирт и их смеси) и необязательно препятствующий прилипанию агент (диметикон) от 1,5 % до 3 % масс. в пересчете на пленкообразующий агент. В технологическом процессе производства микросфер, порошков, пеллет, микротаблеток, таблеток, гранулятов используют органические растворители: 1-пропанол, 2-бутанол, 2-пропанол, дихлорметан, ацетон, метанол, хлороформ, этанолтрет-бутанол или их смеси [59].

В патенте KR 20080000121 «Methods and compositions of stabilizing sodium rabeprazole» способ стабилизации натриевой соли рабепразола включает в себя этапы:

- подготовка ядра таблетки, содержащего 1 весовую часть натриевой соли рабепразола, 0,1-3 весовых частей гидроксида кальция и другие фармацевтически приемлемые добавки,

- покрытие ядра таблетки промежуточной оболочкой, содержащей щелочные вещества: гидроксид кальция и хотя бы одно из этих ВВ: гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза,

- покрытие таблетки одним из кишечнорастворимых полимеров: ацетат янтарной кислоты гидроксипропилметилцеллюлозы, фталиевая кислота гидроксипропилметилцеллюлозы, метакриловой кислоты сополимер, фталиевой кислоты ацетат целлюлозы [86].

В патенте EP 0342522 «Peroral preparation of an acid-unstable compound» описана технология приготовления таблеток, включающих в качестве действующего вещества чувствительный к кислой среде замещенный бензимидазол. Ядро изготовлено грануляцией в псевдооживленном слое. Между щелочным ядром таблеток и энтеросолюбильным покрытием расположена разделительная прослойка, включающая малорастворимое в воде пленкообразующее вещество (этилцеллюлоза или поливинилацетат), растворенное в этаноле или метиленхлориде. В пленкообразующем веществе суспендировано малорастворимое в воде тонкоизмельченное гранулированное вещество, например, оксид магния, карбонат магния, оксид кремния, стеарат магния, эфиры жирных кислот и сахарозы [81].

Недостатками способов, описанных в патентах WO 2008129517, WO 2008000463, WO 2004075881, RU 2440101, KR 20080000121, EP 0342522, являются использование органического растворителя, токсическое воздействие паров на персонал, пожароопасность производства, применение дорогого взрывозащищенного оборудования, необходимость исследования показателя «Остаточные органические растворители» в готовой ЛФ.

В патенте WO 2006134611 «Compositions of antiulcerative substituted benzimidazoles» рассмотрен следующий конкретный состав таблеток: рабепразол натрия от 3 % до 23 %, оксид магния легкий от 0,5 % до 2,5 %, стабилизаторы (кальция карбонат тяжелый, магния карбонат тяжелый, магния оксид тяжелый, натрия карбонат тяжелый) от 25 % до 78 %, маннитол от 9 % до 80 %, поливинилпирролидон S-630 (K-30) от 0,5 % до 4 %, крахмал от 0,5 % до 2,5 %, гидроксипропилцеллюлоза (низкозамещенная) или гидроксипропилцеллюлоза от 0,5 % до 23 %, стеарилфумарат натрия от 0,5 % до 2,5 %, гидроксипропилметилцеллюлоза вязкостью 15cps (E5) от 2,5 % до 15 %, акрилиз[®]

от 7 % до 28 %, в пересчете на общую массу фармацевтической ЛФ [100]. Недостатком данного способа является длительный процесс покрытия, так как привес кишечнорастворимого покрытия составляет до 28 %.

В патенте KR 100761041 «Pharmaceutical composition comprising acid-labile benzimidazole compound» описан следующий состав: рабепразол или соль рабепразола от 1 до 60 мг, агент для стабилизации (оксид магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарат алюминия, стеарат магния), фармацевтически приемлемый носитель [85].

В патенте CN 101134036 «Preparations containing rebeprazole and sodium bicarbonate and method for preparing the same» описана композиция, содержащая рабепразол 10-80 % (мас. доля) и гидрокарбонат натрия [64].

В патенте US 2005222211 «Композиции S-рабепразола и методы приготовления» раскрываются методы и композиции с использованием оптически чистого S (-) рабепразола для лечения ЯБ у людей, и существенного сокращения сопутствующих неблагоприятных эффектов, связанных с рацемической смесью рабепразола. Рабепразол включает по меньшей мере около 90 % по массе S (-) рабепразола и 10 % или менее по весу R (+) рабепразола, или рабепразол включает по меньшей мере около 99 % по массе S (-) рабепразола и 1 % или менее по весу R (+) рабепразола. Состав на одну таблетку включает: 30 мг S (-) рабепразола, 73,4 мг лактозы, 50 мг кальция карбоната осажденного, 40 мг крахмала кукурузного, 6 мг гидроксипропилцеллюлозы, 0,05 мг магния стеарата, масса таблетки 200 мг [90].

Смешивают S (-) рабепразол, крахмал кукурузный, кальция карбонат осажденный, гидроксипропилцеллюлозу и лактозу, добавляют воду и смесь замешивают, затем высушивают в вакууме при 40 °С в течение 16 часов, растирают в ступке и пропускают через сито № 16, чтобы получить гранулы. К полученной массе добавляют стеарат магния, и полученную смесь прессуют в таблетки весом 200 мг на роторной машине для таблетирования. Кишечнорастворимые таблетки, покрытые оболочкой, могут быть получены нанесением на таблетки кишечнорастворимого покрытия, такого как, например,

полиакрилат, Eudragit L (R) или Eudragit S (R) полимеры, предпочтительно в виде водной дисперсии [90]. Недостатком данного способа является длительная сушка массы в вакууме в течение 16 часов.

В патенте KR 20070092439 «Oral preparation of stability-improved rabeprazole» стабильность при хранении осуществляется за счет включения алюмосиликата натрия в качестве стабилизирующего агента, причем 10-30 весовых частей алюмосиликата натрия содержится в 100 весовых частях рабепразола [84].

В патенте WO 9601624 «Multiple unit pharmaceutical preparation containing proton pump inhibitor» описана технология получения таблеток, спрессованных из гранул. Гранулы состоят из ядер, включающих ИПН в сочетании со щелочными ВВ или в виде щелочной соли. Ядра гранул изготовлены сушкой распылением, покрыты разделительной прослойкой и кишечнорастворимым покрытием [95].

В патенте WO 2006011159 «Stabilized pharmaceutical composition containing rabeprazole sodium with improved bioavailability» описаны состав и технология получения гранул рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, спрессованных в таблетки. Помимо рабепразола или его натриевой соли в составе гранул содержится прокинетики-агент (цизаприд, дазоприд, мозаприд, мозаприд цитрат дигидрат, эксепанол, линтоприд, мотилин, идремцинал, митемцинал, нейротрофин-3, КС-11458, МКС-733, браинтри-851, закоприд, экабапид, прукалоприд, фэдотозин, цинитаприд, итоприд, поликарбофила тегасерод, INKP-100, диацол, метоклопрамид, домперидон или фармацевтически приемлемая соль). Покрытие инертного ядра и кишечнорастворимое покрытие разделены слоями [98].

Недостатком способов, описанных в патентах WO 2006011159 и WO 9601624, является возможное ухудшение стабильности гранул из-за воздействия кислот, так как они частично разрушаются вследствие механического воздействия при прессовании в таблетки.

Таким образом, производство таблеток, включающих неустойчивое в кислой среде действующее вещество рабепразол натрия, требует применения

сложных технологических процессов. Недостатками большинства известных способов являются использование органического растворителя, токсическое воздействие паров на персонал, применение дорогого взрывозащищенного оборудования, необходимость исследования показателя «Остаточные органические растворители» в готовой ЛФ.

В таблице 4 представлены ТН таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, зарегистрированные в РФ [29].

Таблица 4 – ТН таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, зарегистрированные в РФ [29]

№ п/п	ТН	Наименование и страна держателя или владельца регистрационного удостоверения (РУ) ЛП
1	Разо [®]	Д-р Редди`с Лабораторис Лтд, Индия
2	Берета [®]	Верофарм ОАО, Россия
3	Зульбекс [®]	КРКА д.д., Ново Место АО, Словения
4	Хайрабездол	Хайгланс Лабораториз Пвт.Лтд., Индия
5	Нофлюкс [®]	ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия
6	Золиспан	Лабораториос Ликонса С.А., Испания
7	Онтайм	Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль
8	Париет [®]	Эсаи Ко.ЛТД, Япония
9	Рабелок [®]	Кадила Фармасьютикалз Лимитед, Индия
10	Ульцернил [®]	Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд, Индия
11	Рабепразол	ООО «Изварино Фарма», Россия

Из данных таблицы 4 всего зарегистрировано 11 ЛП рабепразола в ЛФ «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой/ таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой», из них оригинальным является Париет[®].

ЛП отечественного производства с активным веществом рабепразол натрия в ЛФ «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой» являются только два (Берета, Верофарм ОАО, Россия, и Рабепразол, ООО «Изварино Фарма», Россия).

Составы ВВ таблеток-ядер и разделительной (внутренней) прослойки (связующего слоя) ЛП рабепразола дозировкой 10 мг и 20 мг, зарегистрированных в РФ, представлены в приложении 12 в таблице 1 [29].

Исходя из данных приложения 12 таблицы 1, в состав таблеток-ядер рабепразола в основном входят наполнитель – гипролоза низкозамещенная, маннитол, щелочной агент – магния оксид, связующее вещество – гипромеллоза, гипролоза, скользящее вещество – натрия стеарилфумарат, магния стеарат. Для разделительного слоя использованы в основном этилцеллюлоза, магния стеарат.

Составы ВВ кишечнорастворимой оболочки и верхней оболочки ЛП рабепразола, зарегистрированных в РФ, представлены в приложении 12 в таблице 2 [29].

Как свидетельствуют данные приложения 12 таблицы 2, ЛП Онтайм, Разо и Рабепразол (ООО «Изварино Фарма», Россия) имеют помимо промежуточной прослойки и кишечнорастворимой оболочки еще и верхнюю оболочку, что является третьим слоем. Это увеличивает длительность процесса покрытия и затраты на производство.

1.5.3 Патенты, защищающие способы синтеза фармацевтических субстанций рабепразола натрия

Оригинальный синтез ФС рабепразола натрия был впервые описан в патенте EP 268956 [80].

Синтез кристаллических форм ФС рабепразола натрия и их применение для производства ЛП описаны в патентах JP 2001039975 [83], WO 2003082858 [96], US 2004180935 [89], US 2006135565 [91], US 2008161359 [92], EA 201001870 [78], CN 102584793 [69], CN 103232437 [70], CN 104693180 [73].

На основании сравнения порошковых рентгеновских дифрактограмм образцов в ряде патентов и статей [163] охарактеризовано 19 кристаллических форм рабепразола натрия: форма II [83], формы X, Y [96] и Z [89], формы A, B, C, D, F, G, H, I [78], P, Q [106], формы α , β [89], γ кристаллогидрата рабепразола натрия [92], формы V и VI [101] и другие кристаллические формы, включая комплексы [69, 88].

Аморфные формы рабепразола натрия представлены в патентах EP 1607395 [82], WO 2006024890 [99], WO 2008035192 [103], US 2008234486 [93],

KR 20090041022 [87], WO 2011004281 [105], US 2010204478 [94], WO 2012146643 [106], CN 103709141 [71].

Заключение по обзору литературы

ИПН широко применяются для лечения КЗЗ. Рабепразол – современный ИПН, который имеет преимущества, выраженные в фармакотерапевтическом эффекте. ЛП отечественного производства с активным веществом рабепразол натрия в ЛФ «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой» являются только два (Берета, Верофарм ОАО, Россия, и Рабепразол, ООО «Изварино Фарма», Россия). Распространенность КЗЗ, фармакологические свойства рабепразола, стимулирование разработки и производства воспроизведенных ЛП в соответствии федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» и отсутствие воспроизведенных ЛП рабепразола, обеспечивающих биоэквивалентность с референтным препаратом, делают актуальной фармацевтическую разработку и производство на отечественном предприятии таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

При разработке состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, использовали ФС и ВВ, которые соответствовали требованиям НД по показателям качества (ГФ России, ГОСТ, ТУ, НД зарегистрированных в РФ зарубежных производителей).

Контроль качества ФС и ВВ проводили в отделе контроля качества (ОКК) АО «Татхимфармпрепараты».

2.1.1 Фармацевтические субстанции

Для экспериментальных работ использовали следующие ФС:

- Рабепразол натрия (ФС № 000086-010311) производителя Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай, серия RAB 20131102, дата производства 11.2013, срок годности 12.2015 (образец 1) – белый или желтовато-белый кристаллический порошок, сильно гигроскопичен. Очень легко или легко растворим в воде, легко растворим в хлороформе, легко растворим или растворим в метаноле.
- Рабепразол натрия (ФС № 000312-080212) производителя Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия, серия RS 0280311, дата производства 03.2011, срок годности 04.2013 (образец 2) – от белого до желтовато-белого цвета мелкокристаллический порошок с характерным запахом. Гигроскопичен. Легко растворим в воде, метаноле, хлороформе и этилацетате.
- Рабепразол натрия (ФС № 000312-080212) производителя Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия, серия RS 0120914, дата производства 09.2014, срок годности 10.2016 (образец 3) – от белого до желтовато белого цвета мелкокристаллический порошок с характерным запахом. Гигроскопичен. Легко растворим в воде, метаноле, хлороформе и этилацетате.

2.1.2 Референтные лекарственные препараты

В ходе работы использовали следующие референтные ЛП:

- Таблетки «Париет[®]», покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг (П N011880/01) производства «Эсаи Ко. Лтд.», Япония, серии № EBSS700, дата производства 12.2014, срок годности 01.2016;
- Таблетки «Париет[®]», покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг (П N011880/01) производства «Эсаи Ко. Лтд.», Япония, серии № DKSS800, дата производства 09.2013, срок годности 10.2015.

2.1.3 Вспомогательные вещества

В ходе работы использовали следующие ВВ:

- целлактоза 80 (Cellactose[®] 80) (USP/NF, EP, JP) – смесь, высушенная распылительной сушкой, состоящая из лактозы моногидрата и микрокристаллической целлюлозы в соотношении 75:25, белый или почти белый порошок без запаха, частично растворим в воде;
- кальция гидрофосфата дигидрат (USP, BP, EP) – бесцветные моноклинные кристаллы, растворимы в кислотах, нерастворимы в этаноле;
- лактоза 80 меш (Таблетоза[®] 80 Меш) (BP, USP) – белая или практически белая свободно сыпучая пудра, не имеющая запаха, свободно, но медленно растворяется в воде, практически нерастворима в спиртах;
- маннитол (USP, EP) марки «Pearlitol[®]-100SD» – белый или почти белый сыпучий порошок без запаха, имеет сладкий вкус;
- микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) марки 101 (EP, USP/NF, JP) – белый или почти белый мелкий или гранулированный порошок, практически нерастворим в воде, безводном этаноле и толуоле, ацетоне, растворе гидроксида натрия и разбавленных кислотах;
- микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) марки 102 (EP, BP, USP/NF, JP) – порошок белого цвета, без запаха, практически нерастворим в воде, эфире, спирте 95 %, кислотах хлористоводородной и серной разведенных. Предназначена для прямого прессования, имеет размер частиц 100 мкм;

- поливинилпирролидон среднемолекулярный (EP, BP, USP/NF) – белый или белый с желтоватым оттенком порошок или хлопья, гигроскопичен;
- поливинилпирролидон + карбоксиметилцеллюлоза натрия (CompactCel[®] F clear) (USP, EP) – от почти белого до бежевого цвета гранулы;
- кроскармеллоза натрия (USP/NF) – белый или почти белый гигроскопичный порошок;
- карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) (EP, BP, USP) – белый или почти белый мелкий сыпучий порошок, очень гигроскопичный, практически нерастворим в метиленхлориде, в воде образует полупрозрачную суспензию;
- магния оксид (EP, BP, USP) – белый порошок;
- натрия стеарилфумарат (EP, NF, JP) – мелкий, белый порошок с плоской и круглой формой частиц с агломератами, средний размер частиц 10 мкм;
- кальция карбонат (ФС 000658-300713, изм. № 1) – мелкокристаллический порошок белого или почти белого цвета, практически нерастворим в воде, легко растворим в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 % и в азотной кислоте разведенной 16 %, медленно растворим в уксусной кислоте разведенной 12 % с бурным выделением газа;
- кальция карбонат (ФС 000658-211217, ЛСР-009613/09-301109, ЛС-001901-031210) – белый порошок без запаха, практически нерастворим в воде, легко растворим в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 % и азотной кислоте разведенной 16 %, медленно растворим в уксусной кислоты растворе 10 % с бурным выделением газа;
- лактозы моногидрат (EP, USP/NF, JP) – белый или почти белый кристаллический порошок;
- крахмал кукурузный (EP) – матовый, белый или слегка желтоватый мелкий порошок, который издает треск при надавливании и пропускании между пальцами рук, практически нерастворим в холодной воде и спирте 96 %;
- крахмал картофельный (USP/NF, EP) – мелкий, белый или почти белый порошок, который издает треск при надавливании и пропускании между

пальцами рук;

- гипромеллоза (USP/NF, EP, JP) – порошок белого, серо-белого или желтовато-белого цвета или гранулы, гигроскопичные после высушивания, практически нерастворим в горячей воде, в этаноле, в ацетоне и толуоле, растворим в холодной воде, образуя коллоидный раствор;
- магния стеарат (USP/NF, EP, BP, ТУ У 24.1-34767516-007:2009) – однородный порошок белого цвета без посторонних примесей;
- опадрай® белый (Opadry®) (НД фирмы) – белый однородный порошок, равномерно окрашен, без посторонних включений;
- вивакоат® (VIVACOAT®) (НД фирмы) – мелкокристаллический белый порошок, без запаха;
- акрилиз® розовый (Acryl-EZE® Pink) (НД фирмы) – розовый однородный порошок, равномерно окрашен, без посторонних включений;
- акрилиз® желтый (Acryl-EZE® Yellow) (НД фирмы) – желтый однородный порошок, равномерно окрашен, без посторонних включений;
- аквариус® прайм белый (Aquarius® Prime White) (НД фирмы) – белый однородный порошок;
- аквариус® контрол желтый (Aquarius® Control ENA Yellow) (НД фирмы) – желтый однородный порошок;
- аквариус® контрол розовый (Aquarius® Control ENA Pink) (НД фирмы) – розовый однородный порошок;
- макрогол 6000 (полиэтиленгликоль) (USP/NF, EP) – перемолотые или гранулированные чешуйки;
- триэтилцитрат (USP/NF, JPE, EP) – слегка вязкая бесцветная жидкость;
- пропиленгликоль (1,2-пропиленгликоль) (USP/NF, EP) – вязкая, прозрачная, бесцветная, гигроскопичная жидкость, смешивается с водой и этанолом 96 %.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Определение содержания воды в фармацевтических субстанциях рабепразола натрия

Определение содержания воды в ФС рабепразола натрия проводили на базе ОКК АО «Татхимфармпрепараты» при входном контроле.

Определение проводили титрованием по методу К.Фишера из точной навески ФС около 100 мг.

Испытание проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции» ГФ России [27].

2.2.2 Методы изучения технологических характеристик фармацевтических субстанций, массы для таблетирования и таблеток

Технологические характеристики ФС, массы для таблетирования определяли по сыпучести, насыпной плотности, прессуемости, фракционному составу, влажности в исследовательском отделе АО «Татхимфармпрепараты» (под руководством зам. ген. директора по развитию Анисимова А.Н., начальника исследовательского отдела Филиппова Ю.В.) и в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) КГМУ (под руководством доцента Мустафина Р.И., профессора Семиной И.И.). Технологические свойства таблеток-ядер изучали по прочности на раздавливание, истираемости, распадемости.

Фракционный состав определяли ситовым анализом с использованием вибросита ВА200N (фирмы Cisa, Испания) [27].

Оценку сыпучести ФС, массы для таблетирования определяли по скорости высыпания (100,0 г) из загрузочной воронки-хоппера с соплом диаметром 10 мм, 15 мм и 25 мм и по углу естественного откоса на тестере для определения сыпучести порошков/гранулятов тип GTB (фирмы ERWEKA, Германия), согласно методике, описанной в ГФ России, EP, USP [28, 151, 166]. Кроме того, оценку сыпучести проводили по расчету коэффициентов прессуемости (Карра (Carr's)) и Хауснера (Hausner)). Коэффициент прессуемости определяли по формуле (1):

$$K_{\text{пресс}} = 100 \times P_{\text{tapped}} - P_{\text{bulk}} / P_{\text{tapped}}, \quad (1)$$

Коэффициент Хауснера определяли по формуле (2):

$$K_{\text{хаус}} = P_{\text{tapped}}/P_{\text{bulk}} \quad (2)$$

где P_{bulk} – насыпная плотность;

P_{tapped} – насыпная плотность после уплотнения.

Для оценки сыпучести с использованием вышеперечисленных коэффициентов использовали общепринятую шкалу, приведенную в ЕР [151].

Влажность массы для таблетирования определяли на анализаторе влажности ML-50 (фирмы AND, Япония).

Насыпную плотность (P_{bulk}) определяли как массу единицы объема свободно засыпанного порошкообразного материала (ПМ) по формуле (3):

$$P_{\text{bulk}} = m/v, \quad (3)$$

где m – масса ПМ, занимающего объем v .

Для определения P_{bulk} емкости известного объема заполняли малыми порциями ПМ при легком постукивании заполняемого цилиндра и взвешивали [151, 166].

Насыпную плотность (уплотненную) (P_{tapped}) определяли путем засыпки взвешенного количества ПМ в измерительный цилиндр. ПМ уплотняли до минимального объема на приборе для определения насыпной плотности типа SVM 121 (фирмы ERWEKA, Германия) согласно методике, описанной в ГФ России, ЕР, USP [27, 151, 166].

Определение истираемости таблеток-ядер проводили на тестере для определения истираемости и ломкости таблеток серии TAR 220 (фирмы ERWEKA, Германия) согласно методике, описанной в ГФ России, ЕР, USP [27, 151, 166].

Прочность на раздавливание таблеток-ядер, их диаметр и высоту определяли на приборе для определения прочности таблеток серии ТВН 125 TD (фирмы ERWEKA, Германия) согласно методике, описанной в ГФ России [27]. За истинный результат принимали среднее арифметическое из пяти определений.

Микрофотографии ФС были сделаны на электронном микроскопе ТМ-1000, Hitachi. Порошковые дифрактограммы получали на рентгеновском

автоматическом дифрактометре Bruker D8 Advance с приставкой Vario и линейным координатным детектором Vantec (исследования выполнены в Лаборатории дифракционных методов исследования под руководством д.х.н, ведущего научного сотрудника Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КНЦ РАН А.Т. Губайдуллина). Использовали Cu K_{α1} излучение (λ 1.54063 Å), монохроматизированное изогнутым монохроматором Йохансона, режим работы рентгеновской трубки 40 kV 40 mA. Эксперименты выполняли при комнатной температуре в геометрии Брэгг-Брентано с плоским образцом. Образцы были предварительно измельчены и спрессованы в углубление стандартного держателя образцов. Дифрактограммы регистрировали в диапазоне углов рассеяния 2θ 2-60°, шаг 0.008°, время набора спектра в точке 0.1-0.5 с. Для обработки полученных данных использовали пакет программ EVA [152] и TOPAS [165]. Для идентификации кристаллических фаз использовали Базу данных порошковой дифрактометрии PDF-2 [158] и Кембриджскую базу кристаллоструктурных данных (CCDC) [148].

2.2.3 Измерение влагопоглощения таблеток рабепразола, покрытых разделительной прослойкой (субпокрытием)

В эксикатор с фарфоровыми вставками помещали насыщенный раствор натрия хлорида (для измерения степени влагопоглощения при влажности 75 %) и воду очищенную (для измерения степени влагопоглощения при влажности 100 %). Каждую таблетку взвешивали (точность до 0,0001 г), помещали в стеклянный бюкс. Через 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч и 24 ч стеклянные бюксы вынимали из эксикатора и повторно взвешивали каждую таблетку, покрытую разделительной прослойкой (субпокрытием) (точность до 0,0001 г) [38].

Расчет прироста массы таблетки Δm в процентах от начального значения производили по формуле (4):

$$\Delta m = \frac{m_{\tau} - m_0}{m_0} \cdot 100\%, \quad (4)$$

где m_τ – масса таблетки через промежутки времени τ, г;

m_0 – начальная масса таблетки, г.

2.2.4 Методики контроля качества таблеток-ядер рабепразола и таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

Оценку внешнего вида таблеток, распадаемости, определение средней массы, однородности массы таблеток рабепразола проводили по методикам ГФ России, том 2 [27].

Определение подлинности таблеток рабепразола проводили методом ВЭЖХ одновременно с количественным определением по методикам, описанным ниже.

При разработке методик контроля качества ориентировались на НД ФС Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия [130].

2.2.4.1 Методика теста «Растворение» таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

Определение проводили в соответствии с требованиями ГФ России, ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных ЛФ», используя прибор типа «Вращающаяся корзинка» [27].

Метод УФ-спектрофотометрии.

Стандартный образец (СО). Рабепразол натрия (USP RS или другой фармакопейный образец аналогичного качества).

Кислотная стадия. В корзинку помещали 1 таблетку и погружали в среду растворения – 500 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и осуществляли перемешивание в течение 2 ч при скорости вращения корзинки 100 об/мин. После этого таблетку извлекали из корзинки, промывали водой до нейтральной реакции, сушили при комнатной температуре в течение 20 мин, растирали в фарфоровой ступке и количественно переносили фосфатным буферным раствором рН 8,0 в мерную колбу вместимостью 100 мл. Колбу встряхивали на автоматическом встряхивателе в течение 3 мин, доводили объем раствора указанным фосфатным буферным раствором до метки, перемешивали и фильтровали через фильтр (диаметр пор – не более 0,45 мкм), отбрасывая первые

порции фильтрата. Помещали 5 мл фильтрата в мерные колбы вместимостью 50 мл для дозировки рабепразола 10 мг и 100 мл для дозировки рабепразола 20 мг, доводили объем раствора фосфатным буферным раствором рН 8,0 до метки и перемешивали. Пригодность растворов – 3 ч при хранении в ледяной бане с температурой не выше 5 °С.

1 М раствор калия гидроксида. 56,11 г калия гидроксида растворяли в 300 мл воды в мерной колбе вместимостью 1000 мл, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали. Срок годности раствора 1 мес.

Фосфатный буферный раствор рН 8,0. 0,524 г калия фосфата двузамещенного и 2,670 г калия фосфата однозамещенного растворяли в 900 мл воды в мерной колбе вместимостью 1000 мл, доводили значение рН до 8,0 потенциометрически 1 М раствором калия гидроксида, водой до метки и перемешивали. Срок годности раствора 1 мес.

Раствор СО рабепразола натрия. Около 25 мг (точная навеска) рабепразола натрия растворяли в фосфатном буферном растворе рН 8,0 в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводили фосфатным буферным раствором рН 8,0 до метки и перемешивали (раствор А).

Для приготовления раствора Б 2 мл раствора А доводили фосфатным буферным раствором рН 8,0 до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл и перемешивали.

Пригодность растворов – в течение 3 ч при хранении в ледяной бане с температурой не выше 5 °С.

Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора и раствора Б СО рабепразола натрия на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 284 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Раствором сравнения являлся фосфатный буферный раствор рН 8,0.

Определяли количество рабепразола натрия, не перешедшего в раствор (X, %) (формула 5):

$$X = \frac{A_1 \cdot 2 \cdot 100 \cdot V \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 5 \cdot L \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot V}{A_0 \cdot 125 \cdot L}, \quad (5)$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора Б СО рабепразола натрия;

a_0 – навеска СО рабепразола натрия, мг;

V – объем мерной колбы, взятой для второго разведения испытуемых растворов: 50 мл для таблеток дозировкой 10 мг и 100 мл для таблеток дозировкой 20 мг;

L – заявленное количество рабепразола натрия в одной таблетке, мг;

P – содержание основного вещества в стандартном образце рабепразола натрия, %.

По окончании кислотной стадии в таблетках должно оставаться не менее 90 % рабепразола натрия.

Буферную стадию осуществляли в среде растворения – фосфатном буферном растворе pH 8,0 объемом 500 мл, при вращении корзинки в течение 45 мин со скоростью 100 об/мин.

Реактивы, буферный раствор и раствор СО рабепразола натрия готовили так же, как при проведении кислотной стадии теста «Растворение».

Испытуемый раствор. В корзинку помещали одну таблетку, предварительно прошедшую кислотную стадию. Через 45 мин испытания пипеткой отбирали пробу раствора, фильтровали (диаметр пор фильтра – не более 0,45 мкм). 25 мл фильтрата доводили до метки буферным раствором pH 8,0 в мерных колбах вместимостью 50 мл для таблеток дозировкой 10 мг и вместимостью 100 мл – для таблеток дозировкой 20 мг и перемешивали. Пригодность полученных растворов – 3 ч при хранении в ледяной бане с температурой не выше 5 °С.

Оптическую плотность испытуемых растворов и раствора Б СО рабепразола натрия измеряли на спектрофотометре при длине волны 284 нм, толщина слоя кюветы 10 мм.

Раствором сравнения являлся буферный раствор pH 8,0.

Определяли количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор (X , %) (формула б):

$$X = \frac{A \cdot 500 \cdot 2 \cdot a_0 \cdot P \cdot V \cdot 100}{A_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 100 \cdot L \cdot 100} = \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot V}{A_0 \cdot 125 \cdot L}, \quad (6)$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора Б СО рабепразола натрия;

a_0 – навеска СО рабепразола натрия, мг;

V – объем мерной колбы, взятой для второго разведения испытуемых растворов: 50 мл для таблеток дозировкой 10 мг и 100 мл для таблеток дозировкой 20 мг;

L – заявленное количество рабепразола натрия в одной таблетке, мг;

P – содержание основного вещества в СО рабепразола натрия, %.

По окончании буферной стадии в раствор через 45 мин должно перейти не менее 75 % (Q) рабепразола натрия.

2.2.4.2 Методика определения родственных примесей в таблетках рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

Исследования проводили на ВЭЖ-хроматографе (Shimadzu, Япония), оснащенный диодно-матричным детектором SPD-M20A, насосом LC-20AD, термостатом колонок СТО-20А и автоматическим дозатором проб SIL-20А.

1 М раствор калия гидроксида. 56,11 г калия гидроксида растворяли в 300 мл воды в мерной колбе вместимостью 1000 мл, доводили водой до метки и перемешивали. Срок годности раствора 1 мес.

Фосфатный буферный раствор рН 6,8. 0,524 г калия фосфата двузамещенного и 2,670 г калия фосфата однозамещенного растворяли в 900 мл воды в мерной колбе вместимостью 1000 мл, доводили значение рН до 6,8 потенциометрически 1 М раствором калия гидроксида, водой до метки и перемешивали. Срок годности раствора 1 мес.

Испытуемый раствор. К пяти таблеткам дозировкой 20 мг или 10 таблеткам дозировкой 10 мг прибавляли 60 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 200 мл, встряхивали на автоматическом

встряхивателе в течение 30 мин, объем полученного раствора довели подвижной фазой до метки, перемешивали и центрифугировали со скоростью 8000 об/мин в течение 10 минут. Надосадочную жидкость фильтровали через фильтр «синяя лента». 10 мл фильтрата довели подвижной фазой до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл, перемешивали и фильтровали (диаметр пор мембранного фильтра не более 0,45 мкм). Растворы пригодны в течение 3 часов при хранении в ледяной бане с температурой не выше 5 °С.

Раствор СО рабепразола натрия. Около 25 мг (точная навеска) рабепразола натрия растворяли в 7,5 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 25 мл, довели до метки подвижной фазой и перемешивали (раствор 1).

10 мл раствора 1 довели подвижной фазой до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл и перемешивали (раствор 2).

1 мл раствора 2 довели подвижной фазой до метки в мерной колбе вместимостью 200 мл и перемешивали (раствор 3).

1 мл раствора 2 довели подвижной фазой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл и перемешивали (раствор 4).

1 мл раствора 3 довели подвижной фазой до метки в мерной колбе вместимостью 10 мл и перемешивали (раствор 5).

Пригодность растворов – 3 ч при хранении в ледяной бане с температурой не выше 5 °С.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. К 0,0010 г примеси С (2-меркаптобензимидазола) прибавляли 30 мл ацетонитрила в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивали до полного растворения, довели объем раствора фосфатным буферным раствором рН 6,8 до метки (раствор А).

К 0,0010 г примеси D (рабепразола сульфона) прибавляли 30 мл ацетонитрила в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивали до полного растворения, довели объем раствора фосфатным буферным раствором рН 6,8 до метки (раствор Б).

К 0,0010 г примеси Е (рабепразола сульфида) прибавляли 30 мл ацетонитрила в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивали до полного растворения, доводили объем раствора фосфатным буферным раствором рН 6,8 до метки (раствор В).

К 0,0010 г рабепразола натрия растворяли в 30 мл ацетонитрила в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводили объем раствора фосфатным буферным раствором рН 6,8 до метки (раствор Г).

Растворы использовали непосредственно после приготовления.

По 5 мл растворов А, Б, В, Г доводили подвижной фазой до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл и перемешивали.

Пригодность растворов – 3 ч при хранении в ледяной бане с температурой не выше 5 °С.

Условия хроматографирования:

- металлическая колонка, заполненная сорбентом C_{18} , диаметр частиц 5 мкм (150 × 4,6 мм);
- подвижная фаза: фосфатный буферный раствор рН 6,8 и ацетонитрил (70:30);
- объем пробы – 20 мкл;
- скорость потока – 1 мл/мин;
- детектор – спектрофотометрический, 280 нм;
- температура колонки – от 18 °С до 25 °С.

Для выполнения теста «Проверка пригодности хроматографической системы» возможна корректировка подвижной фазы.

Количество ввода растворов 3 и 4 стандартного образца рабепразола натрия составляло не менее 5 раз. Количество ввода испытуемого раствора, раствора 5 стандартного образца рабепразола натрия, раствора для проверки пригодности хроматографической системы составляло не менее 3 раз. Регистрировали хроматограммы.

Время регистрации хроматограммы должно составлять четыре времени удерживания пика рабепразола. Время удерживания пика рабепразола – около

8 мин. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы относительные времена удерживания рабепразола составляли – 1,0; примеси С – около 0,4; примеси D – около 1,2; примеси E – около 3. Достоверность результатов испытания обеспечивалась выполнением требований теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Критерии пригодности хроматографической системы:

- эффективность колонки по пику рабепразола на хроматограммах растворов 3 и 4 – не менее 2000 теоретических тарелок;
- фактор асимметрии пика рабепразола на хроматограммах растворов 3 и 4 – не более 2;
- разрешение на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы между пиками примеси D и рабепразола – не менее 2;
- отношение сигнал/шум для пика рабепразола на хроматограмме раствора 5 – не менее 10;
- относительное стандартное отклонение площади пика рабепразола на 5 хроматограммах растворов 3 и 4 – не более 10 %.

Определяли содержание примесей С, D и E (X, %) (формула 7):

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot 1 \cdot 25 \cdot 10 \cdot 200 \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 200 \cdot n \cdot 10 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot n \cdot 50 \cdot L}, \quad (7)$$

где S – площадь пика примесей С, D и E соответственно, на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика рабепразола на хроматограмме раствора 3;

a_0 – навеска СО рабепразола натрия, в мг;

L – номинальное значение рабепразола натрия в таблетке, согласно НД, в мг;

n – количество таблеток, взятых на анализ;

P – содержание основного вещества в СО рабепразола натрия, %.

Содержание примесей С, D и E не должно превышать 0,5 % каждой.

Определяли содержание единичной неидентифицированной примеси (X, %) (формула 8):

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot 1 \cdot 25 \cdot 10 \cdot 200 \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 100 \cdot n \cdot 10 \cdot 100 \cdot L} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot 2}{S_0 \cdot n \cdot 50 \cdot L}, \quad (8)$$

где S – площадь пика каждой единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S₀ – площадь пика рабепразола на хроматограмме раствора 4;

a₀ – навеска СО рабепразола натрия, мг;

L – номинальное значение рабепразола натрия в таблетке, согласно НД, мг;

n – количество таблеток, взятых на анализ;

P – содержание основного вещества в СО рабепразола натрия, %.

Содержание единичной неидентифицированной примеси не должно превышать 1 %. Сумма неидентифицированных примесей не должна превышать 2,5 %.

При проведении ВЭЖХ не учитывали пики ввода со временем удерживания до 2,5 мин и пики площадью менее 0,05 % от площади основного пика.

2.2.4.3 Методика определения однородности дозирования действующего вещества в таблетках рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

Испытание проводили в соответствии с требованиями ГФ России, т. 2 [27] методом ВЭЖХ.

