

На правах рукописи

Левтерова

ЛЕФТЕРОВА МАРИЯ ИЛЛАРИОНОВНА

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК И СИРОПА
ДЕЗЛОРАТАДИНА**

14.04.01 - технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата фармацевтических наук

Казань - 2017

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

Научный руководитель:

Камаева Светлана Сергеевна

доктор фармацевтических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Лосенкова Светлана Олеговна

доктор фармацевтических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой фармацевтической технологии

Пожарицкая Ольга Николаевна

кандидат фармацевтических наук, ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», заместитель генерального директора по стандартизации и новым технологиям

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «19» сентября 2017 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.088.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России (197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, лит. А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России (197227, г. Санкт-Петербург, пр. Испытателей, д.14) и на сайте организации (<https://sites.google.com/a/pharminnotech.com/dissovet>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.088.01,
кандидат фармацевтических наук,
доцент

Орлов А.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

На сегодняшний день отмечается существенный рост частоты и выраженности аллергических заболеваний и реакций. В некоторых странах около 2/3 населения страдает различными проявлениями аллергопатологий [Лусс Л.В., 2015 г.]. Наиболее высокая распространённость аллергических заболеваний отмечается в мегаполисах, что связано с неблагоприятной экологической обстановкой, индустриализацией и наличием химических и других предприятий [Лусс Л.В., 2015 г.]. Среди жителей таких регионов распространённость аллергических заболеваний, проявлениями которых являются дерматиты, бронхиальная астма, поллинозы и т.д., составляет 50-60% [Лусс Л.В., 2015 г.]. Проявления аллергии могут не только ухудшать качество жизни пациентов, приводить к временной нетрудоспособности, но также могут являться жизнеугрожающими, поэтому требуют активного терапевтического вмешательства для обеспечения нормальной жизнедеятельности пациентов. Кроме того, лекарственные препараты для лечения заболеваний этой группы должны соответствовать трём основным принципам GMP: быть эффективными, безопасными и качественными.

Основными препаратами в лечении аллергических заболеваний являются антигистаминные средства – антагонисты H_1 -гистаминовых рецепторов. Отечественный рынок лекарственных препаратов представлен небольшим количеством современных антигистаминных препаратов. С целью расширения российского рынка в данном направлении и реализации Федеральной программы "Фарма2020", необходимо разработать и внедрить в производство наиболее эффективные и зарекомендовавшие себя антигистаминные препараты последнего поколения. Дезлоратадин является самым сильным блокатором H_1 -гистаминовых рецепторов среди всех известных антигистаминных препаратов, он оказывает селективный блокирующий эффект, при этом седативного воздействия не отмечается, так как через гематоэнцефалический барьер дезлоратадин не проникает, оказывает стабильный высокий терапевтический эффект и имеет высокий уровень безопасности. Все вышесказанное

обусловило выбор данного препарата для производства отечественного дженерика.

Цель исследования: разработать состав, технологию и методы стандартизации таблеток и сиропа дезлоратадина, обладающие, помимо высокой эффективности и безопасности, большей стабильностью при хранении по сравнению с имеющимися на рынке препаратами.

Задачи исследования:

1. Обосновать необходимость разработки лекарственных форм дезлоратадина, исходя из ассортимента антигистаминных препаратов на российском фармацевтическом рынке;
2. Изучить физико-химические и технологические характеристики субстанций дезлоратадина различных производителей;
3. Разработать состав и технологию производства сиропа и таблеток дезлоратадина;
4. Разработать методы стандартизации таблеток и сиропа дезлоратадина;
5. Провести сравнительные исследования исследуемых и оригинальных препаратов;
6. Изучить стабильность таблеток и сиропа дезлоратадина при различных условиях хранения;
7. Провести доклинические исследования таблеток дезлоратадина;
8. Установить фармацевтическую эквивалентность *in vitro* таблеток дезлоратадина оригинальному препарату;
9. Разработать и оформить нормативную документацию – проект НД и лабораторный регламент на препараты дезлоратадина.

Научная новизна работы:

Современными физико-химическими и технологическими методами установлены различия в свойствах субстанций дезлоратадина различных производителей. Рентгенодифракционными методами установлены различия в содержании двух полиморфных форм (форма I и II) дезлоратадина в субстанции, изменяющихся в соотношении от 84:16 (форма I и II соответственно (субстанция Абик Лтд.) до 75:25 (ЗАО "Активный компонент", Россия и Морепен Лабораториз Лимитед, Индия). Методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии установлено влияние наличия количества связанной воды на скорость разложения дезлоратадина и увеличение в процессе хранения содержания посторонних примесей, на основании чего рекомендован и обоснован выбор субстанции израильского и российского производства с меньшим содержанием связанной воды для проведения производственного процесса.

Обоснована необходимость и возможность проведения процесса прямого прессования, что обусловлено физико-химическими свойствами субстанции, а также склонностью дезлоратадина к разложению в присутствии воды.

