

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Трусов Герман Владимирович

**Современные технологии таблетирования субстанции ребамипида с
анизодиаметрическими частицами**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
кандидат фармацевтических наук, доцент
Козлова Жанна Михайловна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Подходы к изучению кристаллической структуры веществ	14
1.2. Полиморфизм кристаллической структуры активных фармацевтических субстанций	17
1.2.1. Теоретические подходы к изучению кристаллической структуры активных фармацевтических субстанций	18
1.2.2. Аналитические подходы для изучения полиморфизма и кристаллической структуры активных фармацевтических субстанций	21
1.3. Характеристика форм кристаллов	23
1.3.1. Изодиаметрические кристаллы	23
1.3.2. Анизодиаметрические кристаллы	25
1.4. Технологические подходы к разработке таблеток в зависимости от формы кристалла активных фармацевтических субстанций	26
1.4.1. Разработка таблеток с активной фармацевтической субстанцией, обладающей изодиаметрической формой кристаллов	26
1.4.1.1. Вспомогательные вещества, используемые для получения таблеток с активной фармацевтической субстанцией, обладающей изодиаметрической формой кристаллов	27
1.4.2. Разработка таблеток на основе активной фармацевтической субстанции с анизодиаметрической формой кристаллов	29
1.4.2.1. Технология сухого гранулирования в качестве современного подхода к работе с активными фармацевтическими субстанциями с анизодиметрическими частицами	30
1.4.2.2. Вспомогательные вещества, используемые для получения таблеток с активными фармацевтическими субстанциями с анизодиаметрической формой кристаллов	32
1.5. Характеристика ребамипида и его фармакологические свойства	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40

2.1. Материалы исследования	40
2.1.1. Активная фармацевтическая субстанция	40
2.1.2. Вспомогательные вещества.....	41
2.2. Методы	42
2.2.1. Изучение физико-химических и технологических свойств ребамипида и полученных таблетлируемых масс.....	42
2.2.2. Изучение физико-химических и технологических свойств таблеток	43
2.2.3. Изучение количественного содержания ребамипида в таблетках	44
2.2.4. Определение содержания примесей в таблетках	47
2.2.5. Определение микробиологической чистоты	51
2.2.6. Изучение биофармацевтических свойств твердых лекарственных форм.....	51
2.2.6.1. Проведение теста растворения	51
2.2.6.2. Исследование профиля высвобождения референтного препарата	54
2.3. Технологическое оборудование, используемое при выполнении работы	55
2.4. Статистические методы анализа.....	58
2.5. Дизайн исследования	58
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ РЕБАМИПИДА.....	60
3.1. Изучение физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции ребамипида.....	61
3.1.1. Исследование полиморфизма активной фармацевтической субстанции ребамипида.....	61
3.1.2. Изучение активной фармацевтической субстанции ребамипида и лекарственной формы таблеток референтного препарата методом рентгенофазового анализа	62
3.1.3. Изучение активной фармацевтической субстанции ребамипида и таблеток референтного препарата сканирующей электронной микроскопии.....	65
3.1.4. Изучение активной фармацевтической субстанции ребамипида и таблеток референтного препарата методом дифференциальной сканирующей калориметрии.....	66

3.2. Изучение технологических характеристик ребамипида	69
3.3. Проведение стресс-испытаний.....	71
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ	74
4.1. Составление дизайна.....	74
4.2. Разработка состава и технологии получения таблеток ребамипида.....	79
4.3. Описание разработанной технологии производства	85
4.3.1. Изучение влияния технологических подходов на скорость высвобождения активной фармацевтической субстанции для получения подобного референтному препарату профиля высвобождения	85
4.3.2. Масштабирование технологии получения готового продукта и отработка процесса покрытия таблеток пленочной оболочкой	88
4.4. Переоценка рисков влияния ребамипида на критические показатели качества лекарственного препарата	103
4.5. Обоснование условий хранения и проведения испытаний стабильности	105
4.6. Технологическая схема производства.....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	131
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	133
ПРИЛОЖЕНИЕ А	143
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	144
ПРИЛОЖЕНИЕ В	145
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 21 июля 2020 г. № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года» к национальным целям развития на период до 2030 года относятся: повышение уровня жизни граждан и ожидаемой продолжительности жизни, реальный рост инвестиций в основной капитал, рост экспорта несырьевых неэнергетических товаров в целях осуществления прорывного развития Российской Федерации. Данные цели, в частности, не могут быть достигнуты без развития фармацевтической промышленности.

Российская фармацевтическая промышленность находится на пути активного развития, стремясь повысить свою конкурентоспособность на внутреннем и международном рынках. Ключевым фактором этого роста становятся технические и инновационные возможности производственных предприятий, особенно в сфере разработки и производства твердых лекарственных форм (ТЛФ). Это сложный и многогранный процесс, требующий учета множества физико-химических (в том числе формы кристаллов) и технологических факторов, особенно в контексте активных фармацевтических субстанций (АФС).

По одной из классификаций формы кристаллов, все субстанции можно разделить на изодиаметрические и анизодиаметрические. Изодиаметрическими (симметричными) называются кристаллы, имеющие близкие по величине радиусы во всех направлениях. Как правило, симметричные частицы являются правильными многогранниками, шарообразными образованиями и т.д. К анизодиаметрическим, т.е. асимметричным относятся кристаллы, имеющие величины радиусов, отличающиеся в разных направлениях. Примерами структурных элементов такого типа кристаллов являются палочки, иголки, пластинки, чешуйки, листочки. Подобной кристаллической структурой обладает, например, субстанция ребамипида (далее ребамипид). Она была открыта в Японии

компанией Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. и внедрена в клиническую практику с 1990 г под торговым названием Mucosta®. Высокая эффективность ТЛФ, содержащих ребамипид, способствовала его продвижению на международном фармацевтическом рынке, особенно в странах Азии (Япония, Китай, Южная Корея), а также в Российской Федерации (РФ). В патентах широко описаны различные области возможного применения лекарственных средств ребамипида, поэтому разработка нового дженерика с более энергоэффективной технологией является актуальной задачей.

Лекарственные средства, содержащие субстанции с анизодиаметрической формой кристаллов чаще всего производятся технологией влажной грануляции. В данной работе на примере ребамипида предлагаются способы упрощения технологии и переход на более производительный метод – сухая грануляция, а именно компактирование. Технология сухого гранулирования позволяет сократить использование ресурсов, таких как электроэнергия, вода и др., что может привести к уменьшению негативного воздействия на окружающую среду. Кроме того, данная технология является более дешёвой, простой в обращении и энергоэффективной за счет уменьшения количества оборудования и этапов производства, экономии ресурсов и др. Несмотря на то, что процесс влажной грануляции имеет большую универсальность, на примере данной работы можно увидеть, что сухая грануляция имеет свои неоспоримые плюсы, активно используемые при разработках новых лекарственных средств (ЛС). В свою очередь, по сравнению с прямым прессованием, технология сухой грануляции позволяет избежать значительного увеличения массы таблетки, что является существенным преимуществом с экономической точки зрения. Также, несмотря на изменение технологии, в работе нами показана возможность достижения схожего с оригинальным препаратом профиля высвобождения.

Степень разработанности темы исследования

Выбранным объектом исследования является АФС ребамипид. На сегодняшний день на рынке РФ существует ряд лекарственных препаратов, содержащих данную субстанцию. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие ребамипид применяются для лечения различных заболеваний ЖКТ, включая гастриты, язвы, эрозии и другие повреждения слизистой оболочки. Поэтому разработка нового лекарственного средства, демонстрирующая возможность удешевления производства и применения различных технологических подходов по оптимизации производственного процесса, является актуальной задачей.

Среди ряда российских и зарубежных исследований сравниваются различные технологические процессы на примере одной или нескольких АФС. Они рассматривают такие вопросы как изменение технологических и физико-химических характеристик АФС при выборе той или иной технологии. Однако в большинстве таких работ делается вывод, что наиболее оптимальной технологией является влажная грануляция, так как при ней получают наиболее технологичные массы для таблетирования и наиболее соответствующие требованиям нормативных документов данные аналитического контроля. Но в этих работах не затрагиваются аспекты оптимизации производственного процесса, его удешевления, увеличения производительности и увеличение доступности ЛС на рынке.