Испытуемый раствор. Одну таблетку, растертую в порошок, количественно переносили 30 мл подвижной фазы в мерную колбу вместимостью 50 мл (для дозировки рабепразола 10 мг) или 70 мл подвижной фазы в мерную колбу вместимостью 100 мл (для дозировки рабепразола 20 мг), встряхивали в

течение 30 мин на автоматическом встряхивателе, довели подвижной фазой до метки, перемешивали и центрифугировали со скоростью 8000 об/мин в течение 10 минут и фильтровали надосадочную жидкость (диаметр пор фильтра не более 0,45 мкм). Растворы пригодны в течение 3 часов при хранении в ледяной бане с температурой не выше 5 °С.

Приготовление раствора СО рабепразола натрия и условия хроматографирования описаны в разделе 2.2.4.2 Методика определения родственных примесей в таблетках рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, раствор 2.

Для выполнения теста «Проверка пригодности хроматографической системы» возможна корректировка подвижной фазы.

Время регистрации хроматограммы составляло около 30 минут.

Критерии пригодности хроматографической системы:

- эффективность колонки по пику рабепразола – не менее 2000 теоретических тарелок;
- фактор асимметрии пика рабепразола – не более 2;
- относительное стандартное отклонение площади пика рабепразола на 5 хроматограммах раствора СО – не более 2 %.

Определяли содержание рабепразола натрия в одной таблетке (X, мг) (формула 9):

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot 10 \cdot P \cdot V}{S_0 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 1 \cdot 100} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot V}{S_0 \cdot 12500}, \quad (9)$$

где S – площадь пика рабепразола на хроматограмме испытуемого раствора;

S₀ – площадь пика рабепразола на хроматограмме раствора СО рабепразола натрия;

a₀ – навеска СО рабепразола натрия, мг;

V – объем мерной колбы для испытуемого раствора: 50 мл (для дозировки 10 мг) или 100 мл (для дозировки 20 мг);

P – содержание основного вещества в СО рабепразола натрия, %.

Содержание рабепразола натрия в каждой испытуемой таблетке должно соответствовать требованиям ГФ России, т. 2, ОФС.1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования» [27].

2.2.4.4 Методика количественного определения действующего вещества в таблетках рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, методом ВЭЖХ

Количественное определение проводили одновременно с определением родственных примесей (Глава 2, раздел 2.2.4.2).

Испытуемый раствор, раствор СО рабепразола натрия, условия хроматографирования и критерии пригодности хроматографической системы описаны в разделе 2.2.4.2 Методика определения родственных примесей в таблетках рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, раствор 2.

Определяли содержание рабепразола натрия в таблетке (X , мг) (формула 10):

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot 25 \cdot 10 \cdot 200}{S_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot n \cdot 10 \cdot 100} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot n \cdot 25}, \quad (10)$$

где S – площадь пика рабепразола на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика рабепразола на хроматограмме раствора СО рабепразола натрия;

a_0 – навеска СО рабепразола натрия, мг;

n – количество таблеток, взятых на анализ;

P – содержание основного вещества в СО рабепразола натрия, %.

Содержание рабепразола натрия в таблетке составляло от 9 до 11 мг (для дозировки 10 мг) и от 18 до 22 мг (для дозировки 20 мг).

2.2.4.5 Определение микробиологической чистоты

Микробиологическую чистоту ФС, ВВ, готовых ЛФ изучали по методикам, описанным в ГФ России, т.1 [26], в микробиологической лаборатории ОКК АО «Татхимфармпрепараты».

2.2.5 Изучение стабильности таблеток рабепразола

Стабильность таблеток рабепразола при хранении изучали в АО «Татхимфармпрепараты» при долгосрочных испытаниях и методом «ускоренного старения» в соответствии с ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств» и ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств» ГФ России [25] в 2-х видах упаковки – контурная ячейковая упаковка из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной; банки полимерные типа БП 10.

Изучение стабильности при долгосрочных испытаниях в условиях естественного хранения проводили при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %, методом «ускоренного старения» [19, 23] – при температуре 40 ± 1 °С. В процессе хранения упакованные таблетки подвергали контролю качества согласно разработанной НД.

Результаты изучения стабильности опытно-промышленной серии в течение 2-х лет для таблеток-ядер рабепразола 10 мг в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной представлены в разделе 4.4 «Изучение стабильности таблеток рабепразола». Результаты сохранности опытно-промышленных серий ЛП в течение 2-х лет для таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной представлены в приложениях 5 и 6.

2.2.6 Методы математического планирования

Для разработки оптимального состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, был использован метод ПФЭ [7, 21, 119].

2.2.7 Статистическая обработка результатов исследований

Статистическую обработку результатов исследований проводили в соответствии с требованиями ГФ России, т. 1 [26] в программах Microsoft Excel и Statistica [113].

ГЛАВА 3 РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК РАБЕПРАЗОЛА, ПОКРЫТЫХ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ

3.1 Критерии выбора состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

Таблетки являются одной из наиболее востребованных ЛФ, благодаря автоматизации и экономичности технологии их производства, стабильности при хранении, высоким потребительским свойствам, удобству транспортировки и хранения [126].

Разработку состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, проводили с позиций биофармации с учетом характера, локализации и степени тяжести патологического процесса (дозировки) [30]. Кроме того, при разработке технологии получения стремились к уменьшению пожароопасности и взрывоопасности производства, связанных с использованием органических растворителей при нанесении покрытий на таблетки-ядра рабепразола [75, 76, 78, 83, 85].

Особенности разработки состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, были обусловлены свойствами ФС: физико-химическими (гигроскопичность, форма и размер частиц), химическими (гидролитическая неустойчивость), технологическими (сыпучесть, насыпная плотность, электризуемость), фармакологическими (локализация действия в кишечнике, что привело к необходимости нанесения кишечнорастворимой оболочки).

Для обеспечения целостности таблеток-ядер при нанесении оболочки считали оптимальной высокую прочность на раздавливание (не менее 147,1 Н (15 кгс/см²)) при рекомендованной в ГФ России минимально допустимой прочности 30 Н). Также считали оптимальной низкую истираемость (потеря в

массе таблеток-ядер не должна превышать 0,5 %), при нормативе в ГФ России потеря в массе не должна превышать 1 % на приборе 2 [28].

При изучении данных по фармакокинетике выявили, что быстрая абсорбция рабепразола проявляется из кишечника [29], в связи с этим таблетированную форму рабепразола необходимо было покрывать кишечнорастворимой оболочкой.

При обосновании дизайна таблеток учитывали, что при нанесении кишечнорастворимой оболочки таблетки-ядра подвергаются истиранию, механическому воздействию при вращении в барабане установки для нанесения покрытия, вследствие чего они должны иметь двояковыпуклую форму, высокую прочность на раздавливание и низкую истираемость. Поэтому было важно подобрать оптимальные ВВ [31, 41, 50, 116, 117, 132], которые позволят придать массе для таблетирования требуемые технологические свойства.

При выборе цвета кишечнорастворимого покрытия учитывали, что таблетки референтного препарата Париет® имеют различный цвет в зависимости от дозировки: содержащие 20 мг рабепразола натрия – желтый цвет, содержащие 10 мг рабепразола натрия – розовый цвет. С позиций фармацевтического маркетинга нами выбраны идентичные цвета покрытий.

При выборе состава ВВ руководствовались критериями: обеспечение необходимых технологических и биофармацевтических свойств [4, 116], доступность для производства, экономическая целесообразность, безопасность технологических процессов.

3.2 Изучение технологических и физико-химических свойств фармацевтических субстанций рабепразола натрия

Ассортимент ФС рабепразола натрия приведен в таблице 5 [29, 134].

Таблица 5 – ФС рабепразола натрия, зарегистрированные в РФ [29, 134]

МНН или группировочное (химическое) наименование	Производитель	Страна
1	2	3
Рабепразол	Ли Фарма Лимитед	Россия
Рабепразол натрия	Нош Лабз Пвт. Лтд.	Индия
Рабепразол	Моэхс Каталана С.Л.	Испания

1	2	3
Рабепразол	ООО «БИОН»	Россия
Рабепразол	Шанхай Фарма Груп Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд	Китай
Рабепразол	Алембик Фармасьютикалс Лтд	Индия

В период фармацевтической разработки ЛП доступными являлись ФС рабепразола натрия двух производителей – Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия, и Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай (с 2017 года Шанхай Фарма Груп Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай).

ФС рабепразол натрия описана в Фармакопее США USP 39–NF 34 в монографии «Rabeprazole sodium» [168] и в Фармакопее Японии JP XVII в монографии «Rabeprazole sodium» [159].

Требования, устанавливаемые Фармакопеями США и Японии к ФС рабепразол натрия, и нормы качества НД производителей Нош Лабз Пвт. Лтд. (Индия) (ФС № 000312-080212) и Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд (Китай) (ФС № 000086-010311), приведены в таблице 6 [130, 131].

Показатели качества ФС рабепразол натрия Нош Лабз Пвт. Лтд. (Индия) и рабепразол натрия Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд (Китай) по НД производителя различаются по показателям «Описание», «Растворимость», «Вода», «рН», «Родственные примеси», «Тяжелые металлы», «Остаточные органические растворители».

Нормы качества к ФС рабепразола натрия в НД производителей отличаются от требований, устанавливаемых Фармакопеями США и Японии по показателям «Родственные примеси», «Вода», «Количественное определение». Требования по показателям «рН», «Остаточные органические растворители» не указаны в Фармакопеех США и Японии.

ФС рабепразол натрия Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай, имеет показатели качества, приближенные к международным (USP, JP).

Таблица 6 – Требования, устанавливаемые фармакопеями США и Японии, и нормы качества НД производителя к ФС рабепразол натрия [130, 131, 159, 168]

Наименование показателя качества (по НД производителя)	Нормы требований к ФС рабепразола натрия (методы)			
	Нош Лабз Пвт. Лтд. (Индия) ФС 000312-080212	Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд (Китай) ФС 000086-010311	USP 39–NF 34 «Rabeprazole sodium»	JP XVII «Rabeprazole sodium»
1	2	3	4	5
Описание	От белого до желтовато белого цвета мелкокристаллический порошок с характерным запахом. Гигроскопичен.	Белый или желтовато-белый кристаллический порошок. Сильно гигроскопичен.	-	От белого до бледно-желтоватого цвета порошок. Гигроскопичный. Раствор рабепразола натрия (1 к 20) не имеет удельного вращения. Рабепразол натрия имеет кристаллические полиморфные формы.
Растворимость (ГФ России)	Легко растворим в воде, метаноле, хлороформе и этилацетате.	Очень легко или легко растворим в воде, легко растворим или растворим в метаноле, легко растворим в хлороформе.	-	Очень легко растворим в воде и легко растворим в этаноле (99,5).
Вода, % (ГФ России, метод К.Фишера)	Не более 10,0	Не более 6,0	Не более 7,0 % (определяется в гидратированной форме)	-
Потеря в массе при высушивании	-	-	Не более 1,0 % (определяется в безводной форме)	Не более 1,0 %
pH (ГФ России, потенциометрический)	От 9,5 до 11,5	От 9,5 до 10,0 (1 % раствор)	-	-

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
Родственные примеси	Любой единичной примеси: не более 0,5 % Сумма примесей: не более 1,5 %. (ВЭЖХ)	Примесь А (сульфон) — не более 0,5 %; примесь В (сульфид) — не более 0,1 %; любая другая единичная примесь — не более 0,2 %; сумма всех примесей — не более 1,0 %. (ВЭЖХ)	Примесь А – не более 0,15 %; Бензимидазол – не более 0,10 %; Примесь С – не более 0,15 %; Рабепразола сульфон N-оксид – не более 0,10 %; Примесь В – не более 0,15 %; Метокси-аналог – не более 0,15 %; Примесь D – не более 0,8 %; Примесь F – не более 0,10 %; Метоксисульфид-аналог – не более 0,10 %; Примесь E – не более 0,15 %; Единичная неидентифицированная примесь – не более 0,10 %; Сумма примесей – не более 1,0 %;	Площадь пика, имеющего относительное время удерживания более 0,7 до пика рабепразола из СО составляет не более 4/5 времени удерживания площади пика рабепразола из стандартного раствора; Площадь пика, отличного от рабепразола и пика менее, чем из испытуемого раствора составляет не более 1/10 времени удерживания площади пика рабепразола из стандартного раствора; суммарная площадь пиков, отличных от рабепразола из испытуемого раствора составляет не более площади пика рабепразола из стандартного раствора
Тяжелые металлы	Не более 20 ppm (USP, Eur. Ph.)	Не более 0,001 % (10 ppm). (ГФ России, метод 2)	-	Не более 10 ppm
Остаточные органические растворители	Метанол – не более 3000 ppm. Ацетон – не более 5000 ppm. Изопропанол – не более 5000 ppm. Изопропиловый эфир – не более 5000 ppm.	Гептан – не более 5000 ppm; этилацетат – не более 5000 ppm; Изопропиловый эфир – не более 5000 ppm;	-	-

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
	Метиленхлорид – не более 600 ppm Толуол — не более 890 ppm (ГЖХ)	Толуол – не более 890 ppm; ацетонитрил – не более 410 ppm; Метиленхлорид — не более 890 ppm. (ГЖХ)	-	-
Подлинность	-	-	А. ИК-спектроскопия. В. Время удерживания основного пика раствора образца соответствует времени удерживания стандартного раствора. С. Характерная реакция на натрий.	1. УФ-спектры поглощения испытуемого раствора и раствора СО рабепразола натрия, должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн. 2. ИК-спектр рабепразола натрия в диске с калия бромидом по положению полос поглощения должен соответствовать спектру СО рабепразола натрия. 3. Характерная реакция на натриевую соль.
Количественное определение, %	От 98,0 до 102,0 в пересчете на безводное и не содержащее органических растворителей вещество (Титриметрия)	Не менее 98,0 % и не более 102,0 % в пересчете на безводное вещество. (ВЭЖХ)	Не менее 98,0 % и не более 102,0 % рабепразола натрия в пересчете на сухое вещество. Гидратированная форма содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % рабепразола натрия в пересчете на безводное вещество.	Не менее 98,0 % и не более 101,0 % рабепразола натрия в пересчете на сухое вещество.
Срок годности	2 года	2 года	-	-

В таблице 7 приведены технологические характеристики ФС рабепразола натрия двух производителей – образца 1 (Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай) и образцов 2 и 3 (Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия).

Таблица 7 – Технологические характеристики ФС рабепразола натрия

Фракционный состав, %								Насыпная плотность (без уплотнения), г/см ³	Насыпная плотность (уплотненная), г/см ³	Сыпучесть, г/с
>1000 мкм	1000-710 мкм	710-500 мкм	500-355 мкм	355-180 мкм	180-150 мкм	150-75 мкм	< 75 мкм			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Образец 1 (Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай)										
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
Образец 2 (Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия)										
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
Образец 3 (Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия)										
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

При измерении сыпучести ФС порошок в количестве 100 г через насадку 2 без использования мешалки не высыпался, с использованием насадки 3 и мешалки скорость высыпания составила 189,4 с. Образцы 2 и 3 имеют более высокую сыпучесть, чем образец 1.

Установлено, что исследованные ФС рабепразола натрия отличаются по насыпной плотности и фракционному составу. 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.

Для сравнения фазово-дисперсной структуры ФС рабепразола натрия разных производителей использовали метод рентгеноспектрального микрозондового анализа.

Микрофотографии ФС рабепразола натрия представлены на рисунках 2 и 3.

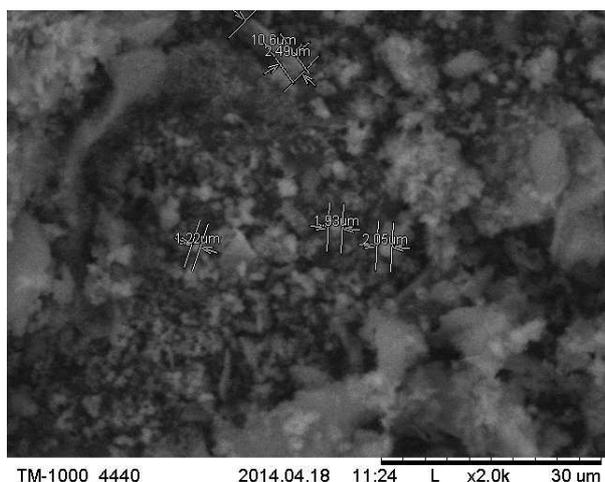


Рис. 2. ФС рабепразола натрия – образец 1 (производитель Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд (Китай), увеличение 2000).

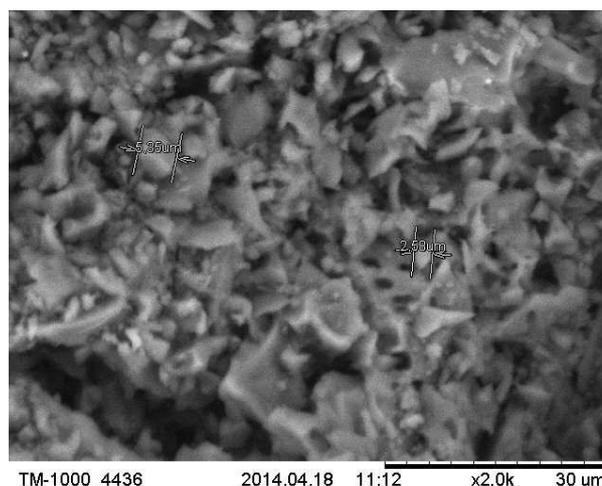


Рис. 3. ФС рабепразола натрия – образец 2 (производитель Нош Лабз Пвт. Лтд. (Индия), увеличение 2000).

Как следует из данных, представленных на рис. 2 и 3, ФС рабепразола натрия не имеют явных признаков кристалличности. В то время как для ФС рабепразола натрия (производитель Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай) характерна мелкодисперсная структура со сферическими агломератами, ФС производителя Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия, состоит из более крупных бесформенных образований, но выглядит более однородно. Однако в обоих случаях на микрофотографиях не наблюдаются кристаллиты в явном виде, а показано мелкодисперсное состояние, поэтому для анализа фазовой структуры ФС нами были привлечены рентгенодифракционные методы.

На рисунке 4 приведены фрагменты полученных порошковых рентгеновских дифрактограмм для трех исследованных ФС рабепразола натрия, где дифрактограмма образца 1 обозначена красным цветом, образца 2 – синим цветом, образца 3 – зеленым цветом.

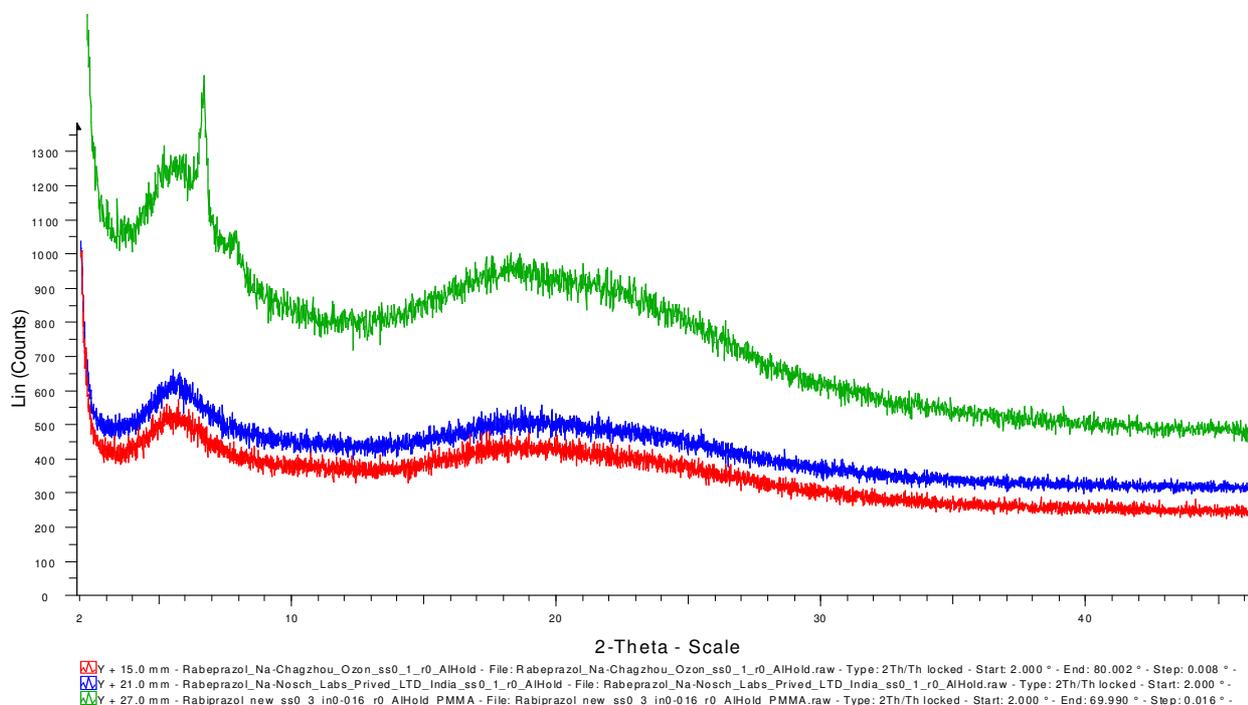


Рисунок 4 – Дифрактограммы образцов 1 – 3 рабепразола натрия (для наглядности кривые сдвинуты друг относительно друга вдоль оси интенсивности)

Согласно полученным нами дифракционным данным, образцы 1 и 2 имеют чисто аморфную природу и характеризуются наличием двух аморфных гало в области углов 2θ $4-7^\circ$ и $18-24^\circ$. Подобные картины приведены в патентах [82, 87, 94, 106], посвященных получению аморфных форм солей рабепразола. Присутствие на дифрактограммах сильно уширенных интерференционных пиков указывает на наличие в образцах только ближнего порядка, который, в свою очередь, может определяться эффектами параллельной укладки ароматических фрагментов молекул (стекинг). Наличие уширенного пика в области малых углов, соответствующего межплоскостному расстоянию 16.2\AA , может указывать на наноструктурированность образцов.

Образец 3, вероятно, представляет собой смешанный вариант, в котором представлена как аморфная компонента, так и кристаллическая. Вероятно, в

процессе получения данной ФС имела место частичная кристаллизация аморфного рабепразола, сопровождавшаяся образованием дополнительной фазы.

В результате проведения структурного поиска в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (CCDC) [148] не были обнаружены результаты монокристалльного эксперимента в отношении рабепразола натрия.

Таким образом, на микрофотографиях показано, что ФС производителя Нош Лабз Pvt. Лтд. (Индия) является более однородной по структуре.

Преимуществами в отношении технологических характеристик обладает ФС рабепразола натрия производителя Нош Лабз Pvt. Лтд. (Индия), так как имеет более высокую сыпучесть, более однородный фракционный состав и приемлемую насыпную плотность (без уплотнения и уплотненную). Однако следует иметь в виду, что использованные данным производителем технологические процессы не исключают образования в отдельных случаях кристаллической компоненты в ФС, что может приводить к значительному изменению физико-химических и механических характеристик ФС в различных партиях и требует привлечения контроля агрегатного состояния образцов.

3.3 Обоснование состава и технологии получения таблеток-ядер рабепразола

Производство таблеток, включающих неустойчивое в кислой среде действующее вещество рабепразол натрия, требует применения сложных технологических процессов. При разработке технологии получения таблеток-ядер рабепразола 10 мг и 20 мг стремились к оптимизации использования оборудования и материалов и к разработке одинакового способа производства и идентичного качественного состава для таблеток-ядер дозировкой 10 мг и 20 мг, пропорционального количественного состава ВВ. Это позволяет производить таблетки-ядра рабепразола на одном технологическом участке и оборудовании, облегчает подготовку оборудования и обучение персонала, позволяет разработать единую НД [137].

Достаточно низкая дозировка ФС (10 мг и 20 мг) позволяет получать таблетки-ядра рабепразола как методом прямого прессования [46, 153], так и таблетированием с предварительным влажным гранулированием [154], несмотря на неудовлетворительную сыпучесть, плохую прессуемость, электризуемость рабепразола натрия [135].

3.3.1 Изучение возможности метода прямого прессования для получения таблеток-ядер рабепразола

Так как ФС рабепразола натрия является гигроскопичной, изначально в качестве способа таблетирования было решено использовать прямое прессование.

Прямое прессование значительно сокращает время производственного процесса за счет исключения технологических операций увлажнения и сушки, предотвращая таким образом гидролиз, снижает энергетические затраты, производственные площади и людские ресурсы [126].

При разработке технологии производства особое внимание уделялось получению таблеток-ядер с высокой прочностью на раздавливание, с низкой истираемостью, чтобы исключить их разрушение при покрытии. Распадаемость таблеток-ядер в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» и ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» ГФ России [27] должна быть не более 15 мин.

При разработке оптимального состава таблеток-ядер рабепразола методом прямого прессования использовали следующие критерии выбора ВВ:

- хорошая сыпучесть
- хорошая прессуемость,
- низкая адгезия к пресс-инструменту,
- однородность,
- низкая гигроскопичность,
- низкая истираемость таблеток-ядер при использовании ВВ,
- отсутствие чувствительности к скорости таблетирования,
- отсутствие чувствительности к скользящим веществам,

- хороший потенциал разбавления.

Согласно указанным критериям для дальнейшего исследования на основании анализа литературных данных были выбраны следующие ВВ: наполнители – целлюлоза микрокристаллическая, лактоза 80 меш, кальция гидрофосфат дигидрат, целлактоза 80, маннитол; связующие – поливинилпирролидон среднемoleкулярный, CompactCel[®] F clear (поливинилпирролидон + карбоксиметилцеллюлоза натрия); буферизирующий агент – кальция карбонат; дезинтегранты – кроскармеллоза натрия, карбоксиметилкрахмал натрия; скользящее – магния стеарат,

Кальция карбонат – ВВ, получаемое из природного карбоната кальция путем его очистки от примесей (осаждением). Применяется как наполнитель в твердых ЛФ, особенно в сочетании с гигроскопичными компонентами [127]. В составе ЛП применяется как щелочной агент для повышения стабильности рабепразола натрия.

Целлюлоза микрокристаллическая – природный полимер, продукт химической деструкции целлюлозы, обладает высокой удельной поверхностью, широко применяется для прямого прессования [5].

Кроскармеллоза натрия и карбоксиметилкрахмал натрия являются супердезинтегрантами и широко применяются при прямом прессовании, так как не происходит потери способности к набуханию в процессе производства [133].

Магния стеарат является скользящим веществом, препятствует прилипанию таблетлируемого материала к стенкам матрицы и пуансонам вследствие трения, возникающего в зонах контакта частиц с пресс-инструментом таблеточного пресса, кроме того, абсорбируясь на поверхности частиц, уменьшает их шероховатость и улучшает сыпучесть таблетлируемого материала [47].

Поливинилпирролидон среднемoleкулярный – использование поливинилпирролидона среднемoleкулярного приводит к получению таблеточной массы с лучшими характеристиками сыпучести, чем при использовании других связующих, с меньшей истираемостью и более высокой прочностью связывания [13].

CompactCel[®] F clear (поливинилпирролидон + карбоксиметилцеллюлоза натрия) идеально подходит для производства твердых ЛФ, получаемых методом прямого прессования, так как повышает прочность и уменьшают хрупкость таблеток, обладает отличной сыпучестью [34].

Лактоза 80 меш (лактозы моногидрат) (Meggler) имеет форму частиц в виде достаточно правильных призм, многогранников; размер частиц менее 400 мкм – более 85%, характеризуется высокой сыпучестью $11 \pm 0,8$ г/с, насыпной плотностью до уплотнения $0,71 \pm 0,04$ г/см³, после уплотнения – $0,821 \pm 0,007$ г/см³, удовлетворительной прессуемостью 40 ± 8 Н. Преимущества лактозы 80 меш: относительно недорогая стоимость, доступность, низкая гигроскопичность, технологическое удобство для применения, изученность свойств в технологическом и токсикологическом аспекте [32].

Кальция гидрофосфат дигидрат (EMCOMPRESS[®], JRS PHARMA) используется с гигроскопичными ЛС, абсорбирует меньше влаги, чем лактоза, имеет высокую сыпучесть и размер частиц 210 мкм. Широко используется в фармации [40, 114].

Целлактоза 80 (Cellactose[®] 80) состоит из 75 % α -лактозы моногидрата и 25 % порошковой целлюлозы, имеет технологические свойства, необходимые для прямого прессования. Позволяет получить ядра, обладающие идеальной поверхностью для легкого и экономичного покрытия оболочкой [35, 118, 127].

Маннитол в составе твердых ЛФ выполняет функцию наполнителя, применяется в количестве 10-90 %. Обладает низкой гигроскопичностью, высокой пластичностью частиц, может применяться как для влажного гранулирования, так и для прямого прессования. Такие свойства маннитола позволяют разрабатывать ЛП с влагочувствительными активными веществами, при этом стабильность сохраняется в течение длительного времени [127].

Составы таблеток-ядер рабепразола дозировкой 10 мг, изготовленные методом прямого прессования из ФС рабепразола натрия производителей Нош Лабз Pvt.Лтд., Индия, и Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Составы таблеток-ядер рабепразола 20 мг для получения методом прямого прессования

Наименование активных и ВВ	Содержание веществ в таблетке, %			
	1	2	3	4
№ состава				
Рабепразол натрия	10,000	11,111	10,000	10,000
Кальция карбонат	-	11,111	10,000	10,000
Кальция гидрофосфат дигидрат	10,000	-	-	-
Целлактоза 80	74,000	71,778	-	-
Лактоза 80 меш	-	-	66,000	-
Маннитол	-	-	-	76,000
Целлюлоза микрокристаллическая	-	-	10,000	-
Поливинилпирролидон среднемолекулярный	-	3,000	2,000	2,000
CompactCel [®] F clear (поливинилпирролидон + карбоксиметилцеллюлоза натрия)	5,000	-	-	-
Кроскармеллоза натрия	-	2,000	1,000	-
Карбоксиметилкрахмал натрия	-	-	-	1,000
Магния стеарат	1,000	1,000	1,000	1,000

Технологические свойства разработанных таблетлируемых смесей рабепразола дозировкой 20 мг представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Технологические свойства таблетлируемых смесей рабепразола дозировкой 20 мг

№ 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)	Адгезия
		До 100 мкм	100-250 мкм	250-500 мкм							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	2,50 ±0,16	15,25 ±0,71	65,50 ±1,23	19,25 ±1,15	51,3 ±1,2	6,01 ±0,15	0,210 ±0,025	0,231 ±0,018	9,09 ±0,03	1,10 ±0,05	низкая
2	2,31 ±0,21	17,45 ±0,85	67,19 ±1,54	15,36 ±1,51	55,5 ±1,1	6,23 ±0,21	0,350 ±0,024	0,371 ±0,028	5,66 ±0,05	1,06 ±0,02	низкая
3	2,62 ±0,25	25,53 ±1,14	45,68 ±1,32	20,15 ±1,35	53,8 ±1,1	6,75 ±0,54	0,380 ±0,035	0,405 ±0,021	6,17 ±0,03	1,06 ±0,03	низкая

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
4	2,45 ±0,28	23,52 ±0,89	40,94 ±1,23	17,42 ±1,28	49,4 ±1,5	5,48 ±0,45	0,415 ±0,019	0,430 ±0,030	3,49 ±0,05	1,04 ±0,03	низ- кая

Как следует из данных, представленных в таблице 9, все составы имели удовлетворительную сыпучесть, хорошую прессуемость, достаточную однородность по фракционному составу, низкую адгезию к пресс-инструменту. Однако они не полностью удовлетворяли производственным требованиям для получения таблеток-ядер рабепразола вследствие низкой насыпной плотности (составы № 1 и № 2), высокой влажности (состав № 3), низкой сыпучести (состав № 4). Разработанные составы не обладали оптимальными технологическими свойствами, необходимыми для прямого прессования: имели неудовлетворительную сыпучесть, угол естественного откоса превышал значение 50, насыпная плотность составляла менее 0,4 г/см³.

Технология производства таблеток-ядер, изготовленных методом прямого прессования, заключалась в предварительном просеивании активного и вспомогательных веществ через сита, их перемешивании в соответствии с составами № 1 – № 4. Опудривание стеаратом магния проводили непосредственно перед таблетированием.

Последовательность технологических операций производства таблеток-ядер рабепразола, изготовленных методом прямого прессования, представлена на рисунке 5.



Рисунок 5 – Последовательность технологических операций производства таблеток-ядер рабепразола, изготовленных методом прямого прессования

Технологические свойства таблеток-ядер рабепразола дозировкой 20 мг диаметром 8 мм и массой 0,200 г, изготовленных методом прямого прессования на роторной таблеточной машине РТМ-12, Россия, при давлении 20 кН, представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Технологические свойства таблеток-ядер рабепразола 20 мг, изготовленных методом прямого прессования

№ состава	Описание таблеток-ядер	Истираемость, %	Прочность на раздавливание, Н	Распадаемость, мин
1	Круглые двояковыпуклые таблетки белого с желтоватым оттенком цвета	0,900±0,010	100,26±0,48	10,15±0,11
2	Круглые двояковыпуклые таблетки белого с желтоватым оттенком цвета	1,250±0,005	121,35±0,25	9,78±0,25
3	Круглые двояковыпуклые таблетки белого с желтоватым оттенком цвета	1,650±0,007	95,25±0,51	9,15±0,25
4	Круглые двояковыпуклые таблетки белого с желтоватым оттенком цвета	1,200±0,090	89,35±0,13	11,24±0,32

Таблетки-ядра состава № 1 имели удовлетворительную, но высокую истираемость. Таблетки-ядра состава № 2 имели неудовлетворительную истираемость. Таблетки-ядра состава № 3 и № 4 имели низкую прочность на

раздавливание (при максимально возможном давлении прессования для данной таблеточной смеси) и неудовлетворительную истираемость.

Таким образом, была установлена нецелесообразность использования метода прямого прессования при получении таблеток-ядер рабепразола.

3.3.2 Исследование влияния технологических факторов на процесс получения таблеток-ядер рабепразола методом полного факторного эксперимента

Для оптимизации процесса получения таблеток-ядер рабепразола (в качестве примера выбрали дозировку 10 мг) был использован метод ПФЭ 2³ [2, 7, 119] для трех основных технологических факторов:

сыпучесть гранулята (г/с) – x_1 ;

насыпная плотность до уплотнения (г/см³) – x_2 ;

содержание наполнителя лактозы моногидрата (мг) – x_3 .

Поскольку прочность таблеток-ядер на раздавливание (Н) оказывает влияние на показатель «Растворение», распадаемость, биофармацевтические свойства таблеток-ядер, то данный показатель был выбран в качестве параметра оптимизации.

Исследуемые модельные таблетки-ядра дозировкой 10 мг получали прессованием с предварительной влажной грануляцией на таблеточном прессе DP-12, Китай, при усилии прессования 20 кН, по составам, указанным в таблице 11.

Таблица 11 – Составы модельных таблеток-ядер рабепразола 10 мг для исследования влияния технологических факторов методом ПФЭ [140]

Наименование компонентов	Номер состава	
	1	2
	Количество, мг	
Рабепразол натрия Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия	10	10
Лактозы моногидрат	50	36
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1	1
Магния стеарат	1	1

Эксперимент повторяли трижды.

Интервалы варьирования технологических факторов при получении модельных таблеток-ядер рабепразола 10 мг представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Факторы и интервалы варьирования

Технологические факторы	Ед. измерения	Фактор	Уровень			Интервал варьирования λ_i
			Нижний x_i^-	Центр x_i^0	Верхний x_i^+	
Сыпучесть гранулята	г/с	x_1	8,5	9,6	10,7	1,1
Насыпная плотность до уплотнения	г/см ³	x_2	0,500	0,550	0,600	0,05
Содержание лактозы моногидрата	мг	x_3	36	43	50	7

Матрица планирования эксперимента с учетом взаимодействия факторов представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Планирование эксперимента получения модельных таблеток-ядер рабепразола

№ эксперимента	Изучаемые факторы			Взаимодействия				Результаты опытов			
	x_1	x_2	x_3	x_1x_2	x_1x_3	x_2x_3	$x_1x_2x_3$	y_1	y_2	y_3	\hat{y}_j
1	+	+	+	+	+	+	+	145,4	145,2	145,7	145,43
2	-	+	+	-	-	+	-	137,4	137,0	137,1	137,17
3	+	-	+	-	+	-	-	120,4	120,9	120,7	120,67
4	-	-	+	+	-	-	+	101,3	101,5	101,8	101,53
5	+	+	-	+	-	-	-	147,1	147,0	147,3	147,13
6	-	+	-	-	+	-	+	110,5	110,8	110,9	110,73
7	+	-	-	-	-	+	+	135,4	135,0	135,7	135,37
8	-	-	-	+	+	+	-	89,3	89,5	89,4	89,4

Интервалы варьирования технологических факторов выбраны на основании опыта экспериментальной работы.

Коэффициенты уравнения регрессии представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Коэффициенты уравнения регрессии

b_0	b_1	b_2	b_3	$b_{1,2}$	$b_{1,3}$	$b_{2,3}$	$b_{1,2,3}$
123,429	13,721	11,686	2,771	- 2,56	- 6,87	3,41	- 0,16

Расчет выборочных дисперсий представлен в таблице 15.