Впервые разработаны фармацевтические композиции дезлоратадина, полученные методом прямого прессования, содержащие минимальное количество суммы единичных неидентифицированных примесей по сравнению с оригинальным препаратом. Новизна состава и технологии подтверждена патентом РФ №2537169. С помощью метода полного факторного эксперимента, реализованного в среде математического моделирования в программе Mathcad 15.0 определена степень влияния содержания вспомогательных веществ и физических характеристик таблетуемых масс на технологические характеристики таблеток-ядер дезлоратадина. Установлено наибольшее влияние содержания маннитола (основного нереакционноспособного наполнителя) на распадаемость и прочность таблеток-ядер дезлоратадина. Экспериментально и теоретически определено влияние других вспомогательных веществ, необходимых для создания готового продукта на технологические характеристики таблеток-ядер дезлоратадина. Долгосрочными испытаниями и методом "ускоренного старения" доказана стабильность таблеток дезлоратадина в течение 3 лет (срок годности оригинального препарата - 2 года).

Разработан и валидирован метод УФ-спектрофотометрического определения дезлоратадина в таблетках (5 мг).

Метод ВЭЖХ, приведенный в Европейской Фармакопее 8.0 на субстанцию дезлоратадина, модифицирован и валидирован для возможности проведения анализа таблеток дезлоратадина, покрытых пленочной оболочкой 5 мг. Модификация метода, обеспечивающая полноту извлечения лекарственного вещества из лекарственной формы, позволяет одновременно определять посторонние примеси и количественное содержание дезлоратадина в таблетках.

На основании комплекса проведенных физико-химических, структурно-механических, микробиологических исследований теоретически и экспериментально обоснованы состав и технология новых фармацевтических композиций дезлоратадина в форме сиропа, отличающихся от известных содержанием сорбита в концентрации 40% (либо сорбита 20% и фруктозы 20%), гидроксипропилцеллюлозы в концентрации 0,5%, лимонной кислоты в концентрации 0,2%, сорбиновой кислоты в концентрации 0,1%, натрия бензоата 0,1% и технологией получения. Методом экспертных оценок выявлено преимущество вкусовых показателей разработанных композиций сиропов в сравнении с оригинальным препаратом. Методом вискозиметрии установлена оптимальная вязкость сиропа, обеспечивающая лёгкость дозирования лекарственной формы.

Метод ВЭЖХ, приведенный в Европейской Фармакопее 8.0 на субстанцию дезлоратадина, модифицирован и валидирован для возможности проведения анализа сиропа дезлоратадина 0,5 мг/мл, обеспечивающий полноту извлечения лекарственного вещества из лекарственной формы и разделение посторонних примесей, вспомогательных веществ и дезлоратадина.

Согласно процедуре «Биоветвер» впервые была установлена фармацевтическая эквивалентность разработанных таблеток дезлоратадина, покрытых пленочной оболочкой 5 мг, оригинальному препарату «Эриус®» (дезлоратадин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг), «Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия.

Практическая значимость работы заключается в разработке:

- состава, технологии и методов стандартизации таблеток дезлоратадина, покрытых пленочной оболочкой 5 мг (лабораторный регламент ЛР-00480750-25-2015 и проект НД на препарат "Дезлоратадин таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг");

- состава, технологии и методов стандартизации сиропа дезлоратадина 0,5 мг/мл (лабораторный регламент ЛР-00480750-28-2015 и проект ФСП на препарат "Дезлоратадин сироп 0,5 мг/мл");

- результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре фармацевтической технологии Казанского государственного медицинского университета при изучении тем: «Таблетки», «Сиропа», «Биофармация»,

на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии Казанского государственного медицинского университета при изучении методов анализа контроля качества лекарственных веществ (акт внедрения от 08.12.2015 г.) и в учебном процессе на кафедре химии и технологии органических соединений азота Казанского национального исследовательского технологического университета по теме "Технология производства лекарственных средств" (акт внедрения от 22.12.2015 г.).

Методология и методы исследования.

В диссертационном исследовании использованы инструментальные, технологические, биофармацевтические, физико-химические, микробиологические и статистические методы анализа. Методология диссертационной работы основывается на технологических и биофармацевтических исследованиях при разработке составов, технологии и методов контроля качества таблеток и сиропа дезлоратадина.

Положения выносимые на защиту:

1. Состав и технология таблеток дезлоратадина.
2. Состав и технология сиропа дезлоратадина.
3. Сравнительная оценка кинетики растворения *in vitro* согласно процедуре «Биовейвер» дженерика дезлоратадина оригинальному препарату «Эриус®» (дезлоратадин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг), «Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия.