Цель и задачи исследования

Целью настоящей работы является разработка технологии производства ТЛФ субстанции ребамипида с анизодиаметрическими частицами.

Задачи:

1. На основании анализа литературных данных, описывающих АФС с анизодиаметрической формой кристаллов, обосновать возможность и целесообразность замены технологии влажной грануляции для АФС с

анизодиаметрической формой кристаллов на более производительный метод – сухая грануляция.

2. Составить целевой профиль качества разрабатываемого лекарственного средства, на основе оценки рисков установить критические показатели качества (КПК) и критические показатели процесса (КПП).
3. Изучить физико-химические и технологические свойства субстанции ребамипида и его стрессоустойчивость;
4. Обосновать выбор ВВ и предложить оптимальную технологию производства таблеток ребамипида с учётом физико-химических и технологических особенностей субстанции;
5. Разработать технологическую и аппаратурную схемы производственного процесса, составить описание технологического процесса;
6. Установить сроки годности и условия хранения разрабатываемого ЛС, содержащего ребамипид;
7. Составить спецификацию на конечный продукт и проект нормативного документа по качеству (НД по качеству) («Ребамипид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг»).

Научная новизна

При разработке ТЛФ с АФС, имеющих анизодиаметрическую форму частиц, редко отдаётся предпочтение сухой грануляции и прямому прессованию, поскольку данные субстанции обладают плохой прессуемостью и сыпучестью. При работе с данными субстанциями чаще используется технология влажной грануляции, которая способна скорректировать неудовлетворительные технологические характеристики АФС. Однако влажная грануляция является намного более энергозатратной технологией, требует больше единиц оборудования, усложняет процесс производства и увеличивает продолжительность процесса.

В данной работе предложена технология получения таблеток ребамипида с использованием сухой грануляции методом компактирования, что позволило упростить процесс производства ТЛФ и получить ЛФ фармакопейного качества. Результаты этих исследований могут быть использованы в фармацевтической промышленности при получении ТЛФ субстанций с анизодиаметрическими частицами.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных сведений о технологических и физико-химических характеристиках АФС ребамипида с анизодиаметрическими кристаллами показана возможность использования менее распространённой, но более производительной технологии сухой грануляции по отношению к АФС с данной формой частиц. Разработан состав и технология получения готовой лекарственной формы с учётом современных подходов и требований, составлен опытно-промышленный регламент, технологическая и аппаратурная схемы производственного процесса. Полученные данные дополняют литературные и могут использоваться для дальнейших исследований по оптимизации технологии производства ТЛФ, содержащих субстанции с анизодиаметрическими кристаллами.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты анализа и обобщения литературных данных о возможности применения технологии сухого гранулирования и прямого прессования для субстанций с анизодиаметрическими кристаллами.
2. Целевой профиль качества и оценка рисков влияния параметров АФС ребамипида на критические показатели качества лекарственного средства.
3. Результаты изучения физико-химических и технологических свойств субстанции ребамипида, результаты стресс-испытаний.

4. Обоснование состава и дизайна ТЛФ ребамипида на основании результатов изученных физико-химических и технологических свойств АФС.
5. Технология получения таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой.
6. Данные по выбору упаковки, результаты изучения стабильности разработанных таблеток ребамипида, обоснование сроков годности.

Методология и методы исследования

Методология исследования состояла из последовательной реализации этапов фармацевтической разработки, основанной на основании принципа «качество, запланированное при разработке» (QbD), современных международных рекомендациях ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» и рекомендациях Коллегии ЕЭК от 11 ноября 2025 г. № 30 «О Руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств»: определении целевого профиля для качества, оценке рисков, анализе действующего вещества, разработке состава и технологии готовой лекарственной формы, подборе упаковки и изучении стабильности.

В ходе исследования использовались современные фармакопейные методы анализа АФС и ЛФ «Таблетки»: высокоэффективная жидкостная хроматография; сканирующая электронная микроскопия (СЭМ); фракционный анализ; анализ сыпучести; анализ прочности и истираемости таблеток; проведена статистическая обработка результатов. Все работы в рамках данного исследования проводились в соответствии с приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14.06.2013 №916 "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики" и решениями Совета ЕЭК.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов подтверждена достаточным объёмом экспериментальных данных, обеспечивающим корректную интерпретацию

показателей, комплексным изучением свойств АФС, применением обоснованной технологии производства ТЛФ, точно подобранными аналитическими методиками, однородностью экспериментальной выборки, валидацией методов, использованием математической статистики и теоретическим согласованием экспериментальных данных. В работе применялись современные методы исследования, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография, изучение растворения, комплекс методов по оценке технологических свойств масс для таблетирования и таблеток, изучение процесса снятия статического заряда, изучение полиморфизма субстанции и её температуры плавления, подбор технологических параметров компактирования и т.д., а также использовалось сертифицированное оборудование – ролл-компактор, роторный таблеточный пресс, система покрытия таблеток пленочной оболочкой и т.д. Результаты, полученные независимыми различными методами, согласуются между собой, обосновывая достоверность выносимых на защиту выводов и положений. Методами статистической обработки с помощью Microsoft Office Excel установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований.

Материалы научных исследований по теме диссертации представлены на Межвузовском международном конгрессе «Высшая школа – научные исследования» (г. Москва, 11 июля 2024 г), Международном научном форуме «Наука и инновации – современные инновации» (г. Москва, 26 сентября 2024 г).

Апробация результатов диссертации состоялась на кафедре фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 20 ноября 2025 года протокол № 3.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в участии на каждом этапе исследовательской работы. Диссертантом лично проведены исследования по подбору состава вспомогательных веществ, разработке технологии сухой

грануляции ребамипида, поиск методов борьбы со статическим зарядом субстанции, подбору технологических параметров, подбору оборудования, обоснованию целесообразности подобранной оснастки оборудования, подходящего для работы с такими статичными субстанциями, подбору методик анализа готового продукта и их валидация, определению контрольных и критических точек разрабатываемого процесса, анализу данных по аналитическому контролю получаемых промежуточных продуктов и готового продукта, анализу полученных результатов и оформлению диссертационной работы и автореферата.

Автором внесён решающий вклад в формулирование основных научных результатов и изложения их в научных публикациях и конференциях.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «Общая фармацевтическая технология» и «Частная фармацевтическая технология», читаемых студентам по специальности 33.05.01. Фармация (акт № 611 от 24.03.2025, Приложение Б, Рисунок Б.1), а также внедрены в производственный процесс общества с ограниченной ответственностью «АЗТ ФАРМА К.Б.» (акт б/н от 08.04.2025, Приложение В, Рисунок В.1).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования

специальности, конкретно пунктам 2, 3 и 4 паспорта специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01201261653).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 взаимосвязанных глав, выводов, заключения, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы и приложений. Диссертация изложена на 146 страницах компьютерного текста, содержит 44 таблицы, 28 рисунков и 4 приложения. Библиографический указатель включает 84 источника, из них 76 иностранных и 8 отечественных.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 4 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, Chemical Abstracts, 2 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Подходы к изучению кристаллической структуры веществ

Согласно множеству исследований, описанных в научной литературе, АФС в большинстве случаев являются полидисперсными порошками, технологические и биофармацевтические свойства которых, напрямую зависят от формы и размера частиц, плотности, площади удельной поверхности, внутреннего трения, смачиваемости, гигроскопичности и т.д. [5].

Особое значение имеет форма и размер частиц. Как правило, частицы порошка АФС являются кристаллами или их конгломератами. Кристаллы по форме делятся на две основные группы - симметричные (изодиаметрические) и, более распространенные, асимметричные (анизодиаметрические) [5, 8].

Форма частицы АФС определяется кристаллической решеткой (в случае монокристаллов) или способом получения (в случае агломератов) [8].