Таблица 15 – Расчет выборочных дисперсий

j	$(y_{j1} - \hat{y}_j)^2$	$(y_{j2} - \hat{y}_j)^2$	$(y_{j3} - \hat{y}_j)^2$	S_j^2
1	0,0009	0,0529	0,0729	0,06335
2	0,0529	0,0289	0,0049	0,04335
3	0,0729	0,0529	0,0009	0,0635
4	0,0529	0,0009	0,0729	0,06335
5	0,0009	0,0169	0,0289	0,02335
6	0,0529	0,0049	0,0289	0,04335
7	0,0009	0,1369	0,1089	0,12335
8	0,01	0,01	0	0,01

Дисперсию воспроизводимости определяли как среднее арифметическое (формула 11):

$$S^2_{\text{воспр}} = \frac{\sum_{i=1}^N S_j^2}{N} = \frac{0,43345}{8} = 0,05 \quad (11)$$

Среднее квадратическое отклонение коэффициентов (формула 12) составило:

$$S^2_{\text{коэф}} = \sqrt{\frac{S^2_{\text{воспр}}}{n \cdot m}} = \sqrt{\frac{0,05}{8 \cdot 3}} = 0,046 \quad (12)$$

Согласно таблицам распределения Стьюдента [2, 7, 119] по числу степеней свободы $n(m-1)=8 * 2=16$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$ находим $t_{\text{кр}}=1,74$. Следовательно, $t_{\text{кр}} \cdot S_{\text{коэф}} = 1,74 * 0,046 = 0,08$.

Все коэффициенты уравнения регрессии значимы.

Уравнение регрессии в кодированных переменных:

$$y = 123,429 + 13,721x_1 + 11,686x_2 + 2,771x_3 - 2,56 x_1x_2 - 6,87x_1x_3 + 3,41x_2x_3 - 0,16x_1x_2x_3.$$

С помощью критерия Фишера определили адекватность полученного уравнения регрессии. Если $F_{\text{расч}} < F_{\text{табл}}$, то уравнение адекватно, в противном случае – неадекватно. Для определения расчетного значения критерия $F_{\text{расч}}$, вычислили остаточную дисперсию $S^2_{\text{ост}}$.

Для вычисления остаточной дисперсии $S^2_{ост}$ использовали формулу (13):

$$S^2_{ост.} = \frac{m}{n-r} \sum_{j=1}^n (\tilde{y}_j - \bar{y}_j)^2, \quad (13)$$

где n – число экспериментов;

m – число повторностей в каждом эксперименте;

r – число значимых коэффициентов в уравнении регрессии;

\tilde{y}_j – значение изучаемого параметра, вычисленное по уравнению регрессии со значимыми коэффициентами для j -ого эксперимента;

\bar{y}_j – среднее выборочное значение наблюдений для j -ого эксперимента.

$$S^2_{ост} = 0,001056.$$

Расчетное значение критерия Фишера $F_{расч}$ определили по формуле (14):

$$F_{расч} = \frac{S^2_{ост}}{S^2_{воспр}} = \frac{0,001056}{0,05} = 0,02112 \quad (14)$$

$S_{воспр}$ – дисперсия воспроизводимости,

$S_{ост}$ – остаточная дисперсия.

$F_{расч} (0,02112) < F_{табл} (4,49)$, что свидетельствует об адекватности уравнения регрессии эксперименту.

Интерпретация полученной модели позволяет установить наибольшее влияние на прочность таблеток-ядер на раздавливание сыпучести гранулята (коэффициент 13,721).

Далее по силе влияния на прочность на раздавливание следуют: насыпная плотность до уплотнения; сочетание факторов «сыпучесть» и «содержание лактозы моногидрата».

Положительные значения коэффициентов x_1 и x_2 свидетельствуют о том, что увеличение сыпучести и насыпной плотности до уплотнения будут приводить к увеличению прочности таблеток-ядер на раздавливание.

Установленные закономерности по влиянию технологических характеристик гранулята и содержанию лактозы моногидрата на прочность модельных таблеток-ядер на раздавливание были учтены при разработке составов для прессования с предварительным влажным гранулированием [140].

3.3.3 Исследование возможности таблетирования с предварительным влажным гранулированием для получения таблеток-ядер рабепразола

ВВ для влажного гранулирования были выбраны на основании литературных данных [31, 41, 47, 116, 117, 127, 132, 133]: лактозы моногидрат как наполнитель, оксид магния и кальция карбонат – буферизирующие агенты (для повышения стабильности рабепразола при хранении), крахмал кукурузный – дезинтегрант, стеарилфумарат натрия и магния стеарат – скользящие вещества.

Гранулят получали смешением ингредиентов: буферизирующего агента с наполнителем и дезинтегрантом, увлажнением раствором, влажной грануляцией, сушкой, опудриванием скользящим веществом.

Составы гранулята (№№ 5 – 9) для получения таблеток-ядер дозировкой 20 мг, изготовленные прессованием с предварительным влажным гранулированием, представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Составы гранулята для получения таблеток-ядер рабепразола, изготовленных прессованием с предварительным влажным гранулированием

Наименование компонентов	Номер состава					
	5	6	7	8	9	10
	Массовая доля, %					
Рабепразол натрия Нош Лабз Pvt. 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 17.

Таблица 17 – 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±0,23	25,17±0,61	24,43±1,05	40,25±1,25	10,15±1,75	40,9±1,3	8,55±0,17	0,501±0,027	0,575±0,019	12,87±0,05	1,15±0,03
6	1,50±0,24	20,51±0,57	27,86±0,75	38,15±0,77	13,48±2,15	40,5±1,4	8,75±0,24	0,525±0,020	0,598±0,029	12,21±0,04	1,14±0,02
7	1,49±0,20	19,87±0,49	27,51±0,88	41,14±1,35	11,48±1,55	39,3±1,2	8,62±0,44	0,505±0,031	0,585±0,028	13,67±0,03	1,16±0,02
8	1,42±0,19	20,22±0,28	32,99±1,24	37,24±0,85	9,55±1,13	41,4±1,4	9,70±0,45	0,528±0,015	0,610±0,032	13,44±0,05	1,15±0,04
9	1,20±0,15	18,25±0,43	34,35±1,18	38,25±1,21	9,15±1,15	40,1±1,2	9,80±0,18	0,560±0,020	0,625±0,020	10,40±0,05	1,12±0,03
10	1,38±0,20	18,53±0,35	35,17±1,15	40,23±0,95	6,07±1,11	40,5±1,1	9,75±0,34	0,550±0,025	0,620±0,035	11,29±0,03	1,13±0,03

Все составы (№№ 5 – 10) гранулятов рабепразола характеризуются достаточно однородным фракционным составом, угол естественного откоса составляет менее 60°, что характерно для хорошо сыпучих материалов [8].

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 [126, 166].

Установлено, что оптимальными технологическими свойствами обладает гранулят состава № 9, который имеет более высокие показатели насыпную плотности и сыпучести, и в то же время наименьшую остаточную влажность, чем другие составы, и он был рекомендован для производства. Проведено сравнительное изучение свойств гранулята состава № 9, изготовленного из ФС рабепразола натрия производителя Нош Лабз Пвт. Лтд., и гранулята состава № 10,

изготовленного из ФС производителя Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай (составы приведены в таблице 19). Гранулят состава № 9 имеет несколько большую насыпную плотность и сыпучесть, более низкую остаточную влажность, чем гранулят состава № 10.

Полученные данные подтверждают обоснованность выбора ФС рабепразола натрия производителя Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия.

Способ получения таблеток-ядер рабепразола прессованием с предварительным влажным гранулированием заключается 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 и 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 [135].

Последовательность технологических операций производства таблеток-ядер рабепразола, изготовленных прессованием с предварительным влажным гранулированием, представлена на рисунке 6.

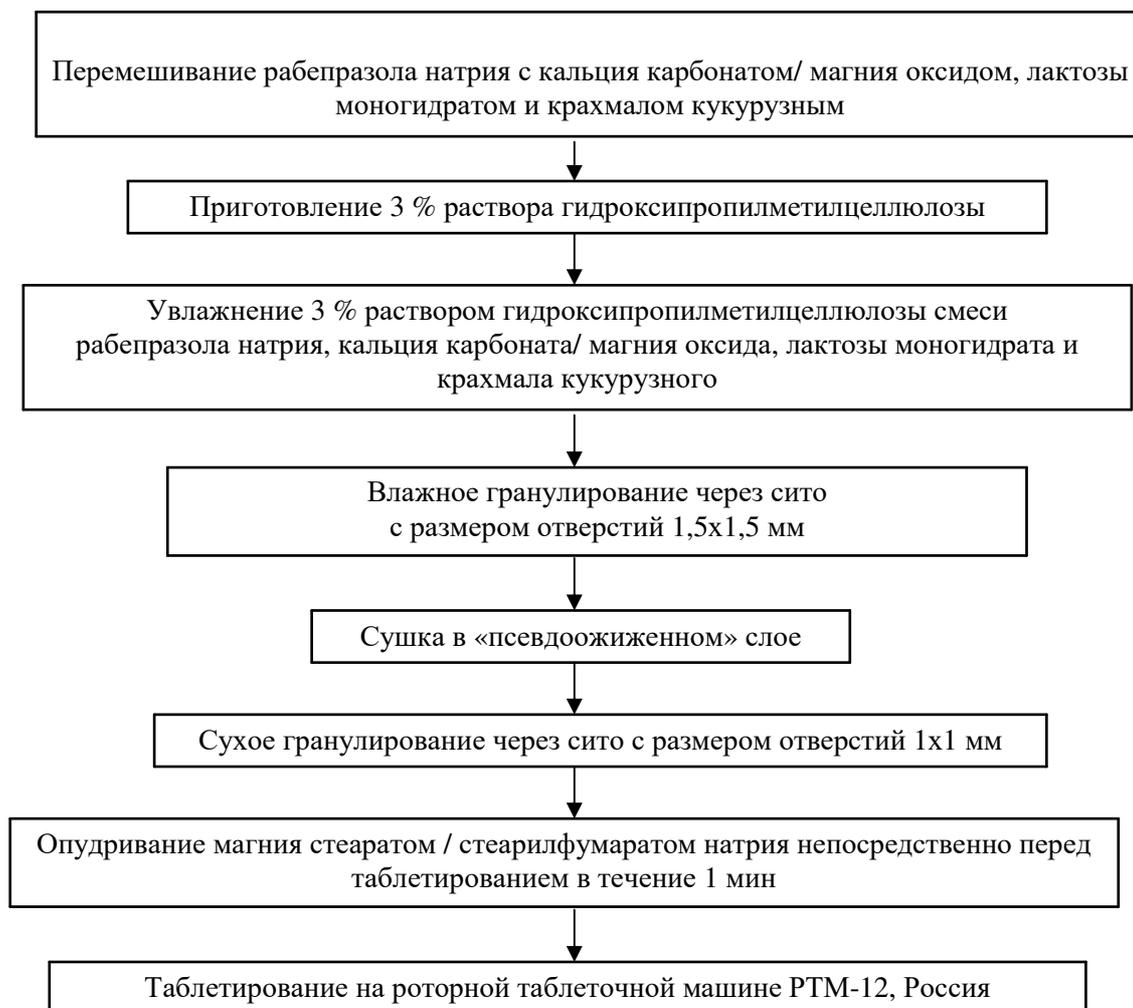


Рисунок 6 – Последовательность технологических операций производства таблеток-ядер рабепразола, изготовленных прессованием с предварительным влажным гранулированием

Технологические свойства таблеток-ядер рабепразола, изготовленных прессованием с предварительным влажным гранулированием, представлены в таблице 18.

Таблица 18 – 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 таблетки белого с желтоватым оттенком цвета	0,500±0,010	120,25±0,53	10,32±0,14
6	Круглые двояковыпуклые таблетки белого с желтоватым оттенком цвета	0,450±0,005	125,25±0,35	10,03±0,15

1	2	3	4	5
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

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.

3.4 Обоснование состава и технологии покрытия пленочной кишечнорастворимой оболочкой таблеток-ядер рабепразола

Для обоснования выбора состава пленочной кишечнорастворимой оболочке использовали критерии, приведенные в исследовании [40]:

- свойства таблеток-ядер (свойства активной ФС – нестабильность рабепразола, дозировка – необходимость цветовых различий для таблеток 10 мг и 20 мг, масса и форма таблетки-ядра, смачиваемость);
- состав и свойства пленочной кишечнорастворимой оболочке (водорастворимое пленочное покрытие, необходимость наличия пластификатора, наличие специальных функциональных добавок - красители, концентрация пленкообразующей суспензии);
- оборудование для нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочке;
- режим нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочке (температура продукта, температура и расход воздуха, скорость нанесения покрытия).

Согласно литературным данным нанесение пленочной кишечнорастворимой оболочки возможно как непосредственно на таблетки-ядра, так и на таблетки-ядра, покрытые разделительной прослойкой [78]. Нами апробированы оба эти способа.

3.4.1 Изучение возможности нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки непосредственно на таблетки-ядра рабепразола

В качестве пленочной кишечнорастворимой оболочки использовали покрытия Aquarius[®] Control и Акрилиз[®] (Acryl-EZE[®]). Данные пленочные кишечнорастворимые оболочки выбраны, так как в качестве растворителя для их приготовления используется вода. Это способствует заботе о работниках и об окружающей среде, так как нет токсического воздействия паров, нанесение покрытия проводится с применением менее дорогого невзрывозащищенного оборудования и в непожароопасных помещениях, не нужно исследовать показатель «Остаточные органические растворители».

Составы пленочной кишечнорастворимой оболочки для нанесения непосредственно на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Составы пленочной кишечнорастворимой оболочки для нанесения непосредственно на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг

№ п/п	Наименование покрытия	Наименование компонентов покрытия	Концентрация суспензии
1	2	3	4
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 %

1	2	3	4
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 %

Исходя из данных таблицы 19, все составы пленочных кишечнорастворимых покрытий производятся на основе метакриловой кислоты сополимера типа С. Покрытия Acryl-EZE[®] и Aquarius[®] Control различаются наличием пластификатора и красителями.

Пленочные кишечнорастворимые покрытия наносили непосредственно на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг на установке Nuttlin Unilab-0,5-TJ, Германия при следующих экспериментально установленных параметрах процесса (таблица 20).

Таблица 20 – Параметры технологического процесса нанесения пленочных кишечнорастворимых покрытий на таблетки-ядра рабепразола на установке Nuttlin Unilab

№ п/п	Параметры процесса	Ед. измерения	Aquarius [®] Control	Acryl-EZE [®]
1	Заданный объем входящего воздуха	%	72-87	70-85
2	Заданный объем входящего воздуха	м ³ /ч	120-175	120-170
3	Температура входящего воздуха	°С	64	65
4	Температура выходящего воздуха	°С	42-45	40-45
5	Давление сжатого воздуха на форсунки	бар	0,25	0,25
6	Концентрация суспензии	%	20 %	20 %
7	Диаметр форсунок	мм	1	1
8	Скорость вращения перистальтич. насоса	%	3,1-4,2	3,1-4,5
9	Температура продукта	°С	38-40	36,1-40,0
10	Микроклимат	бар	0,05	0,05

В таблице 21 приведены параметры процесса нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки непосредственно на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг на установке DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5, Германия.

Таблица 21 – Параметры технологического процесса нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола на установке DIOSNA

№ п/п	Параметры процесса	Ед. измерения	Acryl-EZE®	Aquarius® Control
1	Заданный объем входящего воздуха	м ³ /ч	1900	1900
2	Текущий объем входящего воздуха	м ³ /ч	1898	1899
3	Температура входящего воздуха	°С	65	65
4	Температура выходящего воздуха	°С	35	35
5	Температура продукта	°С	38-40	38-41
6	Концентрация суспензии	%	20 %	20 %
7	Диаметр форсунок	мм	0,8	0,8
8	Скорость вращения перистальтического насоса	%	15-25	15-25
9	Разрежение	даПа	50	52
10	Давление сжатого воздуха на форсунки	бар	2,0	2,2

Технологические характеристики таблеток, полученных в результате покрытия пленочной кишечнорастворимой оболочкой, нанесенной непосредственно на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг, на установке Nuttlin Unilab-0,5-TJ, представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Технологические характеристики таблеток, покрытых пленочной кишечнорастворимой оболочкой на установке Nuttlin Unilab

Показатель	Ед. измерения	Acryl-EZE®		Aquarius® Control	
		дозировка 10 мг	дозировка 20 мг	дозировка 10 мг	дозировка 20 мг
1	2	3	4	5	6
Описание	-	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой розового цвета	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета с	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой розового цвета	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета

1	2	3	4	5	6
			коричневатым оттенком		
Поверхность таблеток	-	шероховатая	шероховатая	шероховатая	шероховатая
Соответствие показателя «Однородность массы таблеток» требованиям НД	-	соответствует	соответствует	соответствует	соответствует
Средняя масса таблетки	г	0,114±0,015	0,227±0,014	0,115±0,013	0,226±0,014
Привес покрытия	%	10,6±0,2	10,8±0,1	10,5±0,2	10,3±0,2
Высота таблеток	мм	2,69-2,87	3,23-3,52	2,70-2,85	3,21-3,50

Результаты покрытия пленочной кишечнорастворимой оболочкой, нанесенной непосредственно на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг, на установке DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5, Германия, представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Результаты покрытия пленочной кишечнорастворимой оболочкой на установке DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5, Германия

Показатель	Ед. измерения	Acryl-EZE [®]		Aquarius [®] Control	
		дозировка 10 мг	дозировка 20 мг	дозировка 10 мг	дозировка 20 мг
1	2	3	4	5	6
Описание	-	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой розового цвета	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой розового цвета	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета
Поверхность таблеток	-	шероховатая	шероховатая	шероховатая	шероховатая

1	2	3	4	5	6
Соответствие показателя «Однородность массы таблеток» требованиям НД	-	соответствует	соответствует	соответствует	соответствует
Средняя масса таблетки	г	0,115±0,013	0,228±0,015	0,114±0,014	0,229±0,015
Привес покрытия	%	10,5±0,3	10,3±0,2	10,4±0,3	10,5±0,3
Высота таблеток	мм	2,58-2,85	3,20-3,55	2,63-2,80	3,25-3,58

Данные, представленные в таблицах 22 и 23, показывают, что нанесение пленочных кишечнорастворимых составов покрытий Aquarius[®] Control и Acryl-EZE[®] на таблетки-ядра рабепразола привело к получению неровного шероховатого покрытия.

В связи с указанным, изучена возможность покрытия таблеток-ядер рабепразола разделительной прослойкой для устранения шероховатости покрытия при дальнейшем нанесении пленочной кишечнорастворимой оболочки [139].

3.4.2 Исследование процесса нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола, покрытые разделительной прослойкой

Для нанесения разделительной прослойки использовали готовые пленочные покрытия: Opadry[®] («Colorcon»), Vivacoat[®] («JRS PHARMA»), Aquarius[®] («Ashland»).

Составы пленочных покрытий для разделительной прослойки представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Составы пленочных покрытий для разделительной прослойки

№ п/п	Наименование	Наименование компонентов покрытия	Концентрация суспензии
1	Aquarius [®] Prime White («Ashland»)	титана диоксид, полиэтиленгликоль, гидроксипропилметилцеллюлоза	12 %
2	Vivacoat [®] PA-1P («JRS PHARMA»)	титана диоксид, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 3350, тальк, полидекстроза, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) б	15 %
3	Opadry [®] YS-1-7027 White («Colorcon»)	титана диоксид, триацетин, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза)	15 %

Водные пленочные покрытия являются наиболее перспективными вследствие экономичности, удобства и безопасны использования [129].

Пленочное покрытие для разделительной прослойки наносили на универсальной установке UNILAB-05-TJ фирмы BWI Huttlin, Германия и на вертикальной центробежной установке DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5, Германия, для нанесения пленочных покрытий на таблетки-ядра. При выборе покрытия для получения пленочной оболочки для разделительной прослойки производили одинаковые загрузки барабана: 500 г таблеток-ядер на универсальной установке UNILAB-0,5-TJ и 3 кг таблеток-ядер вместе с плацебо на вертикальной центробежной установке DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5. Выбор универсальной установки Huttlin UNILAB-0,5-TJ для нанесения пленочного кишечнорастворимого покрытия в псевдооживленном слое обусловлен ее длительным и успешным применением при разработке составов и технологий получения твердых ЛФ. Выбор вертикальной центробежной установки DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5, Германия, обусловлен потенциальной возможностью использования данного вида оборудования в производстве. Также установки центробежного типа имеют преимущества в сравнении с установками барабанного типа: относительно низкое механическое воздействие на ядра [51], плавный оптимальный поток продукта способствует

отсутствию формирования мертвых зон, малая длительность сушки и быстрый процесс нанесения покрытия, равномерность нанесения покрытия [48].

Нанесение пленочной оболочки для разделительной прослойки на таблетки-ядра проводили в две стадии: приготовление суспензии для покрытия и нанесение пленочной оболочки для разделительной прослойки на таблетки-ядра рабепразола.

Для покрытия на универсальной установке Huttlin UNILAB-0,5-TJ, Германия, использовали 12 % суспензию готовых пленочных покрытий Opadry® («Colorcon»), Vivacoat® («JRS PHARMA»), Aquarius® («Ashland»). Для этого 13,2 г (из них 10 % на материальные потери) готового пленочного покрытия растворяли в 96,8 г дистиллированной воды при сильном перемешивании верхнеприводной мешалкой R50D, CAT Ingenieurburo, Германия, со скоростью 50 об/мин с образованием воронки. Суспензию перемешивали в течение 45 минут, при этом скорость вращения мешалки составила 10 об/мин.

Параметры нанесения пленочной оболочки для разделительной прослойки на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг на установке Huttlin Unilab-0,5-TJ, Германия, представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Параметры процесса нанесения пленочной оболочки для разделительной прослойки на установке Huttlin Unilab

№ п/п	Параметры процесса	Ед. измерения	Aquarius®	Vivacoat®	Opadry®
1	Заданный объем входящего воздуха	%	73-95	70-90	75-98
2	Заданный объем входящего воздуха	м ³ /ч	135-150	138-155	131-150
3	Температура входящего воздуха	°С	55	55	55
4	Температура выходящего воздуха	°С	42-45	40-45	40-45
5	Температура продукта	°С	38,5-41	38,5-40,9	38,3-41
6	Давление сжатого воздуха на форсунки	бар	0,25	0,25	0,25
7	Концентрация суспензии	%	12 %	12 %	12 %
8	Диаметр форсунок	мм	1	1	1
9	Скорость вращения перистальтического насоса	%	3,1-5,0	3,1-5,0	3,1-5,0

В таблице 26 приведены параметры процесса нанесения пленочной оболочки для разделительной прослойки на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг на установке DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5, Германия.

Таблица 26 – Параметры процесса нанесения пленочной оболочки для разделительной прослойки на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг на установке DIOSNA

№ п/п	Параметры процесса	Ед. измерения	Aquarius®	Vivacoat®	Opadry®
1	Заданный объем входящего воздуха	м ³ /ч	1900	1900	1900
2	Текущий объем входящего воздуха	м ³ /ч	1899	1899	1898
3	Температура входящего воздуха	°С	65	65	65
4	Температура выходящего воздуха	°С	40	40	38
5	Температура продукта	°С	38,5-40	38-40	36,1-40
6	Давление сжатого воздуха на форсунки	бар	2,1	2,0	1,5
7	Концентрация суспензии	%	12 %	12 %	12 %
8	Разрежение	даПа	48	48	45
9	Скорость вращения перистальтического насоса	%	15-25	15-25	15-25
10	Диаметр форсунок	мм	0,8	0,8	0,8

Теоретический привес покрытия составил 3 % от массы таблетки-ядра.

Результаты покрытия пленочной оболочкой для разделительной прослойки на установке Nuttlin Unilab-0,5-TJ, Германия, представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Результаты покрытия пленочной оболочкой для разделительной прослойки на установке Nuttlin Unilab

Показатель	Ед. измерения	Aquarius®	Vivacoat®	Opadry®
1	2	3	4	5
Описание	-	Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета	Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета	Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета
Соответствие показателя «Однородность массы таблеток» требованиям НД	-	Соответствует	Соответствует	Соответствует

1	2	3	4	5
Однородность массы таблеток	г	0,102±0,018	0,105±0,013	0,103±0,015
Привес покрытия	%	2,4±0,2	2,3±0,1	2,5±0,2
Высота таблеток	мм	2,30-2,33	2,27-2,35	2,32-2,35
Распадаемость	мин	10,00±0,10	10,00±0,15	8,00±0,20

Результаты покрытия пленочной оболочкой для разделительной прослойки на установке DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5, Германия, представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Результаты покрытия пленочной оболочкой для разделительной прослойки на установке DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5

Показатель	Ед. измерения	Opadry®	Vivacoat®	Aquarius®
Описание	-	Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета	Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета	Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, шероховатые
Соответствие показателя «Однородность массы таблеток» требованиям НД	-	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Однородность массы таблеток	г	0,101±0,015	0,102±0,014	0,102±0,015
Привес покрытия	%	2,5±0,2	2,6±0,2	2,4±0,2
Высота таблеток	мм	2,25-2,30	2,28-2,33	2,24-2,30
Распадаемость	мин	10,00±0,20	11,00±0,18	11,00±0,18

Исходя из данных, представленных в таблице 34, следует, что таблетки, покрытые пленочной оболочкой Opadry® и Vivacoat® для разделительной прослойки, соответствуют проекту НД по представленным показателям. Состав № 3 не позволил получить таблетки с ровной поверхностью.

3.4.3 Использование метода полного факторного эксперимента для оптимизации технологического процесса нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра, покрытые разделительной прослойкой

Для оптимизации процесса нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола (состав № 9), покрытые разделительной прослойкой, был использован метод ПФЭ 2^3 [2, 7, 119] для трех основных технологических факторов, влияющих на процесс нанесения покрытия:

концентрация пленкообразующей суспензии (%) – x_1 ;

скорость подачи пленкообразующей суспензии (%) – x_2 ;

расход воздуха ($\text{м}^3/\text{ч}$) – x_3 .

Поскольку привес покрытия оказывает влияние на устойчивость таблеток в кислотной стадии, то данный показатель был выбран в качестве параметра оптимизации.

Для проведения экспериментов таблетки-ядра рабепразола 10 мг (состав № 9) получали по технологии, описанной в разделе 3.3.3, наносили модельную разделительную прослойку Opadry® и покрывали пленочной кишечнорастворимой оболочкой на установке для нанесения пленочного покрытия BWI Nuttlin.

Интервалы варьирования технологических факторов, влияющих на процесс нанесения покрытия, представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Интервалы варьирования технологических факторов

Технологические факторы	Ед. измерения	фактор	уровень			Интервал варьирования Δ_i
			Нижний x_i^-	Центр x_i^0	Верхний x_i^+	
Концентрация суспензии	%	x_1	18	20	22	2
Скорость подачи пленкообразующей суспензии	%	x_2	4	4,1	5,2	1,1
Расход воздуха	$\text{м}^3/\text{ч}$	x_3	110	120	130	10

Матрица планирования эксперимента с учетом взаимодействия факторов представлена в таблице 30.

Таблица 30 – планирование эксперимента нанесения пленочного кишечнорастворимого покрытия

№ эксперимента	Изучаемые факторы			Взаимодействия				Результаты опытов			
	x_1	x_2	x_3	x_1x_2	x_1x_3	x_2x_3	$x_1x_2x_3$	y_1	y_2	y_3	\hat{y}_j
1	+	+	+	+	+	+	+	9,8	9,9	10,0	9,9
2	-	+	+	-	-	+	-	10,1	10,4	10,4	10,3
3	+	-	+	-	+	-	-	9,5	9,8	9,7	9,67
4	-	-	+	+	-	-	+	9,4	9,1	9,2	9,23
5	+	+	-	+	-	-	-	10,3	10,1	10,5	10,3
6	-	+	-	-	+	-	+	10,1	10,5	10,4	10,33
7	+	-	-	-	-	+	+	10,5	10,7	10,6	10,6
8	-	-	-	+	+	+	-	9,8	10,0	10,1	9,97

Интервалы варьирования технологических факторов выбраны на основании опыта экспериментальной работы.

Вычисленные коэффициенты уравнения регрессии представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Коэффициенты уравнения регрессии

b_0	b_1	b_2	b_3	$b_{1,2}$	$b_{1,3}$	$b_{2,3}$	$b_{1,2,3}$
10,04	0,08	0,17	- 0,26	- 0,19	- 0,07	0,15	- 0,02

В таблице 32 представлен расчет выборочных дисперсий.

Таблица 32 – Расчет выборочных дисперсий

j	$(y_{j1} - \hat{y}_j)^2$	$(y_{j2} - \hat{y}_j)^2$	$(y_{j3} - \hat{y}_j)^2$	S_j^2
1	2	3	4	5
1	0,01	0	0,01	0,01
2	0,04	0,01	0,01	0,03
3	0,0289	0,0169	0,0009	0,02335
4	0,0289	0,0169	0,0009	0,02335
5	0	0,04	0,04	0,04
6	0,0529	0,0289	0,0049	0,04335
7	0,01	0,01	0	0,01
8	0,0289	0,0009	0,0169	0,02335

Дисперсию воспроизводимости определили как среднее арифметическое (формула 15):

$$S^2_{воспр} = \frac{\sum_{i=1}^N S_J^2}{N} = \frac{0,2034}{8} = 0,025 \quad (15)$$

Среднее квадратическое отклонение коэффициентов (формула 16) составило:

$$S^2_{коэф} = \sqrt{\frac{S^2_{воспр}}{n \cdot m}} = \sqrt{\frac{0,025}{8 \cdot 3}} = 0,032 \quad (16)$$

Согласно таблицам распределения Стьюдента [2, 7, 119] по числу степеней свободы $n(m-1)=8 * 2=16$ при уровне значимости $\alpha = 0,05$ находим $t_{кр}=1,74$. Следовательно, $t_{кр} \cdot S_{коэф} = 1,74 * 0,032 = 0,056$.

Все коэффициенты уравнения регрессии значимы.

Уравнение регрессии в кодированных переменных:

$$y = 10,04 + 0,08x_1 + 0,17x_2 - 0,26x_3 - 0,19 x_1x_2 - 0,07x_1x_3 + 0,15x_2x_3 - 0,02x_1x_2x_3.$$

С помощью критерия Фишера определили адекватность полученного уравнения регрессии. Если $F_{расч} < F_{табл}$, то уравнение адекватно, в противном случае – неадекватно.

Для вычисления остаточной дисперсии $S^2_{ост}$ использовали формулу (17):

$$S^2_{ост} = \frac{m}{n-r} \sum_{j=1}^n (\tilde{y}_j - \bar{y}_j)^2, \quad (17)$$

где n – количество экспериментов;

m – число повторностей в каждом эксперименте;

r – число значимых коэффициентов уравнения регрессии;

\tilde{y}_j – значение изучаемого параметра, вычисленное по уравнению регрессии со значимыми коэффициентами для j -ого эксперимента;

\bar{y}_j – среднее выборочное значение наблюдений для j -ого эксперимента.

$$S^2_{ост} = 0,0087.$$

Расчетное значение критерия Фишера $F_{расч}$ определили по формуле (18):

$$F_{расч} = \frac{S_{ост}^2}{S_{воспр}^2} = \frac{0,0087}{0,05} = 0,174 \quad (18)$$

$S_{воспр}$ – дисперсия воспроизводимости,

$S_{ост}$ – остаточная дисперсия.

$F_{расч} (0,171) < F_{табл} (4,49)$, что свидетельствует об адекватности уравнения регрессии эксперименту.

Интерпретация полученной модели позволяет установить наибольшее влияние на процесс нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки расхода воздуха (коэффициент 0,26).

Далее по силе влияния на привес покрытия следуют: сочетание факторов «концентрация суспензии» и «скорость подачи пленкообразующей суспензии».

Положительные значения коэффициентов x_1 и x_2 свидетельствуют о том, что увеличение концентрации пленкообразующей суспензии и скорости ее подачи будут приводить к увеличению привеса покрытия.

3.4.4 Разработка технологии нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола, покрытые разделительной прослойкой

На полученные таблетки рабепразола, покрытые разделительной прослойкой, наносили пленочную кишечнорастворимую оболочку по методике, состоящей из двух стадий: приготовление суспензии для покрытия и нанесение пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки, покрытые разделительной прослойкой.

Для нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки использовали готовые пленочные покрытия, общепринятые в технологии покрытий: Acryl-EZE[®] («Colorcon»), Aquarius[®] («Ashland»).

Составы покрытий для пленочной кишечнорастворимой оболочки, наносимой на таблетки, покрытые разделительной прослойкой, не отличаются от составов пленочной кишечнорастворимой оболочки, наносимых непосредственно на таблетки-ядра рабепразола, они представлены в таблице 22.

Для покрытия использовали 20 % суспензию готовых пленочных кишечнорастворимых покрытий. В качестве пластификатора, способствующего уменьшению хрупкости полимерной пленки и увеличению гибкости пленочного кишечнорастворимого покрытия, для приготовления кишечнорастворимой суспензии Acryl-EZE[®] использовали макрогол 6000 (полиэтиленгликоль) и триэтилцитрат. Для покрытия Acryl-EZE[®] был выбран пластификатор макрогол 6000 (полиэтиленгликоль), так как он создавал более гладкую пленку и являлся экономически более доступным.

Следует отметить, что при приготовлении кишечнорастворимой суспензии Aquarius[®] Control дополнительного добавления пластификатора не нужно, так как он уже включен в состав покрытия.

4,85 г пластификатора (при приготовлении суспензии Acryl-EZE[®] для покрытия на установке Huttlin Unilab-0,5-TJ, Германия) растворяли в 237,68 г дистиллированной воды комнатной температуры при сильном перемешивании верхнеприводной мешалкой R50D, CAT Ingenieurburo, Германия, со скоростью 50 об/мин с образованием воронки, после растворения пластификатора добавляли 59,42 г (из них 20 % на материальные потери) готового пленочного кишечнорастворимого покрытия. Суспензию перемешивали со скоростью вращения мешалки 10 об/мин в течении 45 минут, исходя из рекомендаций производителей и экспериментальных данных. По истечении времени перемешивания суспензию процеживали через сито капроновое № 61КС для устранения комков.

Параметры процесса нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки, покрытые разделительной прослойкой, на установке Huttlin Unilab-0,5-TJ представлены в таблице 33.

1	2	3	4	5	6	7	8
2		двойковы- пуклые таблетки, покрытые кишечно- раствори- мой оболочкой желтого цвета с коричнева- тым оттенком	двойковы- пуклые таблетки, покрытые кишечно- раствори- мой оболочкой желтого цвета с коричнева- тым оттенком	двойковы- пуклые таблетки, покрытые кишечно- раствори- мой оболочкой желтого цвета с коричнева- тым оттенком	двойко- выпуклые таблетки, покрытые кишечно- раство- римой оболочкой желтого цвета	двойко- выпуклые таблетки, покрытые кишечно- раствори- мой оболочкой желтого цвета	двойко- выпуклые таблетки, покрытые кишечно- раствори- мой оболочкой желтого цвета
3	Одно- род- ность массы, г	Средняя масса 0,226±0,008	Средняя масса 0,225±0,005	Средняя масса 0,224±0,015	Средняя масса 0,224±0,012	Средняя масса 0,225±0,018	Средняя масса 0,225±0,015
3	Привес покры- тия, %	10,5±0,3	10,3±0,2	10,4±0,2	10,5±0,1	10,3±0,2	10,3±0,1
4	Высота табле- ток, мм	3,38-3,45	3,20-3,55	3,23-3,30	3,25-3,58	3,28-3,40	3,25-3,32

Параметры нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки рабепразола, покрытые разделительной прослойкой, на установке DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5, Германия, представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Параметры процесса нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки на таблетки рабепразола, покрытые разделительной прослойкой, на установке DIOSNA

№ п/п	Параметры процесса	Ед. измере- ния	Acryl-EZE®			Aquarius®		
			Aquarius®	Vivacoat®	Opadry®	Opadry®	Vivacoat®	Aquarius®
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Заданный объем входящего воздуха	м³/ч	2000	2000	2000	2000	2000	2000
2	Концентрация суспензии	%	20	20	20	20	20	20
3	Температура входящего воздуха	°С	65	65	65	65	65	65

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	Температура продукта	°C	39,3-40	39-40	36,1-41	39-40,2	39,2-40,5	39,6-40,5
5	Температура выходящего воздуха	°C	40-45	40-45	40-45	40-45	40-45	40-45
6	Скорость вращения перистальтического насоса	%	30	15	15-30	15	30	15
7	Давление сжатого воздуха на форсунки	бар	2,1	2,5	2,1	2,1	2,1	2,0
8	Диаметр форсунок	мм	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8

Результаты покрытия пленочной кишечнорастворимой оболочкой на таблетки рабепразола, покрытые разделительной прослойкой, на установке DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5, Германия, представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Результаты покрытия пленочной кишечнорастворимой оболочкой на таблетки рабепразола, покрытые разделительной прослойкой, на установке DIOSNA

№ п/п	Показатель	Ед. измерения	Acryl-EZE®			Aquarius®		
			Aquarius®	Vivacoat®	Opadry®	Opadry®	Vivacoat®	Aquarius®
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Описание	-	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета	круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета
2	Однородность массы таблеток	г	Средняя масса 0,224±0,013	Средняя масса 0,224±0,014	Средняя масса 0,223±0,015	Средняя масса 0,225±0,015	Средняя масса 0,224±0,014	Средняя масса 0,223±0,015
3	Привес покрытия	%	10,3±0,1	10,2±0,2	10,1±0,1	10,1±0,2	10,2±0,2	10,1±0,2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	Высота таблеток	мм	3,21-3,33	3,22-3,33	3,28-3,34	3,25-3,40	3,26-3,41	3,27-3,39

Технологические операции процесса нанесения разделительной прослойки и кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг представлены на рисунке 7.