Степень достоверности и апробация результатов.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены 8-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2013 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященной 85-летию профессора Е.Н. Дорминдонта (Ярославль, 2013 г.), на 87-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 155-летию со дня рождения Л.О. Даркшевича (Казань, 2013 г.), на первой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Проблемы разработки новых лекарственных средств» (Москва, 2013 г.), на научно-практической конференции с междуна-

рольным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Чебоксары, 2014 г.), VI Российская научно-практическая конференция, посвященная 200-летию образования Казанского государственного медицинского университета «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2014 г.), 88-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященная 200-летию Казанского государственного медицинского университета (Казань, 2014 г., I место в секции "Фармация"), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения В.А. Кухтина «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, 2014 г.), на научно-практической конференции с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки» (Пермь, 2014 г.), на V Юбилейной Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием "Молодая фармация - потенциал будущего" (Санкт-Петербург, 2015 г.), на 89-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2015 г., II место в секции "Фармация").

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук: диссертационная работа выполнена в соответствии с планами разработки и освоения новых препаратов на АО «Татхимфармпрепараты» 2012 – 2015 г.г. и планом научно-исследовательской работы КГМУ (№ государственной регистрации 115111810001).

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 - 17 работ, в т.ч. 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, получен 1 патент.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, а именно пунктам 3 (разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм), 4 (исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ), 7 (совершенствование системы организации производства, изготовления и контроля качества лекарственных средств).

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 263 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава 2), изложения собственных результатов (3-6 главы), выводов и приложения. Работа иллюстрирована 53 таблицами, 45 рисунками и 22 приложениями. Библиографический указатель включает 159 источников, в том числе 108 отечественных и 51 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

Глава 1. Обзор литературы

Представлен обзор антигистаминных препаратов разных поколений с указанием их преимуществ и недостатков. Дано обоснование выбора дезлоратадина, как перспективного противоаллергического препарата для разработки его лекарственных форм для внедрения в отечественное фармацевтическое производство. Особое внимание уделяется особенностям технологии препаратов дезлоратадина. Обсуждены современные технологические и биофармацевтические аспекты создания препаратов в форме таблеток и сиропа.

Глава 2. Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования использовали субстанции и вспомогательные вещества, полученные от заводов-изготовителей с протоколами анализов в соответствии с требованиями НД: дезлоратадин производства Абик Лтд., Израиль, ЗАО "Активный компонент", Россия, Морепен Лабораториз Лимитед, Индия, моногидрат лактозы, маннитол, микрокристаллическая целлюлоза, кальция гидрофосфата дигидрат, просолв изитаб (PROSOLV®EASYtab SP), крахмал кукурузный прежелатинизированный, по-

ливинилпироллидон низкомолекулярный, кремния диоксид коллоидный, тальк, стеарил fumarat магния, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, вивакоат, сорбит пищевой, фруктоза пищевая, пропиленгликоль, метилцеллюлоза растворимая, гидроксиэтилцеллюлоза, лимонная кислота, сорбиновая кислота, натрия бензоат.

Методы исследования. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанций дезлоратадина проводили на базе кафедры фармацевтической технологии КГМУ и ЦНИЛ КГМУ (под руководством доцента Мустафина Р.И., профессора Семиной И.И.). Оценка наличия полиморфных модификаций в субстанциях дезлоратадина проводили рентгенодифракционными методами исследования на базе Лаборатории дифракционных методов исследования ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН (под руководством в.н.с. Губайдуллина А.Т.). Подбор состава и технологии таблеток и сиропа дезлоратадина, оценку физико-химических и технологических свойств препаратов дезлоратадина, разработку методик оценки качества лекарственных форм дезлоратадина и оценку стабильности проводили на кафедре фармацевтической технологии КГМУ, ЦНИЛ КГМУ и АО "Татхимфармпрепараты". Фармакологические исследования осуществляли на базе научно-производственного центра «Пробиотек» (г. Санкт-Петербург, зав. лабораторией лекарственной токсикологии Еремин С.А.).

Глава 3. Разработка состава и технологии таблеток дезлоратадина

Были проведены сравнительные исследования субстанции дезлоратадина производителей Абик Лтд., Израиль, ЗАО "Активный компонент", Россия и Морепен Лабораториз Лимитед, Индия. Рентгенодифракционные исследования показали наличие двух полиморфных форм (форма I и II) дезлоратадина в субстанциях, изменяющихся в соотношении от 84:16 (форма I и II соответственно (Израиль) до 75:25 (Россия и Индия). Литературные источники позволили установить, что полиморфные смеси с различными составами имеют неизменные физические свойства по сравнению с отдельными полиморфными формами I и II. Субстанции дезлоратадина различных производителей отличаются друг от друга по содержанию воды, образец производства Абик Лтд., Израиль содержит в 2 раза, а субстанция производства ЗАО "Активный компонент", Россия в 4 раза меньше воды, чем субстанция индийско-

го производства. Изучение вероятного влияния содержания воды в субстанциях на рост посторонних примесей проводили путем изготовления модельных смесей со вспомогательными веществами и изучением их роста методом "ускоренного старения" (при температуре 60 °С) в течении 45 суток. В результате испытания было выявлено, что в субстанции израильского производства сумма посторонних примесей по количественному содержанию через 45 суток составила $0,87 \% \pm 0,02$, в субстанции российского производства - $0,74 \% \pm 0,04$, в субстанции индийского производства - $2,7 \% \pm 0,05$.

