

На правах рукописи

Пучнина Светлана Владимировна

**ТЕХНОЛОГИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТАБЛЕТОК
ТЕОРИТИНА И МЕБГИДРОЛИНА**

14.04.01 – технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Пермь – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Сульдин Александр Владимирович доктор фармацевтических наук, профессор ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Олешко Ольга Алексеевна доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Петров Александр Юрьевич доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «03» декабря 2013 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д. 208.068.01. при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. Тел./факс (342) 233-55-01.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (614070, г. Пермь, ул. Крупской, 46).

Дата размещения объявления о защите диссертации на сайте Министерства образования и науки Российской Федерации <http://www.mon.gov.ru> «___» октября 2013 г. и на сайте ПГФА <http://www.pfa.ru> «___» _____ 2013 г.

Автореферат разослан «___» _____ 2013 года

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.068.01

кандидат фармацевтических наук

Н.В. Слепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Важнейшей задачей современной фармацевтической науки является разработка новых эффективных лекарственных препаратов. Поставленная задача решается двумя способами: создаются новые субстанции и лекарственные формы на их основе, а также совершенствуются известные, зарекомендовавшие себя в медицинской практике лекарственные средства с целью более рационального их использования.

В России синтезируются субстанции и производятся препараты дифенгидрамина (димедрол), мебгидролина (диазолин), в 2008 году ЗАО «Активный компонент» освоено производство субстанции лоратадина. Также производятся лекарственные препараты из некоторых импортных субстанций (супрастин). Основную долю рынка лекарственных средств для лечения аллергических заболеваний занимают препараты импортного производства, а также лекарственные средства, произведенные из импортных субстанций.

В группе средств для лечения аллергических заболеваний особое место занимает мебгидролин, который широко применяется при различных аллергических заболеваниях, включен в стандарты лечения, в том числе у детей. Этот препарат хорошо изучен, что позволяет прогнозировать возможные побочные эффекты и взаимодействия с другими группами препаратов и пищевыми продуктами, имеет низкую стоимость и известен среди врачей и пациентов. Главным преимуществом мебгидролина перед другими «классическими» препаратами дифенгидрамина (димедрол), супрастином (хлоропирамин) является отсутствие седативного эффекта (сонливости, снижения внимания и др.). Очевидно, что мебгидролин, производство которого освоено отечественными предприятиями, останется в течение продолжительного времени одним из основных средств для лечения аллергических заболеваний. Однако, лекарственные формы мебгидролина, разработанные и производимые практически без изменений более 50 лет, имеют устаревший состав и нестабильность результатов рутинных анализов по тесту растворение (менее 75 %). Таким образом, лекарственные формы требуют совершенствования, с целью обеспечения высокой скорости растворения вещества в жидких средах и развития фармакологического эффекта, что важно при многих аллергических заболеваниях.

В ходе работ по поиску новых высокоэффективных лекарственных средств отечественными учеными (г. Москва) разработана и синтезирована субстанция теоритина. По результатам доклинических исследований препарат обладает высокой антигистаминной активностью и низкой токсичностью. Актуальна разработка лекарственной формы теоритина для передачи ее на клинические испытания с целью последующего получения высокоэффективного современного лекарственного препарата российского производства для лечения аллергических заболеваний.

Таким образом, работы в области совершенствования технологии и состава отечественных антигистаминных препаратов являются актуальными.

Целью работы является проведение комплекса исследований по разработке состава, технологии, стандартизации и внедрению в производство таблеток мебгидролина и теоритина.

Для реализации поставленных целей необходимо решить следующие задачи:

1. Изучить физико-химические и технологические свойства субстанции мебгидролина и теоритина.
2. Исследовать влияние фармацевтических факторов на высвобождение мебгидролина и теоритина из таблеток.
3. Разработать составы и технологию производства препаратов.
4. Провести стандартизацию полученных лекарственных форм.
5. Изучить стабильность таблеток мебгидролина и теоритина в процессе производства и хранения
6. Разработать нормативную документацию (ФСП и промышленные регламенты) на таблетки мебгидролина и теоритина.

Научная новизна

Изучение влияния вспомогательных веществ на высвобождения мебгидролина и теоритина из таблеток показало, что на основании проведенных исследований подобран оптимальный состав лекарственных форм мебгидролина и теоритина.

В результате комплекса проведенных теоретических и экспериментальных исследований изучена и предложена рациональная технология таблеток мебгидролина и теоритина.

При изучении влияния вспомогательных веществ на время растворения мебгидролина установлено, что оно уменьшается в ряду дезинтегрирующих веществ: крахмал картофельный > крахмал 1500 >

натрий карбоксиметилкрахмал > кроскармелоза > кросповидон. В результате исследований по тесту «Растворение» выявлено, что скорость высвобождения мебегидролина увеличивается при использовании метода влажного гранулирования.

Установлено, что для теоритина данный метод малопригоден ввиду нестабильности препарата в присутствии воды. Предложено получение лекарственной формы методом прямого прессования.

Практическая значимость и внедрение результатов работы.

На основании проведенных исследований разработаны:

- стабильные при хранении таблетки мебегидролина 50 и 100 мг;
- технология получения таблеток мебегидролина и промышленный регламент производства (акт внедрения от 25 июня 2013 г. ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания»);
- стабильные при хранении таблетки теоритина 2 и 5 мг;
- технология получения таблеток теоритина и промышленный регламент на производство (акт внедрения от 25 июня 2013 г. ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания»);
- проект изменений к ФСП на таблетки диазолина (мебегидролина) 50 и 100 мг;
- проект ФСП на таблетки теоритина 2 и 5 мг.