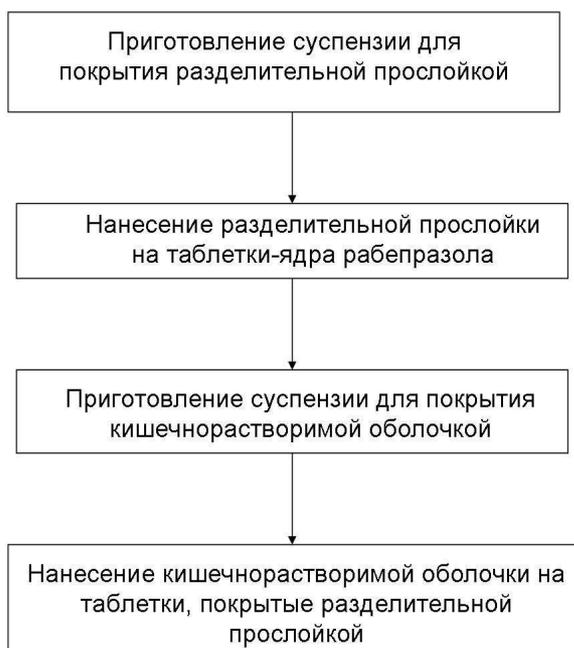


Рисунок 7 – Технологические операции процесса нанесения разделительной прослойки и кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг

По результатам экспериментальных работ был подобран следующий режим нанесения покрытия на установке Nuttlin Unilab-0,5-TJ, Германия: объем входящего воздуха от 70 % до 90 %, температура входящего воздуха от 60 °С до 65 °С, температура продукта от 38 °С до 41 °С, частота вращения перистальтического насоса от 3,1 % до 4,7 %.

В результате экспериментов был подобран следующий режим нанесения покрытия на установке DIOSNA-Vertical Centrifugal coater VCC5, Германия: объем входящего воздуха 2000 м³/ч, температура входящего воздуха от 60 °С до 65 °С, температура продукта от 39 °С до 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.

Таким образом, разработана технология получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг [139].

3.4.5 Измерение влагопоглощения таблеток рабепразола, покрытых разделительной прослойкой

Анализ данных при измерении влагопоглощения таблеток рабепразола 20 мг, покрытых разделительной прослойкой Opadry[®], показал, что таблетки не являются гигроскопичными. При относительной влажности 100 % прирост массы таблеток составил $4,1 \pm 0,3$ % за 24 ч, при относительной влажности 75 % – $3,2 \pm 0,3$ %.

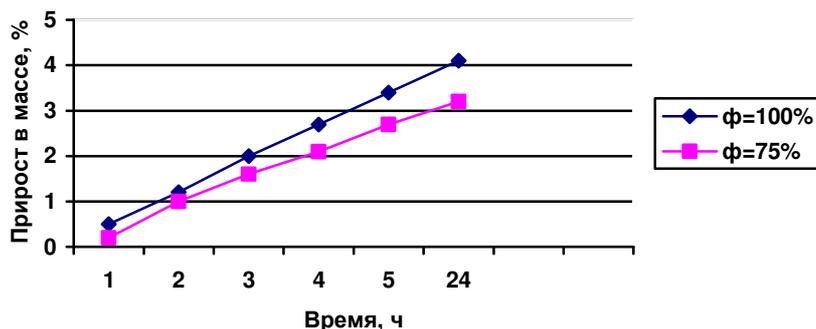


Рисунок 8 – Кривые сорбции влаги таблетками рабепразола 20 мг, покрытыми разделительной прослойкой Opadry[®]

3.5 Подбор упаковки для таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

При подборе первичной упаковки одним из важнейших факторов является способность упаковки обеспечивать заявленные условия хранения ЛП.

При изучении стабильности ЛП необходимо провести экспериментальное хранение образцов в том виде первичной упаковки, в котором предполагается его промышленный выпуск [18, 53].

При подборе первичной упаковки таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, были изучены 2 вида упаковки: контурная ячейковая упаковка из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной; банки полимерные типа БП 10.

Изучение хранения при долгосрочных испытаниях показало, что таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, произведенные из ФС Нош Лабз Pvt. Лтд., Индия, упакованные в банки полимерные типа БП 10, оказались неустойчивыми по показателю «Родственные примеси».

Таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, произведенные из ФС Нош Лабз Pvt. Лтд., Индия, в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной, показали устойчивость по всем показателям при проведении долгосрочных испытаний стабильности.

Исходя из данных, полученных при долгосрочных испытаниях стабильности, выбрана и внесена в НД следующая упаковка для таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг: контурная ячейковая упаковка из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной (приложения 5 и 6).

3.6 Разработка технологической схемы и изготовление опытно-промышленных серий таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

Наработку опытно-промышленных серий разработанного ЛП «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» осуществляли на АО «Татхимфармпрепараты» в соответствии с технологической схемой (рисунок 9).

Вспомогательные работы (ВР 1, ВР 2) заключались в санитарной обработке производственных помещений, технологического оборудования, подготовке воды очищенной.

Сырье, поступившее со склада, просеивали (ВР 3.1) на участке подготовки сырья через сетку с отверстиями диаметром 1,5 мм: магния стеарат – на вибросите, рабепразол натрия и лактозы моногидрат – на машине для просеивания.

Просеянное сырье, а также кальция карбонат, крахмал кукурузный, гипромеллозу, опадрай[®], макрогол, акрилиз[®] взвешивали (ВР 3.2) согласно протоколу взвешивания на одну технологическую серию.

На стадии ВР 3.3 производили приготовление гранулирующего раствора – 3 % раствора гипромеллозы в промежуточной емкости при перемешивании пневматической мешалкой.

На стадии подготовки печатных и упаковочных материалов (ВР 3.4) осуществляли проверку их наличия, вручную с помощью штампующего устройства наносили дату производства и номер серии ЛП (переменная информация).

На стадии ТП 4 производили получение массы для таблетирования (смешение, гранулирование, сушка и опудривание) в сушилке-грануляторе Glatt при загрузке сырья вакуумным транспортером. Проводили процесс смешения в течение 5 минут.

Далее начинали процесс подачи гранулирующего раствора с помощью перистальтического насоса при t входящего воздуха $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Скорость подачи гранулирующего раствора – 3,5 у.е.

По окончании подачи гранулирующего раствора проводят сушку гранулята при температуре входящего воздуха $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ до температуры продукта $27\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10-20 минут.

По окончании сушки в сушилку-гранулятор загружали необходимое количество магния стеарата и опудривали 1-3 минуты, таблетлируемую массу просеивали через сетку (d отверстий 1 мм), при показателях влажности 0,5-1,5 % перевозили в помещение хранения полупродуктов.

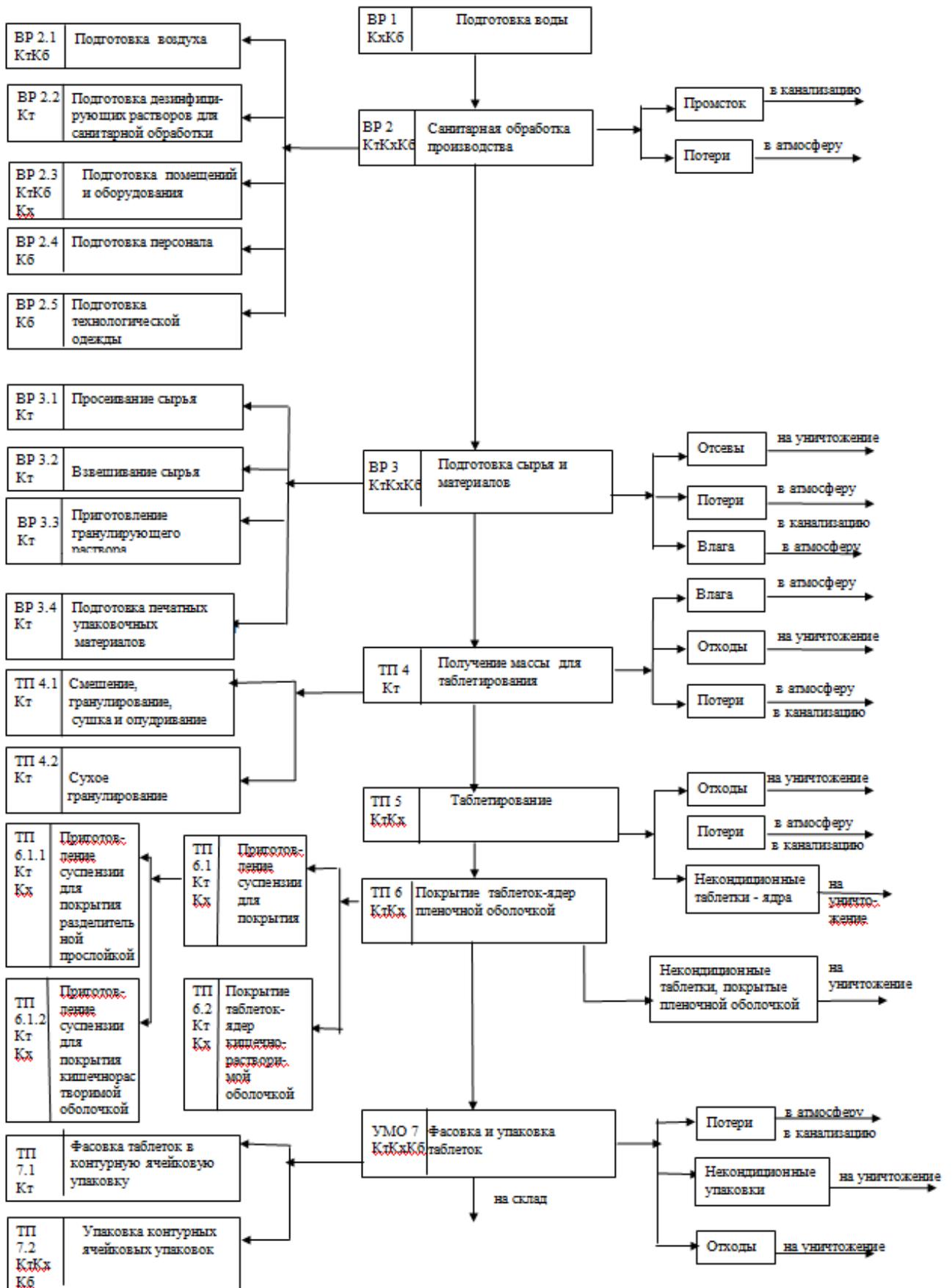
Таблетки-ядра получали на роторной машине «FETTE 1200 i», Германия. Технологическими параметрами, контролируемые на данной стадии ТП 5,

являлись показатели основного и предварительного прессования, а также глубина наполнения матриц. Для таблеток-ядер контролировали показатели: «описание», «средняя масса таблетки», «высота таблетки», «диаметр таблетки», «прочность на истирание», «прочность на раздавливание».

На стадии ТП 6 осуществляли процесс покрытия таблеток-ядер пленочной оболочкой в 2 этапа: нанесение разделительной прослойки на таблетки-ядра и нанесение кишечнорастворимой оболочки.

По окончании нанесения разделительной прослойки производили контроль показателей: общая масса таблеток, средняя масса таблетки, описание, привес покрытия.

Оценку качества готовых таблеток проводили по всем показателям в соответствии с критериями и нормами качества, указанными в спецификации (таблица 52). При подтверждении соответствия качества таблеток требованиям НД их фасовали в контурную ячейковую упаковку с использованием блистерной машины, упаковывали в пачки на картонажной машине и укладывали в ящики из гофрированного картона на полуавтоматическом упаковщике (УМО 7).



К_т — контроль технологический, К_х - контроль химический, К_б - контроль микробиологический

Рисунок 9 — Технологическая схема производства таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

3.7 Контрольные точки производства таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг

В ходе исследований были определены контрольные точки для каждой стадии производства [16] исследуемого препарата, указанные в таблице 37.

Таблица 37 — Контрольные точки производства таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой
10 мг и 20 мг

№ п/п	Стадия производства	Контрольные точки
1	2	3
1	Подготовка воды	Качество воды очищенной
2	Санитарная обработка производства	Температура и относительная влажность воздуха; разница давления в производственных помещениях; содержание микроорганизмов в 1 м ³ воздуха помещений; количество компонентов для приготовления дезинфицирующих, моющих растворов; чистота оборудования; следы дезинфицирующего и моющего средства в смывах; количественное содержание активного вещества в смывах
3	Подготовка сырья и материалов	
3.1	Просеивание сырья	Диаметр (размер) отверстий сетки
3.2	Взвешивание сырья	Масса рабепразола натрия; масса кальция карбоната; масса лактозы моногидрата; масса крахмала кукурузного; масса гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы); масса магния стеарата; масса опадрая [®] белого; масса акрил-иза [®] ; масса макрогола 6000 (полиэтиленгликоля)
3.3	Приготовление раствора гранулирующего агента	Масса гипромеллозы; масса и температура воды очищенной; продолжительность перемешивания; выход раствора гранулирующего агента
3.4	Подготовка печатных и упаковочных материалов	Наличие и качество этикеток и маркировки на этикетках групповой упаковки; соответствие переменной информации на штампе для нанесения на этикетки групповой упаковки данным о серии

1	2	3
4	Получение массы для таблетирования	
4.1	Смешение, гранулирование, сушка и опудривание	Масса всех компонентов согласно идентификационным этикеткам; продолжительность перемешивания; масса гранулирующего раствора; температура воздуха на входе в сушилку-гранулятор; температура продукта; продолжительность гранулирования; температура продукта; продолжительность сушки; масса магния стеарата; время опудривания; содержание влаги в грануляте; выход полупродукта
4.2	Сухое гранулирование	Размер отверстий сетки; выход полупродукта
5	Таблетирование	Внешний вид таблеток-ядер; средняя масса; диаметр, высота; прочность на раздавливание; прочность на истирание; общая масса; количественное содержание рабепразола в таблетках-ядрах
6	Покрывание таблеток-ядер пленочной оболочкой	
6.1	Приготовление суспензии для покрытия пленочной оболочкой	
6.1.1	Приготовление суспензии для покрытия разделительной прослойкой	Масса ингредиентов: опадрай [®] белый; вода очищенная; t, продолжительность перемешивания; выход суспензии
6.1.2	Приготовление суспензии для покрытия кишечнорастворимой оболочкой	Масса ингредиентов: акрилиз [®] ; макрогол 6000 (полиэтиленгликоль); вода очищенная; длительность перемешивания; общая масса суспензии
6.2	Покрывание таблеток-ядер пленочной оболочкой	Масса: покрываемых таблеток-ядер; суспензии для покрытия разделительной прослойкой; суспензии для покрытия кишечнорастворимой оболочкой; Показатели качества таблеток-ядер, покрытых разделительной прослойкой: внешний вид, привес покрытия, Показатели качества таблеток, покрытых пленочной кишечнорастворимой оболочкой: внешний вид, средняя масса, выход Технологические показатели: продолжительность покрытия; температура воздуха на выходе

1	2	3
7	Фасовка и упаковка таблеток	Соответствие качества и маркировки упаковочных материалов требованиям НД; Соответствие информации на штампе данным серии и сроку годности фасуемых таблеток; Соответствие качества готовой продукции «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» требованиям НД

Кроме общепринятых контрольных точек с учетом специфики производства таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, нами предложены следующие: практический привес покрытия не менее 11 %, температура продукта при грануляции в псевдооживленном слое 19-25 °С, температура продукта при сушке в псевдооживленном слое до 27 °С, прочность на раздавливание таблеток-ядер рабепразола 10 мг и 20 мг при таблетировании – 147,1 Н (15 кгс/см²).

Заключение по главе 3

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.

ФС рабепразола натрия производителя Нош Лабз Пвт. Лтд. (Индия) имеет более высокую сыпучесть, более однородный фракционный состав и приемлемую насыпную плотность (без уплотнения и уплотненную).

На микрофотографиях, показано, что ФС производителя Нош Лабз Пвт. Лтд. (Индия) является более однородной по структуре.

Согласно полученным нами дифракционным данным, образцы 1 и 2 имеют чисто аморфную природу и характеризуются наличием двух аморфных гало в области углов 2θ 4-7° и 18-24°. Присутствие на дифрактограммах сильно уширенных интерференционных пиков указывает на наличие в образцах только ближнего порядка, который, в свою очередь, может определяться эффектами параллельной укладки ароматических фрагментов молекул (стекинг). Наличие уширенного пика в области малых углов, соответствующего межплоскостному расстоянию 16.2Å, может указывать на наноструктурированность образцов.

Образец 3, вероятно, представляет собой смешанный вариант, в котором представлена как аморфная компонента, так и кристаллическая. Вероятно,

процесс получения данной ФС сопровождался частичной кристаллизацией аморфного рабепразола и образованием дополнительной фазы.

Методом ПФЭ проведено исследование влияния основных технологических факторов на процесс получения таблеток-ядер рабепразола. Наибольшее влияние на прочность таблеток-ядер на раздавливание оказывает сыпучесть гранулята (коэффициент 13,721).

Далее по силе влияния на прочность на раздавливание следуют: насыпная плотность до уплотнения; сочетание факторов «сыпучесть» и «содержание лактозы моногидрата».

Увеличение сыпучести и насыпной плотности до уплотнения будут приводить к увеличению прочности таблеток-ядер на раздавливание.

Методом ПФЭ проведено исследование влияния основных технологических факторов на процесс нанесения пленочного кишечнорастворимого покрытия на таблетки-ядра рабепразола 10 мг и 20 мг. Установлено наибольшее влияние на процесс нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки расхода воздуха (коэффициент 0,26).

Далее по силе влияния на привес покрытия следуют: сочетание факторов «концентрация суспензии» и «скорость подачи пленкообразующей суспензии».

Увеличение концентрации пленкообразующей суспензии и скорости ее подачи будут приводить к увеличению привеса покрытия.

ГЛАВА 4 РАЗРАБОТКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦИИ ТАБЛЕТОК РАБЕПРАЗОЛА, ПОКРЫТЫХ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ

Для стандартизации таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, были определены следующие критерии качества: описание внешнего вида таблеток рабепразола, определение подлинности рабепразола в таблетках, определение родственных примесей, количественное определение действующего вещества в таблетках рабепразола, определение однородности дозирования рабепразола натрия в таблетках [12, 115, 121, 136, 139].

4.1 Определение подлинности рабепразола натрия в таблетках и описание внешнего вида таблеток рабепразола

Таблетки рабепразола дозировкой 10 мг представляли собой круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой розового цвета. Допускалась шероховатость поверхности таблеток.

Таблетки рабепразола дозировкой 20 мг представляли собой круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком. Допускалась шероховатость поверхности таблеток. По внешнему виду соответствовали требованиям ГФ России, ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки».

Средняя масса, диаметр и высота таблеток были подобраны в соответствии с требованиями ОСТ 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры» и приведены в таблице 42 [54].

Таблица 38 — Геометрические параметры таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг

Наименование показателя	Ед. измерения	Дозировка 10 мг	Дозировка 20 мг
Высота	мм	$3,0 \pm 0,3$ (от 2,7 до 3,3)	$3,4 \pm 0,4$ (от 3,0 до 3,8)
Диаметр	мм	$6,0 \pm 0,2$ (от 5,8 до 6,2)	$8,0 \pm 0,2$ (от 7,8 до 8,2)
Средняя масса	г	$0,114 \pm 0,009$ (от 0,105 до 0,123)	$0,228 \pm 0,017$ (от 0,211 до 0,245)

Для идентификации рабепразола натрия использовали метод ВЭЖХ (раздел 2.2.4, подраздел 2.2.4.4). Определение подлинности рабепразола натрия в таблетках методом ВЭЖХ проводили одновременно с количественным определением (раздел 4.2). Хроматограммы испытуемого раствора и раствора СО рабепразола представлены на рисунках 10 и 11. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО.

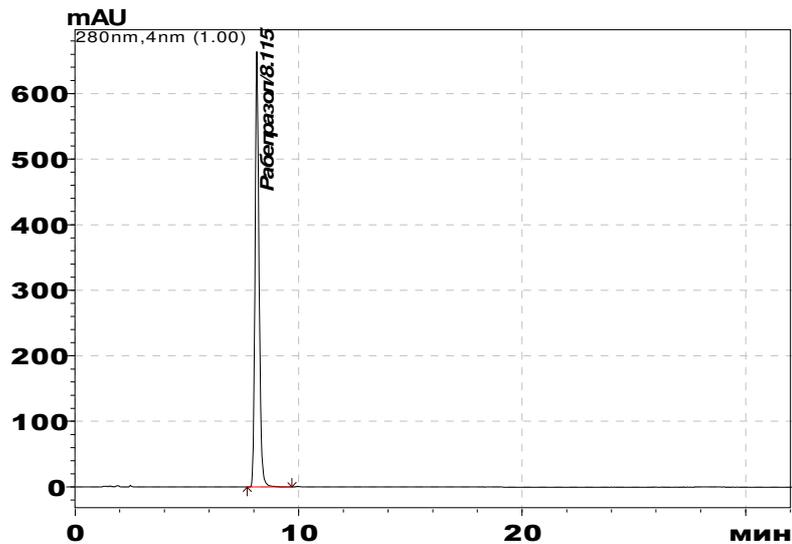


Рисунок 10 – Хроматограмма испытуемого раствора

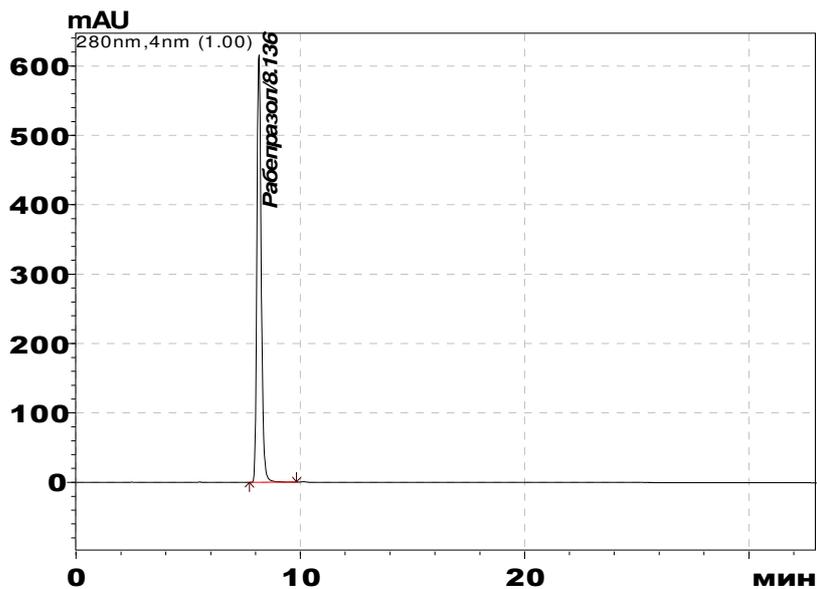


Рисунок 11 – Хроматограмма раствора СО рабепразола натрия

4.2 Разработка методики определения количественного определения действующего вещества и родственных примесей в таблетках рабепразола

При разработке показателей «Родственные примеси» и «Количественное определение» мы ориентировались на требования ведущих зарубежных Фармакопей к ФС рабепразола натрия, на требования к референтному препарату Париет® и на литературные данные, так как требования по показателю «Родственные примеси» к таблеткам рабепразола не описаны в Фармакопеях. В таблице 39 представлены требования по показателю «Родственные примеси» в НД производителей ФС и в Фармакопеях.

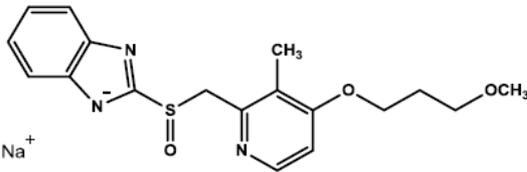
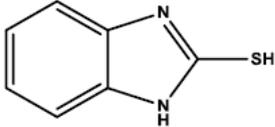
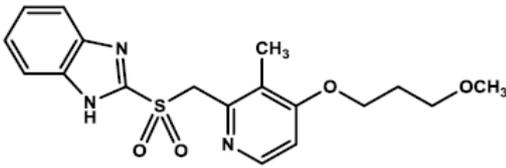
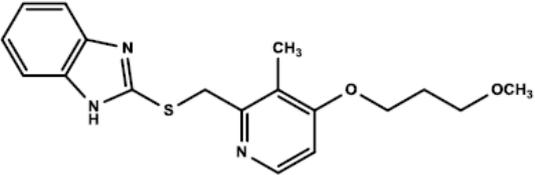
Таблица 39 – Требования по показателю «Родственные примеси» в НД производителей ФС и в Фармакопеях [130, 131, 159, 168]

Нош Лабз Пвт. Лтд. (Индия) ФС 000312-080212	Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд (Китай) ФС 000086-010311	USP 39–NF 34 «Rabeprazole sodium»	JP XVII «Rabeprazole sodium»
Любой единичной примеси: не более 0,5 % Сумма примесей: не более 1,5 %. (ВЭЖХ)	Примесь А (сульфон) – не более 0,5 %; примесь В (сульфид) – не более 0,1 %; любая другая единичная примесь – не более 0,2 %; сумма всех примесей – не более 1,0 %. (ВЭЖХ)	Примесь А – не более 0,15 %; Бензимидазол – не более 0,10 %; Примесь С – не более 0,15 %; Рабепразол сульфон N-оксид – не более 0,10 %; Примесь В – не более 0,15 %; Метокси-аналог – не более 0,15 %; Примесь D – не более 0,8 %; Примесь F – не более 0,10 %; Метоксисульфид-аналог – не более 0,10 %; Примесь E – не более 0,15 %; Единичная неидентифицированная примесь – не более 0,10 %; Сумма примесей – не более 1,0 %;	Площадь пика, имеющего относительное время удерживания более 0,7 до пика рабепразола из СО составляет не более 4/5 времени удерживания площади пика рабепразола из стандартного раствора; Площадь пика, отличного от рабепразола и пика менее, чем из испытуемого раствора составляет не более 1/10 времени удерживания площади пика рабепразола из стандартного раствора; суммарная площадь пиков, отличных от рабепразола из испытуемого раствора составляет не более площади пика рабепразола из стандартного раствора

На основании данных таблицы 39 в проекте НД на ЛП «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг», предусмотрен контроль примеси С (не более 0,5 %), примеси D (не более 0,5 %), примеси E (не более 0,5 %), единичной неидентифицированной примеси (не более 1,0 %), суммы неидентифицированных примесей (не более 2,5 %).

Структурные формулы примесей представлены в таблице 40 [130, 131, 168, 169].

Таблица 40 – Рабепразол натрия и его примеси [130, 131, 168, 169]

Наименование	Химическое название	Структурная формула
Рабепразол натрия	(2-[[[3-Метил-4-(3-Метоксипропокси)-пиридин-2-ил)метил]сульфинил]-1H-бензимидазол-1-ид натрия)	
2-меркаптобензимидазол	2-меркаптобензимидазол	
рабепразола сульфон	3-Метил-4-[[[(3-метоксипропокси)-2-пиридинил)-метил]сульфонил]-1H-бензимидазол	
рабепразола сульфид	3-Метил-4-[[[(3-метоксипропокси)-2-пиридинил)-метил]тио]-1H-бензимидазол	

Определение родственных примесей и количественного содержания рабепразола натрия в таблетках проводили методом ВЭЖХ, по методике, описанной в Главе 2, раздел 2.2.4, подразделы 2.2.4.2 и 2.2.4.4 соответственно.

Специфичность методики подтверждали по отсутствию сигнала в области родственных примесей и действующего вещества на хроматограммах подвижной

фазы и раствора смеси ВВ. Хроматограммы подвижной фазы и раствора смеси ВВ для дозировки 10 мг и 20 мг представлены на рисунках 12, 13 и 14 соответственно.



Рисунок 12 – Хроматограмма подвижной фазы

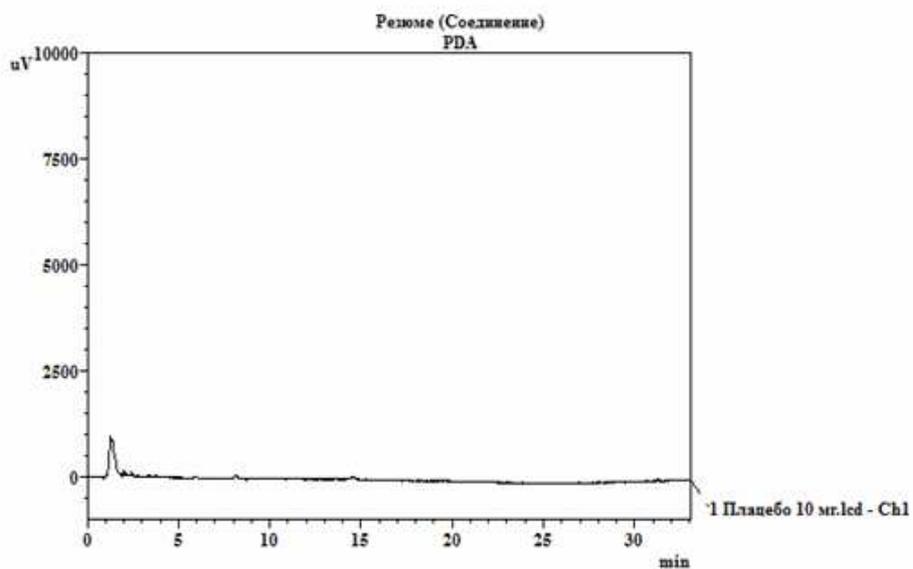


Рисунок 13 – Хроматограмма раствора смеси ВВ (дозировка 10 мг)

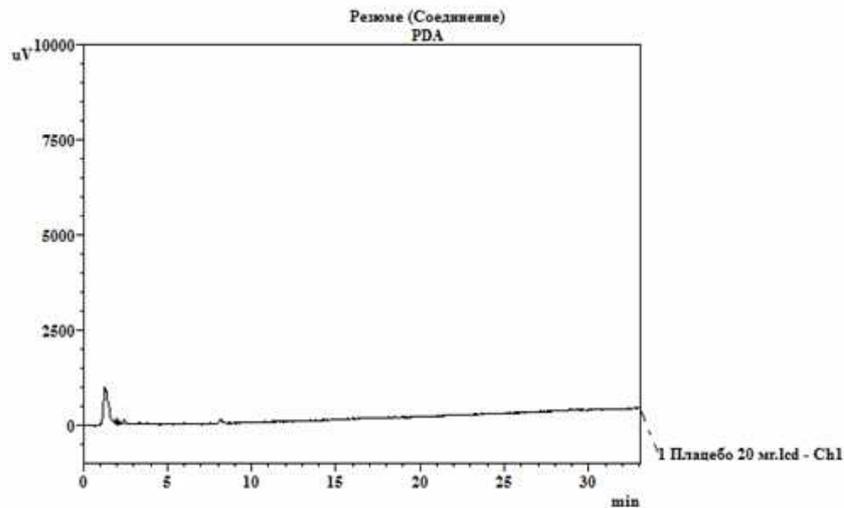


Рисунок 14 – Хроматограмма раствора смеси ВВ (дозировка 20 мг)

Хроматограммы растворов 3 СО и 4 СО рабепразола натрия представлены на рисунках 15 и 16 соответственно.

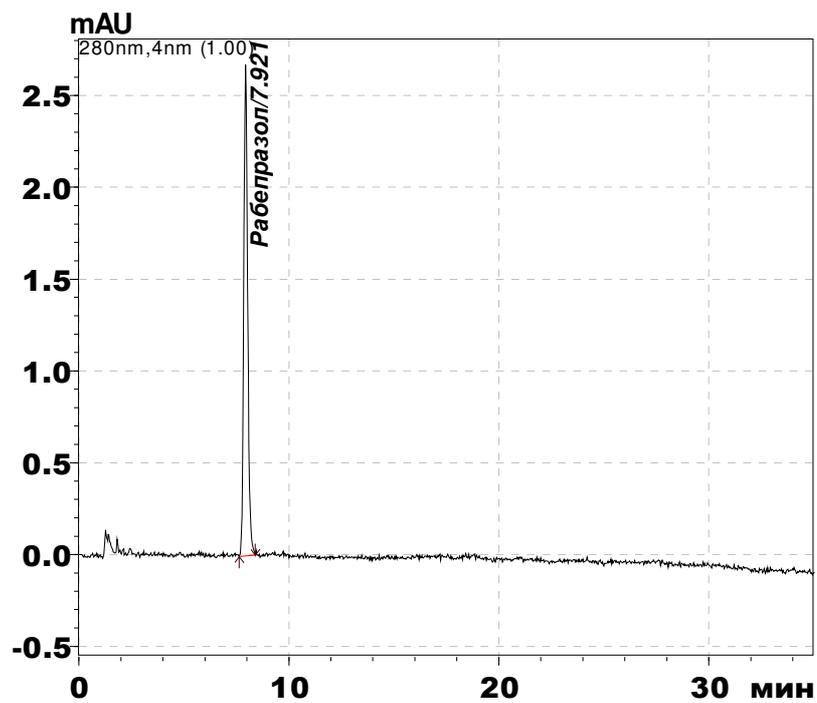


Рисунок 15 – Хроматограмма раствора 3 СО рабепразола натрия

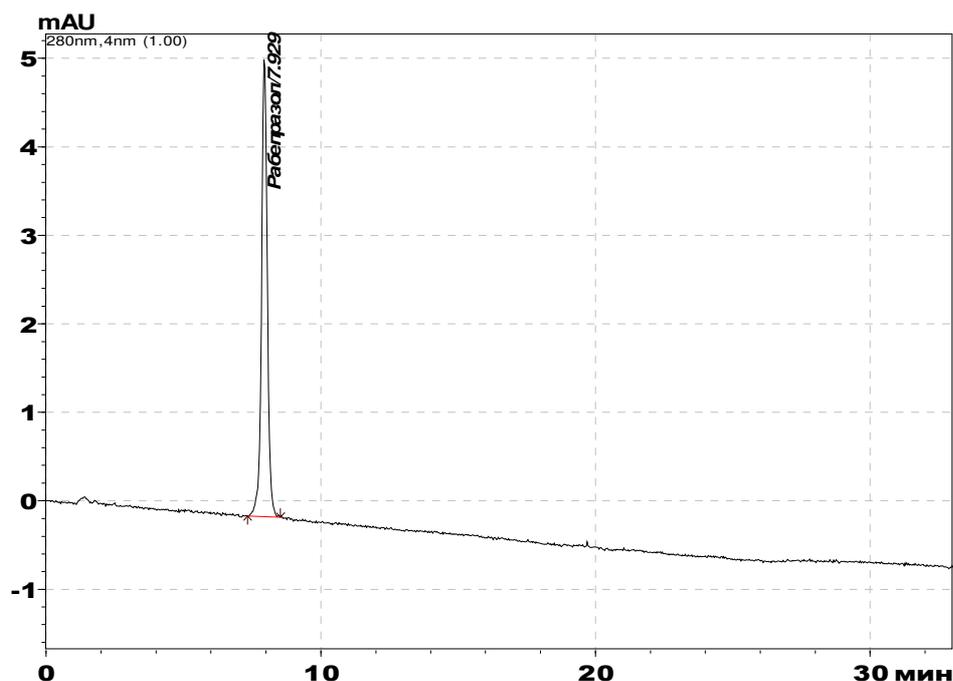


Рисунок 16 – Хроматограмма раствора 4 CO рабегразола натрия

На хроматограммах, представленных на рисунках 15 и 16, эффективность колонки по пику рабегразола должна быть не менее 2000 теоретических тарелок; фактор асимметрии пика рабегразола должен быть не более 2; относительное стандартное отклонение площади пика рабегразола должно быть не более 10 %.