Размер частиц порошков определяют методами оптической и сканирующей электронной микроскопии. В последнее время получил более широкое распространение метод, связанный с лазерной дифракцией света – динамический анализ изображения. Частицы АФС фотографируются в высоком разрешении (в потоке), далее с использованием одного из методов анализа изображения, таких как диаметры Ферета и Мартина вычисляется их размер.

Для установления формы частиц используется метод определения выпуклости или сферичности и отношение длины (D) к ширине (L). В зависимости от отношения сторон частицы, их подразделяют на три вида: удлиненные (отношение длины к ширине более, чем 3:1); пластинчатые (длина превышает ширину и толщину, но не более, чем в 3 раза); равноосные (имеют шарообразную, многогранную форму) [15, 25].

Форма кристаллов может сильно влиять на показатель прочности АФС. Так, АФС офлоксацин, агломераты частиц которого представляют из себя пучок вытянутых призм, образует таблетки с твёрдостью примерно в 4,7 раза выше и

значительно улучшенной текучестью по сравнению с частицами АФС переменной формы [34].

Кристаллы с гранями в форме блоков (удлиненные агломераты/кристаллы триклинная, моноклинная) или приблизительно сферической формы (то есть с отклонением от сферичности), в форме столбиков (тетрагональная решетка по типу «игла») и в форме пластин/слоев (пластинчатые частицы) более подвержены пластической деформации, что способствует формированию более прочных таблеток [30]. Напротив, игольчатая (нитевидная) структура всегда связана с низкой прессуемостью и уплотняемостью, а главное сыпучестью [79]. Поэтому игольчатые кристаллы часто перерабатывают измельчением или перекристаллизацией в кристаллы другой формы, обладающие хорошей сыпучестью, чтобы они соответствовали требованиям, предъявляемым Фармакопеей РФ.

Кристаллы и порошки кубической формы имеют плоскости скольжения (то есть соседних кристаллографических плоскостей с большим межплоскостным расстоянием или плоскостей, между которыми действуют самые слабые взаимодействия) [8, 19, 46]. В свою очередь сложные слоистые структуры обладают крайне плохой сыпучестью и склонностью к агрегации, как показано в работе Ахмедом и др. на ко-кристаллах АФС парацетамола и щавелевой кислоты [12, 32].

Имеющие палочкообразную форму частиц порошки мелкодисперсны и обладают хорошей уплотняемостью с достаточной пористостью. К примерам таких АФС можно отнести норсульфазол, анальгин, 5-аминосалициловую кислоту. [8, 28].

Если в структуре есть плоскость скольжения, расстояние между слоями скольжения велико, а сила прессования сравнительно слаба, то, как правило, наблюдается более высокая пластичность, обеспечивающая достаточную пластическую деформацию и площадь сцепления для формирования таблеток, иначе возрастает риск расслоения ядра таблетки [24, 25, 68]. При изучении прессуемости ацетаминофена с разной формой кристаллов только блочные формы

не покрывались коркой при прессовании, в то время как другая группа игольчатых кристаллов имела высокую склонность к расслоению и покрытию коркой [26, 45]. Ядав и др. обнаружили, что узловатая структура ко-кристаллов фебуксостата Q-аспирина демонстрирует изотропные ван-дер-ваальсовы взаимодействия, которые более пластичны и обеспечивают большую прочность (в 2-3 раза), чем у фебуксостата Q-парацетамола с молекулярной упаковкой в виде елочки [27, 84]. Такая молекулярная упаковка в виде «ёлочки» с общим компонентом сдвига всегда препятствует скольжению.

Ситуация с игольчатыми кристаллами ещё более сложная. Поскольку форма кристаллов подтверждается большинством данных, можно заметить, что их влияние на способность к таблетированию неоднозначно. Согласно традиционному представлению, игольчатые кристаллы всегда обладают худшей текучестью и не подходят для таблетирования. Как упоминалось в исследовании таблетирования ацетаминофена и L-глутаминовой кислоты, из игольчатых кристаллов нельзя получить качественные таблетки. Игольчатая форма иногда характеризуется более низкой межслоевой энергией и более высоким межплоскостным расстоянием по сравнению с другими типами кристаллической структуры, что обеспечивает лучшую способность к таблетированию [25, 49]. Игольчатые кристаллы кофеин-глутаровой кислоты обладают лучшей способностью к таблетированию.

Таким образом, на основании литературных данных можно сделать вывод, что форма кристалла АФС оказывает значительное влияние на такие технологические характеристики как сыпучесть, угол естественного откоса, прессуемость, прочность и др., но также важно отметить, что на начальных этапах работы с порошком АФС проводится изучение фракционного состава, и основные технологические и биофармацевтические свойства субстанции определяются ее преобладающей фракцией [25, 78].

В зависимости от формы кристаллов АФС применяются различные технологические подходы к разработке таблетированных ЛФ. К ним относят различные варианты осуществления технологий прямого прессования, сухого и

влажного гранулирования, а также подбор и использование ВВ, обеспечивающих необходимые свойства таблеточной массы [51, 73].

1.2. Полиморфизм кристаллической структуры активных фармацевтических субстанций

Под полиморфизмом АФС подразумевают, что данное соединение может существовать в разных кристаллических формах, которые отличаются своей структурой и свойствами. Кристаллы АФС с разной структурой кристаллической решетки имеют различную энергию межмолекулярной связи, для разрыва которой в случае растворения требуется время. Термическая стабильность по той же причине у полиморфных форм различается. Таким образом, само явление полиморфизма АФС в каждом случае требует детального изучения, по причине его сильного влияния на стабильность и растворимость, и как следствие на биодоступность и токсичность лекарственных препаратов (ЛП) [15].

Полиморфизм может быть вызван различными факторами, включая условия кристаллизации, температуру, давление и растворители. Изучение и контроль полиморфизма является важной задачей в фармацевтической промышленности для обеспечения стабильности и качества ЛП [15, 25].

К примерам АФС с полиморфизмом можно отнести:

- Аспирин (ацетилсалициловая кислота) существует в двух основных полиморфных формах: α - и β -аспирина. α -аспирин более плотный и кристаллизуется наиболее быстро, что делает его более эффективным в качестве болеутоляющего средства [28];
- Сульфаметоксазол (антибиотик) существует в нескольких полиморфных формах, каждая из которых различается по своим физическим свойствам и устойчивости к физическим воздействиям [24];
- Ибупрофен (противовоспалительное средство) существует в нескольких полиморфных формах, каждая из которых обладает уникальными свойствами в плане термостабильности и биодоступности [15];

- Левадопа (используется для лечения болезни Паркинсона) существует в двух формах: твердой (кристаллической) и аморфной (безструктурной), которые могут иметь различную скорость растворения и биодоступность, что может повлиять на их эффективность и длительность действия;
- Силденафилцитрат, действующее вещество в лекарстве Виагра[®], используемом для лечения эректильной дисфункции. Силденафилцитрат имеет несколько полиморфных форм, которые могут отличаться по своим физико-химическим свойствам, таким как растворимость, стабильность и скорость проникновения в организм [25];
- Фентанил (анальгетик), который также проявляет полиморфизм, имея две известные полиморфные формы [5];
- Пропранолол гидрохлорид (антигипертензивное средство), известное как пропранолол, существует в двух различных полиморфных формах;
- Хлорамфеникол - антибиотик, который может иметь различные полиморфные формы [5].

1.2.1. Теоретические подходы к изучению кристаллической структуры активных фармацевтических субстанций

Важной частью исследования АФС является изучение кристаллической структуры, знание о которой позволяет прогнозировать ее технологические и фармакологические свойства, оптимизировать процесс кристаллизации для получения конкретной кристаллической формы, которая придаст субстанции необходимые характеристики, и таким образом поможет оптимизировать работу над конечным продуктом, позволяя сделать процесс разработки эффективнее, быстрее и экономичнее [24].

Одним из базовых теоретических подходов для изучения АФС является математическая модель - решетка Браве. Данный метод является фиктивной системой координат, используемой для описания структуры кристалла. Все кристаллические структуры описываются с помощью 14 вариантов

кристаллической решетки, входящих в 7 сингоний, как представлено на рисунке 1.1 [30, 38, 50].