Апробация работы.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научно – практической конференции ПГФА (Пермь, 2009); Российской научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2011); международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских ВУЗов: от разработки до коммерциализации" (Пермь, 2011); VII международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных (Москва, 2012); международной научной конференции «Инновационные процессы в исследовательской и образовательной деятельности» (Пермь, 2012); «Медицинский конгресс 2013» в рамках 18-ой международной выставки «Медицина и здоровье» (Пермь).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК.

Личное участие автора

Автор участвовала в планировании и проведении научных экспериментов, статистической обработке и интерпретации данных по оценке технологических свойств веществ, подбору состава вспомогательных веществ, технологических режимов таблетирования мебгидролина и теоритина. Разработку методик анализа таблеток мебгидролина и теоритина, упаковку таблеток в контурную ячейковую упаковку проводили на базе ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания».

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01.9.50007426).

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты изучения физико-химических и технологических свойств субстанции мебгидролина и теоритина;
2. результаты исследования по обоснованию состава и технологии таблеток мебгидролина ;
3. результаты исследования по обоснованию состава и технологии теоритина.
4. Результаты изучения стабильности таблеток мебгидролина и теоритина.

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 2, 3, 4 паспорта специальности – технология получения лекарств.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 148 страницах машинописного текста, содержит 54 таблицы, 17 рисунков; состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, двух глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы, включающего 148 источников литературы, в т.ч. 39 на иностранных языках, приложения.

Во введении изложены актуальность, цель и задачи исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы по теме диссертации, включающий историю открытия антигистаминных препаратов, их классификацию. Представлены данные об ассортименте данной группы препаратов, о величине спроса на них. Рассмотрены основные пути разработки и совершенствования таблетированных лекарственных форм.

Вторая глава посвящена характеристике объектов и методов исследования.

В третьей главе представлены результаты исследований по совершенствованию состава и технологии таблеток мебгидролина. Определены технологические параметры таблетирования. Приведены данные по изучению стабильности и определению сроков годности таблеток мебгидролина.

В четвертой главе приводятся данные по разработке оригинального состава и технологии таблеток теоритина. Обоснована оптимальная технология получения таблеток теоритина. Изучена стабильность таблетированного препарата, установлен предварительный срок годности теоритина.

В приложении представлены материалы, подтверждающие практическую значимость проведенных исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Объекты и методы исследования

Мебгидролин (диазолин) – 3-метил-9-бензил-1,2,3,4-тетрагидрокарболина нафталин-1,5-дисульфонат.

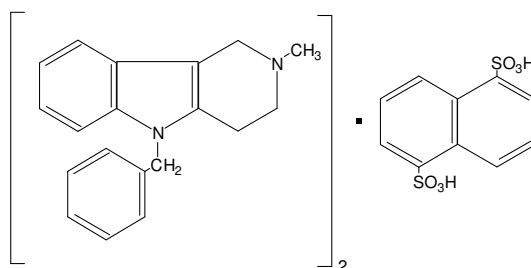


Рис. 1. Мебгидролин

Блокатор H₁-гистаминовых рецепторов. Обладает противоаллергическим действием. При проведении исследований использована субстанция препарата, соответствующая требованиям ФСП 42-0144-2111-01, фирмы ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия, серии № 080408; 090408; 100508.

Теоритин – 7-[4-(4-бензгидрилпиперазинил-1)-бутил]-3-метилксантина сукцинат.

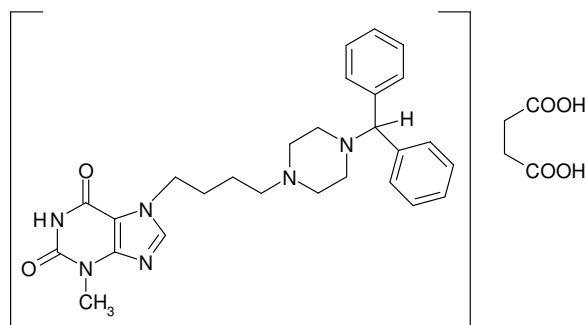


Рис.2. Теоритин

Теоритин обладает антиаллергической активностью, связанной с длительной блокадой H₁-гистаминовых рецепторов. Обладает слабой м-холиноблокирующей и антисеротониновой активностью. Лишен седативных свойств. По результатам доклинических исследований превосходит по антигистаминной активности препараты сравнения: цетиризин, лоратадин, азеластин. При проведении исследований использована субстанция теоритина фирмы ЗАО «ОХФК», Россия, серии № 011107; 011107; 010510.

При разработке технологии таблеток мебгидролина и теоритина использованы вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям соответствующих нормативных документов: лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, Ludipres, Formaxx, карбоксиметилкрахмал натрия, крахмал картофельный, крахмал 1500, кроскармеллоза, вода очищенная, поливинилпирролидон низкомолекулярный, кросповидон, сахароза, твин-80, кальция стеарат, магния стеарат. Таблетки упаковывали по 10 штук в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

Технологические характеристики порошков, гранулятов и таблеток определяли с помощью общепринятых в фармацевтической практике методик.

Статистическую обработку результатов проводили согласно требованиям ГФ XI, вып. 1 на компьютере Intel Core2 Quad CPU 2,66 GHz с использованием пакетов программ EXCEL и STAT. Статистическую значимость различий между группами оценивали с использованием непарного *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

С целью выбора оптимальной технологии производства лекарственных препаратов изучены технологические схемы таблетирования лекарственных препаратов: влажное гранулирование и прямое прессование смеси компонентов.