На основании изученных составов и технологии зарегистрированных таблеток дезлоратадина, покрытых оболочкой и проведенных предварительных исследований был осуществлен подбор вспомогательных веществ, обеспечивающий оптимальный технологический процесс, высокую стабильность препарата, в том числе, минимальный рост посторонних примесей, в частности дезлоратадин-1-формила, который образуется в присутствии многих вспомогательных веществ, используемых в технологии производства таблеток. Из-за чувствительности препарата к влаге в качестве способа таблетирования выбрано прямое прессование. Для оптимизации подбора состава и технологии таблеток дезлоратадина был применен метод полного факторного эксперимента. Метод, был реализован в среде математического моделирования в программе Mathcad 15.0., позволяет минимизировать время на расчеты и использовать методику при решении других задач производства лекарственных препаратов. В качестве *входных факторов* использовали: влажность таблетлируемой смеси (фактор x_1); содержание крахмала кукурузного прежелатинизированного (фактор x_2); содержание маннитола (фактор x_3); в качестве *параметров оптимизации* (функций отклика) - распадаемость (y_1) и прочность (y_2) таблеток-ядер. В результате экспериментов в матрице планирования и выполнения расчетов были получены уравнения регрессии для двух функций отклика: распадаемости (y_1) и прочности (y_2).

Для распадаемости уравнение имеет вид:

$$y_1 = 14,54 + 3,04x_1 - 3,04x_2 + 6,29x_3 + 3,29x_1x_3 - 1,62x_1x_2x_3$$

Для прочности таблеток уравнение имеет вид:

$$y_2 = 14,54 + 6,23x_1 - 0,23x_2 + 7,56x_3 + 3,29x_1x_3 - 1,62x_1x_2x_3$$

Из уравнений видно, что наиболее сильное влияние оказывает содержание маннитола. С увеличением содержания маннитола прочность и время распадаемости увеличивается, уменьшение содержания крахмала приводит к уменьшению времени распадаемости, при этом оказывая наименьшее влияние на значение прочности, а с увеличением влажности смесей увеличиваются оба параметра оптимизации. Так как уравнения регрессий адекватны, факторам придаются значения, лежащие между верхним и нижним уровнем. Таким образом, на основании расчетов и экспериментальных данных матрицы планирования были выявлено, что оптимальными условиями таблетирования являются значения на основном уровне: влажность таблетлируемых смесей - 1,75 %, содержание маннитола - 40 %, крахмала кукурузного прежелатинизированного - 4 %.

Полученные таблетки-ядра обладали оптимальной прочностью на сжатие, быстрой распадаемостью, но не удовлетворительными значениями прочности на истирание. Введение в состав таблеток-ядер кальция гидрофосфата дигидрата увеличило прочность таблеток на истирание, но при этом увеличилось время их распадаемости. Введение в составы микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) показало, что МКЦ в сочетании с маннитолом в концентрации до 38 % обеспечивает оптимальное значение прочности на сжатие и истирание и сокращает время распадаемости таблеток-ядер до 4 - 6 мин. Дальнейшее увеличение содержания МКЦ приводит к увеличению времени распадаемости до 20-30 мин (рис. 1).

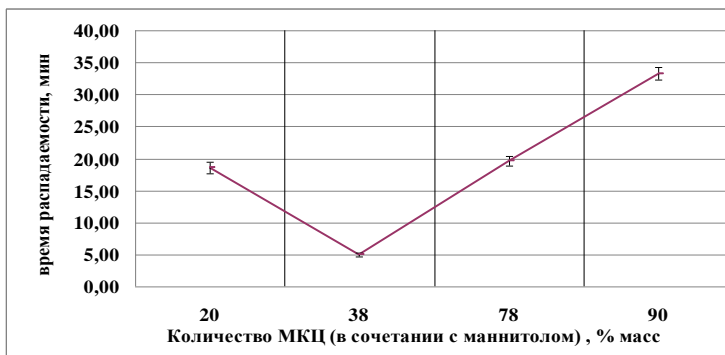


Рис. 1 - Изучение зависимости влияния содержания МКЦ в сочетании с маннитолом на время распадаемости таблеток-ядер дезлоратадина