Совокупность точек для определения типа решетки Браве задается по правилу:

$$\vec{a} = n_1 \vec{a}_1 + n_2 \vec{a}_2 + n_3 \vec{a}_3$$

где n_1, n_2, n_3 - произвольные целые числа, $\vec{a}_1, \vec{a}_2, \vec{a}_3$ - некопланарные вектора, проведенные из заданной точки к соседним узлам решетки.

Сингония Тип решётки	Три- клинная	Куби- ческая	Тетраго- нальная	Ромби- ческая	Триго- нальная (ромбоэд- рическая)	Гексаго- нальная	Моно- клинная
Примитивный							
Базоцентри- рованный							
Объёмноцен- трированный							
Гранецентри- рованный							

Рисунок 1.1 – Решетки Браве

На моноклинные системы приходится 40 % кристаллических веществ, на ромбические около 28%, триклинные и кубические встречаются в 10% случаев, самыми редкими считаются тетрагональные - менее 7% [15, 24, 25].

Вторым основным подходом теоретического описания кристаллических структур являются индексы Миллера (также известные как индексы Х.М. (Хауд-

Миллера), индексы Браве или Кеерса-Таккера), которые являются системой обозначений, используемых для определения плоскостей и направлений в кристаллической решетке. Индексы Миллера записываются в виде трех целых чисел в форме (h, k, l) , где h, k и l – это целые числа, указывающие, какие плоскости или направления пересекаются с пространственными осями решетки [37].

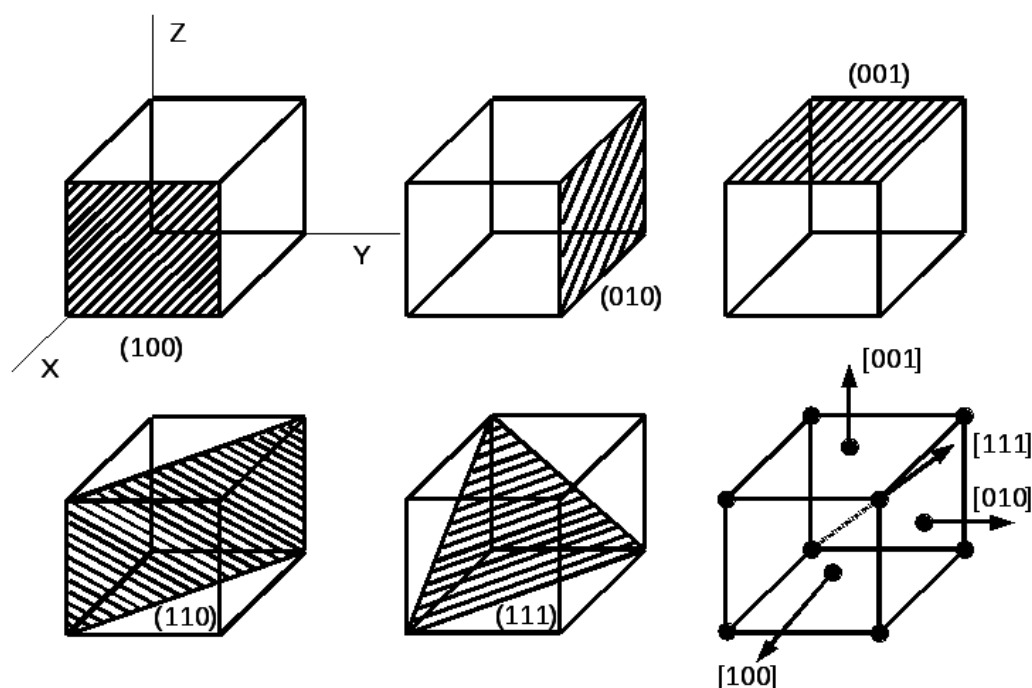


Рисунок 1.2 – Применения индексов Миллера при работе с кристаллическими структурами

Этапами работы с индексами Миллера могут являться:

1. Выбор плоскости или направления для изучения в кристаллической решетке;
2. При помощи графика решетки, определяется, через какие атомы или узлы проходят эти плоскости или направления;
3. Необходимо определить координаты данных атомов или узлов в решетке и использовать их для расчета индексов Миллера;
4. Получение трехзначного набора индексов Миллера;
5. Если индексы Миллера содержат некоторые отрицательные значения, их необходимо привести к положительным, заменив отрицательные значения на положительные через черту [37].

Индексы Миллера широко используются для анализа кристаллических структур и определения их ориентации и свойств. Они также используются для построения дифракционных картин при рентгеновском или электронном дифракционном анализе [37].

1.2.2. Аналитические подходы для изучения полиморфизма и кристаллической структуры активных фармацевтических субстанций

Исследование полиморфизма АФС является важной задачей на начальных этапах фармацевтической разработки. При помощи различных методов анализа определяются тип полиморфной модификации, её структура и свойства. Таким образом, подбирают наиболее стабильные и эффективные полиморфные формы, а также разрабатываются оптимальные методы и условия их получения и хранения [21, 67].

К основным аналитическим подходам для исследования кристаллических структур АФС, согласно фармакопейной статье «полиморфизм», относят:

- Рентгенофазовый анализ (РФА). Метод позволяет определить кристаллическую структуру вещества, идентифицировать полиморфные формы и степень кристаллизации в твердых дисперсиях. Иногда используется в сочетании с рентгеноструктурным анализом, что позволяет получить детальную информацию о расположении атомов в кристаллической решетке;
- Инфракрасная спектроскопия (ИК). ИК-спектроскопия позволяет идентифицировать функциональные группы в молекуле и определить характеристики связей между атомами. Данный метод может использоваться для анализа кристаллических структур и изменений в них;
- Термический анализ (ТА). Термический анализ включает в себя подходы, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) и термогравиметрический анализ (ТГА). Они позволяют изучать тепловые свойства и стабильность кристаллических структур при нагревании.

— Ядерный магнитный резонанс (ЯМР). ЯМР-спектроскопия может использоваться для изучения молекулярной структуры и взаимодействий вещества. Данный метод позволяет определить конформацию молекулы, а также взаимодействия между атомами.

— Микроскопия. Методы микроскопии, такие как сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) и оптическая микроскопия, могут применяться для визуализации кристаллических структур и изучения их морфологии [20-22];

Особое значение в качестве инструмента для изучения полиморфизма имеет рамановская спектроскопия, которая основана на измерении изменения частоты и интенсивности рассеянного света, взаимодействующего с материалом [21].

В рамановской спектроскопии лазерное излучение с определенной длиной волны попадает на образец, и под действием лазерного излучения атомы и молекулы в образце начинают колебаться и вращаться. При этом происходит рассеяние света, и его спектр наблюдается с помощью приборов.

Рамановский спектр представляет собой график, показывающий зависимость интенсивности рассеянного света от его частоты. В полиморфных формах АФС различные молекулярные и кристаллические структуры вызывают изменение частоты и интенсивности рассеянного света.

Таким образом, данный вид спектроскопии позволяет идентифицировать и анализировать различные полиморфные формы АФС. Он используется для исследования структурных особенностей полиморфных материалов, определения их состава и конформации, а также для контроля качества и проверки подлинности продуктов.

Кроме того, рамановская спектроскопия позволяет изучать взаимодействие полиморфных форм АФС с другими веществами, такими как растворители или другие примеси. Данная особенность помогает в понимании физико-химических процессов, происходящих с полиморфными формами АФС, и может быть полезным при проектировании новых ЛП со специальными свойствами.

Следовательно, рамановская спектроскопия является мощным инструментом для исследования полиморфизма и позволяет получить детальную информацию о структурных и физико-химических особенностях полиморфных АФС [13, 20].

Данные подходы могут комбинироваться для подробного исследования кристаллических структур АФС и их полиморфных форм. Комбинированный подход позволяет получить более полное представление о характеристиках и свойствах кристаллических структур, что имеет важное значение для разработки и производства ЛП [13, 21, 29].