2. Оптимизация состава и технологии таблеток мебгидролина

Мибгидролин представляет собой мелкодисперсный порошок белого цвета со слегка кремоватым оттенком. При микроскопическом исследовании установлено, что субстанция имеет кристаллическую структуру.

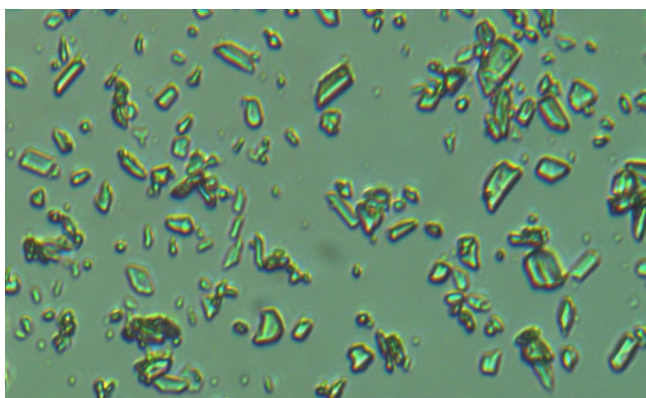


Рис. 3. Кристаллы мебгидролина при 600-кратном увеличении в среде глицерина

Субстанция мебгидролина не имеет сыпучести в условиях эксперимента. Прочность модельных прессовок характеризуется низким показателем 26 – 35 Н. Время распадаемости прессовок субстанции является неудовлетворительным – более 15 минут. Насыпная плотность всех серий субстанции удовлетворительна, в свободном и вибрационном режимах составляет около 445 и 650 кг/м³ соответственно. Сила выталкивания стандартных прессовок без предварительной смазки матрицы велика (более 2000 Н), при смазке ацетоновым раствором кислоты стеариновой превышает 1000 Н.

Исходя из технологических свойств субстанции, для обеспечения необходимых параметров таблетлируемой массы следует использовать эффективные разрыхляющие и смазывающие вещества.

Таблица 1.

Технологические характеристики субстанции мебгидролина

Технологические свойства	Размерность	Серия		
		080408	090408	100508
Размер и форма исходных частиц		5-10 мкм, пластинчатая		
Насыпная плотность	кг/м ³			
- вибрационная		654,3±32,9	660,2±35,9	652,3±57,9
- аэрированная		472,8±17,2	463,4±30,3	445,1±10,6
Сыпучесть	г/с	Неудовлетворительна		
Прессуемость	Н	35,0±2,2	28,0±2,1	31,0±3,2
Сила выталкивания	Н	1115,2±187,9	1138,8±178,8	1044,2±131,6
Распадаемость прессовки	Минуты	Более 15		
Влажность	%	0,56±0,01	0,57±0,01	0,6±0,02

В ходе исследования метод прямого прессования был признан малоэффективным в связи с неудовлетворительными сыпучими свойствами таблеточных масс и низкими показателями теста «Растворение» полученных таблеток.

С целью улучшения технологических характеристик гранулятов и увеличения степени высвобождения мебгидролина из таблеток использован метод влажного гранулирования. В качестве формообразующего вещества использовали лактозу. В качестве связующего компонента для исследования выбран водный раствор поливинилпирролидона (ПВП) в концентрации 5 %. Для опудривания использовали магния стеарат в количестве 1 % от общей массы таблетки. В качестве дезинтегрирующих веществ выбраны: крахмал картофельный, крахмал 1500, карбоксиметилкрахмал натрия, кроскармеллоза и кросповидон. Для дополнительной солюбилизации действующего вещества в составы № 6–10 введен твин-80.

Технологические характеристики полученных гранулятов представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Технологические характеристики гранулятов мебгидролина, полученных методом влажного гранулирования

№ п/п	Состав вспомогательных веществ	Характеристики таблетлируемой массы					
		Насыпная плотность, кг/м ³		Сыпучесть, г/с	Прочность, Н	Угол естественного откоса, угл°	Растворение таблеток, %
		уплотненная	аэрированная				
1.	Лактоза Крахмал картофельный	616,5±29,3	533,1±22,2	7,2±1,0	45,0±5,0	36,0±4,6	75,5
2.	Лактоза Крахмал 1500	586,4±18,5	512,6±18,9	7,8±1,5	56,5±7,3	39,0±2,7	77,3
3.	Лактоза Кроскармелеза	486,5±18,6	433,2±19,5	7,6±0,5	60,0±8,1	44,6±5,2	80,8
4.	Лактоза Кросповидон	469,0±21,5	384,1±14,3	7,3±0,7	61,7±14,3	40,0±6,1	86,2
5.	Лактоза Натрия КМК	575,8±21,0	513,5±12,4	7,5±1,0	55,8±7,5	38,7±3,8	78,7
6.	Лактоза Крахмал картофельный Твин-80	510,8±23,1	436,4±17,2	7,2±0,5	35,0±11,5	34,5±3,5	68,3
7.	Лактоза Крахмал 1500 Твин-80	499,3±23,1	417,1±10,5	7,4±1,0	44,6±5,7	41,5±3,3	71,2
8.	Лактоза Кроскармеллоза Твин-80	442,1±17,2	398,6±21,4	7,8±1,0	51,2±4,6	38,6±4,1	75,1
9.	Лактоза Кросповидон Твин-80	419,2±13,7	314,5±17,4	7,2±0,5	53,8±7,5	32,8±1,9	75,2
10.	Лактоза Натрия КМК Твин-80	512,6±17,5	443,8±19,7	7,3±1,1	48,4±9,8	35,5±2,8	74,5

В ряду дезинтегрирующих веществ: крахмал картофельный < крахмал 1500 < натрий карбоксиметилкрахмал < кроскармеллоза <

кросповидон происходит увеличение количества высвободившегося мебгидролина (с 75 до 86 %). Таким образом, желательным является введение в гранулят кросповидина в качестве дезинтегранта.