На рисунке 17 представлена хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

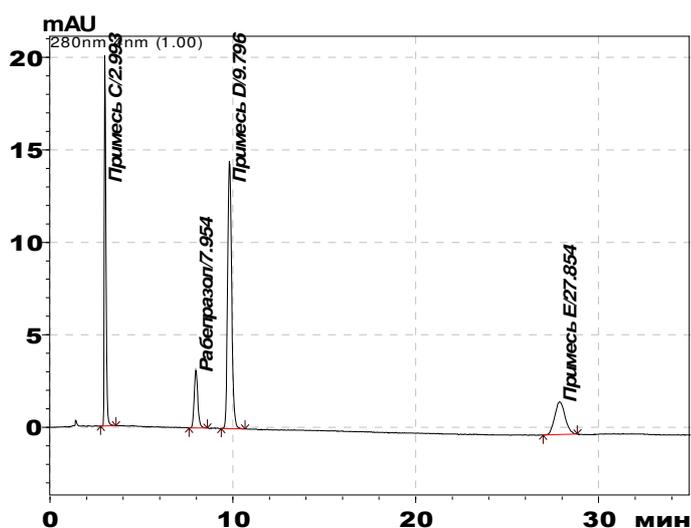


Рисунок 17 – Хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы, представленной на рисунке 17, разрешение между пиками примеси D и рабепразола должно быть не менее 2,0; относительные времена удерживания должны быть: рабепразола – 1,0, примеси C – около 0,4; примеси D – около 1,2, примеси E – около 3.

Предел количественного определения определяли путем визуальной оценки хроматограммы, готовя раствор рабепразола наименьшей концентрации (0,1 % и 0,05 %).

Хроматограммы с таблицами результатов хроматографирования раствора 4 (глава 2, раздел 2.2.4, подраздел 2.2.4.2) и раствора 5 представлены на рисунках 18 и 19.

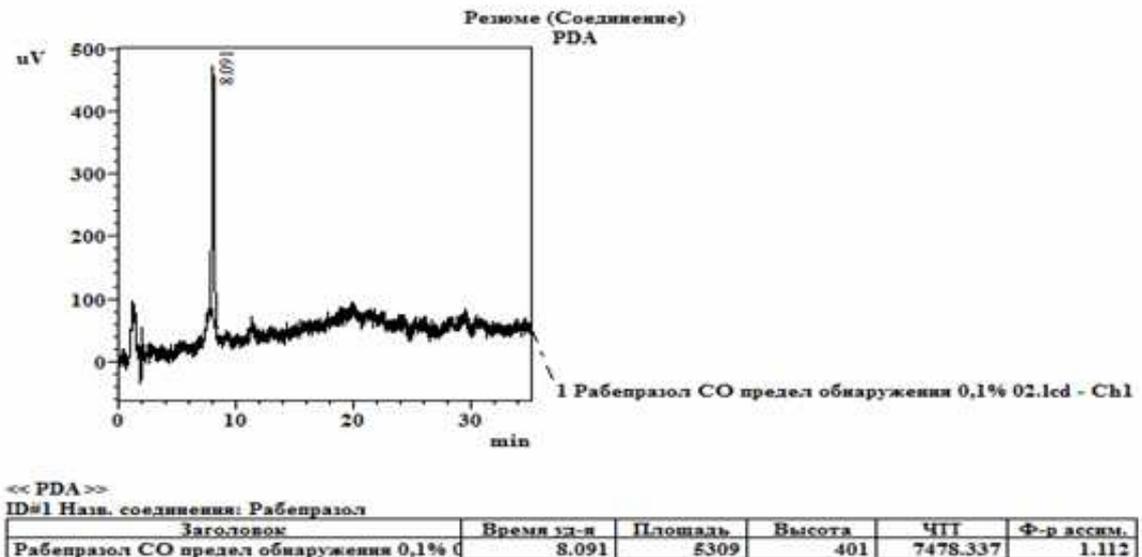


Рисунок 18 – Хроматограмма раствора 4 (предел количественного определения 0,1 %)

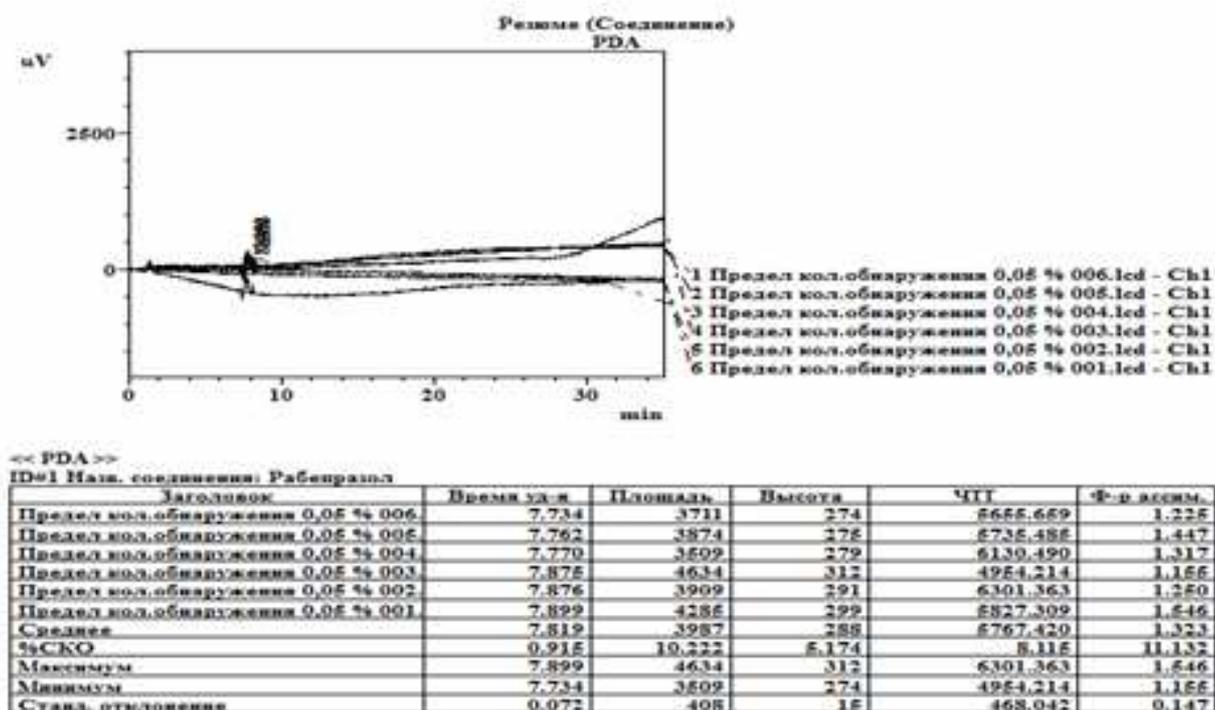


Рисунок 19 – Хроматограмма раствора 5 (предел количественного определения 0,05 %)

Хроматограмма соотношения сигнал/шум представлена на рисунке 20.

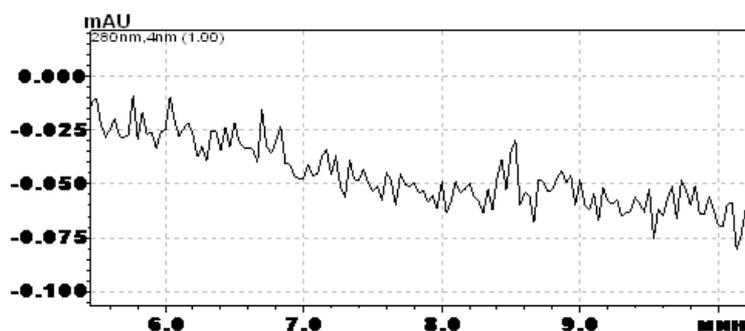


Рисунок 20 – Хроматограмма соотношения сигнал/шум

Коэффициент вариации для 6 измерений площадей пиков рабепразола составил не более 15 %.

Отношение сигнал/шум для основного пика на хроматограмме раствора 5 СО рабепразола составило значение более 3.

Определение линейной зависимости проводили на 8 уровнях концентраций рабепразола натрия (для раствора 3 СО рабепразола натрия) и на 9 уровнях концентраций рабепразола натрия (для раствора 4 СО рабепразола натрия) (глава 2, раздел 2.2.4, подраздел 2.2.4.2).

На рисунке 21 показана зависимость площади пика от концентрации рабепразола натрия в растворах (раствор 3 СО рабепразола натрия).

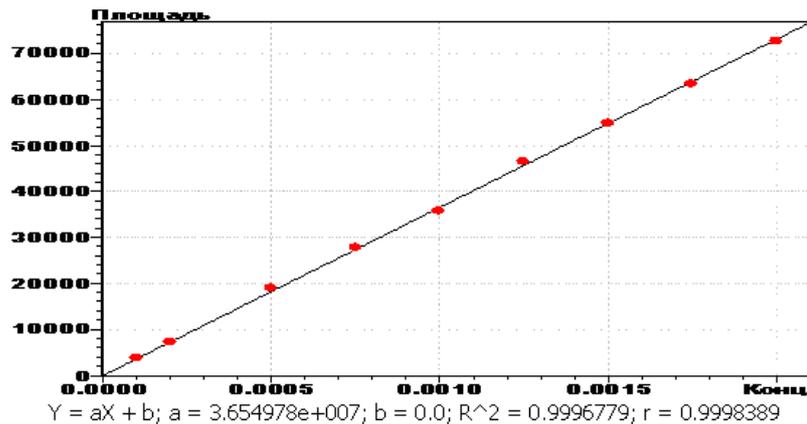


Рисунок 21 – Зависимость площади пика от концентрации рабепразола натрия в растворах (раствор 3 СО рабепразола натрия)

Как показано на рисунке 21, линейная зависимость площади пика от концентрации растворов СО рабепразола натрия наблюдалась в интервале от 0,00010 до 0,00200 мг/мл (от предела количественного определения до 200 % относительно максимального содержания примеси) (для раствора 3 СО рабепразола натрия) (коэффициент корреляции 0,99983).

На рисунке 22 показана зависимость площади пика от концентрации рабепразола натрия в растворах (раствор 4 СО рабепразола натрия).

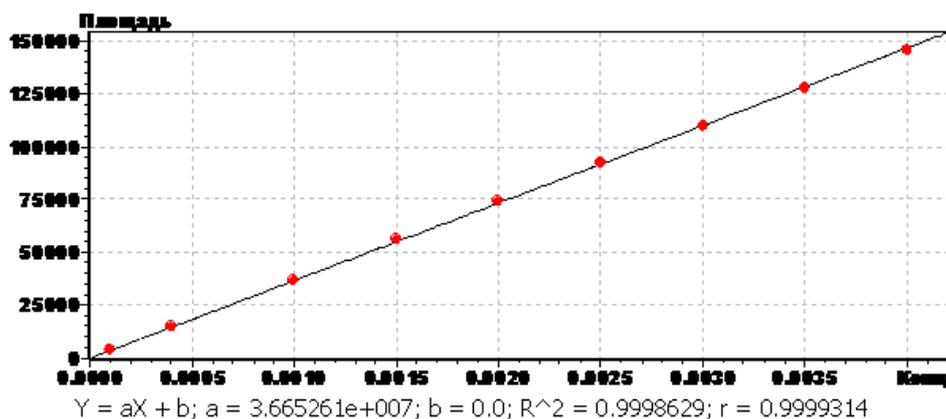


Рисунок 22 – Зависимость площади пика от концентрации рабепразола натрия в растворах (раствор 4 СО рабепразола натрия)

Как показано на рисунке 22, линейная зависимость площади пика от концентрации растворов СО рабепразола натрия наблюдалась в интервале от 0,00010 до 0,000400 мг/мл (от предела количественного определения до 200 %

относительно максимального содержания примеси) (для раствора 4 СО рабепразола натрия) (коэффициент корреляции 0,99985).

Сходимость оценивалась по результатам 10 параллельных определений содержания примесей в образцах таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг.

В таблицах 41 и 42 представлены результаты количественного определения примесей в образцах (дозировка 10 мг и 20 мг).

Таблица 41 – Количественное определение примесей в образцах (дозировка 10 мг)

№ измерения	Содержание примесей, %				
	Примесь С	Примесь Е	Примесь D	Единичная неидентифицированная примесь	Сумма единичных неидентифицированных примесей
1	0,020	-	0,073	-	-
2	0,020	-	0,071	-	-
3	0,020	-	0,070	-	-
4	0,018	-	0,078	-	-
5	0,020	-	0,075	-	-
6	0,020	-	0,073	-	-
7	0,019	-	0,073	-	-
8	0,019	-	0,070	-	-
9	0,020	-	0,073	-	-
10	0,020	-	0,075	-	-
среднее значение, %	0,0196	-	0,0731	-	-
стандартное отклонение	0,000699	-	0,00247	-	-
коэффициент вариации, %	3,57	-	3,38	-	-

Как показано в таблице 41, коэффициент вариации в результате определения не превышал 4 %.

Таблица 42 – Количественное определение примесей в образцах (дозировка 20 мг)

№ измерения	Содержание примесей, %				
	Примесь С	Примесь Е	Примесь D	Единичная неидентифицированная примесь	Сумма единичных неидентифицированных примесей
1	2	3	4	5	6
1	0,015	-	0,035	-	-
2	0,015	-	0,037	-	-
3	0,015	-	0,036	-	-
4	0,014	-	0,033	-	-

1	2	3	4	5	6
5	0,015	-	0,035	-	-
6	0,014	-	0,037	-	-
7	0,015	-	0,035	-	-
8	0,014	-	0,037	-	-
9	0,015	-	0,035	-	-
10	0,015	-	0,036	-	-
среднее значение, %	0,0147	-	0,0356	-	-
стандартное отклонение	0,000483	-	0,001265	-	-
коэффициент вариации, %	3,28	-	3,55	-	-

Как показано в таблице 42, коэффициент вариации в результате определения не превышал 4 %.

Хроматограмма испытуемого раствора (дозировка 10 мг) представлена на рисунке 23.

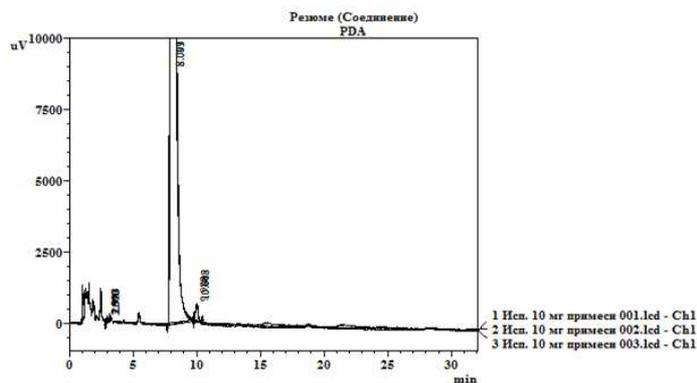


Рисунок 23 – Хроматограмма испытуемого раствора (дозировка 10 мг)

Хроматограмма испытуемого раствора (дозировка 20 мг) представлена на рисунке 24.

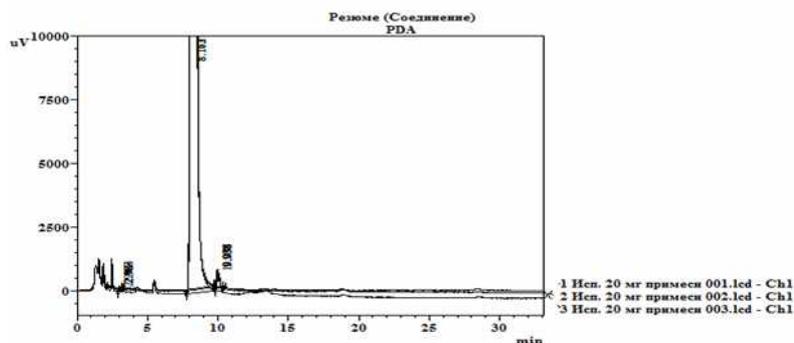


Рисунок 24 – Хроматограмма испытуемого раствора (дозировка 20 мг)

Исходя из рисунков 23 и 24 и таблиц 41 и 42, результаты количественного определения примесей в образцах сходимы.

Воспроизводимость оценивалась по результатам 3-х определений содержания родственных примесей в образцах таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, выполненных параллельно двумя химиками в разные дни (совместно с химиками ИО АО «Татхимфармпрепараты» Лефтеровой М.И. и Нигматуллиной Р.И.).

В таблицах 43, 44 (дозировка 10 мг) и 45, 46 (дозировка 20 мг) представлены результаты количественного определения примесей в образцах.

Таблица 43 – Количественное определение примесей в образцах (дозировка 10 мг, первая серия измерений)

№ образца	Содержание примесей, %				
	Примесь С	Примесь Е	Примесь D	Един. неидент. прим.	Сумма един. неидент. прим.
химик № 1					
1.	0,019	-	0,075	-	-
2.	0,019	-	0,079	-	-
3.	0,020	-	0,076	-	-
химик № 2					
1.	0,019	-	0,076	-	-
2.	0,020	-	0,079	-	-
3.	0,018	-	0,074	-	-
среднее значение, %	0,019	-	0,076	-	-
коэффициент вариации, %	3,93	-	2,71	-	-

Таблица 44 – Количественное определение примесей в образцах (дозировка 10 мг, вторая серия измерений)

№ образца	Содержание примесей, %				
	Примесь D	Примесь Е	Примесь С	Един. неидент. прим.	Сумма един. неидент. прим.
1	2	3	4	5	6
химик № 1					
1.	0,017	-	0,074	-	-
2.	0,017	-	0,075	-	-
3.	0,018	-	0,076	-	-
химик № 2					
1.	0,018	-	0,073	-	-
2.	0,018	-	0,074	-	-

1	2	3	4	5	6
3.	0,017	-	0,071	-	-
среднее значение, %	0,017	-	0,074	-	-
коэффициент вариации, %	3,13	-	2,33	-	-

Как представлено в таблицах 43 и 44, коэффициенты вариаций в первой и во второй серии измерений не превышают 4,0 %.

Таблица 45 – Количественное определение примесей в образцах (дозировка 20 мг, первая серия измерений)

№ образца	Содержание примесей, %				
	Примесь С	Примесь Е	Примесь D	Един. неидент. прим.	Сумма един. неидент. прим.
химик № 1					
1.	0,014	-	0,035	-	-
2.	0,013	-	0,036	-	-
3.	0,013	-	0,038	-	-
химик № 2					
1.	0,013	-	0,036	-	-
2.	0,013	-	0,037	-	-
3.	0,014	-	0,037	-	-
среднее значение, %	0,013	-	0,036	-	-
коэффициент вариации, %	3,87	-	2,87	-	-

Таблица 46 – Количественное определение примесей в образцах (дозировка 20 мг, вторая серия измерений)

№ образца	Содержание примесей, %				
	Примесь D	Примесь Е	Примесь С	Един. неидент. прим.	Сумма един. неидент. прим.
химик № 1					
4.	0,015	-	0,037	-	-
5.	0,014	-	0,038	-	-
6.	0,014	-	0,039	-	-
химик № 2					
4.	0,014	-	0,039	-	-
5.	0,015	-	0,037	-	-
6.	0,015	-	0,036	-	-
среднее значение, %	0,014	-	0,037	-	-
коэффициент вариации, %	3,78	-	3,21	-	-

Как представлено в таблицах 45 и 46, коэффициенты вариаций в первой и во второй серии измерений также не превышают 4,0 %.

Стабильность растворов исследуемых образцов оценивали путем сравнения оптических плотностей свежеприготовленных растворов и «несвежих» растворов после хранения при комнатной температуре и при температуре не выше + 5 °С до возникновения нестабильности (до 7 дней).

Результаты количественного определения рабепразола натрия (раствор 4 СО) представлены в таблице 47.

Таблица 47 – Количественное определение рабепразола натрия (раствор 4 СО), в %

Хранение (часы)	При комнатной температуре		При температуре +5 °С	
	Раствор образца	Раствор стандарта	Раствор образца	Раствор стандарта
0	99,97	100	99,99	100
1	97,49	100	99,26	100
2	95,32	100	98,51	100
3	89,63	100	98,23	100
4	81,25	100	97,86	100

Результаты количественного определения рабепразола натрия (раствор 3 СО) представлены в таблице 48.

Таблица 48 – Количественное определение рабепразола натрия (раствор 3 СО), в %

Хранение (часы)	При комнатной температуре		При температуре +5 °С	
	Раствор образца	Раствор стандарта	Раствор образца	Раствор стандарта
0	99,97	100	99,99	100
1	96,16	100	99,18	100
2	94,22	100	98,67	100
3	88,52	100	98,10	100
4	80,23	100	97,15	100

Исходя из данных, представленных в таблицах 47 и 48, процентное содержание рабепразола натрия, полученное при анализе растворов образцов отклоняется от первоначального результата более чем на 2 % при комнатной

температуре через 1 час и при температуре + 5 °С через 4 часа, поэтому растворы используют в течение 3 часов при хранении при температуре не выше + 5 °С.

Результаты валидационных мероприятий по показателям специфичность, стабильность, линейность, предел количественного определения, сходимость, воспроизводимость представлены в протоколе квалификации № АК 24.05.07/14 «Методики определения посторонних примесей в препарате «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» [15, 52, 169].

Количественное определение методом ВЭЖХ проводили на модельных смесях, содержащих рабепразол натрия и смесь ВВ, согласно составу № 9 таблеток (проводили три параллельных определения на трех концентрациях рабепразола натрия в модельных смесях (0,180 мг/мл, 0,200 мг/мл, 0,220 мг/мл)) при детектировании при длине волны 280 нм.

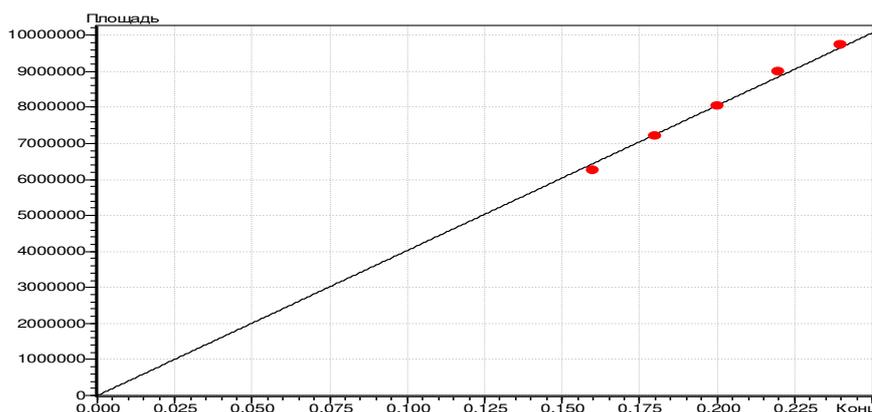
Количественное определение рабепразола натрия в модельных смесях представлено в таблице 49.

Таблица 49 – Количественное определение рабепразола натрия в модельных смесях

№	Заложено, г	Найдено		Метрологические характеристики
		г	%	
1	0,0090	0,00915	101,67	n=9, f=8, P=95 % t (95 %, 8)=2,36 \bar{x} =100,53 % s ² =1,0413 s=1,02 s \bar{x} =0,3401 $\Delta \bar{x}$ =0,8027 ϵ =0,80 %
2	0,0090	0,00898	99,78	
3	0,0090	0,00905	100,56	
4	0,0100	0,01016	101,60	
5	0,0100	0,0101	101,00	
6	0,0100	0,00998	99,80	
7	0,0110	0,01119	101,73	
8	0,0110	0,01096	99,64	
9	0,0110	0,01089	99,00	

Исходя из данных таблицы 49, относительная погрешность среднего результата количественного определения рабепразола натрия в модельных пробах не превышала 2 %.

Зависимость площади от концентрации рабепразола натрия в растворах представлена на рисунке 25.



$$Y = aX + b ; a = 4.026105 \times 10^7 ; b = 0.0 ; R^2 = 0.9985723 ; r = 0.9992859$$

Рисунок 25 – Зависимость площади от концентрации рабепразола натрия в растворах

Как представлено на рисунке 25, линейная зависимость площади пика от концентрации испытуемых растворов наблюдалась в интервале от 0,16 мг/мл до 0,24 мг/мл (коэффициент корреляции 0,9993).

Хроматограммы раствора СО рабепразола натрия и испытуемого раствора представлены на рисунках 10 и 11 соответственно (глава 4, раздел 4.1).

Сходимость оценивалась по результатам 10 параллельных определений содержания рабепразола натрия в одном образце. Количественное определение рабепразола натрия в образцах представлено в таблице 50.

Таблица 50 – Количественное определение рабепразола натрия в образцах

№ измерения	Содержание рабепразола натрия, г
1	0,0105
2	0,0104
3	0,0105
4	0,0103
5	0,0104
6	0,0103
7	0,0103
8	0,0105
9	0,0105
10	0,0102
среднее значение, г	0,0104
стандартное отклонение	0,0000919
коэффициент вариации, %	0,88

Как представлено в таблице 50, результаты количественного определения рабепразола натрия в образцах сходимы, коэффициент вариации не превышает 2 %.

Воспроизводимость оценивалась по результатам 3-х анализов, выполняемых параллельно двумя химиками в разные дни (совместно с химиками ИО АО «Татхимфармпрепараты» Лефтеровой М.И. и Нигматуллиной Р.И.).

Количественное определение рабепразола натрия в образцах представлено в таблице 51.

Таблица 51 – Количественное определение рабепразола натрия в образцах

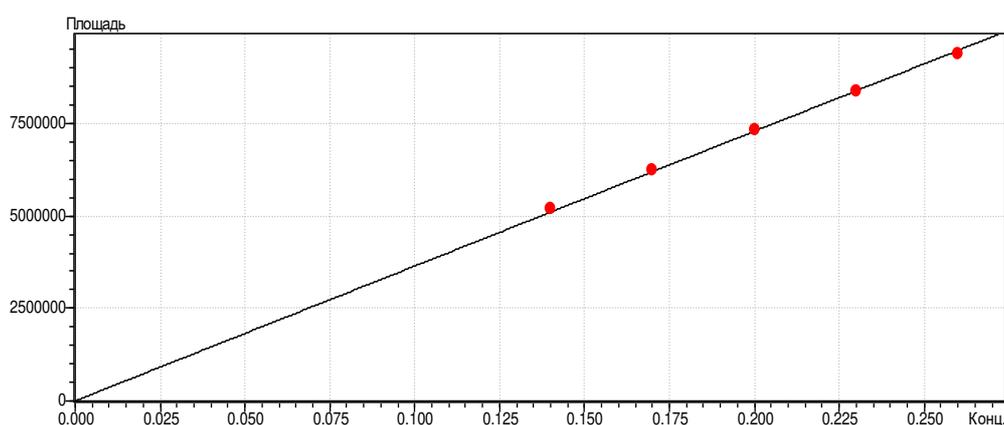
№ измерения	Содержание рабепразола натрия, г	
	первая серия измерений	вторая серия измерений
	химик № 1	химик № 1
1.	0,0106	0,0099
2.	0,0105	0,0100
3.	0,0106	0,0101
	химик № 2	химик № 2
4.	0,0105	0,0101
5.	0,0106	0,0101
6.	0,0104	0,0100
среднее значение, г	0,0105	0,0100
стандартное отклонение	0,0000816	0,0000816
коэффициент вариации, %	0,78	0,81

Исходя из данных таблицы 51, коэффициенты вариации в результате определения не превышали 2 %.

Результаты валидационных мероприятий по показателям специфичность, стабильность, линейность, предел количественного определения, сходимость, воспроизводимость представлены в протоколе квалификации № АК 24.05.06/14 «Методики количественного определения рабепразола натрия в препарате «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» методом ВЭЖХ».

4.3 Разработка методики определения однородности дозирования рабепразола натрия в таблетках

Испытание проводили в соответствии с требованиями ГФ России, т. 2 [28] методом ВЭЖХ. Определяли содержание рабепразола натрия в каждой таблетке. График зависимости площади пика от концентрации рабепразола натрия в интервале от 70 до 100 % при длине волны 280 нм представлен на рисунке 26.



$$Y = aX + b ; a = 3.644464 \times 10^7 ; b = 0.0 ; R^2 = 0.9999460 ; r = 0.9999730$$

Рисунок 26 – Зависимость площади пика от концентрации рабепразола (однородность дозирования)

Рисунок 26 показывает соблюдение основного закона светопоглощения.

В результате всех проведенных исследований разработан проект НД и составлена спецификация на таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, представленная в таблице 52 (обоснование теста «Растворение» приведено в разделе 5.1).

Таблица 52 – Спецификация на Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг АО «Татхимфармпрепараты», Россия

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Описание	Визуальный	Таблетки дозировкой 10 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой розового цвета. Допускается шероховатость поверхности таблеток.

1	2	3
		Таблетки дозировкой 20 мг. 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
Растворение	ГФ России Уф-спектрофотометрия 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	

4.4 Изучение стабильности таблеток рабепразола

Изучена стабильность таблеток-ядер и кишечнорастворимых таблеток рабепразола, покрытых оболочкой, при долгосрочных испытаниях и методом «ускоренного старения» в соответствии с требованиями ГФ России в соответствии с ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств», ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств» [26] и «Временной инструкции по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре» И 42-8-82 [19] на базе ИО АО «Татхимфармпрепараты».

Стабильность таблеток-ядер рабепразола определяли по показателям качества, приведенным в спецификации, представленной в таблице 52.

Для изучения стабильности были наработаны 5 опытно-промышленных серий таблеток-ядер рабепразола из ФС Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия (состав № 9) и Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай (состав № 10).

Изучены 2 вида упаковок: контурная ячейковая упаковка из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной; банки полимерные типа БП 10.

На хранение были заложены в контурные ячейковые упаковки из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной; в банки полимерные типа БП 10:

- Таблетки-ядра рабепразола 10 мг (произведены из ФС Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия);
- Таблетки-ядра рабепразола 20 мг (произведены из ФС Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия);
- Таблетки-ядра рабепразола 10 мг (произведены из ФС Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай);
- Таблетки-ядра рабепразола 20 мг (произведены из ФС Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай).

Всего 4 варианта таблеток-ядер в 2-х видах упаковки.

Установлено, что таблетки-ядра дозировок 10 мг и 20 мг не выдерживают хранение по показателю «Родственные примеси» во всех видах упаковки. В качестве примера в таблице 55 представлены данные по изучению стабильности таблеток-ядер рабепразола 10 мг в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Это подтверждает необходимость нанесения кишечнорастворимой оболочки не только для защиты ЛП от действия желудочного сока, но и для защиты от факторов внешней среды в процессе хранения.

Для изучения стабильности при хранении были наработаны таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, из ФС Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия (состав № 9) и Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай (состав № 10).

Изучены 2 вида упаковок: контурная ячейковая упаковка из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной; банки полимерные типа БП 10.

На хранение при долгосрочных испытаниях были заложены в контурные ячейковые упаковки из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной; в банки полимерные типа БП 10:

- Таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг (произведены из ФС Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия);
- Таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг (произведены из ФС Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия);
- Таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг (произведены из ФС Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай);
- Таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг (произведены из ФС Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай).

Всего было изучено 8 вариантов таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, в 2-х видах упаковки.

Данные по хранению представлены в приложениях 5 и 6.

Таблица 53 — Изучение стабильности таблеток-ядер рабепразола 10 мг при долгосрочных испытаниях

Результаты анализов ЛП Рабепразол таблетки-ядра 10 мг (из ФС Нош Лабз Pvt. Лтд., Индия) АО «Татхимфармпрепараты»

Но- мер про- бы	Результаты анализов по проекту НД													Дата анали- за	От- кло- нения от требо- ваний НД	Срок хране- ния	Выво- ды по хране- нию
	Описание	Подлинность	Однород- ность массы, мг, 100 $\pm 7,5\%$	Растворение, %		Родственные примеси, %					Одно- родность дозиро- вания. В соответ- ствии с требова- ниями	Микро- биоло- гическая чистота. Катего- рия 3А.	Коли- чест- вен- ное опре- деле- ние, г, от 0,009 до 0,011				
				Кислотная стадия, не более 10 %	Буферная стадия, не менее 75 % (Q) рабепразола натрия через 45 мин	Примесь С, не более 0,5	При- месь D, не более 0,5	При- месь E, не более 0,5	Едини- чная неи- денти- фициро- ванная примесь, не более 1,0	Сумма неи- денти- фициро- ванных приме- сей, не более 2,5							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
10613	Круглые двойковыпуклые таблетки	Положительная	102	0	100,14	0,12	0,10	0,13	0,10	0,25	Соот- вет- ствует	Соот- вет- ствует	0,0104	10.06.13	-	-	Годен
	-«-	-«-	101	2,16	99,81	0,16	0,15	0,18	0,18	0,38	-«-	-«-	0,0101	16.12.13	-	6 мес.	Годен
	-«-	-«-	99	2,62	99,46	0,21	0,18	0,20	0,22	0,57	-«-	-«-	0,0096	14.06.14	-	1 год	Годен
	-«-	-«-	100	3,08	99,27	0,25	0,22	0,25	0,24	0,75	-«-	-«-	0,0095	13.12.14	-	1 год 6 мес	Годен
	-«-	-«-	101	3,16	98,92	0,50	0,29	0,29	0,50	1,15	-«-	-«-	0,0093	14.06.15	-	2 года	Не годен
	-«-	-«-	101	3,48	98,24	0,55	0,40	0,33	0,55	1,45	-«-	-«-	0,0091	09.09.15	-	2 года 3 мес	Не годен

Изучение хранения при долгосрочных испытаниях показало, что таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, произведенные из ФС Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай, оказались неустойчивыми по показателю «Родственные примеси».

Таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, из ФС Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия, показали устойчивость по всем показателям.

Таким образом, была выбрана ФС Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия.

Несмотря на то, что в НД производителя ФС Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай, более жесткие требования, она уступает по стабильности в ЛФ.

Заключение по главе 4

Разработаны методики стандартизации таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, позволяющие получить точные и достоверные результаты. На основании полученных результатов разработан проект НД для таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг. Изучена стабильность таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, в процессе хранения при долгосрочных испытаниях и методом «ускоренного старения». Установлено, что большей стабильностью обладают таблетки, полученные из ФС рабепразола натрия производителя Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия. Выбран оптимальный вид упаковки разработанных таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг – контурная ячейковая упаковка из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной, обеспечивающая стабильность таблеток в течение 2-х лет.

ГЛАВА 5 БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТОК РАБЕПРАЗОЛА, ПОКРЫТЫХ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ

5.1 Исследование высвобождения рабепразола натрия из таблеток с использованием теста «Растворение»

Высвобождение рабепразола натрия из таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, оценивали в условиях *in vitro* с использованием теста «Растворение» [123].

Исследованию были подвергнуты таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, изготовленные из 2-х ФС: Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия, (состав № 9) и Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай (состав № 10).

Испытание проводили в соответствии с требованиями ГФ России, ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», используя прибор типа «Вращающаяся корзинка» [27] в соответствии с методикой, описанной в Главе 2, раздел 2.2.4, подраздел 2.2.4.1.

Результаты теста «Растворение» таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, и референтного препарата «Парие[®]» (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг) представлены в таблицах 54 и 55.

Таблица 54 – Результаты теста «Растворение» таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг, и референтного препарата «Парие[®]» (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг)

№ состава (серии)	Количество высвободившегося действующего вещества, %						
	1	2	3	4	5	6	Среднее значение
9	99,83	98,73	100,61	101,96	100,93	99,81	100,31
10	87,13	74,10	74,25	83,17	75,10	72,16	77,65
Парие [®] с. EBSS700	99,88	95,09	98,15	99,68	96,35	99,88	98,17

Таблица 55 – Результаты теста «Растворение» таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 20 мг, и референтного препарата «Париет®» (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг)

№ состава (серии)	Количество высвободившегося действующего вещества, %						
	1	2	3	4	5	6	Среднее Значение
9	95,54	103,25	94,19	95,54	94,28	98,35	96,86
10	72,66	74,18	75,22	74,19	75,30	77,88	74,91
Париет® с. DKSS800	85,86	98,56	91,23	89,05	87,56	88,98	90,21

В результате теста «Растворение» было установлено, что количество рабепразола натрия, высвободившегося из таблеток за 45 мин на второй стадии, составляло не менее 98 %. Тест «Растворение» выдерживали разработанные составы таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, в течение всего срока годности препарата (приложения 5 и 6).

Методика спектрофотометрического определения высвободившегося рабепразола натрия была протестирована по показателям: специфичность, точность, стабильность растворов, линейность и аналитическая область методики, сходимость и воспроизводимость.

Определение точности методики проводили на модельных смесях, содержащих рабепразол натрия и смесь ВВ, согласно составам таблеток на 3 уровнях концентраций рабепразола натрия на 1 стадии (кислотной) и 2 стадии (буферной) на 3 параллельных определениях каждой концентрации в среде для растворения, соответствующих 50 %, 100 % и 120 % высвобожденного ЛВ при аналитической длине волны 284 нм.

Условия проведения:

- Кислотная стадия. Среда растворения – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, объём среды растворения – 500 мл, скорость

вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения – 2 ч.

- Буферная стадия. Среда растворения – фосфатный буферный раствор с рН 8,0, объем среды растворения – 500 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения – 45 мин.

В таблицах 56 и 57 представлены результаты количественного определения рабепразола натрия (дозировка 10 мг), не перешедшего в раствор (1 стадия) и перешедшего в раствор (2 стадия). В таблицах 58 и 59 представлены результаты количественного определения рабепразола натрия (дозировка 20 мг), не перешедшего в раствор (1 стадия) и перешедшего в раствор (2 стадия).