1.3. Характеристика форм кристаллов

1.3.1. Изодиаметрические кристаллы

Как говорилось во введении, кристаллы называются изодиаметрическими, если они имеют одинаковый молекулярный состав, но различную кристаллическую решетку.

К физическим примерам изодиаметрических кристаллов относятся:

- Замороженные смеси воды и водного раствора солей, таких как лед с солями;
- Смеси плавиковой кислоты и тетрааммина меди(II) сульфата;
- Соединения белков и нуклеиновых кислот.

Преимуществами изодиаметрических кристаллов являются возможность появления при объединении различных компонентов новых свойств, которые отсутствуют у них по отдельности, а также возможность создавать структуры с определенными свойствами [61].

К недостаткам изодиаметрических кристаллов относят сложность их синтеза и особые требования условий испытания, кроме того, из-за сложной структуры таких частиц могут возникать трудности с точным определением свойств и проявлений.

Важно отметить, что преимущества и недостатки могут быть уникальными и разнообразными, в зависимости от каждого конкретного состава и структуры кристаллов.

С точки зрения фармацевтической разработки таблетированных ЛФ АФС с изодиаметрическим типом кристаллов обладают следующими преимуществами:

- Хорошей стабильностью. Данное свойство позволяет снизить вероятность деградации и увеличить длительность срока годности готовой ЛФ;
- Улучшенной растворимостью. АФС с изодиаметрическим типом кристаллов могут иметь более высокую растворимость в водных средах, что приводит к улучшению всасываемости ЛС в организме;
- Улучшенной биодоступностью. Изодиаметрические кристаллы могут повышать биодоступность АФС, что позволяет снижать ее дозу в ЛФ.
- Тем не менее, у АФС с изодиаметрическим типом кристаллов также есть некоторые недостатки:
- Сложность получения. Получение изодиаметрических кристаллов может быть сложным и требовать специальных условий и технологий, что влияет на стоимость и доступность ЛП;
- Небольшое количество АФС с изодиаметрическим типом кристаллов.

Изодиаметрической формой кристаллов обладают такие АФС, как индометацин, парацетамол, бензоилпероксид, рифаксимин, ацетилсалициловая кислота, дабигатрана этексилат, сандозалин, разные полиморфные формы ибупрофена, диангидродульцитол, омепразол, нилотиниб, и др.

Также, примером АФС на основе изодиаметрических кристаллов являются ЛП, содержащие изомеры соединений с терапевтической активностью - в случае аминокислот, изодиаметрические изомеры могут иметь различное влияние на синтез белка и обмен веществ в организме.

В целом, вещества с изодиаметрической формой кристаллов широко применяются для создания новых АФС с улучшенными свойствами и фармакологической активностью [5, 8, 15].

1.3.2. Анизодиаметрические кристаллы

Физическими примерами анизодиаметрических кристаллов являются: кварц; глинистые минералы, например, слюда и мусковит; кальцит, известный своими особыми оптическими свойствами, такими как двулучепреломление.

Преимуществами анизодиаметрических кристаллов являются:

- Оптические свойства, позволяющие использовать их в измерении и управлении светом, например, в оптике или в лазерных приборах;
- Имеют возможность фильтрации света различной поляризации;
- Возможность создания лазеров и оптических устройств с высокой степенью управления светом;

К недостаткам анизодиаметрических кристаллов относят:

- Сложность обработки и создания прецизионных форм кристаллов, так как их свойства зависят от ориентации кристаллической структуры;
- Возможные проблемы с повторяемостью и отсутствием однородности в свойствах кристалла;
- Высокая чувствительность к температурным и механическим воздействиям, что может привести к изменению свойств кристалла.

Преимуществами АФС с анизодиаметрическим типом кристаллов для разработки готовых ЛФ являются:

- Стабильность. Анизодиаметрические кристаллы имеют высокую степень устойчивости к внешним факторам, таким как влажность и температура. Данное свойство делает их более устойчивыми во время хранения и транспортировки.
- Улучшенные механические свойства, такие как твердость или прочность.
- К недостаткам АФС с анизодиаметрическим типом кристаллов относят:
- Риск полиморфизма. Анизодиаметрические формы кристаллов могут быть более склонны к полиморфизму, что может привести к изменениям в их свойствах и эффективности;
- Очень плохая сыпучесть.

К примерам АФС с анизодиаметрическим типом кристаллов относятся: глюконат кальция, амоксициллин клавуланат, пентоксифиллин, индометацин, гидрохлорид йодида бензоила, сульфадiazин, рабепразол, варденафил, метформин гидрохлорид, летрозол и др.

Большинство соединений, обладающих терапевтической активностью, имеют несимметричное строение кристаллов. Таким образом, разработка универсальных технологических подходов для получения твердых ЛФ на основе таких АФС продолжает оставаться актуальной задачей фармацевтической технологии [46, 61].

1.4. Технологические подходы к разработке таблеток в зависимости от формы кристалла активных фармацевтических субстанций

1.4.1. Разработка таблеток с активной фармацевтической субстанцией, обладающей изодиаметрической формой кристаллов

Благодаря своему симметричному строению и хорошей сыпучести для АФС с изодиаметрической формой кристалла, классическим методом получения таблеток является прямое прессование, но также встречаются разработки с использованием грануляции [9, 10, 16].

Преимуществами технологии прямого прессования являются:

1. Прямое прессование один из самых эффективных методов получения таблеток. Оно позволяет значительно сократить время на процесс, поскольку включает в себя меньше этапов, по сравнению с гранулированием;
2. Таблетки, полученные с помощью прямого прессования, обычно обладают хорошей стабильностью, поскольку в процессе производства отсутствуют высокие температуры и нет стадий увлажнения;
3. Процесс прямого прессования обладает высокой регулируемостью и контролем, так как в нём используется значительно меньше стадий производства,

чем в процессах грануляции, что позволяет получать серии готового продукта с минимальными отличиями;

4. Некоторые АФС, особенно те, которые являются термолабильными или влажочувствительными, могут не подходить для процессов грануляции, таким образом прямое прессование является подходящей технологией для таких соединений;

К недостаткам технологии прямого прессования относятся:

1. Получение гораздо большей по массе таблетки, в сравнении с технологиями грануляции, за счет добавления большого количества ВВ, что значительно повышает стоимость конечного продукта;
2. Более высокое количество мелких частиц, что может приводить к налипанию таблеточной массы на пресс-инструмент, а также увеличивать риск отслоения верхней и нижней выпуклой части таблетки;
3. Трудность подбора состава для АФС с неудовлетворительными технологическими характеристиками;
4. Могут возникнуть проблемы с однородностью дозирования при прессовании с небольшим содержанием АФС;
5. Применение высокого давления;

Таким образом, технология прямого прессования является эффективным методом производства таблеток, имеющим свои преимущества и недостатки, которые могут быть важными при выборе метода производства [23, 71, 81].

1.4.1.1. Вспомогательные вещества, используемые для получения таблеток с активной фармацевтической субстанцией, обладающей изодиаметрической формой кристаллов

Основной технологией получения таблеток для АФС с изодиаметрической формой кристаллов является прямое прессование. Субстанция при этом должна обладать хорошей сыпучестью (не менее 5-6 г/с), высокой прессуемостью (не менее 0,4-0,5 г/см³), а также низкой адгезией к пресс-инструменту. Очень немногие

порошки удовлетворяют этим требованиям: бромиды, натрия хлорид, калия йодид, ацетилсалициловая кислота и некоторые ЛС с однородным гранулометрическим составом [5, 8, 52].

Однако, большинство АФС не обладают всеми подходящими технологическими характеристиками для осуществления прямого прессования, и в таких случаях требуется применение различных ВВ для придания им необходимых свойств.