Аналогичную зависимость показало сочетание МКЦ с лактозой моногидратом (при использовании лактозы дополнительно вводили в состав лимонную кислоту для стабилизации дезлоратадина). В качестве дополнительных факторов оптимизации исследованы вид и концентрация супердезинтегрантов: кроскармеллозы натрия и карбоксиметилгликолята натрия. Введение карбоксиметилгликолята натрия в концентрации 2 % в композиции, содержащих смесь маннитола и МКЦ (1:3) в сравнении с кроскармеллозой натрия в концентрации 6 % в аналогичной композиции, позволило получить меньшее время распадаемости (до 10 мин) и оптимальные значения прочности на сжатие и истираемость. Высвобождение дезлоратадина из таблеток-ядер определяли в разработанных оптимальных композициях, содержащих смесь маннитола и МКЦ (1:3) и кроскармеллозу натрия (6 %) - № 13, смесь маннитола и МКЦ (1:3) и карбоксиметилгликолят натрия (2 %) - № 14, смесь маннитола и МКЦ (1:1) и крахмала кукурузного прежелатинизированного (4 %) - № 7, смесь лактозы моногидрата и МКЦ (1:1) и крахмала кукурузного прежелатинизированного (4 %) - № 11 (рис. 2).

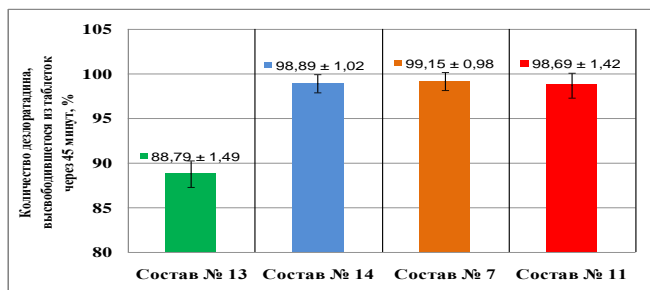


Рис. 2 - Изучение зависимости влияния дезинтегрантов на высвобождение дезлоратадина из таблеток-ядер

Приемлемое для прямого прессования значение сыпучести получено при использовании талька в концентрации 2 % и магния стеарата - 1 %. В результате комплекса исследований были разработаны следующие композиции представленные в таблице 2. Весьма интересным для исследований является комплексный наполнитель (Prosolv Easytab SP), содержащий микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, гликолят крахмал натрия, стеарил фумарат натрия, позволяющий получить таблетки способом прямого прессования без использования других ингредиентов.

Таблица 2 - Составы таблетлируемых масс с дезлоратадином

Наименование вспомогательных и активных веществ	Содержание веществ в таблетке, мг			
	15	16	17	18
№ состава	15	16	17	18
Дезлоратадин	5,0	5,0	5,0	5,0
Лактоза	40,0	-	-	-
Маннитол	-	40,0	-	22,0
Prosolv Easytab SP	-	-	95,0	-
Микрокристаллическая целлюлоза – 102	37,0	38,0	-	68,0
Кальция гидрофосфата дигидрат	10,0	10,0	-	-
Крахмал кукурузный прежелатинизированный	4,0	4,0	-	-
Карбоксиметилгликолят натрия	-	-	-	2,0
Лимонная кислота	1,0	-	-	-
Тальк	2,0	2,0	-	2,0
Стеарат магния	1,0	1,0	-	1,0

Данные составы обладали оптимальными технологическими свойствами, необходимыми для прямого прессования.

На основании предварительных исследований было получено качественное однородное покрытие из суспензий Viva COAT PA-8P-000 и Opadry II 85 F Blue с концентрацией сухих веществ 12 %. Влагозащитные свойства таблеток дезлоратадина, покрытых оболочкой определяли путем хранения образцов с различными марками покрытий в течении 14 дней по разнице в массе таблеток, покрытых оболочкой до и после испытания, лучшими влагозащитными свойствами для данных таблеток обладает покрытие марки Viva COAT PA-8P-000 (рис. 3).

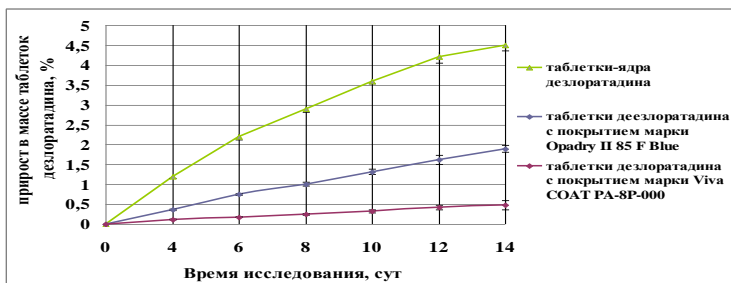


Рисунок 3 - Изучение процесса влагопоглощения таблеток дезлоратадина, покрытых оболочкой марок Viva COAT PA-8P-000 и Opadry II 85 F Blue

В процессе разработки технологии производства таблеток дезлоратадина были определены критические точки для каждой стадии производства препарата.

Глава 4. Разработка методов стандартизации таблеток дезлоратадина.

Разработан проект нормативной документации (НД) на таблетки дезлоратадина (табл. 3).