Таблица 56 – Результаты количественного определения рабепразола натрия (дозировка 10 мг), не перешедшего в раствор (1 стадия)

№	Заложено, г	Найдено		Метрологические характеристики
		г	%	
1	0,00500	0,00496	99,20	n=9, f=8, P=95 % t (95 %, 8)=2,36 x=99,74 % s ² =0,6503 s=0,81 s _x =0,2688 Δx=0,6344 ε=0,64 %
2	0,00500	0,00495	99,00	
3	0,00500	0,00502	100,40	
4	0,01000	0,01009	100,90	
5	0,01000	0,00989	98,90	
6	0,01000	0,00998	99,80	
7	0,01200	0,01207	100,58	
8	0,01200	0,01185	98,75	
9	0,01200	0,01202	100,17	

Таблица 57 – Результаты количественного определения рабепразола натрия (дозировка 10 мг), перешедшего в раствор (2 стадия)

№	Заложено, г	Найдено		Метрологические характеристики
		г	%	
1	0,00500	0,00492	98,40	n=9, f=8, P=95 % t (95 %, 8)=2,36 x =100,11 % s ² =1,6603 s=1,29 s _x =0,4295 Δx=1,0136 ε=1,01 %
2	0,00500	0,00509	101,80	
3	0,00500	0,00502	100,40	
4	0,01000	0,01012	101,20	
5	0,01000	0,01015	101,50	
6	0,01000	0,00993	99,30	
7	0,01200	0,01208	100,67	
8	0,01200	0,01191	99,25	
9	0,01200	0,01182	98,50	

Таблица 58 – Результаты количественного определения рабепразола натрия (дозировка 20 мг), не перешедшего в раствор (1 стадия)

№	Заложено, г	Найдено		Метрологические характеристики
		г	%	
1	0,01000	0,01019	101,90	n=9, f=8, P=95 % t (95 %, 8)=2,36 \bar{x} =100,02 % s ² =0,8451 s=0,92 s \bar{x} =0,3064 $\Delta \bar{x}$ =0,7232 ϵ =0,72 %
2	0,01000	0,00994	99,40	
3	0,01000	0,00989	98,90	
4	0,02000	0,02012	100,60	
5	0,02000	0,01986	99,30	
6	0,02000	0,02003	100,15	
7	0,02400	0,02387	99,46	
8	0,02400	0,02396	99,83	
9	0,02400	0,02415	100,63	

Таблица 59 – Результаты количественного определения рабепразола натрия (дозировка 20 мг), перешедшего в раствор (2 стадия)

№	Заложено, г	Найдено		Метрологические характеристики
		г	%	
1	0,01000	0,01019	101,90	n=9, f=8, P=95 % t (95 %, 8)=2,36 \bar{x} =100,78 % s ² =1,5524 s=1,25 s \bar{x} =0,4153 $\Delta \bar{x}$ =0,9802 ϵ =1,14 %
2	0,01000	0,01011	101,10	
3	0,01000	0,00980	98,00	
4	0,02000	0,02016	100,80	
5	0,02000	0,02025	101,25	
6	0,02000	0,02034	101,70	
7	0,02400	0,02396	99,83	
8	0,02400	0,02412	100,50	
9	0,02400	0,02446	101,92	

Как представлено в таблицах 56, 57, 58, 59, относительная погрешность среднего результата количественного определения рабепразола натрия в модельных пробах не превышала 2 %.

На рисунках 27 и 28 представлены ультрафиолетовые спектры поглощения раствора плацебо и раствора СО рабепразола (дозировка 10 мг и дозировка 20 мг).

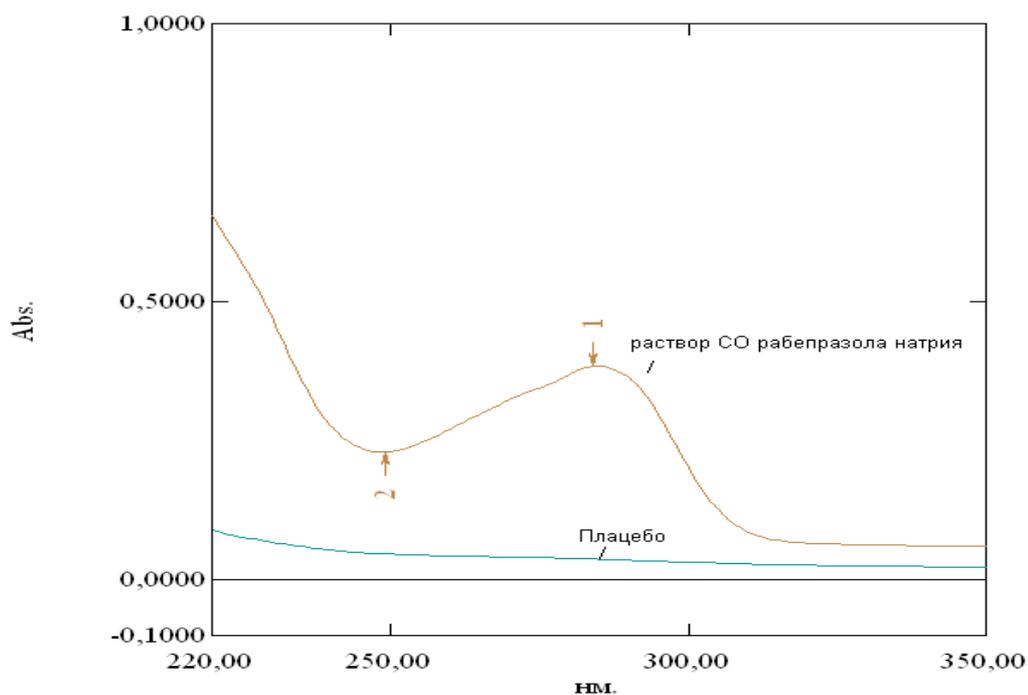


Рисунок 27 – Ультрафиолетовые спектры поглощения раствора плацебо и раствора СО рабепразола (дозировка 10 мг)

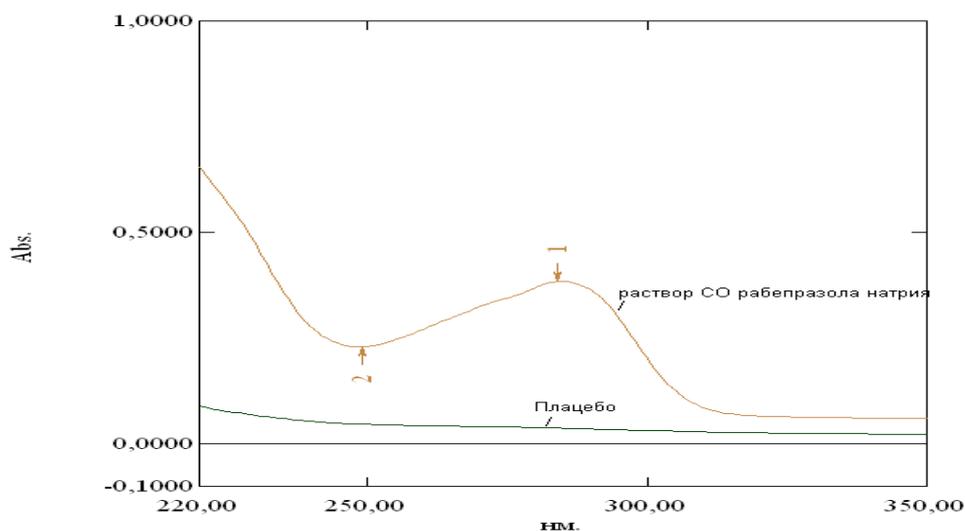


Рисунок 28 – Ультрафиолетовые спектры поглощения раствора плацебо и раствора СО рабепразола (дозировка 20 мг)

Как представлено на рисунках 27 и 28, у раствора смеси ВВ (плацебо) в ультрафиолетовой области спектра от 220 до 350 нм максимум поглощения при длине волны 284 нм отсутствует.

В таблице 60 показана зависимость оптической плотности от концентрации рабепразола натрия в растворах.

Таблица 60 – Зависимость оптической плотности от концентрации рабепразола натрия в растворах

Концентрация рабепразола		Объем раствора, мл	Оптическая плотность
мг/мл	%		
0,0050	50	1,0	0,190
0,0060	60	1,2	0,230
0,0080	80	1,6	0,298
0,0100	100	2,0	0,380
0,0120	120	2,4	0,448
коэффициент корреляции 0,9991			

На рисунке 29 показана зависимость оптической плотности от концентрации рабепразола натрия в растворах.

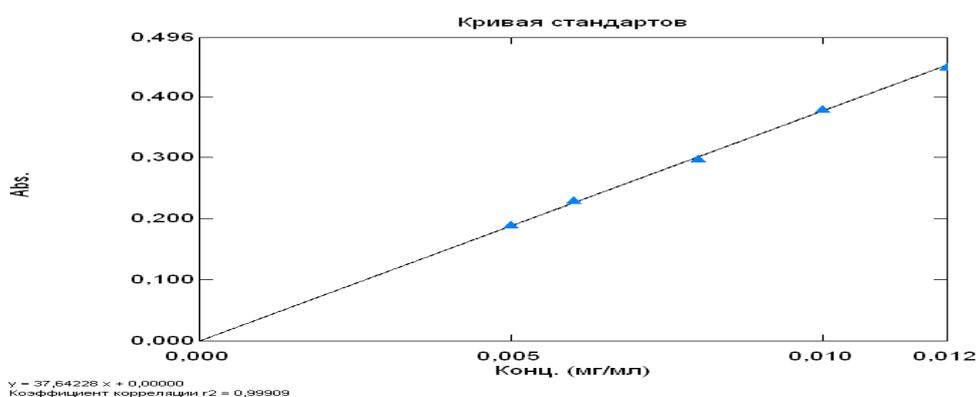


Рисунок 29 – Зависимость оптической плотности от концентрации рабепразола натрия в растворах

Исходя из данных, представленных в таблице 62 и на рисунке 29, линейная зависимость оптической плотности от концентрации растворов ФС рабепразола натрия наблюдалась в интервале от 0,0050 до 0,0120 мг/мл (коэффициент корреляции 0,9991).

Сходимость на 2 стадии оценивалась по результатам 12 параллельных определений количества рабепразола натрия, перешедшего в раствор, в одном образце.

На 1 стадии в раствор через 2 ч должно перейти не более 10 % рабепразола натрия от заявленного количества.

В таблице 61 представлено количество рабепразола натрия (дозировка 10 мг), перешедшего в раствор, в образцах.

Таблица 61 – Количество рабепразола натрия (дозировка 10 мг), перешедшего в раствор, в образцах

№ измерения	Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор, %	
	1 стадия	2 стадия
1	0	101,45
2	0	102,87
3	0	102,36
4	1,75	100,41
5	0	98,54
6	0	102,74
7	0	100,28
8	0	101,45
9	2,54	99,36
10	0	102,47
11	0	100,58
12	0	99,63
среднее значение, %	0,36	101,01
стандартное отклонение	-	1,4333
коэффициент вариации, %	-	1,42

Ультрафиолетовые спектры поглощения раствора СО рабепразола натрия и испытуемого раствора (дозировка 10 мг) (1 стадия и 2 стадия) представлены на рисунках 30 и 31.

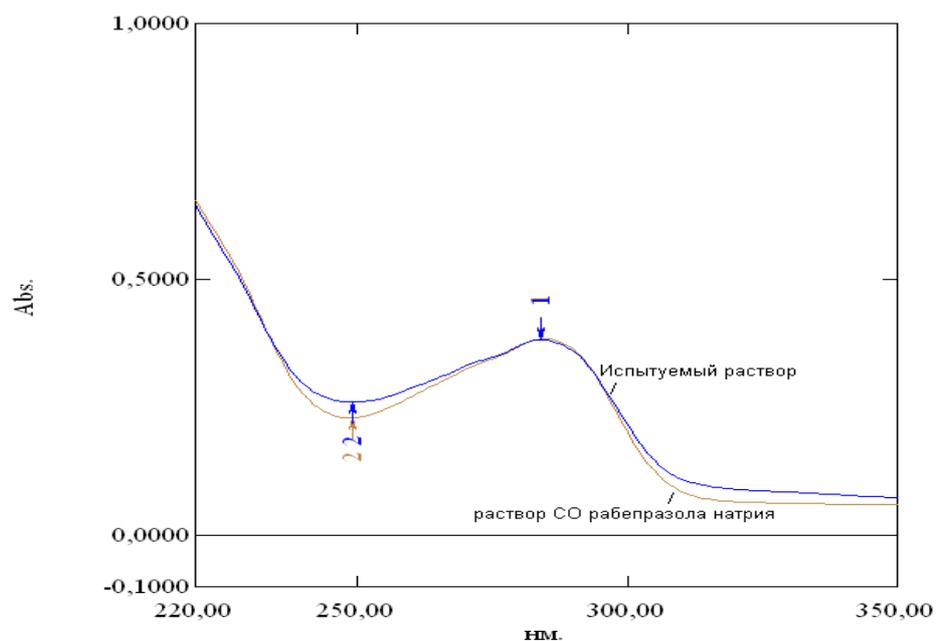


Рисунок 30 – Ультрафиолетовые спектры поглощения раствора СО рабепразола натрия и испытуемого раствора (дозировка 10 мг) (1 стадия)

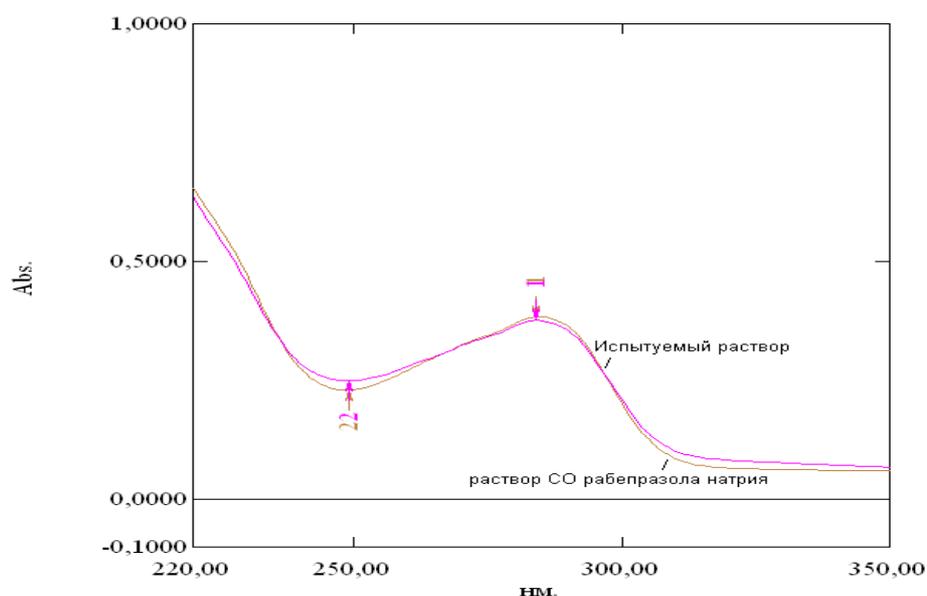


Рисунок 31 – Ультрафиолетовые спектры поглощения раствора СО рабепразола натрия и испытуемого раствора (дозировка 10 мг) (2 стадия)

В таблице 62 представлено количество рабепразола натрия (дозировка 20 мг), перешедшего в раствор, в образцах.

Таблица 62 – Количество рабепразола натрия (дозировка 20 мг), перешедшего в раствор, в образцах

№ измерения	Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор, %	
	1 стадия	2 стадия
1	0	100,25
2	0,54	101,54
3	0	99,85
4	0	98,71
5	0	100,74
6	0	96,87
7	0	97,43
8	0,63	100,18
9	0	102,54
10	1,25	99,20
11	0	101,87
12	0	100,59
среднее значение, %	0,20	99,98
стандартное отклонение	-	1,7065
коэффициент вариации, %	-	1,71

Как показано в таблице 62, коэффициент вариации в результате определения не превышал 2 %.

Ультрафиолетовые спектры поглощения раствора СО рабепразола натрия и испытуемого раствора (дозировка 10 мг) (1 стадия и 2 стадия) представлены на рисунках 32 и 33.

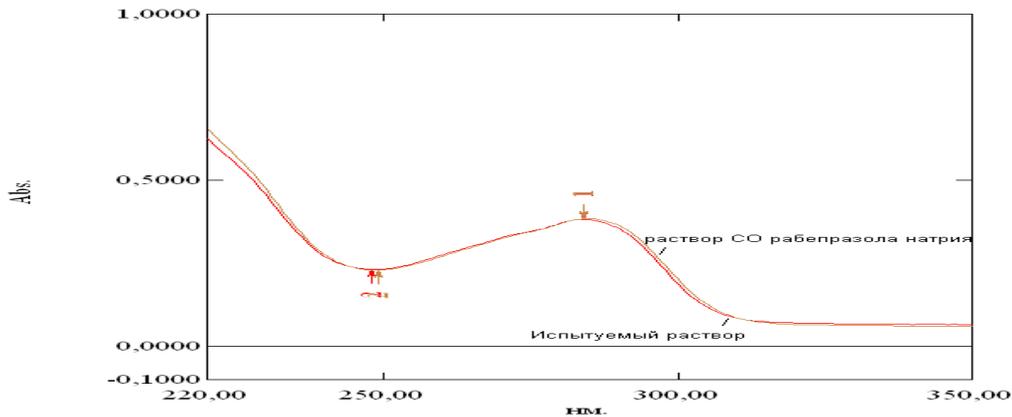


Рисунок 32 – Ультрафиолетовые спектры поглощения раствора СО рабепразола натрия и испытуемого раствора (дозировка 20 мг) (1 стадия)

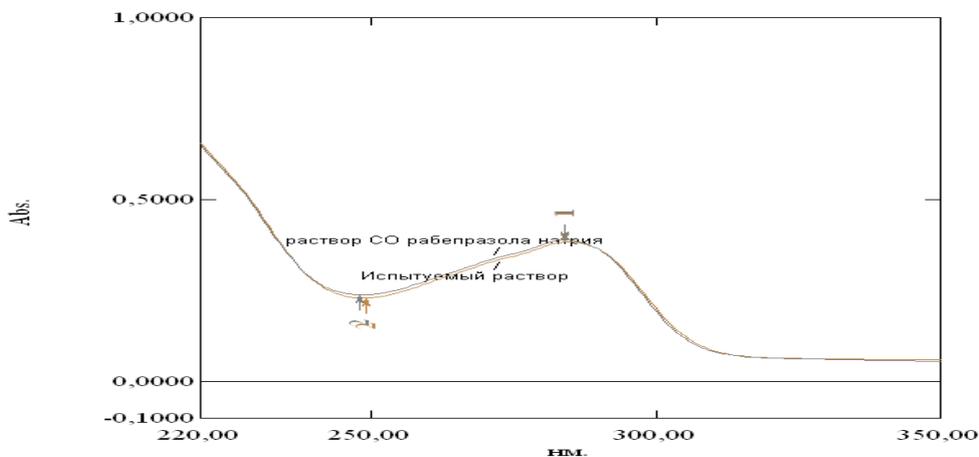


Рисунок 33 – Ультрафиолетовые спектры поглощения раствора СО рабепразола натрия и испытуемого раствора (дозировка 20 мг) (2 стадия)

Воспроизводимость оценивалась по результатам 12 определений количества рабепразола натрия, перешедшего в раствор, выполняемых параллельно двумя химиками в разные дни (совместно с химиками ИО АО «Татхимфармпрепараты» Лефтеровой М.И. и Нигматуллиной Р.И.).

На 1 стадии в раствор через 2 ч должно перейти не более 10 % рабепразола натрия от заявленного количества.

Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор, в образцах (дозировка 10 мг) представлено в таблице 63.

Таблица 63 – Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор, в образцах (дозировка 10 мг)

№ измерения	Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор, %		Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор, %	
	1 стадия	2 стадия	1 стадия	2 стадия
1	2	3	4	5
	Первая серия измерений		Вторая серия измерений	
	химик № 1		химик № 1	
1.	0	101,74	0	101,45
2.	0	102,64	1,47	102,74
3.	0	100,98	0	100,98
4.	3,65	99,52	2,87	98,75
5.	0	101,87	0	99,63
6.	0	102,85	0	99,87
	химик № 2		химик № 2	
7.	0,12	99,12	0	100,54
8.	0	103,78	0	101,78
9.	0	101,65	0	101,65
10.	0,78	102,54	1,69	100,89
11.	0	100,85	0	100,85
12.	0	101,45	0	101,45
среднее значение, %	0,38	101,58	0,50	100,88
стандартное отклонение	-	1,3422	-	1,0769
коэффициент вариации, %	-	1,32%	-	1,07%

Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор, в образцах (дозировка 20 мг) представлено в таблице 64.

Таблица 64 – Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор, в образцах (дозировка 20 мг)

№ измерения	Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор, %		Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор, %	
	1 стадия	2 стадия	1 стадия	2 стадия
1	2	3	4	5
	Первая серия измерений		Вторая серия измерений	
	химик № 1		химик № 1	
1.	0	100,26	0	100,10
2.	0	101,45	3,45	99,65
3.	0	100,98	0	98,74
4.	0,89	99,35	0	96,32
5.	0	96,57	0	101,87
6.	0	99,87	0	99,87

1	2	3	4	5
	химик № 2		химик № 2	
7.	0	101,28	0,48	101,58
8.	1,47	100,78	1,47	100,78
9.	0	98,56	0	96,29
10.	2,51	100,14	1,63	100,41
11.	0	101,74	0	100,78
12.	0	101,45	0,13	98,52
среднее значение, %	0,41	100,20	0,57	99,57
стандартное отклонение	-	1,4867	-	1,8204
коэффициент вариации, %	-	1,48 %	-	1,83 %

Как представлено в таблице 64, коэффициент вариации в результате определения не превышал 2 %.

Спектрофотометрический метод позволяет получить воспроизводимые, достоверные результаты и может быть использован для определения количества рабепразола натрия, перешедшего в раствор на 1 стадии (кислотной) и 2 стадии (буферной) теста «Растворение» в ЛП «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг».

5.2 Изучение эквивалентности таблеток рабепразола in vitro с применением процедуры «Биовейвер»

Для оценки возможности проведения процедуры «Биовейвер» [17, 55, 56] для таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, необходимо достоверно определить биофармацевтические свойства действующего вещества и провести его надежную классификацию согласно биофармацевтической классификационной системе (БКС) [9]. Растворимость и проницаемость оценивали с использованием достоверных литературных данных [14, 42, 111, 112, 142, 149]. Согласно литературным данным рабепразол относится к I классу веществ по БКС [149], т.е. обладает высокой растворимостью и проницаемостью. НД рекомендуют проведение процедуры «Биовейвер» для действующих веществ I класса по БКС [56].

В таблице 65 представлены результаты оценки эквивалентности таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, *in vitro* согласно процедуре «Биовейвер» [149].

Таблица 65 – Результаты оценки эквивалентности таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, *in vitro* согласно процедуре «Биовейвер» [149]

№ п/п	Критерий оценки	Результат
1	Растворимость	«высокая»
2	Проницаемость	«высокая» или «низкая»
3	Метаболизм	«интенсивный»
4	Класс БКС	I
5	Класс BDDCS	I
6	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
7	Скорость растворения	«быстрая»
8	Соответствие требованиям эквивалентности <i>in vitro</i>	Соответствует
9	Присутствие вспомогательных веществ, влияющих на абсорбцию лекарственного вещества	Нет
10	Качественный состав ВВ	сходный

Результаты, полученные в ходе оценки эквивалентности *in vitro* 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), представлены в таблицах 68 и 69 и на рис. 34.

Таблица 66 – Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор из ЛП Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг (АО «Татхимфармпрепараты», Россия)

№ опыта	Высвобождение, %		
	5 минут	15 минут	30 минут
1	2	3	4
1	13,20	32,56	99,83
2	12,26	33,89	98,73
3	12,53	32,47	100,61

1	2	3	4
4	13,09	31,58	101,96
5	14,07	30,69	100,93
6	15,32	32,58	99,81
7	13,20	33,69	101,26
8	12,26	32,89	102,49
9	12,53	31,48	101,47
10	13,09	32,54	100,84
11	14,07	30,54	99,65
12	15,32	29,56	99,54
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 67 – Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор из препарата Париег[®] таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг (ООО «Джонсон&Джонсон», Россия, производитель «Эсая Ко. Лтд.», Япония)

№ опыта	Высвобождение, %		
	5 минут	15 минут	30 минут
1	14,54	22,17	99,88
2	13,16	18,49	95,09
3	13,16	18,54	98,15
4	12,88	18,54	99,68
5	13,16	18,82	96,35
6	14,54	22,17	99,88
7	14,87	17,71	95,09
8	13,25	19,82	98,15
9	11,89	18,40	96,25
10	13,97	18,82	98,54
11	12,47	19,53	95,81
12	14,54	17,71	97,64
Среднее значение	13,54	19,23	97,54
Стандартное отклонение	0,94	1,50	1,79
Коэффициент вариации, %	6,96	7,82	1,84

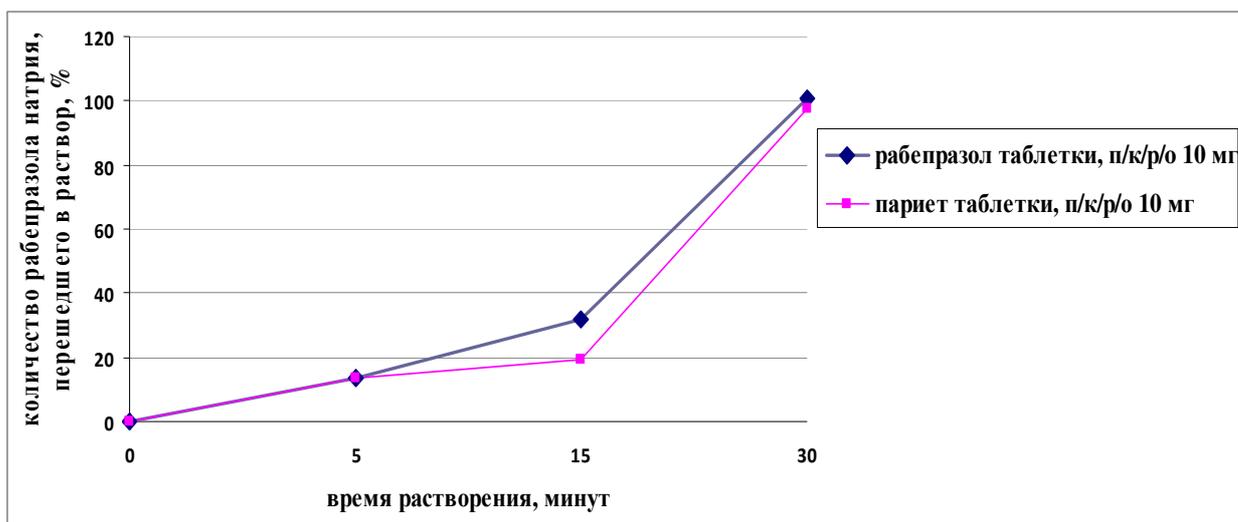


Рисунок 34 – Усредненные профили высвобождения рабепразола натрия из ЛП Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг (АО «Татхимфармпрепараты», Россия) и Париет[®] таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг (ООО «Джонсон&Джонсон», Россия, производитель «Эсаи Ко. Лтд.», Япония)

Таким образом, высвобождение рабепразола натрия из исследуемого ЛП («Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг» (АО «Татхимфармпрепараты», Россия)) соответствуют требованиям НД – к концу эксперимента в раствор переходит более 95 % рабепразола натрия (требование проекта НД не менее 75 % (Q) через 45 мин в буферной стадии).

На основании оценки полученных результатов следует, что кинетика перехода ЛС в раствор из испытуемого препарата эквивалентна кинетике его перехода из препарата сравнения, так как значение фактора сходимости (f_2) составляет 55,76 [138].

Результаты, полученные в ходе оценки эквивалентности *in vitro* 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) представлены в таблицах 68 и 69 и на рис. 35.

Таблица 68 – Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор из ЛП Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг (АО «Татхимфармпрепараты», Россия)

№ опыта	Высвобождение, %		
	5 минут	15 минут	30 минут
1	15,04	28,43	95,54
2	14,48	22,01	103,25
3	15,04	23,83	94,19
4	14,76	24,10	98,35
5	15,73	24,24	95,54
6	16,85	24,57	94,28
7	14,58	23,59	93,65
8	15,96	24,78	95,79
9	16,04	23,87	93,07
10	14,27	25,84	94,02
11	15,32	26,97	94,09
12	16,98	26,89	98,56
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 69 – Количество рабепразола натрия, перешедшего в раствор из ЛП Парие[®] таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг (ООО «Джонсон&Джонсон», Россия, производитель «Эсаи Ко. Лтд.», Япония)

№ опыта	Высвобождение, %		
	5 минут	15 минут	30 минут
1	2	3	4
1	15,46	25,93	85,86
2	15,18	24,81	98,56
3	15,46	25,51	91,23
4	14,90	28,71	89,05
5	15,87	24,13	87,56
6	19,91	26,60	88,98
7	18,45	28,96	95,28
8	17,69	27,65	85,65
9	16,87	29,46	85,26
10	16,45	29,63	87,45
11	17,85	27,85	96,56
12	15,26	26,36	86,54
Среднее значение	16,61	27,13	89,83

1	2	3	4
Стандартное отклонение	1,57	1,85	4,58
Коэффициент вариации, %	9,44	6,82	5,09

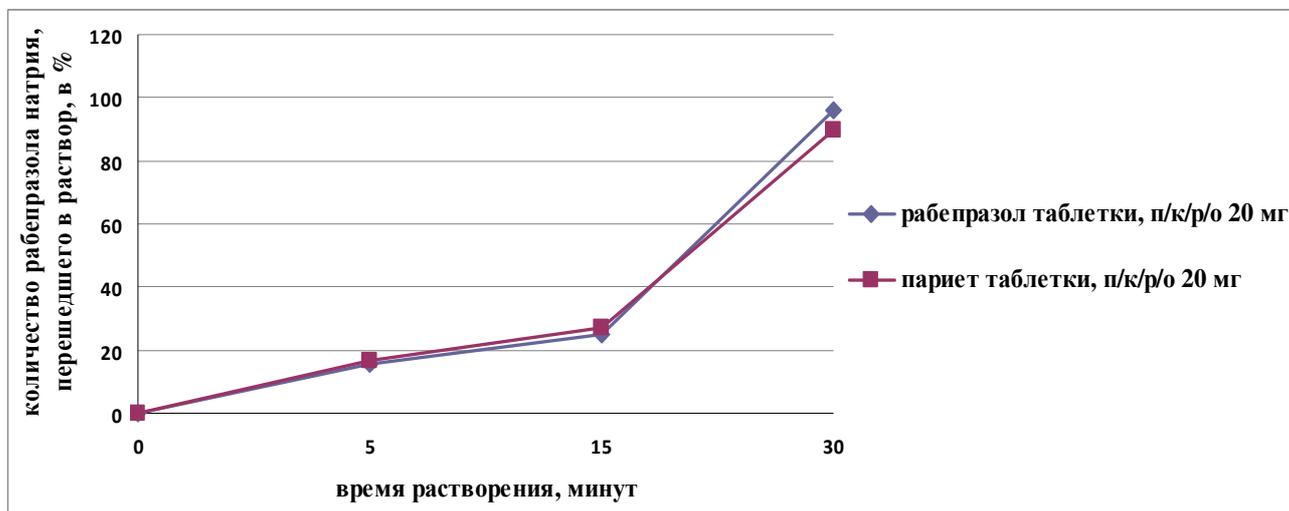


Рисунок 35 – Усредненные профили высвобождения рабепразола натрия из ЛП Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг (АО «Татхимфармпрепараты», Россия) и Париет® таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг (ООО «Джонсон&Джонсон», Россия, производитель «Эсаи Ко. Лтд.», Япония)

Таким образом, высвобождение рабепразола натрия из исследуемого ЛП («Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг» (АО «Татхимфармпрепараты», Россия)) соответствуют требованиям НД – к концу эксперимента в раствор переходит более 90 % рабепразола натрия (требование проекта НД не менее 75% (Q) через 45 мин в буферной стадии).

На основании оценки полученных результатов следует, что кинетика перехода ЛС в раствор из испытуемого ЛП эквивалентна кинетике его перехода из препарата сравнения, так как значение фактора сходимости (f_2) составляет 70,44 [138].

Для подтверждения того, что предложенные нами ВВ и технология получения таблеток рабепразола кишечнорастворимых, покрытых

оболочкой, не привели к увеличению токсичности и местнораздражающих свойств, на базе научно-производственного центра «Пробиотек» (г. Москва) проведены сравнительные экспериментальные доклинические исследования ЛП «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг» производства АО «Татхимфармпрепараты» и зарегистрированного препарата-аналога (Приложение 7). На основании результатов сравнительной оценки острой и субхронической токсичности и возможных местнораздражающих свойств разработанного нами ЛП и референтного ЛП производства «Эсаи Ко., ЛТД», Япония для ООО «Джонсон&Джонсон», Россия – «Парие[®]» в аналогичной ЛФ и дозировке, полученных с привлечением биохимических, гематологических и гистологических методов исследования, установлено, что токсичность и местнораздражающее действие на желудок и тонкий кишечник крыс разработанных таблеток рабепразола не отличается от таковых показателей ЛП сравнения [36, 49].

5.3 Исследование влияния привеса кишечнорастворимой оболочки на высвобождение рабепразола натрия в промежуточной среде при рН=4

Стандартные СТКР ИПН изучают растворение ЛП в 2-х средах: при рН=1,2 (кислая среда) и при индивидуальном для МНН значении (нейтральном или слабощелочном). В стандартном СТКР не учитывается, что через несколько дней курсового применения ИПН в желудке $\text{pH} \geq 4$, и ЛП, покрытый кишечнорастворимой оболочкой, не должен высвобождаться при $\text{pH} \geq 4$. Также не учитываются моторно-эвакуаторные расстройства, которые характерны для больных с КЗЗ (например, патологический дуоденогастральный рефлюкс (ДГР)) [45].

Факторы, не учитываемые при проведении стандартного СТКР ИПН:

- в стандартных условиях кишечнорастворимая оболочка защищает кислотонеустойчивый ЛП от действия кислой среды желудка, ЛП высвобождается в тонком кишечнике;

- если кишечнорастворимая оболочка растворяется в среде с $pH=7$ слишком быстро, то ЛФ, покрытая ею, будет подвержена влиянию ограниченных по времени высокоамплитудных колебаний pH , связанных с ДГР; при последующем падении pH ЛП будет разрушаться в кислой среде;

- если кишечнорастворимая оболочка растворяется при $pH=4$, то кишечнорастворимые таблетки рабепразола, покрытые оболочкой, через несколько дней антисекреторной терапии, когда среднесуточные значения $pH \geq 4$, будут высвобождать действующее вещество в желудке с последующим его разрушением, так как $pH=4$ – кислая среда [45].

В исследовании [45] также отмечается, что значительная часть воспроизведенных ЛП рабепразола не является терапевтически эквивалентной ЛП Париет[®], так как их кишечнорастворимая оболочка разрушается при $pH=4$ и не обеспечивает сохранность рабепразола.

Для обеспечения терапевтической эквивалентности был проведен тест «Растворение» в среде с $pH=4$ для разработанных таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 20 мг, с величиной привеса кишечнорастворимой оболочки 9 % (массой оболочки 18 мг) и 11 % (массой оболочки 20 мг). Результаты теста «Растворение» (на примере дозировки 20 мг) представлены в таблице 70. Для референтного ЛП Париет[®] использованы данные литературы [45].

Таблица 70 — Доля рабепразола натрия в растворе в зависимости от времени экспозиции в среде с $pH=4$

Время, мин	Доля препарата в растворе, %, при $pH=4$		
	Рабепразол 20 мг (привес кишечнорастворимой оболочки 9 %, масса оболочки 18 мг)	Рабепразол 20 мг (привес кишечнорастворимой оболочки 11 %, масса оболочки 20 мг)	Париет [®] 20 мг [45]
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

Анализ результатов, представленных в таблице 70, показал, что в условиях, аналогичных по уровню pH и длительности экспозиции в среде растворения условиям в просвете желудка при дуоденогастральном рефлюксе, таблетки рабепразола 20 мг с привесом кишечнорастворимой оболочки 11 % и референтный ЛП Париет[®], в сопоставимой степени обеспечивают высвобождение из кишечнорастворимой ЛФ.

Проведены исследования по высвобождению рабепразола натрия из разработанной ЛФ – таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 20 мг, наработанных в ИО АО «Татхимфармпрепараты». Данные сопоставлялись с литературными данными по высвобождению рабепразола натрия из ЛП Париет[®] [45].

Для имитации патологического ДГР и изменения pH ЖКТ вследствие курсовой кислотосупрессии были выбраны среды растворения с pH=4 и pH=7.