В качестве наполнителя для прямого прессования часто используют различные типы лактозы. Например лактоза, полученная методом распылительной сушки, представленная на фармацевтическом рынке под названиями: FlowLac 90, FlowLac 100, Lactopress[®] Spray Dried 250, Lactopress[®] Spray Dried 260, SuperTab[®] 11SD, SuperTab[®] 14SD и др. Данный тип лактозы обладает такими свойствами как относительно высокая пластичность, высокая сыпучесть, отличная прессуемость, низкая гигроскопичность и невысокая стоимость. Лактоза гранулированная, под коммерческими названиями Lactopress[®] Granulated, SuperTab[®] и др. (хорошая сыпучесть и прессуемость). Лактоза модифицированная (Tablettose 70/80/100) (хорошая сыпучесть и прессуемость) [81].

Кроме того, для получения таблеток, содержащих АФС с изодиаметрической формой кристаллов методом прямого прессования, часто применяют микрокристаллическую целлюлозу МКЦ, которая применяется в качестве наполнителя и связующего. Добавление от 10 до 50% МКЦ в состав, улучшает прессуемость АФС и уменьшает отклонение от средней массы таблеток. Наиболее часто используемыми являются МКЦ 102 (для улучшения сыпучести), МКЦ 103 и МКЦ 122 (в случае чувствительных к влаге АФС) и др [52, 53].

Кроме того, для обеспечения хорошей прессуемости и смешиваемости при прямом прессовании применяются смеси, состоящие из комбинации ВВ, примерами которых являются следующие наполнители: Prosolv[®] (98% МКЦ и 2% аэросила), StarLac (смесь α -лактозы и кукурузного крахмала), Ludipress[®] (композиционный наполнитель, основу которого составляют 93,4% α -лактозы моногидрата, 3,2% поливинилпирролидона и 3,4% кросповидона). Эти составы

позволяют получить прочные таблетки при низком давлении прессования при обязательном добавлении дезинтегранта и скользящих веществ. Способность их к прессованию соизмерима с МКЦ РН 200. Данный продукт является особо эффективным при низком содержании АФС [8, 23, 71].

1.4.2. Разработка таблеток на основе активной фармацевтической субстанции с анизодиаметрической формой кристаллов

Для придания АФС с анизодиаметрической формой кристалла необходимых для процесса таблетирования свойств применяются различные технологии гранулирования [17, 18, 23]:

1. Классическая влажная грануляция, которая включает в себя смешивание АФС с ВВ и увлажнение таблеточной смеси растворами связующих для формирования гранул. Полученные гранулы прессуются в таблетки при помощи специального оборудования;
2. Метод экструзии, заключающийся в продавливании вязкого расплава АФС через специальное оборудование с последующим формированием полученной массы в таблетки.
3. Сухая грануляция. Данный подход предпочтителен в том случае, если влажная грануляция влияет на стабильность, и, когда характеристики АФС не позволяют проводить прямое прессование [42].

Существует два основных подхода к осуществлению технологии сухой грануляции: [31, 42]

- Порошок сначала прессуют в брикеты, которые затем измельчаются в грануляторах с соответствующим размером отверстий сетки [80].
- Компактирование порошковой смеси компонентов с помощью роликов, формирующих пластину, которая затем разламывается на узле измельчения с установленным ситом с необходимым размером ячеек.

Технологии влажного и сухого гранулирования являются хорошо изученными и часто используемыми подходами для получения таблеток.

Влажная грануляция – процесс, при котором АФС и ВВ смешиваются и в последствии увлажняются с помощью различных растворителей или раствора связующего вещества. Затем влажную массу сушат и калибруют для получения гранул [64].

Сухая грануляция – процесс, при котором АФС и ВВ смешиваются без использования различных растворителей или раствора связующего вещества. Гранулы получают под действием сил давления или при брикетировании порошкообразных смесей, которые впоследствии размалывают [72, 77].

Перечисленные методы являются стандартными вариантами, которые используются для получения таблеток на основе АФС с анизодиметрической формой структуры кристаллов. Однако, в качестве технологии может рассматриваться и прямое прессование. Важно выбирать подход, который наилучшим образом подходит к АФС и ее физико-химическим свойствам.

1.4.2.1. Технология сухого гранулирования в качестве современного подхода к работе с активными фармацевтическими субстанциями с анизодиметрическими частицами

Технология сухого гранулирования является одним из перспективных методов работы с АФС на основе анизодиметрических частиц, который обладает рядом значительных преимуществ по сравнению с влажной грануляцией:

- Для осуществления технологии сухой грануляции требуется меньшее количество оборудования;
- Производственный процесс состоит из меньшего количества этапов;
- Технология сухого гранулирования позволяет сократить использование ресурсов, таких как электроэнергия, вода и др., что может привести к уменьшению негативного воздействия на окружающую среду;
- Экономическая эффективность. За счет уменьшения количества оборудования и этапов производства, экономии ресурсов и др. Получение таблеток методами сухой грануляции является гораздо более дешевым процессом

производства, что делает продукт доступными для большего количества пациентов [72, 77, 80].

По сравнению с прямым прессованием, технология сухой грануляции позволяет избежать значительного увеличения массы таблетки, что является существенным преимуществом с экономической точки зрения.

Патентный поиск подтверждает заинтересованность разработчиков ЛП на основе АФС с кристаллами анизодиаметрической формой в переходе от преимущественно технологии влажной грануляции к сухой грануляции. Получаемые путем компактирования или брикетирования таблетки дезогестрела, и включающие в себя этапы смешивания АФС с ВВ, прессования при повышенном давлении небольших брикетов с последующим измельчением до получения гранул необходимого размера [59]. Данный подход позволил решить проблему перемещения дезогестрела из гранул и таблеток в окружающую среду, т.е. повысить стабильность ЛФ.

В другом патенте приведены приемлемые варианты сухой грануляции для промышленного получения таблеток метформина, который является субстанцией, с неудовлетворительной сыпучестью, высокой терапевтической дозой и т.д. [60]. Таблетки метформина обычно получают методом влажной грануляции. Тем не менее, данное изобретение направлено на решение проблем, возникающим при использовании технологии влажного гранулирования: истираемости, прессуемости, налипания на пуансоны, стабильности, риски неоднородности дозирования.

Таким образом, в последние годы, помимо классического подхода к работе с АФС с анизодиаметрическими частицами – влажного гранулирования, появляется все больше возможностей для осуществления технологии сухой грануляции.

Как следствие, процесс получения таблеток становится более дешевым, за счет уменьшения количества этапов производства, а, следовательно, в необходимости меньшего количества оборудования, экономии воды, электроэнергии, рабочих часов персонала.

Очевидно, что все более актуальным становится разработка и развитие подходов к работе с АФС имеющими анизодиаметрическую форму кристаллов, основанных на технологиях сухой грануляции.

1.4.2.2. Вспомогательные вещества, используемые для получения таблеток с активными фармацевтическими субстанциями с анизодиаметрической формой кристаллов

Основными подходами к получению таблеток, содержащих АФС с анизодиаметрической формой кристаллов являются влажное и сухое гранулирование [14].

Для проведения процесса грануляции, как правило, требуется введение различных ВВ. Наиболее распространенными для данных технологий являются:

- Лактоза просеянная (просеянный моногидрат α -лактозы) – обладает хорошей сыпучестью, смешиваемостью с АФС и ВВ, высокой стабильностью при хранении. Применяется под коммерческими названиями Lactochem[®] Crystals, Lactochem[®] Coarse Crystals, Lactochem[®] Fine Crystals, Pharmatose[®] (50M-110M) и др.
- Лактоза безводная – используется для АФС, обладающих повышенной гигроскопичностью и подверженных гидролизу (как следствие, используется только при сухой грануляции). Наиболее известные коммерческие названия DuraLac и Lactopress;
- Лактоза измельченная – моногидрат α -лактозы измельчается до различных степеней помола. Из-за тонкодисперсности данный тип лактозы не обладает хорошей сыпучестью, но благодаря большой площади поверхности имеет высокую сжимаемость. Кроме-того, измельченная лактоза имеет высокую способность к смешиванию с АФС и ВВ. Используется в процессах влажного и сухого гранулирования.
- МКЦ применяется в качестве наполнителя и связующего. МКЦ-101 может использоваться и при прямом прессовании, но предпочтительно в процессе

влажной грануляции. МКЦ 103, 122 используется как правило в качестве наполнителя для прямого прессования и сухой грануляции [14, 17, 31].