Путем построения матрицы планирования эксперимента по шкале желательности выбран наиболее оптимальный состав под номером 4, включающий мебгидролин : лактозу : сахарозу : ПВП : кросповидон : магния стеарат в соотношении 38 : 45 : 1 : 5 : 10 : 1 соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Таблетки мебгидролина

Состав на одну таблетку	Масса, г	
Мегбгидролин	0,05	0,10
Лактоза	0,06	0,12
Сахароза	0,00315	0,0063
Поливинилпирролидон низкомолекулярный	0,007	0,014
Кросповидон	0,0135	0,027
Магния стеарат	0,00135	0,0027
Масса таблетки	0,135	0,270

Лекарственные формы мебгидролина представляют собой плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с кремоватым или зеленоватым оттенком цвета.

Технологическая схема получения таблеток мебгидролина представлена на рис. 4. Для характеристики качества таблеток наработаны 6 серий препарата. Полученные таблетки – плоскоцилиндрической формы, белого цвета, диаметром 7,0 мм, массой 0,135 г для 50 мг и диаметром 8,0 мм, массой 0,270 г для 100 мг. Изучение стабильности при хранении проводили в естественных условиях при температуре 25°C и влажности 60 %. Таблетки анализировали с периодичностью 0,5 года в течение срока наблюдения 3 года. Оценку качества проводили в соответствии с разработанной спецификацией (табл. 4). Не обнаружено изменений внешнего вида, а также изменений рисунков характерных УФ спектров. Содержание посторонних примесей соответствует требованиям НД в течение всего срока хранения. При хранении таблеток более двух лет наблюдается тенденция к снижению показателя теста «Растворение» с

первоначальных 86-87 % до 76-77 %. Однако полученные значения отвечают требованиям НД.

Таблица 4

Спецификация на таблетки мебгидролина

Показатель	Метод	Норма
Описание	Визуальный	Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические
Подлинность	УФ-спектрофотометрия ТСХ	1. УФ-спектры растворов препарата и стандартного образца мебгидролина, приготовленных для количественного определения, в области от 250 нм до 350 нм должны иметь максимум при одних и тех же длинах волн. 2. На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно, соответствующее по положению и интенсивности основному пятну на хроматограмме раствора А СОВС мебгидролина
Средняя масса таблеток	ГФХІ	В соответствии с требованиями
Растворение	ОФС 42-0003-04 УФ-спектрофотометрия	Не менее 70 % (Q) за 45 мин от заявленного количества
Посторонние примеси	ТСХ	Допускается 3 примеси; сумма примесей - не более 2 %
Микробиологическая чистота	ГФ ХІІ	Категория 3А
Однородность дозирования	УФ-спектрофотометрия	В соответствии с требованиями ГФ ХІ, вып. 2, с. 154.
Количественное содержание	УФ-спектрофотометрия	0,05 ± 7,5 % (от 0,046 до 0,054 г) 0,1±5,0 % (от 0,095 до 0,105 г)

Таким образом, все 6 серий таблеток в условиях естественного хранения в течение 3 лет не изменили нормируемых свойств и для них установлен предварительный срок годности 2,5 года.