Усредненные значения количества рабепразола натрия, высвободившегося в раствор из кишечнорастворимых таблеток 20 мг, покрытых оболочкой, приведены в таблице 71. Данные сопоставлялись с литературными данными по высвобождению рабепразола натрия из ЛП Париет[®] [45].

Таблица 71 – Результаты кинетики растворения ЛП рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 20 мг

ЛП	Среда растворения	Время отбора, мин	Среднее значение высвобождения, %
1	2	3	4
Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг	Фосфатный буферный раствор с pH=7	10	-
		12	-
		15	-
		20	15,5±1,55
		30	60,1±3,67
		45	76,8±4,23

1	2	3	4
Париет [®] таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг [45]	Фосфатный буферный раствор с рН=7	10	-
		12	-
		15	-
		20	14,8
		30	56,2
		45	79,2

Как видно из представленных в таблице 71 данных, высвобождение рабепразола натрия в среде растворения с рН=7 из ЛП Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг, к 20 минутам составляет 15,5 % (у ЛП Париет[®] – 14,8 %). Это свидетельствует об устойчивости разработанных таблеток рабепразола при патологическом ДГР в желудке.

К 45 минутам в раствор переходит из ЛП Париет[®] 79,2 % рабепразола натрия, из ЛП Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг – 76,8 %. Оценка высвобождения рабепразола натрия из таблеток при рН=4 включена в ЛР АО «Татхимфармпрепараты».

Разработанный нами ЛП «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» был направлен АО «Татхимфармпрепараты» на изучение биологической эквивалентности ЛП Париет[®] в НПЦ «Пробиотек», г. Москва. В результате исследований установлена биологическая эквивалентность ЛП «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг», и ЛП Париет[®] таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг.

Заключение по главе 5

Проведено биофармацевтическое исследование разработанных таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, с помощью теста «Растворение» в сравнении с референтным ЛП «Париет[®]». Установлена эквивалентность по процедуре «Биовейвер»

исследуемого ЛП «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» (АО «Татхимфармпрепараты») и референтного ЛП «Парие[®]» (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг) («Эсаи Ко., Лтд», Япония) *in vitro*.

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 ДГР в желудке.

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 Pvt. Лтд., Индия, и Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай. Установлено преимущество ФС рабепразола натрия производителя Нош Лабз Pvt. 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. Обоснован 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 «Биоэвейвер» при pH 1,2 в течение 2 часов с последующей ее сменой на среду с pH 8,0. Получено РУ ЛП-004797-130418.

Практические рекомендации

Разработанные проект НД на «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» и ЛР 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 сокращений

- АО – акционерное общество
- БКС – биофармацевтическая классификационная система
- ВВ – вспомогательные вещества
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ГОСТ – Государственный стандарт
- ГР – Государственный Реестр
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
- ИПН – ингибитор протонного насоса
- КГМУ – Казанский государственный медицинский университет
- КЗЗ – кислотозависимые заболевания
- ЛВ – лекарственное вещество
- ЛП – лекарственный препарат
- ЛР – лабораторный регламент
- ЛС – лекарственное средство
- ЛФ – лекарственная форма
- МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза
- МНН – международное непатентованное название
- НД – нормативная документация
- НПО – научно-производственное объединение
- НПЦ – научно-производственный центр
- НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь
- ОКК – отдел контроля качества
- ОСТ – Отраслевой стандарт
- ОФС – общая фармакопейная статья
- ПМ – порошкообразный материал
- ПВХ – поливинилхлоридная
- РДИ – руководящий документ
- РУ – регистрационное удостоверение

РФ – Российская Федерация

СО – стандартный образец

СТКР – сравнительный тест кинетики растворения

ТН – торговое наименование

ТУ – технические условия

ФС – фармацевтическая субстанция

ЦНИЛ – центральная научно-исследовательская лаборатория

ЯБ – язвенная болезнь

ЯБ ДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

Список литературы

1. Абдулганиева, Д. И. Оценка эффективности рабепразола при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки по данным суточного рН-мониторирования / Д. И. Абдулганиева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга: материалы 13-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2011». – 2011. – № 2 – 3. – С. М1.
2. Адлер, Ю. П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Ю. П. Адлер, Е. В. Маркова, Ю. В. Грановский. – Москва: Наука, 1971. – 282 с.
3. Ажгихин, И. С. Технология лекарств / И. С. Ажгихин. – 2-е изд. – Москва: Медицина, 1980. – 440 с.
4. Алеева, Г. Н. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор) / Г. Н. Алеева, М. В. Журавлева, Р. Х. Хафизьянова // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – № 4. – С. 51 – 53.
5. Аутлов, С. А. Микрокристаллическая целлюлоза: структура, свойства и области применения (обзор) / С. А. Аутлов, Н. Г. Базарнова, Е. Ю. Кушнир // Химия растительного сырья. – 2013. – № 3. – С. 33 – 41.
6. Ахмедов, В. А. Современные взгляды на безопасность длительной терапии ингибиторами протонной помпы. Обзор литературы / В. А. Ахмедов, В. А. Ноздряков // РМЖ. – 2017. – № 10. – С. 765 – 768.
7. Ахназарова, С. Л. Оптимизация эксперимента в химии и химической технологии / С. Л. Ахназарова, В. В. Кафаров. – Москва: Высшая школа, 1978. – 213 с.
8. Белоусов, В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер. – Москва: Медицина, 1980. – 216 с.

9. Биофармацевтическая классификация жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств / Г. В. Раменская [и др.] // Фармация. – 2011. – № 5. – С. 3 – 11.
10. Бордин, Д. С. Лечение кислотозависимых заболеваний: история вопроса и актуальные проблемы / Д. С. Бордин, Е. Ю. Плотникова, А. С. Сухих // Consilium Medicum. – 2013. – № 8. – С. 38 – 44.
11. Бордин, Д. С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д. С. Бордин // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 8. – С. 77 – 81.
12. Быковский, С. Н. Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов : науч.-практ. руководство для фарм. отрасли / С. Н. Быковский. – Москва: Перо, 2014. – 656 с.
13. Бюлер, Ф. Коллидон[®]: поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности: пер. с англ. / Ф. Бюлер. – Ludwigshafen: BASF, 2001. – 310 с.
14. Важнейшие биофармацевтические свойства лекарственных веществ на стадии абсорбции в ЖКТ (обзор) / И. Е. Шохин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 7. – С. 37 – 40.
15. Валидация аналитических методик: теория и практика. Ч. 1. Теория / П. Носырев [и др.] // Ремедиум. – 2003. – № 11. – С. 62 – 65.
16. Вальтер, М. Б. Постадийный контроль в производстве таблеток / М. Б. Вальтер, О. Л. Тютеньков, Н. А. Филиппин. – Москва: Медицина, 1982. – 208 с.
17. Василенко, И. А. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов / И. А. Василенко // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – № 1 (6). – С. 146 – 152.

18. Вопросы стабильности лекарственных средств, взаимосвязь с первичной упаковкой / И. А. Прокопов [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – № 4 (9). – С. 198 – 201.

19. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре И 42–2–82 / Минздрав СССР. – Москва, 1983. – 13 с.

20. Гаврилов, А. С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов / А. С. Гаврилов // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 449 с.

21. Гайдадин, А. Н. Применение полного факторного эксперимента при проведении исследований / А. Н. Гайдадин, С. А. Ефремова // Методические указания. – Волгоград: ВолгГТУ, 2008. – 16 с.

22. ГОСТ Р 52249–2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. – Введ. 2010–01–01; взамен ГОСТ Р 52249–2004. – Москва, 2009. – 211 с.

23. ГОСТ Р 57129–2016. Лекарственные средства для медицинского применения. Ч. 1: Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения. – Москва: Стандартинформ, 2016. – 16 с.

24. ГОСТ 33044–2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. – Москва: Стандартинформ, 2015. – 16 с.

25. Государственная Фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]. – 13-е изд. – Т. 1. – Москва, 2015. – 1470 с. – Режим доступа: [http:// www.femb.ru/feml](http://www.femb.ru/feml).

26. Государственная Фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]. – 13-е изд. – Т. 2. – Москва, 2015. – 1004 с. – Режим доступа: <http:// www.femb.ru/feml>.

27. Государственная Фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]. – 14-е изд. – Т. 1. – Москва, 2018. – 1814 с. – Режим доступа: [http:// www.femb.ru/feml](http://www.femb.ru/feml).

28. Государственная Фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]. – 14-е изд. – Т. 2. – Москва, 2018. – 3262 с. – Режим доступа: [http:// www.femb.ru/feml](http://www.femb.ru/feml).

29. Государственный Реестр Лекарственных Средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http:// grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx](http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx).

30. Демина, Н. Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств / Н. Б. Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 2 (2). – С. 8 – 13.

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

32. Емшанова, С. В. Оптимизация состава и технологии препарата бисакодил таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 5 мг / С. В. Емшанова, С. А. Битная // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 2 (3). – С. 36 – 44.

33. Ингибиторы протонной помпы: новые возможности индивидуального подбора терапии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Э. П. Яковенко [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 6. – С. 69.

34. Информационные материалы BIOGRUND. CompactCel[®] [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://biogrund.com/wp-content/uploads/2018/07/BGRND_ProdInfo-CompactCel-10-2017-Screen.pdf (дата обращения 17.03.2019).

35. Использование метода прямого прессования в разработке технологии таблеток золпидема / С. В. Емшанова [и др.] // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2006. – № 2. – С. 245 – 248.

36. 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.

37. Казюлин, А. Н. Выбор ингибитора протонной помпы при проведении эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Маастрихт V / А. Н. Казюлин, А. Ю. Гончаренко // РМЖ. – 2017. – № 10. – С. 712 – 717.

38. Карбовская, Ю. В. Разработка составов пленочных покрытий для нанесения в псевдооживленном слое: дис. ... канд. фарм. наук : 14.04.01 / Карбовская Ю. В. – Санкт-Петербург, 2010. – 181 с.

39. Карева, Е. Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность» / Е. Н. Карева // РМЖ. – 2016. – № 17. – С. 1172 – 1176.

40. Ковшель, А. Ю. Разработка состава и режима нанесения пленочного покрытия для таблеток бетагистина пролонгированного высвобождения / А. Ю. Ковшель, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – № 2 (11). – С. 84 – 87.

41. Кугач, В. В. Вспомогательные вещества в таблеточном производстве Республики Беларусь / В. В. Кугач, С. Э. Ржеусский, Е. А. Бондарева // Вестник фармации. – 2014. – № 4 (66). – С. 50 – 57.

42. Кулинич, Ю. И. Биофармацевтические свойства лекарственных веществ / Ю. И. Кулинич // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – № 1 (6). – С. 26 – 29.

43. Кучерявый, Ю. А. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями / Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – № 2. – С. 15 – 24.

44. Лопина, О. Д. Дженерики и оригинальные ЛС [Электронный ресурс] / О. Д. Лопина, С. Ю. Сереброва // РМЖ. – Режим доступа: <http://>

//www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/dzheneriki-i-originalnye-ls/ (дата обращения 17.03.2019).

45. Лопина, О. Д. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия. Пособие для врачей / О. Д. Лопина, С. Ю. Сереброва. – Москва, 2016. – 139 с.

46. Материалы практического семинара «JRS Pharma» «Инновационные вспомогательные вещества для прямого прессования и системы пленочных покрытий» 20-21 сентября 2016 г, технопарк «Слава».

47. Меньшутина, Н. В. Вспомогательные вещества для таблетирования / Н. В. Меньшутина // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2014. – № 2. – С. 26 – 28.

48. Методы и оборудование для нанесения покрытий [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/metody-i-oborudovanie-dlya-naneseniya-pokrytiy.html> (дата обращения 17.03.2019).

49. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов; под ред. А. Н. Миронова. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.

50. Миронова, М. М. Оценка качества вспомогательных веществ на этапе регистрации лекарственных препаратов / М. М. Миронова, Е. Л. Ковалева // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 6. – С. 41 – 43.

51. Могилюк, В. Краткий обзор применяемых в промышленности технологий нанесения оболочек для твердых пероральных лекарственных форм / В. Могилюк // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – № 6 (47). – С. 38 – 41.

52. МУ 64–04–001–2002. Производство лекарственных средств. Валидация. Основные положения: (утв. распоряжением М-ва пром-сти, науки и технологий Рос. Федерации. – [Б. м., б. г.]. – 12 с.

53. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт / И. В. Сакаева [и др.] //

Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. Рецензируемый научно-практический журнал. – 2013. – № 3. – С. 8 – 11.

54. ОСТ 64–072–89. Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры. – Москва: Издательство стандартов, 2000. – 10 с.

55. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств: методические указания / под ред. В. Г. Кукеса, В. П. Фисенко. – Москва, 2008. – 32 с.

56. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro* (процедура «Бiovейвер») при определении взаимозаменяемости лекарственных средств («Дженериков») / И. Е. Шохин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 2. – С. 46 – 48.

57. Пат. 2164405 Российская Федерация, МПК А61К 9/16, А61К 31/135, А61Р 25/24. Энтеросолюбильные гранулы флуоксетина, композиция, желатиновая капсула, способ лечения людей и способ получения энтеросолюбильной капсулы, содержащей флуоксетин / Н. Р. Андерсон [и др.]; заявитель и патентообладатель Эли Лилли энд Компании. – № 98106998/14; заявл. 29.05.1997; опубл. 27.03.2001, Бюл. № 9.

58. Пат. 2279276 Российская Федерация, МПК А61К 31/4439, А61К 47/02, А61К 9/14, А61К 9/20, А61Р 1/04. Новые лекарственные формы замещенных бензимидазолов и способы их применения / О. Джеффри Филипс; заявитель и патентообладатель Зе Курэйторз оф зе Юниверсити оф Миссури. – № 2002121623/15; заявл. 10.01.2001; опубл. 10.07.2006, Бюл. № 19.

59. Пат. 2440101 Российская Федерация, МПК А61К 9/36, А61К 38/46, А61Р 1/14. Фармацевтические композиции регулируемого высвобождения нестабильных в кислой среде лекарственных средств / Ж. Шльеу [и др.]; заявитель и патентообладатель Зольвай Фармасьютиклз Гмбх. – № 2008109652/15; заявл. 15.08.2006; опубл. 15.08.2006, Бюл. № 2.

60. Пат. 2410100 Российская Федерация, МПК А61К 31/7016, А61К 31/702, А61К 31/4439, А61Р 1/04. Фармацевтическая композиция ингибитора протонной помпы и пребиотика для лечения язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки / А. В. Диковский, О. В. Дорошко; заявитель и патентообладатель А. В. Диковский. – № 2009111362/15; заявл. 30.03.2009; опубл. 27.01.2011, Бюл. № 3.

61. Пат. 2448702 Российская Федерация, МПК А61К 31/4045, А61К 9/00, А61Р 1/04. Фармацевтическая композиция для лечения язвенной болезни желудка и/или 12-перстной кишки / Р. Й. Максвитис, Р. В. Иванов, А. А. Донецкий; заявитель и патентообладатель ООО «Эр энд ди фарма». – № 2010129474/15; заявл. 16.07.2010; опубл. 27.04.2012, Бюл. № 12.

62. 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, А61К 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; опубл. 27.06.2015, Бюл. № 18. – 11 с.

63. Пат. CN 101066251 Китай, ЕАПО МПК А61К 31/4184, А61К 31/4439, А61К 31/444. Dispersed tablet of proton pump inhibitor / Ye Dong Chen; заявитель и патентообладатель Jiangsu Aosaikang Pharmaceutic. – № 101066251; заявл. 08.06.2007; опубл. 07.11.2007.

64. Пат. CN 101134036 Китай, ЕАПО МПК А61К 31/4439, А61К 33/10, А61К 9/00. Preparations containing rebeprazole and sodium bicarbonate and method for preparing the same / Yuan Gao [и др.]; заявитель и патентообладатель Xinyi Medical Factory. – № 101134036; заявл. 29.08.2006; опубл. 05.03.2008.

65. Пат. CN 101371835 Китай, ЕАПО МПК А61К 31/4439, А61К 9/00, А61Р 1/04. Medicament composition containing l-rebeprazole and uses thereof / Su Xiaoxia; заявитель и патентообладатель Shaanxi Xin An Pharmaceutical. – № 101371835; заявл. 10.07.2008; опубл. 25.02.2009.

66. Пат. CN 101507718 Китай, ЕАПО МПК А61К 31/4439, А61К 47/38, А61К 9/32. Sodium rabeprazole enteric-coated orally disintegrating tablets and preparation method thereof / Dengke Zhang; заявитель и патентообладатель Dengke Zhang. – № 101507718; заявл. 03.03.2009; опубл. 19.08.2009.

67. Пат. CN 102091070 Китай, ЕАПО МПК А61К 31/454, А61Р 1/04. Rabeprazole sodium combined medicament and preparation process thereof / H. Cai, G. Wu; заявитель и патентообладатель G. Wu. – № 102091070; заявл. 27.12.2010; опубл. 15.06.2011.

68. Пат. CN 102232950 Китай, ЕАПО МПК А61К 31/4439, А61Р 1/04. New application of rabeprazole in pharmacy / M. Shang [и др.]; заявитель и патентообладатель Nanging Changao Pharmaceutical Co Ltd, C&O Pharmaceutical Technology Holdings Ltd. – № 102232950; заявл. 27.04.2010; опубл. 09.11.2011.

69. Пат. CN 102584793 Китай, ЕАПО МПК С07D 401/12. Rabeprazole sodium crystal compound and preparing method thereof / Zhongming Guo, Minghua Li, Mingfa Zhang; заявитель и патентообладатель Shandong Luoxin Pharmacy Stock. – № 102584793; заявл. 13.01.2012; опубл. 18.07.2012.

70. Пат. CN 103232437 Китай, ЕАПО МПК С07D 401/12. Preparation method of rabeprazole sodium crystal type compound / Li Xiaofeng [и др.]; заявитель и патентообладатель Shandong Luoxin Pharmacy Stock. – № 103232437; заявл. 08.05.2013; опубл. 07.08.2013.

71. Пат. CN 103709141 Китай, ЕАПО МПК С07D 401/12. Crystal forms and amorphous forms of rabeprazole sodium / Song Weiguo [и др.]; заявитель и патентообладатель Shougang Fukang Pharmaceutical Co Ltd. – № 103709141; заявл. 14.01.2013; опубл. 09.04.2014.

72. Пат. CN 104546845 Китай, ЕАПО МПК А61К 31/4439, А61Р 35/04. Application of rabeprazole sodium in preparation of medicines for inhibiting tumor cell metastasis and spread / D. Mei; заявитель и патентообладатель Nanging Geyao Biolog Technology Co Ltd. – № 104546845; заявл. 09.02.2015; опубл. 29.04.2015.

73. Пат. CN 104693180 Китай, ЕАПО МПК C07D 401/12. Sodium rabeprazole monohydrate crystal form and preparation method thereof / Xia Zhao, Tan Shuzhen, Hua Kunpeng, Wang Cheng, Wang Shuwei; заявитель и патентообладатель Hunan Rhon Pharmaceutical Co Ltd. – № 104693180; заявл. 02.03.2015; опубл. 10.06.2015.

74. Пат. ЕА 200101266, ЕАПО МПК А61К 31/4427, А61К 31/4439, А61К 45/00. Novel preparation and administration form comprising an acid-labile active compound / Ранго Дитрих, Рудольф Линдер; заявитель и патентообладатель Бык Гульден Ломберг Хемише Фабрик Гмбх; Алтана Фарма АГ. – № 005803; заявл. 31.05.2000; опубл. 07.06.1990.

75. Пат. ЕА 200400185, ЕАПО МПК В01D 11/02, C07D 401/12. Process for preparing substituted benzimidazole-type compounds / Р. Л. М. Брукс, Д. Де Смале, С. М. Херман Леэр; заявитель и патентообладатель Янссен Фармацевтика Н.В. – № 005773; заявл. 09.07.2002; опубл. 24.06.2004.

76. Пат. ЕА 200800290, ЕАПО МПК А61К 31/4439, А61К 9/28. Benzimidazole formulation / П. Бертелсен, П. М. Олсен; заявитель и патентообладатель Никомед Данмарк АпС. – № 015535; заявл. 11.07.2006; опубл. 29.08.2008.

77. Пат. ЕА 201070021, ЕАПО МПКС07С 315/06, C07D 401/12, C07D 471/04. A process of sulfoxidation of biologically active compounds / Гхарпур Милинд Морешвар [и др.]; заявитель и патентообладатель Эмкьюр Фармасьютикалз Лимитед. – № 016297; заявл. 04.06.2008; опубл. 30.06.2010.

78. Пат. ЕА 201001870, ЕАПО МПК А61К 31/4439, C07D401/12. Crystalline forms of rabeprazole sodium, process for preparation thereof, methods of use thereof and pharmaceutical composition containing same / Б. Котар-Йордан [и др.]; заявитель и патентообладатель КРКА, Товарна Здравил, Д.Д., Ново Место. – № 019543; заявл. 23.06.2009; опубл. 30.08.2011.

79. Пат. ЕР 0244380, ЕАПО МПК А61К 31/415, А61К 31/433, А61К 31/44. Pharmaceutical formulations of acid labile substances for oral use / Lovgren

Kurt Ingmar [и др.]; заявитель и патентообладатель Haessle AB. – № 0244380; заявл. 16.04.1987; опубл. 04.11.1987.

80. Пат. EP 268956, ЕАПО МПК А61К 31/44, А61К 31/4427, А61К 31/443. Pyridine derivatives, pharmaceutical compositions comprising the same, the use of the same for the manufacture of medicaments having therapeutic or preventative value, and a process for preparing the same / Souda Shigery [и др.]; заявитель и патентообладатель Eisai Co Ltd. – № 268956; заявл. 13.11.1987; опубл. 01.06.1988.

81. Пат. EP 0342522, ЕАПО МПК А61К 31/415, А61К 31/44, А61К 47/00. Peroral preparation of an acid-unstable compound / Saeki Yasuhary, Kouyama Noritoshi, Watanabe Sumio, Aoki Shigery; заявитель и патентообладатель Eisai Co Ltd. – № 0342522; заявл. 11.05.1989; опубл. 23.11.1989.

82. Пат. EP 1607395, ЕАПО МПК С07D 401/12. Process for the preparation of amorphous rabeprazole sodium salt / Morita Yukio, Tsujii Masahiko; заявитель и патентообладатель Eisai Co Ltd. – № 1607395; заявл. 17.03.2004; опубл. 21.12.2005.

83. Пат. JP 2001039975 Япония, ЕАПО МПК А61К 31/00, А61К 31/44, А61К 31/4427. Crystal of sulfoxide derivative and its production / Tsujii Masahiko, Shinkawa Nobuo, Hasebe Takashi; заявитель и патентообладатель Eisai Co Ltd. – № 2001039975; заявл. 26.07.1999; опубл. 13.02.2001.

84. Пат. KR 20070092439, ЕАПО МПК А61К 31/4439, А61К 9/28. Oral preparation of stability-improved rabeprazole / Kim Youn Hwan; заявитель и патентообладатель Korea Withus Pharm Co Ltd. – № 20070092439; заявл. 10.03.2006; опубл. 13.09.2007.

85. Пат. KR 100761041, ЕАПО МПК А61К 31/415, А61К 47/48. Pharmaceutical composition comprising acid-labile benzimidazole compound / Park Eun Seok [и др.]; заявитель и патентообладатель Hyundai Pharm Co Ltd. – № 100761041; заявл. 22.03.2007; опубл. 04.10.2007.

86. Пат. KR 20080000121, ЕАПО МПК А61К 9/20, А61К 9/28. Methods and composition of stabilizing sod. rabeprazole / Nam Kyoung Tae, Choi Jae Seung; заявитель и патентообладатель Eurapharm Inc. – № 20080000121; заявл. 26.06.2006; опубл. 02.01.2008.

87. Пат. KR 20090041022, ЕАПО МПК С07D 401/12. An improved process for the preparation of amorphous rabeprazole sodium / Kang Jae Hoon [и др.]; заявитель и патентообладатель Il Dong Pharma. – № 20090041022; заявл. 23.10.2007; опубл. 28.04.2009.

88. Пат. US 6180652 США, ЕАПО МПК С07D 401/12. Sulfoxide compounds and acetone complexes, and a process for producing the same / Nochi Shigenary, Takayanagi Keizo, Niikawa Nobuo, Tsujii Masahiko; заявитель и патентообладатель Eisai Co Ltd. – № 6180652; заявл. 03.11.1999; опубл. 30.01.2001.

89. Пат. US 2004180935 США, ЕАПО МПК А61К 31/4439, С07D 401/12, А61P1/04. Crystalline form Z of rabeprazole sodium and process for preparation thereof / Venkatraman Sundaram [и др.]; заявитель и патентообладатель Dr Reddys Lab Ltd. – № 2004180935; заявл. 25.02.2004; опубл. 16.09.2004.

90. Пат. US 2005222211 США, ЕАПО МПК А61К 31/4439, А61К 31/00, А61К 9/20. S(-)rabeprazole compositions and methods / Koch Patrick, Yelle William E, Rubin Paul D; заявитель и патентообладатель Sepracor Inc. – № 2005222211; заявл. 27.05.2005; опубл. 06.10.2005.

91. Пат. US 2006135565 США, ЕАПО МПК А61К 31/4439, С07D 403/02. Crystalline form of rabeprazole sodium / Ventimiglia Gianpiero, Allegrini Pietro, Giovenzana Tommaso, Malpezzi Luciana; заявитель и патентообладатель Dipharma Spa. – № 2006135565; заявл. 21.12.2004; опубл. 22.06.2006.

92. Пат. US 2008161359 США, ЕАПО МПК А61К 31/4439, С07D 401/12. Crystalline form of rabeprazole sodium / Allegrini Pietro, Restelli Alessandro, Barreca Giuseppe; заявитель и патентообладатель Dipharma Francis Srl. – № 2008161359; заявл. 19.12.2006; опубл. 03.07.2008.

93. Пат. US 2008234486 США, ЕАПО МПК C07D 401/12. Novel processes for the production of amorphous rabeprazole sodium / Civit Elisabeth Schuler, Escude Ana Gavalda; заявитель и патентообладатель Civit Elisabeth Schuler, Escude Ana Gavalda. – № 2008234486; заявл. 01.08.2006; опубл. 25.09.2008.

94. Пат. US 2010204478 США, ЕАПО МПК C07D 401/12. Improved process for amorphous rabeprazole sodium / Muralidhara Reddy Dasari, Raji Reddy Rapolu, Rathnakar Reddy Kura, Parthasaradhi Reddy Bandi; заявитель и патентообладатель Hetero Drugs Ltd. – № 2010204478; заявл. 25.05.2007; опубл. 12.08.2010.

95. Пат. WO 9601624, ЕАПО МПК A61K 31/34, A61K 31/41, A61K 31/4184. Multiple unit pharmaceutical preparation containing proton pump inhibitor / Loevgren Kurt Ingmar Bergstrand, Pontus John Arvid; заявитель и патентообладатель Astra AB, Loevgren Kurt Ingmar Bergstrand, Pontus John Arvid. – № 9601624; заявл. 07.06.1995; опубл. 25.01.1996.

96. Пат. WO 2003082858, ЕАПО МПК A61K 31/4439, C07D 401/12. Crystalline forms of rabeprazole sodium / Ganta Madhusudhan Reddy [и др.]; заявитель и патентообладатель Dr Reddys Lab Ltd. – № 2003082858; заявл. 25.03.2003; опубл. 09.10.2003.

97. Пат. WO 2004075881, ЕАПО МПК A61K 31/4439, A61K 9/20, A61K 9/28. Stable pharmaceutical composition of rabeprazole and processes for their preparation / Malik Rajiv, N. Vishubhotla, K. Pananchukunnath Manoj, Singh Romi Barat; заявитель и патентообладатель Ranbaху Lab Ltd, Malik Rajiv, N. Vishubhotla, K. Pananchukunnath Manoj, Singh Romi Barat. – № 2004075881; заявл. 28.02.2003; опубл. 10.09.2004.

98. Пат. WO 2006011159, ЕАПО МПК A61K 9/00. Stabilized pharmaceutical composition containing rabeprazole sodium with improved bioavailability / Rakesh Sheth [и др.]; заявитель и патентообладатель Torrent Pharmaceuticals Limited. – № 2006011159; заявл. 17.06.2005; опубл. 02.02.2006.

99. Пат. WO 2006024890, ЕАПО МПК C07D 401/12. Improved process for rabeprazole sodium in amorphous form / Venkatasalam Raman [и др.]; заявитель и патентообладатель Apollo Internat Ltd. – № 2006024890; заявл. 30.08.2004; опубл. 09.03.2006.

100. Пат. WO 2006134611, ЕАПО МПК A61K 31/4427, A61K 31/4439, A61K 47/00. Composition of antiulcerative substituted benzimidazoles / Vanaja Muppidi, Venkateswar Reddy Pothireddy, Srinivas Reddy Male; заявитель и патентообладатель Hetero Drugs Ltd, Vanaja Muppidi, Venkateswar Reddy Pothireddy, Srinivas Reddy Male. – № 2006134611; заявл. 16.06.2005; опубл. 21.12.2006.

101. Пат. WO 2007091276, ЕАПО МПК C07D 235/28. Novel crystalline forms for proton pump inhibitors and processes thereof / Sharma Gian Chand, Pruthi Ashish; заявитель и патентообладатель Rajasthan Antibiotic Ltd, Sharma Gian Chand, Pruthi Ashish. – № 2007091276; заявл. 07.02.2007; опубл. 16.08.2007.

102. Пат. WO 2008000463, ЕАПО МПК A61 K31/4439, A61K 9/32, A61K 9/36, A61P 1/04. Rabeprazole formulation / Jaklic Miha Tomaz, Jurecic Rok; заявитель и патентообладатель Lek Pharmaceuticals, Jaklic Miha Tomaz, Jurecic Rok. – № 2008000463; заявл. 27.06.2007; опубл. 03.01.2008.

103. Пат. WO 2008035192, ЕАПО МПК C07D 403/02. Method of preparation of amorphous rabeprazole sodium / Modila Indravadan Ambalal [и др.]; заявитель и патентообладатель Cadila Pharmaceuticals Ltd. – № 2008035192; заявл. 21.09.2007; опубл. 27.03.2008.

104. Пат. WO 2008129517, ЕАПО МПК A61K 31/4439, A61K 9/28. A stabilized delayed release pharmaceutical composition of rabeprazole / Issa Chauaryaty [и др.]; заявитель и патентообладатель Ranbaxy Lab Ltd. – № 2008129517; заявл. 24.04.2008; опубл. 30.10.2008.

105. Пат. WO 2011004281, ЕАПО МПК C07D 401/12. A process for the preparation of amorphous form of rabeprazole sodium / Ponnaiah Ravi [и др.];

заявитель и патентообладатель Alembic Ltd. – № 2011004281; заявл. 22.06.2010; опубл. 13.01.2011.

106. Пат. WO 2012146643, ЕАПО МПК C07D 401/12. Process for obtaining amorphous rabeprazole sodium / Lopez Perez Marc, Lloveras Serracanta, Isabel Perez, Cabre Montserrat; заявитель и патентообладатель Moehs Iberica S L. – № 2012146643; заявл. 26.04.2012; опубл. 01.11.2012.

107. Пат. ZA 7901586, ЕАПО МПК A61K 31/4184, A61K 31/435, A61K 31/44. Gastric acid secretion agents / S. Sjostrand, U. Junggren; заявитель и патентообладатель Haessle AB. – № 374471; заявл. 03.04.1979; опубл. 30.04.1980.

108. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств: (утверждены приказом Министерства промышленности и торговли Российской Федерации 14.06.2013 № 916). – Москва, 2013. – 70 с.

109. Проблемы обеспечения и оценки качества дженериков: в фокусе ингибиторы протонной помпы / С. Ю. Сереброва [и др.] // РМЖ. – 2016. – № 26. – С. 1795 – 1800.

110. Промышленная технология лекарств: учебник. В 2 т. Т. 2 / В. И. Чуешов [и др.]. – Харьков: НФАУ МТК-Книга, 2002. – 716 с.

111. Раменская, Г. В. Классификации лекарственных веществ по их биофармацевтическим свойствам – БКС и BDDCS / Г. В. Раменская, И. Е. Шохин, Ю. И. Кулинич // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2012. – № 1. – С. 212 – 215.

112. Раменская, Г. В. Современные подходы к оценке генерических лекарственных средств при их регистрации (обзор) / Г. В. Раменская, И. Е. Шохин // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 9. – С. 30 – 34.

113. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

114. Селезнев, Н. Г. Ламинария сахаристая как перспективный биообъект для производства лекарственных средств / Н. Г. Селезнев, Г. Ю. Чекулаева, М. М. Максаева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 3 (3). – С. 12 – 16.

115. Совершенствование методологических подходов к стандартизации препаратов в лекарственной форме «таблетки» / Е. Л. Ковалева [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43. – № 12. – С. 26 – 35.

116. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ / А. И. Тенцова [и др.] // Фармация. – 2012. – № 7. – С. 3 – 6.

117. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 22 – 28.

118. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования / С. А. Сизяков [и др.] // Фармация. – 2008. – № 4. – С. 52 – 56.

119. Соколовская, И. Ю. Полный факторный эксперимент : методические указания для самостоятельной работы студентов / И. Ю. Соколовская. – Новосибирск: НГАВТ, 2010. – 36 с.

120. Сологова, С. С. Фармакологические основы комбинированных антацидных лекарственных средств в профилактике и лечении кислотозависимых заболеваний / С. С. Сологова, М. Л. Максимов, В. В. Тарасов // РМЖ. – 2014. – № 20. – С. 1464 – 1468.

121. Стандартизация лекарственной формы «Таблетки» / Е. Л. Ковалева [и др.] // Фармация. – 2010. – № 7. – С. 3 – 7.

122. Старостин, Б. Д. Сравнительная эффективность рабепразола и эзомепразола у пациентов с НЭРБ / Б. Д. Старостин, Г. А. Старостина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга: материалы 13-го Международного

Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2011». – 2011. – № 2 – 3. – С. М87.

123. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов / И. Е. Смехова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 2 (2). – С. 50 – 61.

124. Ткач, С. М. Эволюция лечения кислотозависимых заболеваний: от первых антацидов до эзомепразола / С. М. Ткач // Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2007. – № 7 / 1. – С. 60 – 61.

125. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы / И. В. Маев [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2013. – № 3 (64). – С. 9 – 14.

126. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / С. Н. Быковский [и др.]. – Москва: Перо. – 2015. – 472 с.: ил.

127. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы / под ред. С. А. Кедика. – Москва: ЗАО «ИФТ». – 2011. – 662 с.

128. Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.fcpharma.ru>.

129. Флисюк, Е. В. Исследование нанесения пленочных покрытий на таблетки в аппаратах барабанного типа «Coater» / Е. В. Флисюк // Химико-фармацевтический журнал. – Т. 38. – 2004. – № 10. – С. 35 – 38.

130. ФС 000312–080212. Рабепразол натрия субстанция. Нош Лабз Pvt. Ltd., Индия. – Введ. 08.02.12. – [Б. м., б. г.]. – 18 с.

131. ФС 000086–010311. Рабепразол натрия субстанция. Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд, Китай. – Введ. 01.03.11. – [Б. м., б. г.]. – 14 с.

132. Хаджиева, З. Д. Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов / З. Д.

Хаджиева, А. В. Кузнецов, Д. В. Бирюкова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – С. 436 – 440.

133. Хесс, Т. Быстрая дезинтеграция – задача при разработке рецептур / Т. Хесс, А. Морозов // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – № 1 (42). – С. 72 – 74.

134. 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).

135. 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.

136. 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.

137. 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.

138. 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.

139. 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.

140. 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.

141. Шиндина, Т. С. Ингибиторы протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний / Т. С. Шиндина, М. Л. Максимов, О. Е. Кропова // РМЖ. – 2014. – № 20. – С. 1459 – 1464.

142. Шохин, И. Е. База данных по растворению FDA – незаменимый инструмент для разработчиков воспроизведенных ЛС (обзор) / И. Е. Шохин // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 2 (2). – С. 3 – 12.

143. Щербаков, П. Л. Безопасность использования ингибиторов протонной помпы [Электронный ресурс] / П. Л. Щербаков // Лечащий врач. – 2013. – № 7. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2013/07/15435745/> (дата обращения 17.03.2019).

144. Эффективность омепразола при лечении больных с кислотозависимыми заболеваниями / Н. Л. Рябкова [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 4. – С. 9 – 17.

145. Andersson, T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole / T. Andersson // Clin. Pharmacokinet. – 1996. – Vol. 31. – P. 9 – 28.

146. A nonelectrogenic H⁺ pump in plasma membranes of hog stomach / G. Sachs [et al] // J. Biol. Chem. – 1976. – Vol. 251 (23). – P. 7690 – 7698.

147. Cederberg, C. Omeprazol: Pharmacokinetics and metabolism in man / C. Cederberg, T. Andersson, I. Skanberg // Scand J Gastroenterol Suppl. – 1989. – Vol. 166. – P. 33 – 40.