Таблица 3 - Спецификация на Дезлоратадин таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, АО «Татхимфармпрепараты», Россия

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета. На поперечном срезе видны два слоя: оболочка – голубого цвета, ядро – от белого или почти белого до белого со слегка розовым оттенком цвета.
Подлинность	ВЭЖХ Спектрофотометрический	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО дезлоратадина. Ультрафиолетовые спектры поглощения испытуемого раствора и раствора СО дезлоратадина в области от 220 до 350 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн.
Средняя масса таблеток и однородность по массе	ГФ XIII	В соответствии с требованиями.
Тальк	ГФ XIII	Не более 3 %.
Растворение	ГФ XIII Спектрофотометрический	Не менее 75 % (Q) дезлоратадина через 45 мин.
Посторонние примеси: дезлоратадина 1-формил примесь А примесь В лоратадин единичная неидентифицированная примесь сумма неидентифицированных примесей	ВЭЖХ	Не более 1,0 % Не более 0,2 % Не более 0,3 % Не более 0,2 % Не более 0,2 % Не более 0,5 %
Однородность дозирования	ГФ XIII Спектрофотометрический	В соответствии с требованиями.
Микробиологическая чистота	ГФ XIII	Категория 3А.
Количественное определение	ВЭЖХ Спектрофотометрический*	От 0,0045 до 0,0055 г в одной таблетке
Упаковка	По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку. 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.	
Маркировка	В соответствии с ФСП.	
Хранение	При температуре не выше 25 °С.	
Срок годности	3 года.	

* - методы являются альтернативными.

Исследование токсичности разработанного препарата в сравнении с оригинальным препаратом «Эриус®» показало, что токсичность исследуемого препарата не превышала токсичность препарата сравнения. В результате изучения стабильности таблеток дезлоратадина установлено, что по истечению 3 лет препарат по всем показателям соответствуют требованиям НД.

Глава 5. Биофармацевтические исследования таблеток дезлоратадина.

Установление эквивалентности *in vitro* согласно процедуре «биовер» исследуемого препарата проводилась путем комплексной научной оценки литературных и экспериментальных данных о фармацевтической субстанции и лекарственных средствах дезлоратадина. Изучали литературные данные биофармацевтической растворимости, проницаемости и метаболизма дезлоратаина, оценивали сходство составов вспомогательных веществ оригинального и исследуемого препаратов, скорость растворения, эквивалентность профилей растворения в 3-х средах (рН 1,2, 4,5, 6,8) (в среде с рН 4,5 коэффициент подобия f_2 составил 52,99, в средах с рН 1,2 и рН 6,8 в среду растворения через 15 мин перешло более 85 % действующего вещества (табл. 4)

Таблица 4 - Результаты оценки эквивалентности таблеток дезлоратадина, покрытых пленочной оболочкой 5 мг *in vitro* согласно процедуре "Биовер"

Критерий оценки	Результат
Растворимость	"высокая"
Проницаемость	"высокая"
Метаболизм	"интенсивный"
Класс БКС	I
Класс BDDCS	I
Скорость растворения	"быстрая"
Эквивалентность профилей растворения при рН 1,2, 4,5, 6,8	Эквиваленты при рН 1,2, 4,5, 6,8
Качественный состав вспомогательных веществ	сходный
Присутствие вспомогательных веществ, влияющих на абсорбцию лекарственного вещества	нет
Соответствие требованиям эквивалентности <i>in vitro</i>	соответствует

Глава 6. Разработка состава, технологии и оценка качества сиропа дезлоратадина.

В результате комплекса исследований были разработаны состав и технология сиропа дезлоратадина (2 образца) с использованием экспериментально отобранных вспомогательных веществ, максимально удовлетворяющих тре-

бованиям, предъявляемые к разработке сиропов. Составы сиропов представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Составы изготовленных сиропов с дезлоратадином

Состав № 8		Состав № 9	
Компоненты	Кол-во, % масс	Компоненты	Кол-во, % масс
Дезлоратадин	0,05	Дезлоратадин	0,05
Сорбит	20,0	Сорбит	40,0
Фруктоза	20,0	-	-
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,5	Гидроксиэтилцеллюлоза	0,5
Лимонная кислота	0,2	Лимонная кислота	0,2
Сорбиновая кислота	0,1	Сорбиновая кислота	0,1
Натрия бензоат	0,1	Натрия бензоат	0,1
Пропиленгликоль	1,0	Пропиленгликоль	1,0
Вода очищенная	до 100,0	Вода очищенная	до 100,0

Объективную сравнительную характеристику вкуса проводили по методике А.И. Андреевой. Индекс вкуса вычисляли как среднее арифметическое баллов, выставленных каждому составу (табл. 6).