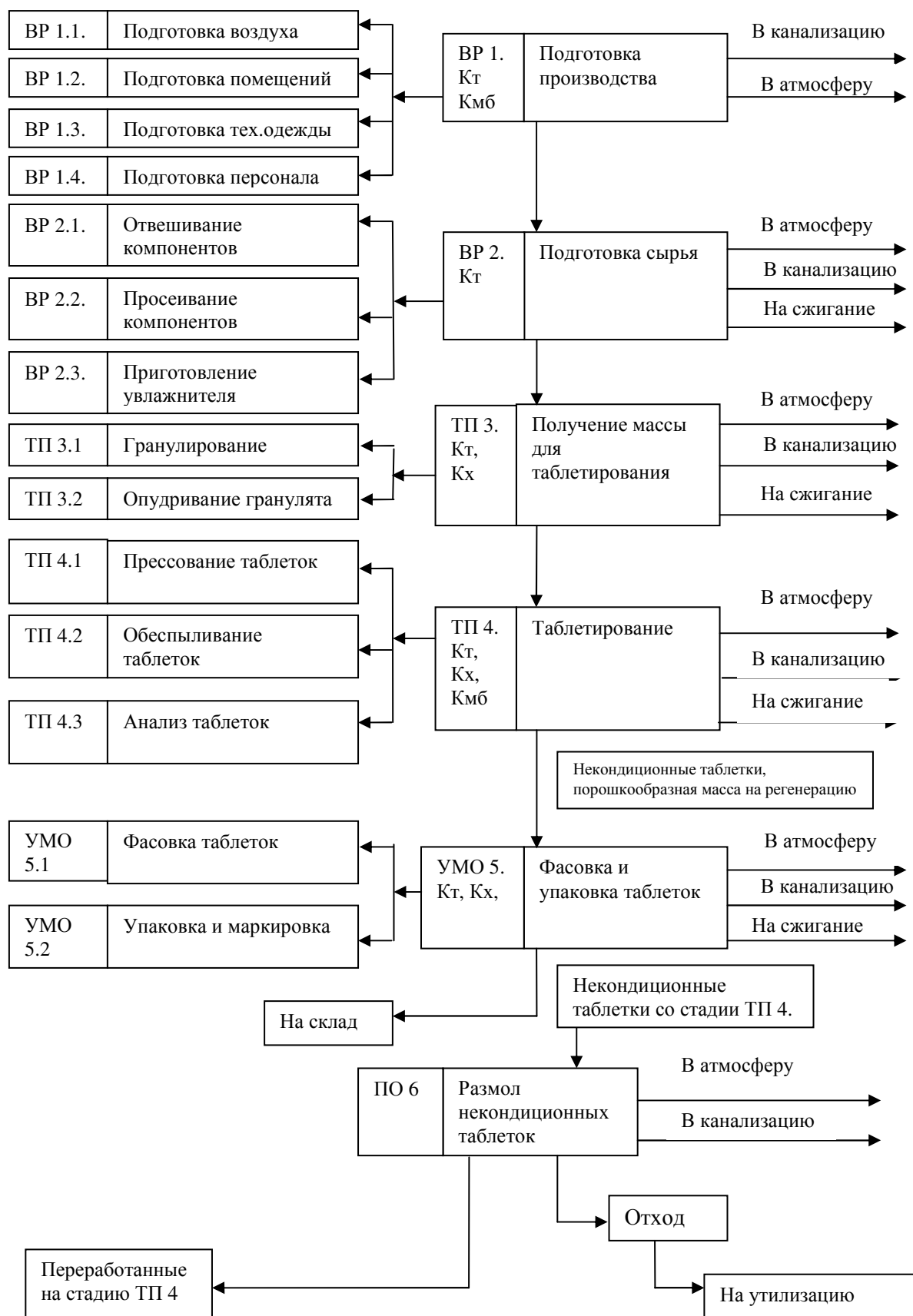


Рис. 4. Технологическая схема получения таблеток мебгидролина

3. Разработка состава и технологии таблеток теоритина

Теоритин представляет собой мелкодисперсный порошок белого цвета со слегка кремовым оттенком. При микроскопическом исследовании установлено, что частицы порошка имеют различную форму, преимущественно это кристаллы вытянутой формы с соотношением длина – толщина около 1:3. Такая форма кристаллов объясняет низкую сыпучесть продукта и высокую степень уплотнения порошка при вибрационном воздействии.



Рис. 5. Кристаллы теоритина при 600-кратном увеличении в среде глицерина

Порошок субстанции теоритина имеет низкую гигроскопичность. Масса навесок порошка, хранящаяся в комнатных условиях в открытых бьюксах, увеличивается не более чем на 0,5%.

Таблица 5.

Технологические характеристики субстанции теоритина

Наименование показателей	Размерность	Серия		
		011107	021107	010510
Сыпучесть	г/с	Неудовлетворительно		
Насыпная плотность, -вибрационная -свободная	кг/м ³	449,6±15,2	441,2±13,8	445,3±18,1
		277,9±8,7	282,3±9,2	280,7±8,5
Остаточная влажность	%	0,65	0,70	0,60
Прессуемость	Н	33,3±7,2	32,5±3,7	30,2±4,8
Сила выталкивания	Н	690,0±198,6	680,0±120,7	700,0±150,4

Насыпная плотность субстанции в свободном и вибрационном режимах составляет около 280 и 450 кг/м³ соответственно. Сыпучестью в

свободном и вибрационном режиме субстанция теоритина не обладает. Прочность таблеток (прессовок), полученных в стандартных условиях эксперимента относительно низкая. При давлении 120 МПа прессуемость порошка теоритина составляет 30-33 Н. При этом требуется большая сила выталкивания для извлечения таблеток из матрицы: 690-700 Н. Извлеченные таблетки имеют дефекты на боковой поверхности, что указывает на прилипание субстанции к стенкам матрицы.

В связи с высокой терапевтической активностью содержание теоритина в одной таблетке относительно низкое и составляет 2 или 5 мг. Поэтому целесообразна разработка составов в расчете на производство таблеток малого диаметра 6 мм для дозировки 2 мг и 8 мм для дозировки 5 мг. Поскольку предполагается производство таблеток с разными дозировками теоритина из таблеточной массы одинакового состава, то исследования проведены преимущественно на таблетках с более низкой дозировкой с целью экономии субстанции.

Для получения таблеток выбраны наиболее распространенные и доступные вспомогательные вещества. В качестве формообразующих вспомогательных веществ выбраны микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) РН 101, 102 и 200, а также Formaxx, Ludipress. В ряде составов дополнительно использованы дезинтегрирующие добавки в количестве 3 %: крахмал картофельный, натрия карбоксиметилкрахмал (КМК), кросповидон. В качестве скользящего вещества вводили кальция стеарат в количестве 1% от массы таблетки. Получено восемь составов для таблетирования с содержанием теоритина 2,5% от массы таблетки. Качественные характеристики модельных составов, полученные методом прямого прессования, представлены в табл. 6. Технологические свойства изученных составов таблетлируемой массы теоритина позволяют использовать метод прямого прессования. Прессовали таблетки плоскоцилиндрические с фаской диаметром 6 мм, высотой 30-40% от диаметра, массой 80 мг. Содержание действующего вещества в одной таблетке составляет 2,5 %. Оценивали механическую прочность таблеток, прочность на истирание и проводили тест «Растворение» в 500 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты при скорости вращения лопастной мешалки 100 оборотов в минуту и температуре 37°C.