148. Cambridge Structural Database. Version 5.26. University of Cambridge, UK [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>.

149. Drug Delivery Foundation [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ddfint.org/bcs-database/>.
150. Effects of substituted benzimidazole (H 149/94) on gastric acid secretion in humans / L. Olbe [et al] // *Gastroenterology*. – 1982. – Vol. 83. – P. 193 – 198.
151. European Pharmacopoeia 8.0: Council of Europe. Vol. 1. – Strasbourg, 2014. – 1380 p.
152. EVA v.11.0.0.3. User Manual. SOCABIM 2005.
153. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablet of rabeprazole using wet granulation technique / R. Khan [et al] // *Journal of Pharmaceutical Bioallied Sciences*. – 2014. – Vol. 6 (3). – P. 180 – 184.
154. Formulation, process parameters optimization and evaluation of delayed release tablets of rabeprazole sodium / S. R. Patel [et al] // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2010. – Vol. 2, Iss. 3. – P. 144 – 156.
155. Fryklund, J. Specific labelling of gastric H⁺, K⁺-ATPase by omeprazole // J. Fryklund, K. Gedda, B. Wallmark // *Biochem Pharmacol*. – 1988. – Vol. 37. – P. 2543 – 2549.
156. Ganser, A. L. K⁺-stimulated ATPase in purified microsomes of bullfrog oxyntic cells / A. L. Ganser, J. G. Forte // *Biochim Biophys Acta*. – 1973. – Vol. 307. – P. 169 – 180.
157. Hersey, S. J. Acid secretion by frog gastric mucosa is electroneutral / S. J. Hersey, G. Sachs and D. K. Kasbekar // *Am. J. Physiol*. – 1985. – Vol. 248. – P. G246–G250.
158. ICDD PDF-2, Release 2005.
159. Japanese Pharmacopoeia XVII: The stationery office. – United Kingdom, 2016. – 2630 p.
160. Leroy, F. A. Century of Nobel Prize Recipients: Chemistry, Physics, and Medicine. – 2003. – P. 111 (387).

161. Marelli, S. Rabepazole for the treatment of acid-related disorders / S. Marelli, F. Pace // *Expert Review Gastroenterology & Hepatology*. – 2012. – Vol. 6 (4). – P. 423 – 435.
162. Pai, V. Recent Advances in Chirally Pure Proton Pump Inhibitors / V. Pai, N. Pai // *J Indian Med Assoc*. – 2007. – Vol. 105 (8). – P. 469 – 474.
163. Prasad, A.V.G.S. Polymorphic evaluation of Rabepazole sodium / A.V.G.S. Prasad, S. Suresh Babu // *World J Pharm Sci*. – 2016. – Vol. 4 (3). – P. 482 – 491.
164. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H^+ + K^+)ATPase / E. Fellenius [et al] // *Nature*. – 1981. – Vol. 290 (5802). – P. 159 – 161.
165. TOPAS V3: General profile and structure analysis software for powder diffraction data. Technical Reference, Bruker AXS, Karlsruhe, Germany, 2005, 117 p.
166. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. USP36 / NF31. – 2013.
167. Taylor, P. Mechanism and Synthesis / P. Taylor // Open University. – 2002. – P. 242 (369).
168. USP 39–NF 34 monograph «Rabepazole sodium».
169. Vallepu, J. B. Rabepazole sodium summary validation report // *Internacional Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. – 2013. – P. 1 – 28.

Приложения

Приложение 1



ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ

Акционерное общество
«Татхимфармпрепараты»
г. Казань, Беломорская 260, 420091
ИНН 1658047200 КПП 168150001
ОГРН 1031626802899

Тел.: +7 (843) 526 97 05
Факс: +7 (843) 571 85 28

20.04.2018 № 24/479

на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель генерального директора
по развитию
к.техн.н. А.Н. Анисимов



20 апреля 2018 г.

АКТ

внедрения лабораторного регламента на производство
лекарственного препарата
«Рабепразол таблетки,
покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» на
АО «Татхимфармпрепараты»

Настоящим подтверждаем, что аспирант ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий инженер-технолог исследовательского отдела АО «Татхимфармпрепараты» Чувашова Динара Петровна разработала и внедрила на АО «Татхимфармпрепараты» лабораторный регламент ЛР-0048750-01-2018 на производство лекарственного препарата «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг».

Ответственный за внедрение:

Начальник исследовательского отдела к.х.н.

Ю.В. Филиппов

Приложение 2



ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ

Акционерное общество
«Татхимфармпрепараты»
г. Казань, Беломорская 260, 420091
ИНН 1658047200 КПП 168150001
ОГРН 1031626802899

Тел.: +7 (843) 526 97 05
Факс: +7 (843) 571 85 28

20.04.2018 № 2-24/1480

на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального директора
по развитию
к. техн.н. А.Н. Анисимов



20 апреля 2018 г.

АКТ

внедрения нормативной документации на
лекарственный препарат
«Рабепразол таблетки,
покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг»
АО «Татхимфармпрепараты»

Настоящим подтверждаем, что аспирант ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий инженер-технолог исследовательского отдела АО «Татхимфармпрепараты» Чувашова Динара Петровна участвовала в разработке (степень участия 70 %) нормативной документации на лекарственный препарат «Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» АО «Татхимфармпрепараты». НД направлена в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ответственный за внедрение:

Начальник исследовательского отдела к.х.н.

Ю.В. Филиппов

Приложение 3

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
**«Казанский государственный
медицинский университет»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazangmu.ru



Россия Федерациясе сәламәтлек
саклау министрлыгының
«Казан дәүләт медицина университеты»
югары белем бирү федераль дәүләт
бюджет мәгариф учреждениесе

420012, Казан шәһәре, Бутлеров ур., 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazangmu.ru

ОКПО 01963640, ОГРН 1021602848189, ИНН / КПП 1655007760/165501001

№ 2294 18 апрель 2018 г.
На № _____ от _____ 2018 г.
Г _____ Г _____



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по взаимодействию
с научно-производственными базами
и клинической работе
д.м.н., профессор А.В. Шулаев

« 18 » 04 2018 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ: комплект презентаций к лекциям и семинарским занятиям для провизоров, обучающихся в системе дополнительного профессионального образования, на темы: «Таблетки», «Биофармация», «Правила GMP»

КЕМ РАЗРАБОТАНО: аспирант кафедры фармации ФПК и ППС ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России Д.П. Чувашова

ГДЕ ВНЕДРЕНО: Институт фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ: рассмотрение производственных ситуаций на примере материалов диссертационной работы Д.П. Чувашовой способствует формированию у обучающихся системы знаний, умений и навыков в сфере разработки, производства и качества лекарственных препаратов

ЗАМЕЧАНИЯ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ: целесообразно рекомендовать к широкому внедрению в деятельность образовательных организаций.

Ответственный за внедрение:

Директор Института фармации
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России
к. фарм. Н., доцент

Р.И. Мустафин

Приложение 4

Конфиденциальность гарантируется
получателем информации

Для служебного пользования Экз. № 2

**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ»**



УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального
директора по развитию

Анисимов А.Н.

20 апреля

2018 г.

**ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство лекарственного препарата
Рабепразол таблетки,
покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг
ЛР-00480750-01-2018**

Казань 2018

Результаты анализов ЛП Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг (из ФС Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия), подтверждающие стабильность в процессе хранения
АО «Татхимфармпрепараты»

Но- мер про- бы	Результаты анализов по проекту НД													Дата анали- за	От- кло- не- ния от тре- бова- ний НД	Срок хранения	Вы- во- ды по хра- не- нию
	Описание	Подлинность	Однород- ность массы, мг, 114 $\pm 7,5 \%$	Растворение, %		Родственные примеси, %					Одно- родность дозиро- вания. В соответ- ствии с требова- ниями	Микро- биоло- гиче- ская чистота. Катего- рия 3А.	Коли- чест- венное опре- деле- ние, г, от 0,009 до 0,011				
				Кислот- ная стадия, не более 10 %	Буфер- ная стадия, не менее 75 % (Q)	Примесь С, не более 0,5	При- месь D, не более 0,5	При- месь E, не более 0,5	Едини- чная неи- денти- фициро- ванная примесь, не более 1,0	Сумма неи- денти- фициро- ванных приме- сей, не более 2,5							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
10613	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, шероховатые.	Положительная	116	0	100,14	0,12	0,10	0,13	0,10	0,25	Соот- вет- ствует	Соот- вет- ству- ет	0,0104	10.06.13	-	-	Годен
	-«-	-«-	116	2,16	99,81	0,16	0,15	0,18	0,18	0,38	-«-	-«-	0,0101	16.12.13	-	6 мес.	Годен
	-«-	-«-	115	2,62	99,46	0,21	0,18	0,20	0,22	0,57	-«-	-«-	0,0096	14.06.14	-	1 год	Годен
	-«-	-«-	116	3,08	99,27	0,25	0,22	0,25	0,24	0,75	-«-	-«-	0,0095	13.12.14	-	1 год 6 мес	Годен
	-«-	-«-	114	3,16	98,92	0,29	0,26	0,29	0,27	0,91	-«-	-«-	0,0093	14.06.15	-	2 года	Годен
	-«-	-«-	114	3,48	98,24	0,32	0,29	0,33	0,29	1,23	-«-	-«-	0,0091	09.09.15	-	2 года 3 мес	Годен
20613	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, шероховатые.	Положительная	115	0	99,78	0,15	0,12	0,16	0,12	0,24	Соот- вет- ствует	Соот- вет- ству- ет	0,0105	10.06.13	-	-	Годен
	-«-	-«-	115	0	99,36	0,19	0,17	0,19	0,16	0,34	-«-	-«-	0,0103	16.12.13	-	6 мес.	Годен
	-«-	-«-	116	1,67	99,17	0,23	0,25	0,22	0,20	0,47	-«-	-«-	0,0101	14.06.14	-	1 год	Годен
	-«-	-«-	115	1,95	98,82	0,28	0,29	0,31	0,23	0,59	-«-	-«-	0,0098	13.12.14	-	1 год 6 мес.	Годен
	-«-	-«-	114	2,22	98,54	0,31	0,34	0,35	0,28	0,68	-«-	-«-	0,0095	14.06.15	-	2 года	Годен
	-«-	-«-	114	2,41	98,23	0,42	0,40	0,43	0,29	0,77	-«-	-«-	0,0094	09.09.15	-	2 года 3 мес	Годен

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
30613	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, шероховатые.	Положительная	116	0,08	103,41	0,14	0,16	0,17	0,13	0,25	Соответствует	Соответствует	0,0107	10.06.13	-	-	Годен
	-«-	-«-	116	0,08	101,74	0,21	0,24	0,25	0,17	0,33	-«-	-«-	0,0105	16.12.13	-	6 мес.	Годен
	-«-	-«-	115	1,01	100,27	0,28	0,31	0,30	0,21	0,45	-«-	-«-	0,0105	14.06.14	-	1 год	Годен
	-«-	-«-	115	1,44	99,62	0,32	0,37	0,34	0,24	0,64	-«-	-«-	0,0103	13.12.14	-	1 год 6 мес.	Годен
	-«-	-«-	114	1,78	99,33	0,39	0,42	0,39	0,26	0,71	-«-	-«-	0,0101	14.06.15	-	2 года	Годен
	-«-	-«-	114	2,05	98,79	0,44	0,45	0,45	0,29	0,91	-«-	-«-	0,0098	09.09.15	-	2 года 3 мес	Годен
40613	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, шероховатые.	Положительная	117	0	101,20	0,19	0,20	0,16	0,09	0,26	Соответствует	Соответствует	0,0107	10.06.13	-	-	Годен
	-«-	-«-	116	0	100,47	0,22	0,25	0,19	0,15	0,44	-«-	-«-	0,0105	16.12.13	-	6 мес.	Годен
	-«-	-«-	116	0,04	99,75	0,26	0,27	0,24	0,19	0,59	-«-	-«-	0,0105	14.06.14	-	1 год	Годен
	-«-	-«-	115	0,11	99,28	0,33	0,35	0,32	0,22	0,72	-«-	-«-	0,0103	13.12.14	-	1 год 6 мес.	Годен
	-«-	-«-	116	0,52	98,83	0,39	0,40	0,39	0,26	0,94	-«-	-«-	0,0101	14.06.15	-	2 года	Годен
	-«-	-«-	115	1,43	98,17	0,45	0,46	0,44	0,29	1,31	-«-	-«-	0,0098	09.09.15	-	2 года 3 мес	Годен
50613	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, шероховатые.	Положительная	116	0,01	100,71	0,15	0,17	0,16	0,12	0,45	Соответствует	Соответствует	0,0107	10.06.13	-	-	Годен
	-«-	-«-	115	0,06	99,95	0,19	0,23	0,19	0,17	0,56	-«-	-«-	0,0105	16.12.13	-	6 мес.	Годен
	-«-	-«-	115	0,14	99,38	0,24	0,26	0,27	0,23	0,71	-«-	-«-	0,0105	14.06.14	-	1 год	Годен
	-«-	-«-	116	0,86	99,14	0,32	0,29	0,31	0,25	0,92	-«-	-«-	0,0103	13.12.14	-	1 год 6 мес.	Годен
	-«-	-«-	115	1,23	98,56	0,40	0,38	0,42	0,28	1,25	-«-	-«-	0,0101	14.06.15	-	2 года	Годен
	-«-	-«-	114	1,76	98,29	0,46	0,42	0,44	0,29	1,45	-«-	-«-	0,0098	09.09.15	-	2 года 3 мес	Годен

Примечание. 1. Хранение. При температуре не выше 25 °С.

2. Упаковка. По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ по ГОСТ 25250-88 и фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 1811-002- 45094918-97.

3. Изучение стабильности ЛП проводилось при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %.

Результаты анализов ЛП Рабепразол таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг (из ФС Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия), подтверждающие стабильность в процессе хранения

АО «Татхимфармпрепараты»

Номер пробы	Результаты анализов по проекту НД													Дата анализа	Отклонения от требований НД	Срок хранения	Выводы по хранению
	Описание	Подлинность	Однородность массы, мг, 228 ± 7,5 %	Растворение, %		Родственные примеси, %					Однородность дозирования. В соответствии с требованиями	Микробиологическая чистота. Категория 3А.	Количественное определение, г, от 0,018 до 0,022				
				Кислотная стадия, не более 10 %	Буферная стадия, не менее 75 % (Q) рабепразола натрия через 2 часа	Примесь С, не более 0,5	Примесь D, не более 0,5	Примесь E, не более 0,5	Единичная неидентифицированная примесь, не более 1,0	Суммарная неидентифицированных примесей, не более 2,5							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
10513	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком, шероховатые	Положительная	230	1,27	103,04	0,12	0,13	0,16	0,10	0,32	Соответствует	Соответствует	0,0207	27.05.13	-	-	Годен
	-«-	-«-	229	2,61	100,11	0,14	0,17	0,19	0,12	0,42	-«-	-«-	0,0205	24.11.13	-	6 мес.	Годен
	-«-	-«-	230	4,45	99,53	0,19	0,23	0,26	0,19	0,53	-«-	-«-	0,0202	30.05.14	-	1 год	Годен
	-«-	-«-	229	4,87	99,07	0,23	0,27	0,31	0,23	0,67	-«-	-«-	0,0194	28.11.14	-	1 год 6 мес	Годен
	-«-	-«-	228	5,39	98,65	0,33	0,36	0,37	0,27	0,84	-«-	-«-	0,0190	29.05.15	-	2 года	Годен
	-«-	-«-	228	7,45	98,23	0,45	0,47	0,46	0,29	0,96	-«-	-«-	0,0186	27.08.15	-	2 года 3 мес	Годен
20513	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком, шероховатые	Положительная	230	0	100,23	0,16	0,19	0,21	0,11	0,35	Соответствует	Соответствует	0,0206	27.05.13	-	-	Годен
	-«-	-«-	230	0,86	99,58	0,19	0,24	0,26	0,14	0,49	-«-	-«-	0,0204	24.11.13	-	6 мес.	Годен
	-«-	-«-	229	2,76	98,72	0,23	0,28	0,29	0,20	0,63	-«-	-«-	0,0204	30.05.14	-	1 год	Годен
	-«-	-«-	229	2,41	98,13	0,29	0,30	0,31	0,22	0,89	-«-	-«-	0,0202	28.11.14	-	1 год 6 мес	Годен
	-«-	-«-	230	4,43	97,54	0,33	0,33	0,35	0,25	1,10	-«-	-«-	0,0191	29.05.15	-	2 года	Годен
	-«-	-«-	228	4,85	97,08	0,45	0,37	0,39	0,28	1,36	-«-	-«-	0,0184	27.08.15	-	2 года 3 мес	Годен

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
30513	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком, шероховатые	Положительная	230	2,57	101,68	0,15	0,17	0,19	0,11	0,38	Соответствует	Соответствует	0,0205	27.05.13	-	-	Годен
	-«-	-«-	230	3,35	100,62	0,24	0,23	0,26	0,15	0,49	-«-	-«-	0,0203	24.11.13	-	6 мес.	Годен
	-«-	-«-	229	5,12	99,16	0,29	0,31	0,32	0,18	0,62	-«-	-«-	0,0200	30.05.14	-	1 год	Годен
	-«-	-«-	228	5,63	98,78	0,37	0,38	0,39	0,23	0,85	-«-	-«-	0,0198	28.11.14	-	1 год 6 мес	Годен
	-«-	-«-	229	6,44	98,07	0,42	0,45	0,40	0,26	1,12	-«-	-«-	0,0192	29.05.15	-	2 года	Годен
-«-	-«-	228	6,09	98,65	0,46	0,48	0,45	0,29	1,34	-«-	-«-	0,0186	27.08.15	-	2 года 3 мес	Годен	
40513	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком, шероховатые	Положительная	231	1,23	103,27	0,17	0,19	0,17	0,13	0,42	Соответствует	Соответствует	0,0205	27.05.13	-	-	Годен
	-«-	-«-	230	2,81	102,54	0,23	0,25	0,26	0,09	0,62	-«-	-«-	0,0205	24.11.13	-	6 мес.	Годен
	-«-	-«-	231	4,76	99,98	0,29	0,31	0,35	0,11	0,89	-«-	-«-	0,0204	30.05.14	-	1 год	Годен
	-«-	-«-	230	5,06	99,51	0,34	0,40	0,39	0,18	0,99	-«-	-«-	0,0203	28.11.14	-	1 год 6 мес	Годен
	-«-	-«-	229	5,52	98,87	0,39	0,45	0,43	0,22	1,32	-«-	-«-	0,0201	29.05.15	-	2 года	Годен
-«-	-«-	229	7,08	98,24	0,42	0,48	0,48	0,25	1,43	-«-	-«-	0,0192	27.08.15	-	2 года 3 мес	Годен	
50513	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета с коричневатым оттенком, шероховатые	Положительная	230	0,64	100,62	0,15	0,18	0,17	0,13	0,36	Соответствует	Соответствует	0,0204	27.05.13	-	-	Годен
	-«-	-«-	230	1,51	99,76	0,19	0,25	0,26	0,17	0,54	-«-	-«-	0,0203	24.11.13	-	6 мес.	Годен
	-«-	-«-	228	3,35	99,54	0,23	0,28	0,29	0,19	0,69	-«-	-«-	0,0203	30.05.14	-	1 год	Годен
	-«-	-«-	229	3,89	98,31	0,35	0,37	0,32	0,23	0,86	-«-	-«-	0,0200	28.11.14	-	1 год 6 мес	Годен
	-«-	-«-	229	4,21	98,12	0,39	0,42	0,37	0,26	1,15	-«-	-«-	0,0190	29.05.15	-	2 года	Годен
-«-	-«-	228	5,27	97,19	0,47	0,46	0,45	0,28	1,38	-«-	-«-	0,0188	27.08.15	-	2 года 3 мес	Годен	

Примечание. 1. Хранение. При температуре не выше 25 °С

2. Упаковка. По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ по ГОСТ 25250-88 и фольги алюминиевой печатной лакированной по ТУ 1811-002-45094918-97.

3. Изучение стабильности ЛП проводилось при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %.

Приложение 7

**Научно-производственный центр
ПРОБИОТЕК**Аттестат Аккредитации испытательной лаборатории № РОСС RU. 0001.22ФЛ19 от 02 сентября 2011гЛицензия клинической лаборатории № ЛО-77-01-005895 от 19 марта 2013 г

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
научно-производственного
центра Пробиотек, к.х.н.

Писарев В.В.

23» 09 2013 г.

**Отчет об экспериментальном сравнительном
доклиническом исследовании общей токсичности
препарата Рабепразол таблетки, покрытые
кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг, производства
ОАО "Татхимфармпрепараты", Россия и
зарегистрированного препарата аналога**

Москва 2013

Приложение 8

С. 1

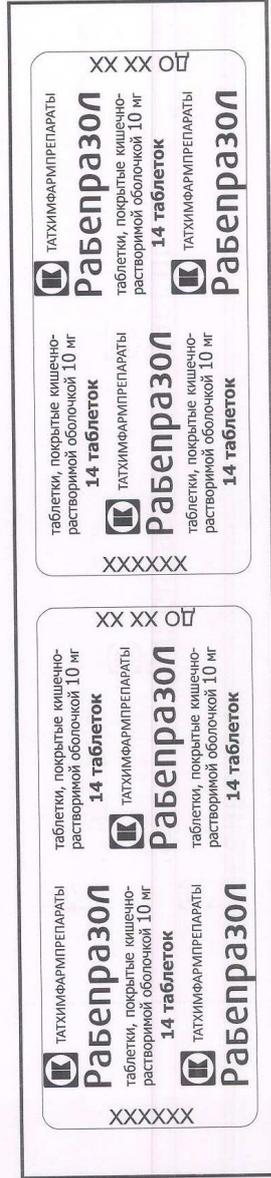
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАБЕПРАЗОЛ

таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг

ОАО "Татхимфармпрепараты", Россия

макет первичной упаковки



XXXXXX - номер серии, до XX XX - срок годности

PANTONE Spot Colors

PANTONE Process Black C



Генеральный директор
ОАО "Татхимфармпрепараты"

Ханнанов Т. Ш.

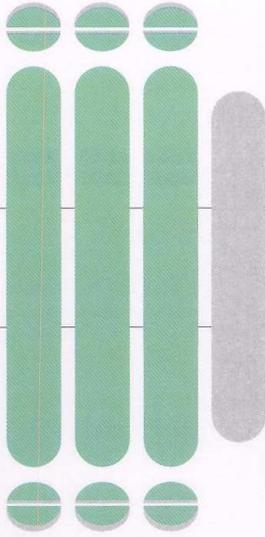
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

С. 2

РАБЕПРАЗОЛ

таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг
ОАО "Татхимфармпрепараты", Россия

макет вторичной (потребительской) упаковки

<p>14 таблеток</p> <p>Рабепразол</p> <p>10 мг</p>	<p>14 таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой</p> 	<p>10 мг</p> <p>Рабепразол</p> <p>ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ</p>	<p>Серия: XXXXXX Годен до: XX XX</p>
	<p>Хранить при температуре не выше 25 °С Хранить в недоступном для детей месте Применять согласно инструкции Отпускается по рецепту Для приема внутрь РУ №</p>	<p>ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ</p>	
	<p>14 таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой</p> <p>10 мг</p>	<p>Рабепразол</p> <p>10 мг</p>	
<p>СОСТАВ: Действующее вещество: рабепразол натрия - 10 мг Вспомогательные вещества: кальция карбонат, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), магния стеарат, опадрай белый, акрилиз розовый, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль)</p> <p>ОАО "Татхимфармпрепараты" 420091, Россия, г. Казань ул. Беломорская, 260 тел.: (843) 571-85-58 факс: (843) 571-85-38</p> 			

PANTONE Spot Colors

Генеральный директор
ОАО "Татхимфармпрепараты"



 Ханнанов Т. Ш.

Приложение 9

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации «_____» _____ 20__ г.

АО «Татхимфармпрепараты», Россия
420091, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Беломорская, д. 260

НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

Рабепразол

Рабепразол

таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

АО «Татхимфармпрепараты», Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

АО «Татхимфармпрепараты», Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

АО «Татхимфармпрепараты», Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

АО «Татхимфармпрепараты», Россия

препарата, лекарственную форму, дозировку, количество таблеток в упаковке, номер серии, срок годности.

На пачке и этикетке групповой упаковки указывают наименование предприятия-производителя, его товарный знак, юридический адрес, телефон, факс, торговое наименование лекарственного препарата, лекарственную форму, дозировку, состав (наименование и содержание активного вещества и перечисление вспомогательных веществ), количество таблеток в упаковке, условия хранения, условия отпуска, «Хранить в недоступном для детей месте», «Применять согласно инструкции», «Для приёма внутрь», номер регистрационного удостоверения, номер серии, срок годности, штриховой код.

На этикетке групповой упаковки дополнительно указывают количество упаковок и дату выпуска.

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ 17768-90.

Хранение. При температуре не выше 25 °С.

Срок годности 2 года.

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

Генеральный директор
ОАО «Татхимфармпрепараты»



Т.Ш. Ханнанов
«24» 06 2015г.

Приложение 10

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2554735

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ
РАБЕПРАЗОЛ НАТРИЯ, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**Патентообладатель(ли): *Открытое Акционерное Общество
"Татхимфармпрепараты" (RU)*Автор(ы): *с.м. на обороте*

Заявка № 2014134206

Приоритет изобретения 20 августа 2014 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 01 июня 2015 г.

Срок действия патента истекает 20 августа 2034 г.

Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий



Автор(ы): *Ханнанов Тимур Шамилович (RU), Анисимов Александр Николаевич (RU), Чувашова Динара Петровна (RU), Лефтерова Мария Илларионовна (RU), Егорова Светлана Николаевна (RU), Хамидуллин Рустем Тафкилевич (RU)*

Приложение 11**УТВЕРЖДАЮ**Заместитель генерального
директора по развитию

А.Н. Анисимов

4 июля 2015 г.

**ОТЧЕТ**

о фармацевтической разработке воспроизведенного лекарственного средства
РАБЕПРАЗОЛ таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг
(заявитель и производитель ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия) –
аналога оригинального лекарственного средства
ПАРИЕТ® таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг
(ООО «Джонсон&Джонсон», Россия, производитель «Эсaiи Ко. Лтд.», Япония)

Казань 2015 г.

Таблица 1 – Составы ВВ таблеток-ядер и разделительной (внутренней) прослойки (связующего слоя) ЛП рабепразола дозировкой 10 мг и 20 мг, зарегистрированных в РФ [29]

ТН	ВВ таблетки-ядра, мг (дозировка 10 мг / дозировка 20 мг)					ВВ разделительной (внутренней) прослойки (связующего слоя), мг (дозировка 10 мг / дозировка 20 мг)		
	Наполнитель	щелочной агент	связующее вещество	дизинтегрант	скользящее вещество	полимер	щелочной агент	пластификатор
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Парие [®]	маннит (маннитол) 26,0 / 40,0	магния оксид 44,7 / 63,0	гидроксипро- пилцеллюлоза слабозамещенная (гипролоза) 13 / 19,5	Гидроксипропил- целлюлоза (гипролоза) 4,0 / 3,0	магния стеарат 1,0 / 1,5	этилцеллю- лоза 0,7 / 1,0	-	-
Разо [®]	маннитол 48,505 / 97,01	магния оксид тяжелый 20,00 / 40,00	гипромеллоза (5 cps) 1,50 / 3,00	гипролоза низкозамещенная 7,20 / 14,40, натрия лаурилсульфат 0,90 / 1,80	тальк 0,77 / 1,54, магния стеарат 1,125 / 2,25	зеин 2,45 / 4,90	-	триэтилцит- рат 0,25 / 0,49
Берета [®]	маннитол (Mannogem EZ Spray Dried) 28,0 / 56,0	магния оксид (Marinco OH) 44,0 / 88,0	гипролоза (Клуцел) 4,0 / 8,0	гипролоза низкозамещенная (L-НРС) 13,0 / 26,0	магния стеарат 1,0 / 2,0	этилцеллю- лоза 1,0 / 2,0	магния оксид (Marinco OH) 1,0 / 2,0	-
Зульбекс [®]	маннитол (E421) 18,50 / 37,00	магния оксид легкий 30,00 / 60,00	гипролоза 2,625 / 5,25	гипролоза низкозамещенная 12,75 / 25,50	магния стеарат 1,125 / 2,25	этилцеллю- лоза 0,44 / 1,20	магния оксид легкий 0,61 / 1,65	
Онтайм	маннитол – 11,50 / 23,00	магния оксид 30,00 / 60,00	гипролоза 2,75 / 5,50	гипролоза низкозамещенная 13,15 / 26,30	магния стеарат 0,60 / 1,20	сепифилм LP-761 белый: гипромеллоза-2910 15 сР (E 464) – 2,530 / 5,060, целлюлоза микрористаллическая – 0,550 / 1,100, стеариновая кислота – 0,960 / 1,920, титана диоксид (E171) – 0,960 / 1,920		

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хайрабезол	маннитол 17,5 / 40	магния оксид 50 / 69	повидон К-30 1,5 / 1,5	крахмал кукурузный 2,5 / 2,5, гипролоза низкозамещенная 16 / 24	натрия стеарилфу- марат 2 / 2	-	-	-
Нюфлюкс® (дозировка 20 мг)	маннитол 20,0	магния оксид 31,0	гипролоза 9,8	гипролоза низкозамещенная 1,5	магния стеарат 0,8	этилцеллю- лоза 0,6	магния оксид 0,6	-
Рабелок®	маннитол 44,50 / 89,0, целлюлоза микрористал- лическая 10,0 / 20,0	магния оксид 40,0 / 80,0	гипромеллоза 2,5 / 5,0	крахмал 10,0 / 20,0, кармеллоза 10,0 / 20,0	тальк 1,5 / 3,0, магния стеарат 3,0 / 6,0, кремния диоксид коллоидный 1,5 / 3,0	гипромеллоза 4,75 / 9,5	-	пропилен- гликоль 0,75 / 1,5
Ульцернил®	интрагрануляр- ный слой: маннитол 12,375, экстраграну- лярный слой: маннитол 5,00	Интраграну- лярный слой: магния оксид тяжелый 30,00	интрагранулярный слой: гипролоза низкозамещенная 5,00, гипролоза 1,50	экстрагрануляр- ный слой: гипролоза низкозамещенная 10	магния стеарат 1,125	этилцеллю- лоза 0,525,	магния оксид легкий 0,656,	гипролоза 0,132
Рабепразол (ООО «Изварино Фарма», Россия)	маннитол	магния оксид	гипромеллоза	гипролоза (гидроксипро- пилметилцел- люлоза) низкозамещенная	натрия стеарилфу- марат	оболочка 1: опадрай бесцветный 03К19229 (гипромеллоза, триацетин, тальк), магния оксид; оболочка 2: шурелиз бесцветный Е-7- 19040 (этилцеллюлоза, аммония гидроксид, триглицериды среднецепочечные, олеиновая кислота)		

Таблица 2 – Составы ВВ кишечнорастворимой оболочки и верхней оболочки ЛП рабепразола, зарегистрированных в РФ [29]

ТН	ВВ кишечнорастворимой оболочки, мг (дозировка 10 мг / дозировка 20 мг)					
	пленкообразователь (полимер)	пластификатор	пигмент	краситель	лубрикант	прочее, мг (%)
1	2	3	4	5	6	7
Париег®	гипромеллозы фталат 8,5 / 12,0	диацетилованный моноглицерид 0,85 / 1,2	титана диоксид (E171) 0,43 / 0,6	железа оксид красный (E172) 0,02 / 0, железа оксид желтый (E172) 0 / 0,07	тальк 0,80 / 1,13	карнаубский воск – 0,0015 / 0,025 мг, чернила пищевые серые F6 (белый шеллак, железа оксид черный, этанол дегидратированный, 1-Бутанол) – количество не указано / 0 мг, чернила пищевые красные A1 (белый шеллак, железа оксид красный, карнаубский воск, сложный эфир глицериновой кислоты, этанол дегидратированный, 1-Бутанол) – 0 мг / количество не указано
Разо®	метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1] (метакриловой кислоты сополимер (тип C)) 12,05 / 19,28	триэтилцитрат 1,20 / 1,92	-	-	тальк 0,65 / 1,04	Состав черных чернил для нанесения надписи на таблетке 10 мг: шеллак глазурь (65 %) 44,467 %, краситель железа оксид черный (E172) 23,409 %, изопропиловый спирт 26,882 %, н-бутанол 2,242 %, пропиленгликоль 2,0 %, аммиака раствор концентрированный 28 % - 1,0 %.

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7
Разо®						Состав красных чернил для нанесения надписи на таблетке 20 мг: шеллак глазурь (45 %) 59 %, краситель красный очаровательный (E129) 15,0 %, н-бутанол 7,0 %, этанол денатурированный 6,0 %, титана диоксид (E171) 5,0 %, изопропиловый спирт 4,0 %, пропиленгликоль 3,0 %, аммиака раствор концентрированный 28 % - 1,0 %
<i>Верхняя оболочка: Опадрай® розовый 03B54475 2,70 / 0 мг</i>						
гипромелоза 6 сР 62,50 %	макрогол-400 6,25 %	титана диоксид (E171) 28,70 %	железа оксид красный (E172) 2,55 %	-	-	-
<i>Верхняя оболочка: Опадрай® желтый OY-52945 0 / 5,05 мг</i>						
гипромелоза 5 сР 63,65 %	макрогол-400 6,30 %	титана диоксид (E171) 28,55 %	железа оксид желтый (E172) 1,50 %	-	-	-

1	2	3	4	5	6	7
Берета®	акрилиз® розовый 14,72 / 0					
	сополимер метакриловой кислоты	триэтилцитрат 1,28	титана диоксид	алюминиевый лак на основе красителя азорубин, алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого	тальк	натрия гидрокарбонат, натрия лаурилсульфат
	акрилиз® желтый 0 / 29,44					
	сополимер метакриловой кислоты	триэтилцитрат 2,56	титана диоксид	железа оксид желтый	тальк	кремния диоксид коллоидный, натрия гидрокарбонат, натрия лаурилсульфат
Зульбекс®	гипромеллозы фталат 6,30 / 13,80	моноглицериды диацетилированные 0,64 / 1,40	титана диоксид (E171) 0,32 / 0,70	железа оксид красный (E171) 0,017 / 0 железа оксид желтый (E172) 0 / 0,08	тальк 0,59 / 1,3	-
Онтайм	гипромеллозы фталат (HP-55) 12,70 / 19,00	триэтилцитрат 1,30 / 2,00	-	-	-	лактозы моногидрат 0,360
	<i>Верхняя оболочка: опадрай® П 31F24127 розовый</i>					
	гипромеллоза-2910 15 cP (E464) 0,280	макрогол-4000 0,100	титана диоксид (E171) 0,230	железа оксид желтый 0,013, железа оксид красный 0,017	-	-

1	2	3	4	5	6	7
Онтайм	<i>Верхняя оболочка: опадрай® II 31F32870 желтый</i>					
	гипромеллоза-2910 15 cP (E464) 0,560	макрогол-4000 0,200	титана диоксид (E171) 0,463	железа оксид желтый 0,056, железа оксид красный 0,001, железа оксид черный 0,001	-	лактозы моногидрат 0,720
Хайрабезол	целлацефат 11,25 / 18	-	титана диоксид 1 / 1,6	железа оксид красный 0,1 / 0, железа оксид желтый 0 / 0,16	-	-
Нофлюкс® Только дозировка 20 мг	гипромеллозы фталат 8,8	дибутилсебакат 0,9	титана диоксид 0,4	железа оксид красный 0,02	тальк 0,9	-
Рабелок®	метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (тип C) (1:1) 6,975 / 13,95	полисорбат 80 0,1045 / 0,209, дибутилфталат 1,0450 / 2,090	титана диоксид 0,605 / 1,210	железа оксид желтый 0,3915 / 0,783	тальк 2,815 / 5,63	натрия гидроксид 0,0595 / 0,119
Ульцернил®	гипромеллозы фталат 8,616	диацетилованный моноглицерид 0,864	титана диоксид 0,429	оксид железа желтый 0,053	тальк 0,805	чернила красные (Opacode S-1-1666 red) – q.s. (глазированный шеллак 45 % (20 % этерифицированный) в этаноле – q.s., красителькрасный очаровательный AC – q.s., н-Бутиловый спирт – q.s., пропиленгликоль – q.s., титана диоксид

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7
						– q.s., SDA 3A Спирт 27CFR – q.s.
Рабепразол (ООО «Изварино Фарма», Россия	<i>Оболочка 3 для дозировки 10 мг: акрилиз II розовый 393Z240000</i>					
	метакрило- вой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1)	-	титана диоксид	железа оксид красный, железа оксид желтый	тальк	полксамер 407, кальция силикат, натрия бикарбонат, натрия лаурилсульфат
	<i>Оболочка 3 для дозировки 20 мг: акрилиз II желтый 493Z220000</i>					
	метакрило- вой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1)	-	титана диоксид	железа оксид желтый	тальк	полксамер 407, кальция силикат, натрия бикарбонат, натрия лаурилсульфат