Связующие вещества имеют большое значение в процессах грануляции, т.к. вместе с другими факторами определяют технологические характеристики таблеточной массы. При помощи данного класса ВВ порошкообразный материал превращается в гранулы, что обуславливает улучшение его сыпучести и однородности дозирования. Кроме того, связующие вещества обеспечивают прочность гранул и таблеток.

В качестве связующих, для технологии влажной грануляции применяют: воду очищенную, полимеры и их растворы и т.д. [42].

Для технологии сухого гранулирования используют различные сухие связующие, например, Kollidon® 64 VA.

Кроме того, в процессах грануляции могут применяться дезинтегранты различных классов, наиболее подходящие для конкретного состава, вводимые в таблетки на различных этапах их получения, а также скользящие вещества [17].

1.5. Характеристика ребамипида и его фармакологические свойства

Одной из перспективных АФС на современном фармацевтическом рынке для разработки ЛФ в виде таблеток, и состоящей из кристаллов с анизодиаметрической формой является (N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) аланин) (ребамипид). Она была открыта в Японии компанией Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. и внедрена в клиническую практику с 1990 г под торговым названием Mucosta® в качестве ЛС для контроля повреждений слизистой оболочки желудка, вызванных различными причинами, такими как прием обезболивающих и воздействие *Helicobacter pylori* [33, 41, 43].

Высокая эффективность ребамипида способствовала его продвижению на международном фармацевтическом рынке, особенно в странах Азии (Япония, Китай, Южная Корея), а также в Российской Федерации (РФ) [11].

В настоящее время проводится множество исследований, связанных с ребамипидом. Например, так как данное соединение является липофильным и относится к IV классу по БКС, описано множество работ, направленных на преодоление низкой растворимости данной АФС путем использования современных подходов – разработка твердых дисперсий(ТД), самоэмульгирующихся систем доставки ЛС (СЭСД ЛС), микронизация и др. [26, 32, 47].

Кроме того, патентный поиск показывает значительный интерес фармацевтических компаний к разработке новых ЛФ ребамипида.

Например, в одной из заявок на патент компании Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. описана офтальмологическая композиция для лечения синдрома сухого глаза [27, 82, 83], а в другом патенте, описаны способы получения и применения пролекарств на основе ребамипида [44, 74].

В настоящее время существуют отдельные фармакопейные статьи ребамипида в фармакопее Японии, Китая и Евроазиатского экономического союза (ЕАЭС).

Одной из особенностей данной АФС является наличие сильного горького вкуса, по этой причине при применении в качестве ЛП для перорального применения его используют в виде таблеток с пленочным покрытием.

Тем не менее, ребамипид в виде ЛФ измельчается и принимается пациентами, которые не могут принимать таблетки, что приводит к появлению горького вкуса во рту. Стоит отметить, что пока не известны корригенты, которые могли бы в достаточной степени улучшить горький вкус, остающийся после приема ЛП на основе данной АФС [35].

В данных обстоятельствах перспективны разработки направленные на подавление выраженности горечи АФС. Варианты решения проблемы вкуса АФС ребамипида описаны в нескольких японских статьях и патентах [32, 33, 35].

В научной литературе описаны подходы к разработке, в последние годы востребованным орально-диспергируемым таблеткам (ОДТ) ребамипида, пользующимся значительной популярностью у пожилых пациентов.

Кроме того, научные исследования подтвердили, что данная АФС применима для лечения стоматита. Таким образом, перспективна разработка ЛС для лечения стоматита, не раздражающем слизистую оболочку полости рта и не проявляющем горького вкуса даже при высокой концентрации действующего вещества [36, 48].

В патентной литературе описана фармацевтическая композиция ребамипида в виде жидкой ЛФ для полоскания и глотания для профилактики и/или лечения стоматита, вызванного лучевой терапией [40].

Исследователями доказано, что данная АФС, может использоваться в качестве ЛС для терапии аллергического конъюнктивита [47, 82].

В китайском патенте описана комбинированная фармацевтическая композиция с ребамипидом и способ ее получения для лечения язвенного проктита [55].

В патенте приводится многокомпонентная фармацевтическая композиция для лечения алкоголизма, где в качестве одного из действующих веществ содержится ребамипид [54].

Таким образом, несмотря на то что ЛП на основе ребамипида используются для терапии пациентов уже несколько десятилетий, исследователи и разработчики фармацевтических продуктов продолжают попытки оптимизировать их состав и технологию, а также поиски новых терапевтических эффектов данной АФС.

Становится все более востребованной разработка многокомпонентных ЛП для комплексного лечения хронических заболеваний, в состав которых входит данная АФС.

В клинической практике ребамипид зарекомендовал себя как высокоэффективное ЛС, безопасное и с хорошей переносимостью.

Данная АФС обладает низкой токсичностью и минимальным побочным воздействием на организм. Являясь производным хинолинона, обладает противоязвенным и противовоспалительным действиями [69].

Ребамипид, несмотря на свою растворимость в воде, обладает хорошей биодоступностью, пик концентрации приходится на 2й час после приёма без накапливания в тканях (свойственно для липофильных АФС) [62, 64, 65].

Ребамипид индуцирует синтез циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), приводя к увеличению синтеза эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка. Данный агент также ингибирует индуцированную *H. pylori* выработку фактора некроза опухоли (TNF) альфа и последующее воспаление слизистой оболочки желудка.

Кроме того, ребамипид удаляет образующиеся из кислорода свободные радикалы, которые потенциально вызывают повреждение слизистой оболочки, и стимулирует экспрессию гена рецептора простагландина EP4 с последующей секрецией слизистой оболочки, тем самым усиливая защиту слизистой оболочки желудка [66, 70].

Таким образом, ребамипид оказывает следующие фармакодинамические действия:

- повышает регенерацию клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, за счет стимулирования секреции слизи, что помогает защитить слизистую оболочку от повреждений и раздражений, вызываемых кислотой и пепсином, присутствующим в желудочном соке; Данное свойство особенно важно для пациентов с гастритом, язвами, эрозивными поражениями и другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [57].
- уменьшает окислительный стресс и предотвращает повреждения клеток организма свободными радикалами;
- улучшает кровообращение, за счет способности расширять кровеносные сосуды, что повышает кровоток и перфузию в тканях, ускоряет заживление ран и регенерацию поврежденных тканей;
- оказывает противовоспалительное действие. Ребамипид способен уменьшить воспаление и снизить экспрессию цитокинов, воспалительных медиаторов и факторов роста в слизистой оболочке ЖКТ, что помогает снять боль и улучшить общее состояние пациента путем снижения симптомов различных заболеваний ЖКТ;
- улучшает работу ЖКТ. Ребамипид способствует нормализации секреции желудочного сока, улучшает пищеварение и усваивание питательных веществ;

— улучшает эпителизацию и заживление ран. Ребамипид способен ускорить рост и регенерацию эпителия, что сокращает время заживления и улучшает восстановление поврежденных тканей [27, 32, 33, 35].

Таким образом, ребамипид является эффективной АФС для разработки ЛФ, предназначенных для лечения различных заболеваний ЖКТ, включая гастриты, язвы, эрозии и другие повреждения слизистой оболочки.

ЛС на основе ребамипида широко представлены преимущественно на фармацевтических рынках Японии, Китая, Южной Кореи и РФ.

К наиболее значимым разработкам относят:

Mucosta® (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Япония) - является первым ЛП, внедренным в 1990 году и сейчас продается во многих странах. Он широко используется в качестве препарата для контроля повреждений слизистой оболочки желудка, вызванных различными причинами, такими как прием обезболивающих и воздействие *Helicobacter pylori*. Представляет собой таблетки, с дозой ребамипида 100 мг, полученным путем грануляции методом экструзии [58, 66].

В патенте описываются способы получения таблеток ребамипида для различных составов методами влажной грануляции [58].