Таблица 6

Технологические характеристики экспериментальных составов с
содержанием теоритина 2 мг

№ п/п	Состав на одну таблетку, %	Сыпучесть, г/с	Угол естественного откоса, угл.	Сила выталкивания, Н	Насыпная плотность, кг/м ³		Механическая прочность на сжатие, Н	Прочность на истирание, %	Растворение, %
					С уплотнением	Без уплотнения			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Теоритин МКЦ РН 102 Кальция стеарат	2,9±0,1	44,0±3,2	68,3±7,2	480,46 ± 23,49	339,42 ± 20,07	61,0 ± 2,8	99,76 ± 0,11	69,2 ± 2,6
2	Теоритин МКЦ РН 102 Крахмал Кальция стеарат	2,8±0,1	41,3±6,4	60,0±12,4	446,94 ± 20,45	342,38 ± 11,79	66,3 ± 12,9	99,64 ± 0,10	73,2 ± 1,4
3	Теоритин МКЦ РН-102 Натрий КМК Кальция стеарат	3,6±0,1	29,7±1,5	63,3±18,9	429,39 ± 26,6	359,30 ± 24,40	66,6 ± 8,1	99,79 ± 0,11	76,1 ± 1,1
4	Теоритин МКЦ РН 102 Кросповидон Кальция стеарат	3,4±0,2	40,8±5,4	65,0±5,2	464,77 ± 24,09	340,40 ± 26,63	65,0 ± 12,4	99,75 ± 0,13	75,8 ± 0,9
5	Теоритин МКЦ РН-200 Натрий КМК Кальция стеарат	8,0±0,0	34,7±5,2	60,0±12,4	553,43 ± 31,34	458,06 ±10,45	45,6 ± 2,7	99,80 ± 0,11	75,2 ± 1,5
6	Теоритин МКЦ РН 101 Натрий КМК Кальция стеарат	1,7±0,1	46,6±3,9	68,3±7,2	436,56 ±3 7,42	311,11 ± 11,06	53,3 ± 7,2	99,50 ± 0,12	75,1 ± 1,9
7	Теоритин Formaxx Натрий КМК Кальция стеарат	9,5±1,6	37,3±6,0	150,0±9,7	851,29 ± 40,24	746,12 ± 52,98	68,0 ± 8,3	99,50 ± 0,10	69,8 ± 2,8
8	Теоритин Лудипресс Кальция стеарат	7,7±0,7	30,5±4,8	155,0±6,9	557,74 ± 26,38	488,57 ± 26,70	71,0 ± 21,2	99,65 ± 0,11	75,6 ± 0,9

Высокую механическую прочность на сжатие имеют составы № 3, 7 и 8 от 66,6 до 71 Н. Максимальные показатели прочности на истирание наблюдаются у таблеток составов № 1, 3 и 5 (99,75–99,80%). Важнейшим показателем качества таблеток является тест «Растворение», характеризующий биодоступность лекарственного вещества. Это особенно важно учитывать для теоритина, который относится к плохо растворимым веществам. Среди изученных составов максимальный уровень растворения имеет состав №3 (76,1%).

Для составов, разработанных для получения таблеток методом влажного гранулирования, при удовлетворительном времени распадаемости таблеток (от 4 до 8 минут) наблюдаются низкие значения показателя теста «Растворение» (от 51 до 69 %). Таким образом, предпочтительным способом получения таблеток теоритина является прямое прессование.

На основании проведенных исследований выбран следующий состав таблеток теоритина (табл.7).

Таблица 7

Таблетки теоритина

Состав на одну таблетку	Масса, г	
Теоритин	0,0020	0,0050
Микrokристаллическая целлюлоза	0,0748	0,187
Карбоксиметилкрахмал натрия	0,0024	0,006
Кальция стеарат	0,0008	0,002
Масса таблетки	0,080	0,200

Технологическая схема получения таблеток теоритина, представлена на рис. 6. Качество таблеток теоритина оценивали в соответствии с требованиями ГФ XI издания. Для характеристики качества таблеток наработано 6 серий препарата. Полученные таблетки – плоскоцилиндрической формы с фаской, белого цвета, диаметром 6,0 мм, массой 80 мг для дозировки 2 мг и диаметром 8,0 мм, массой 200 мг для дозировки 5 мг. Изучение стабильности при хранении проводили в естественных условиях. Не обнаружено изменений внешнего вида, а также изменений рисунков характерных ультрафиолетовых спектров (табл. 8). Установлено, что количество единичных и суммарных примесей в исходных таблетках находится на уровне их содержания в субстанции (0,27-0,34 % и 0,8-1,1 % соответственно). Так как содержание примесей в

процессе производства таблеток не изменяется, то возможно оценить выбранную технологию как оптимальную.