Таблица 6 - Сравнительная оценка вкуса сиропа с дезлоратадином

Состав №	Значение числового индекса		Числовые обозначения индекса	
	Вкус сиропов	Основной вкус сиропов	вкус	Основной вкус
8	4,25±0,02	4,32±0,08	"5" - очень приятный "4" - приятный "3" - неплохой "2" - скверный "1" - очень скверный	"5" - не горький, не сладкий, не кислый;
9	3,96±0,07	4,03±0,06		"4" - незначительно кислый, сладкий, горький;
"Эриус"	3,23±0,1	3,65±0,05		"3" - слабосладкий, горький, кислый; "2" - сладкий, горький, кислый; "1" - очень кислый, сладкий, горький

Состав № 8 получил более высокую оценку по сравнению с другими препаратами, сочетание сорбита и фруктозы с лимонной кислотой, позволяет не только увеличить стабильность препарата, но и улучшить вкус готового продукта. Оценка качества изготовленных сиропов производили согласно разработанному проекту НД.

Согласно результатам исследования отобранные образцы сиропов стабильны в течение 3 лет. Срок годности оригинального препарата "Эриус сироп 0,5 мг/мл" составляет 2 года. Предполагается дальнейшее исследование стабильности препаратов для увеличения срока годности препарата.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Анализ ассортимента антигистаминных препаратов на российском фармацевтическом рынке показал, что лидирующие позиции по выпуску препаратов дезлоратадина приходятся на долю зарубежных производителей (около 60 %), следовательно, необходима разработка отечественных препаратов дезлоратадина, обладающих высокой эффективностью и безопасностью.

2. Изучены физико-химические и технологические свойства субстанции дезлоратадина производства России, Израиля и Индии. На основании полученных данных в качестве поставщика активной субстанции выбран производитель Астик Лтд., Израиль и ЗАО "Активный компонент", Россия, субстанции которых отличаются от субстанции индийского производства меньшим содержанием воды, наличие которой влияет на скорость разложения дезлоратадина и увеличение в процессе хранения содержания посторонних примесей в конечном продукте.

3. Оптимальным составом таблеток дезлоратадина, покрытых пленочной оболочкой, обеспечивающим наилучшие технологические характеристики, а именно сыпучесть, угол естественного откоса, насыпную плотность, фракционный состав, что позволяет получать таблетки методом прямого прессования, является состав, в который входят маннитол, микрокристаллическая целлюлоза, кальция гидрофосфат дигидрат, крахмал кукурузный желатинизированный, тальк и стеарат магния. Данный состав отличается от известных композиций отсутствием лактозы, которая провоцирует рост примеси дезлоратадин 1-формила в процессе хранения, а также технологией производства. В разработанных составах содержание примеси дезлоратадин 1-формила в условиях «ускоренного старения» в течение 274 дня (что соответствует 3-м годам естественного хранения препарата) не превышает 0,5 %, а содержание суммы единичных неидентифицированных примесей ниже, чем у оригинального лекарственного препарата.

4. Оптимальным составом 0,05% сиропа дезлоратадина, обладающим удовлетворительными вкусовыми показателями, технологическими свойствами, обеспечивающим удобство дозирования, и не содержащим искусственных подсластителей и ароматизаторов, что особенно важно для применения в детской практике, является состав сиропа с содержанием сорбита и фруктозы

в концентрации 20%, гидроксипропилцеллюлозы в концентрации 0,5%, лимонной кислоты в концентрации 0,2%, сорбиновой кислоты и натрия бензоата в концентрации 0,1%.

5. Методика спектрофотометрического определения позволяет проводить анализ количественного содержания дезлоратадина в разработанных лекарственных формах. Усовершенствование и модификация методики определения содержания посторонних примесей и количественного определения дезлоратадина в таблетках и сиропе методом ВЭЖХ позволяет проводить контроль качества готовых лекарственных форм дезлоратадина одновременно по количественному содержанию дезлоратадина и определению примесей разложения, которые могут образовываться при хранении.

6. Разработанные составы обеспечивают стабильность лекарственных форм дезлоратадина в процессе хранения в течение 3 лет.

7. Препараты демонстрируют высокую безопасность на основании проведенных доклинических исследований «острой» и «субхронической» токсичности на лабораторных мышах в сравнении с оригинальным препаратом “Эриус[®]” 5 мг Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия.

8. Разработанные таблетки «Дезлоратадин таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг» (АО «Татхимфармпрепараты») фармацевтически эквивалентны оригинальному препарату “Эриус[®]” 5 мг Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия, согласно процедуре «Биоэкви».

9. Предложены технологические схемы получения разработанных лекарственных форм дезлоратадина. Разработаны и утверждены лабораторные регламенты на их производство. Технология получения разработанных лекарственных форм дезлоратадина апробирована в производственных условиях АО «Татхимфармпрепараты». Нарботанные в соответствии с предложенной технологией лекарственные формы дезлоратадина отвечают требованиям разработанных проектов НД.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Лефтерова, М.И. Исследования по разработке лекарственных сиропов / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов // **Фундаментальные исследования.** – 2015. – № 3. – С. 2626-2630.