Таблица 8

Спецификация на таблетки теоритина 2 мг

Показатель	Метод	Нормы
Описание	Визуальный	Таблетки от белого до белого с кремоватым оттенком цвета плоскоцилиндрической формы с фаской
Подлинность	УФ-спектрофотометрия ВЭЖХ	1. УФ-спектры растворов препарата и РСО теоритина, приготовленных для количественного определения, в области от 230 нм до 330 нм должны иметь максимум и минимум при одних и тех же длинах волн. 2. На хроматограмме испытуемого раствора время выхода пика основного вещества должно соответствовать времени выхода пика раствора РСО теоритина
Средняя масса таблеток	ГФХІ	В соответствии с требованиями
Растворение	ОФС 42-0003-04 УФ-спектрофотометрия	Не менее 70 % (Q) за 45 мин от заявленного количества
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Любой единичной примеси не более 1,0 %, суммарное содержание примесей – не более 2,0 %
Микробиологическая чистота	ГФ ХІІ	Категория 3А
Однородность дозирования	УФ-спектрофотометрия	В соответствии с требованиями ГФ ХІ, вып. 2, с. 154.
Количественное содержание	УФ-спектрофотометрия	От 0,0018 до 0,0022 (для 0,002 г) От 0,0045 до 0,0055 (для 0,005 г)

При хранении наблюдается тенденция к увеличению содержания продуктов деструкции до 0,49-0,81 % для индивидуальных примесей и до 1,3-1,7 % в суммарном исчислении. Таким образом, все 6 серий таблеток в условиях естественного хранения в течение 2,5 лет соответствуют требованиям проекта ФСП и для них установлен предварительный срок годности 2 года.

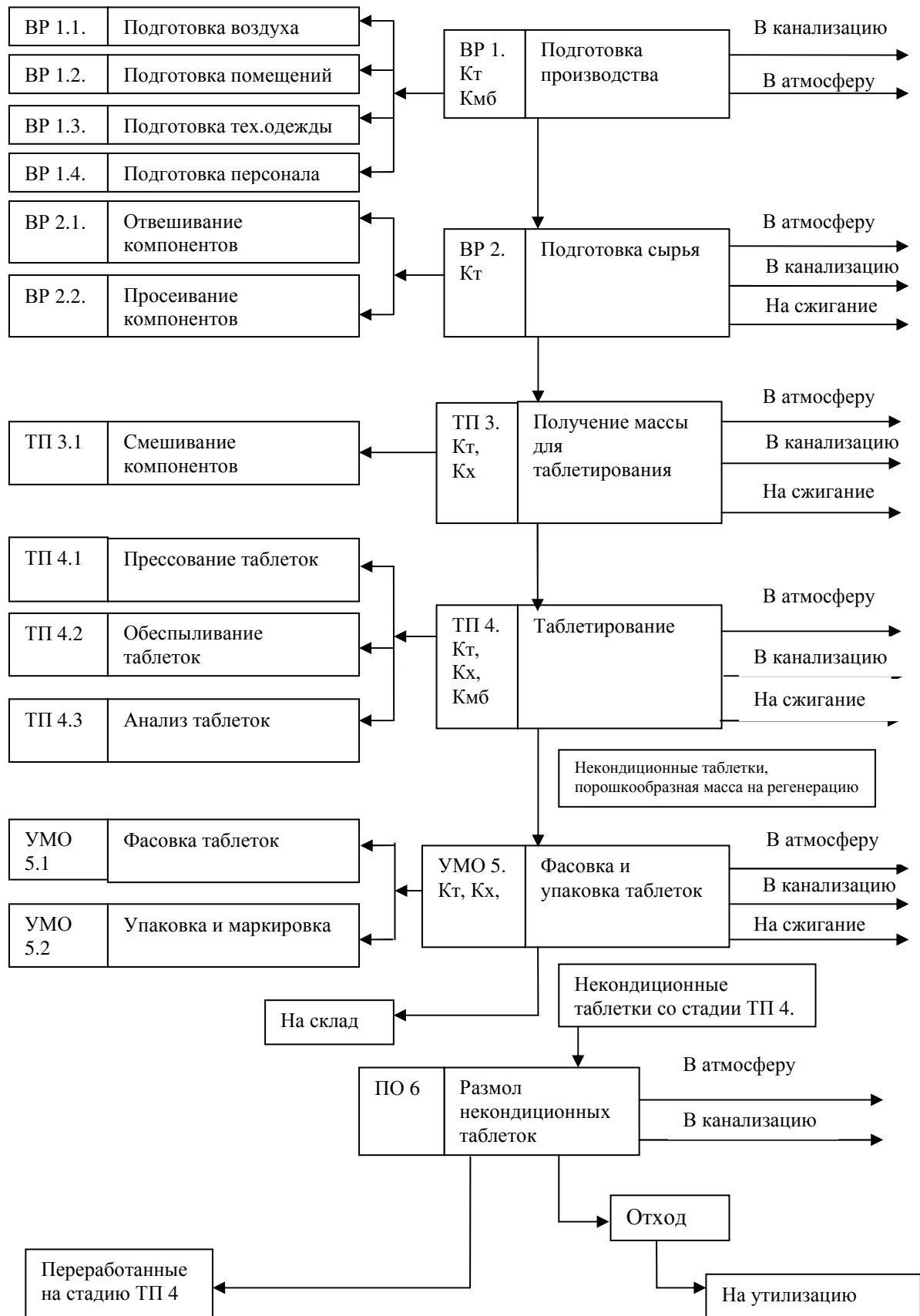


Рис. 6. Технологическая схема получения таблеток теоритина

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Изучено влияние вспомогательных веществ и технологических параметров на высвобождение мебгидролина из таблеток по тесту «Растворение». Разработана оптимальная композиция состава таблеток мебгидролина (лактоза : кросповидон : поливинилпирролидон : сахараза : магния стеарат).

2. Изучены технологические свойства субстанции теоритина. Установлено, что необходимо использование вспомогательных веществ, так как субстанция имеет низкую прессуемость и сыпучесть, наблюдается выраженная адгезия по отношению к пресс-инструменту.

3. В результате изучения технологии производства таблеток теоритина определена оптимальная композиция следующего состава: теоритин : целлюлоза микрокристаллическая : карбоксиметилкрахмал натрия : магния стеарат в соотношении 2,5 : 93,5 : 3 : 1 соответственно) и оптимизирована технология таблетирования массы.

4. Правильность выбора технологических решений при производстве серий таблеток мебгидролина и теоритина подтверждена соответствием показателей качества таблеток требованиям НД.

5. Таблетки мебгидролина в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой стабильны в течение 36 месяцев (срок наблюдения) в естественных условиях и в течение 228 дней (срок наблюдения) при ускоренном хранении. Установлен предварительный срок годности таблеток – 2,5 года.

6. Изучена стабильность таблеток теоритина в течение 30 месяцев (срок наблюдения) в естественных условиях в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. Установлен предварительный срок годности таблеток – 2 года.

7. Разработаны рекомендации для внесения изменений в нормативную документацию на таблетки мебгидролина: ФСП «Диазолин, таблетки 50 и 100 мг» и промышленный регламент.

8. Разработана нормативная и нормативно-техническая документация на таблетки теоритина 2 и 5 мг. Проект ФСП «Теоритин, таблетки 2 и 5 мг» включен в состав регистрационного досье препарата.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Пучнина, С.В. Оптимизация состава и технологии таблеток диазолина / С.В. Пучнина, В.И. Решетников // Вестник ПГФА. – 2009. – № 5. – С. 237–239.
2. Пучнина, С.В. Изучение технологических свойств субстанции и экспериментального состава теоритина / С.В. Пучнина, В.И. Решетников // Вестник ПГФА. – 2010. – № 6. – С. 263–264.
3. Пучнина, С.В. Оценка продаж драже и таблеток диазолина в аптеках города Перми за 2008-2010 годы / С.В. Пучнина, В.И. Решетников // Вестник ПГФА. – 2010. – № 7. – С. 305–307.
4. Пучнина, С.В. Оптимизация состава и контроль качества таблетированной лекарственной формы диазолина / С.В. Пучнина, В.И. Решетников // Фармация и общественное здоровье: Материалы конференции. – Екатеринбург, 2011. – С. 94–95.
5. **Пучнина, С.В. Оценка технологических свойств субстанции теоритина и базового состава для таблетирования / С.В. Пучнина, В.И. Решетников // Вестник уральской медицинской академической науки. Тематический выпуск по фармации. – Екатеринбург, 2011. – № 3/1 (37). – С. 89–90.**
6. Пучнина, С.В. Технологические свойства составов для получения таблеток теоритина 2 мг / С.В. Пучнина, В.И. Решетников // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации: Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию ПГФА. – Пермь, 2011. – С. 137–138.
7. **Пучнина, С.В. Стандартизация экспериментальных составов таблеток теоритина 2 мг / С.В. Пучнина, В.И. Решетников // VII Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых учёных. Специальный выпуск № 1. Вестник РГМУ. – 2012. - С. 400–401.**
8. Новикова, А.С. Выявление потребительских предпочтений жителей города Уфа при приобретении антигистаминных лекарственных средств / А.С. Новикова, С.В. Пучнина // Вестник ПГФА. – 2012. – № 9. – С. 46–48.
9. Шумайлова, А.В. Определение ведущих торговых наименований антигистаминных лекарственных препаратов в аптеках города Перми / А.В. Шумайлова, С.В. Пучнина // Вестник ПГФА. – 2012. – № 9. – С. 73–75.

10.Puchnina, S.V. The development of drug form antihistamines / S.V.Puchnina // Инновационные процессы в исследовательской и образовательной деятельности: тезисы докладов I Международной научной конференции. – Пермь. – 2012.–С. 100–101.

11.Пучнина, С.В. Влияние давления прессования на качество таблеток мебгидролина, полученных методом влажной грануляции / С.В. Пучнина, А.В. Сульдин // Вестник ПГФА. – 2013. – № 10, т.1. – С. 143–144.

12.Пучнина, С.В. Разработка состава таблеток теоритина / С.В. Пучнина, А.В. Сульдин, В.И. Решетников // Фармация. – 2013. – № 3. – С. 45–47.

Пучнина Светлана Владимировна (Россия)

Технология и стандартизация таблеток теоритина и мебгидролина

Изучены технологические характеристики субстанций мебгидролина и теоритина.

Проведен подбор оптимального состава для таблеток мебгидролина, обеспечивающий высокую биологическую доступность действующего вещества. Определены сроки годности таблеток модифицированного состава. Разработаны рекомендации для внесения изменений в нормативные документы.

Для теоритина впервые разработан состав и технология таблеток. Проведена стандартизация. Определены сроки годности таблеток. Разработан проект фармакопейной статьи предприятия и опытно-промышленный регламент.

Puchnina Svetlana (Russia)

Technology and standardization of the tablets Teoritin and Mebgidroline

The technological characteristics of substances Mebgidroline and Teoritin are studied. The optimal composition for the Mebgidroline tablets is selected. Providing a high bioavailability of active substance. The expiration date of the tablets with modified composition was established. The recommendations for changes in the regulatory documents are elaborated.

Composition and technology for Teoritin tablets are first time developed and standardization for composition conducted. The expiration date of the tablets is established. The proposal for pharmacopeia enterprise article and trial regulations is given.