2. Лефтерова, М.И. Разработка состава и технологии таблеток дезлоратадина с использованием полного факторного эксперимента / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов // **Фундаментальные исследования.** – 2015. – № 3. – С. 2631-2636.

3. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанций дезлоратадина [Электронный ресурс] / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов, А.Т. Губайдуллин // **Современные проблемы науки и образования.** – 2015. – № 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/131-23964>.

4. Пат. 2537169 Российская Федерация. Фармацевтическая композиция, содержащая дезлоратадин (варианты) / Т.Ш. Ханнанов [и др.]; заявитель и патентообладатель АО "Татхимфармпрепараты". – № 2013127704/15; заявл. 18.06.2013, опубл. 27.12.2014, Бюл. № 36. – 22 с.

5. Разработка сиропа дезлоратадина / С.С. Камаева, М.И. Лефтерова, Г.Ю. Меркурьева, О.Ю. Гордеева // Сб. материалов III Всероссийской конференции с международным участием "Современные проблемы химической науки и фармации", Чебоксары, 10 октября 2014 г. – Чебоксары: Изд-во: ООО "Крона", 2014. – С. 66.

6. Лефтерова, М.И. Выбор вспомогательных веществ для изготовления таблеток-ядер антигистаминного препарата последнего поколения / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов // Сборник тезисов 87-й всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященная 155-летию со дня рождения Л.О. Даркшевича, 21-22 марта 2013 г. – Казань, 2013. – С. 245.

7. Лефтерова, М.И. Выбор оптимального состава и технологии таблеток антигистаминного препарата последнего поколения и их стандартизация / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов // Материалы Первой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Проблемы

разработки новых лекарственных средств», 3-5 июня 2013 г. – ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова» РАМН, Москва, 2013. – С. 59.

8. Лефтерова, М.И. Использование полного факторного эксперимента в разработке состава и технологии таблеток дезлоратадина / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины: сб. материалов науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, 8-9 октября 2014 г. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2014. – С. 21-22.

9. Лефтерова, М.И. Разработка состава и технологии таблеток-ядер антигистаминного препарата последнего поколения / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов // Сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международных участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященной 85-летию профессора Е.Н. Дорминдонтова – Ярославль: ООО Издательско-полиграфический комплекс "Индиго", 2013. – С. 240.

10. Лефтерова, М.И. Разработка состава и технологии таблеток антигистаминного препарата последнего поколения и исследование их общей токсичности / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов // «Здоровье человека в XXI веке». VI Российская научно-практическая конференция, посвященная 200-летию образования Казанского государственного медицинского университета: Сборник научных статей, 4-5 апреля, 2014 г. – Казань: Изд-во: "Отечество", 2014 – С.258-262.

11. Лефтерова, М.И. Разработка состава, технологии и методов стандартизации твердой лекарственной формы дезлоратадина / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов // Современные проблемы химической науки и фармации: сб. материалов Всерос. конф. с междунар. участием, посвящённой 85-летию со дня рождения В.А. Кухтина, 3-4 апреля 2014 г. - Чебоксары: ООО Издательский дом ПЕГАС, 2014. – С. 168.

12. Лефтерова, М.И. Разработка твердой лекарственной формы дезлоратадина / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов // Сборник тезисов 88-й всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых и 17-ой всероссийской медико-исторической конференции, посвя-

щенной 200-летию Казанского государственного медицинского университета, 26-27 марта 2014 г. – Казань, 2014. – С. 398.

13. Лефтерова, М.И. Современные подходы в разработке таблеток дезлоратадина / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. Материалы научно-практической конференции с международным участием "Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки", 1-3 декабря 2014 г. – Пермь, 2014. – № 14. – С. 18-21.

14. Лефтерова, М.И. Современные подходы в оценке качества таблеток дезлоратадина / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов // Сборник тезисов 89-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых и 18-ой Всероссийской медико-исторической конференции, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне, 1-2 апреля 2015 г. – Казань, 2015. – С. 447.

15. Влияние вспомогательных веществ на качество таблеток антигистаминного препарата последнего поколения / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов и др. // Труды 8-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием "Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения", 21-23 ноября 2013 г. – Санкт-Петербург, 2013. – Т.8, часть 2. – С. 640-642.

16. Влияние способа таблетирования на качество таблеток антигистаминного препарата последнего поколения / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов и др. // Труды 8-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием "Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения", 21-23 ноября 2013 г. – Санкт-Петербург, 2013. – Т.8, часть 2. – С. 642-643.

17. Лефтерова, М.И. Разработка количественного определения дезлоратадина в таблетках методом спектрофотометрии / М.И. Лефтерова, С.С. Камаева, А.Н. Анисимов // Сб. материалов V Юбилейной Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием "Молодая фармация - потенциал будущего", Санкт-Петербург, 20-21 апреля 2015 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2015. – С.445-447.