В патентной литературе приводятся способы преодоления горького вкуса АФС при помощи технологических подходов.

В патенте описана фармацевтическая композиция ребамипида и способ ее получения путем грануляции спиртом [57].

Глазная суспензия Mucosta® является вторым инновационным продуктом компании Otsuka Pharmaceutical, представляя собой новое ЛС для лечения синдрома сухого глаза, действие которого восстанавливает повреждения роговицы и конъюнктивы, стимулируя выработку муцина. Он был выпущен в Японии в 2012 году в виде одноразовой ЛФ [66, 83].

В научной литературе описано изобретение, которое предлагает фармацевтическую композицию офтальмологического продукта, содержащего ребамипид [27, 82, 83].

В Китае и Южной Корее ребамипид продается в виде таблеток 100 мг под торговым названием Rebagen. В патенте раскрывается способ получения таблеток ребамипида, приемлемый для промышленного производства, методом влажной грануляции [55].

В России первый ЛП с ребамипидом продается под торговым наименованием Ребагит®.

Также на отечественном фармацевтическом рынке существуют ЛП с ребамипидом 100 мг: Гастростат®, Ребамипид, Ребамипид Канон, Репамипид-СЗ. Данные ЛП представлен в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой.

ЛП ребамипид включён в рекомендации ведущих профильных сообществ России для профилактики и лечения НПВП индуцированных поражений ЖКТ, а также при комплексной терапии язвенной болезни и лечении ассоциируемой с ней *Helicobacter pylori* [62].

Таким образом, технологические характеристики ребамипида, в совокупности с доказанной клинической эффективностью, позволяют ее использовать в качестве примера для разработки новых подходов к получению таблеток на основе АФС с анизодиаметрической формой кристаллов.

Выводы к главе 1

1. Исследование кристаллической структуры и полиморфизма АФС является важным этапом фармацевтической разработки и включает в себя как теоретические подходы - решетки Браве, индексы Миллера, так и аналитические – РФА, ТА, ИК-спектроскопия, ЯМР, СЭМ, Рамановская спектроскопия. Данные методы позволяют получить знание о соединении и его особенностях, таким образом, оптимизируя работу над конечным продуктом, позволяя сделать процесс разработки эффективнее, быстрее и экономичнее.
2. Кристаллические частицы АФС существуют в двух формах – изодиаметрической (многогранники, шарообразные образования) и анизодиаметрической (палочки, иголки, пластинки, чешуйки, листочки).

Большинство соединений, обладающих терапевтической активностью, имеют анизодиаметрическое строение кристаллов.

3. Разработка новых подходов к получению ТЛФ на основе АФС с анизодиаметрической формой кристаллов является актуальной задачей фармацевтической промышленности. Патентный и литературный поиск показал заинтересованность исследователей при работе с субстанциями данного типа к переходу от сложной и дорогой технологии влажной грануляции к более экономичной и простой сухой грануляции.

4. Сухая грануляция является перспективным подходом для получения ТЛФ на основе АФС имеющих анизодиаметрическую форму кристалла. Данный метод обладает большим количеством преимуществ по сравнению с технологиями влажной грануляции и прямого прессования.

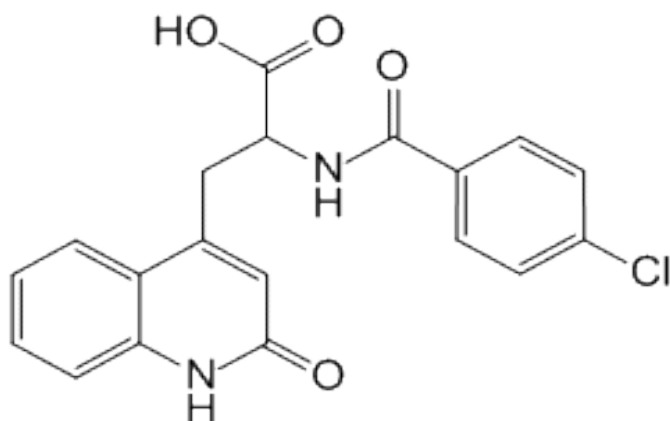
5. В ходе патентного поиска отражена востребованность технологии сухой грануляции на примере различных соединений, при этом отсутствуют патенты на метод получения таблеток ребамипида методами сухой грануляции или прямым прессованием. Также, продемонстрирована востребованность разработки новых ТЛФ на основе ребамипида, благодаря доказанной ее клинической эффективности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

2.1.1. Активная фармацевтическая субстанция

Ребамипид (N-(4-Хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) аланин) получена от компании «Suzhou tianma specialty chemicals co.», Китай (рисунок 2.1). Ребамипид представляет собой белый кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, метаноле и этаноле.



Брутто-формула: $C_{19}H_{15}ClN_2O_4$

М. м.: 370,786 г/моль

Температура плавления: 291 °С

Температура разложения: 291 °С

Производство: Китай

Рисунок 2.1 – N-(4-Хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) аланин (ребамипид)

Ультрафиолетовый спектр (УФ-спектр) поглощения испытуемого раствора ребамипида по положению максимумов и минимумов должен соответствовать прилагаемому рисунку УФ-спектра ребамипида (рисунок 2.2).

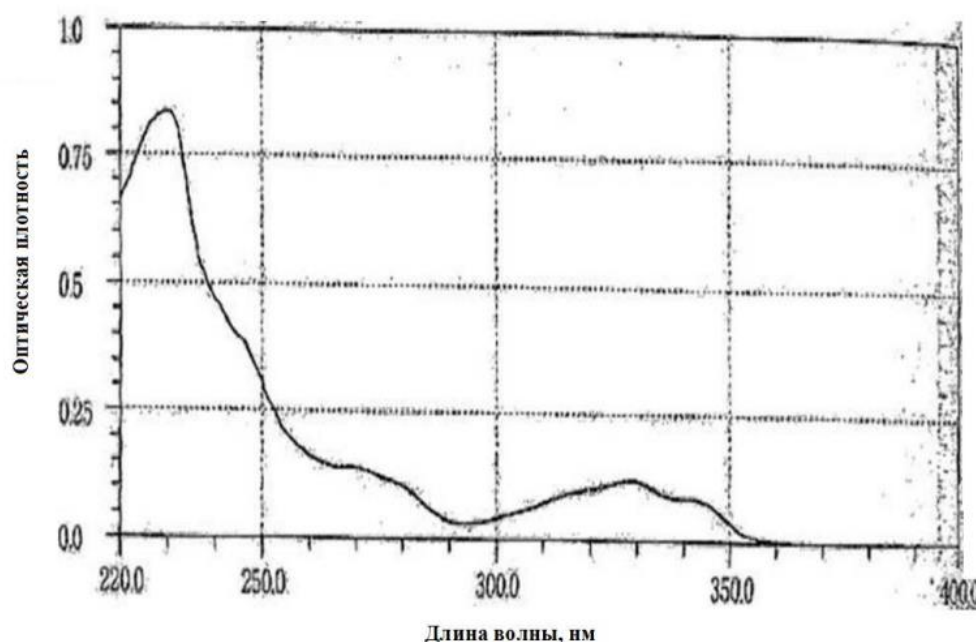


Рисунок 2.2 – УФ-спектр испытуемого раствора ребамипида

2.1.2. Вспомогательные вещества

Для разработки состава таблеток ребамипида использовались следующие ВВ:

Микrokристаллическая целлюлоза (МКЦ) марок Vivapur[®] 102, Vivapur[®] 101 (USP, Ph. Eur., JP), JRS, Германия – представляет собой белый или почти белый, мелкий или гранулированный, слегка гигроскопичный порошок. В составе препарата используется в качестве наполнителя. Тип 101 чаще используется для влажной и сухой грануляции, а тип 102 для прямого прессования.

Крахмал кукурузный прежелатинизированный Starch 1500 (USP/NF, Ph. Eur), Colorcon LTD., Великобритания – белый порошок с хорошей сыпучестью, используется как наполнитель.

Kollidon[®] SR (USP), BASF, Германия – это порошок, полученный с помощью распылительной сушки поливинилацетата с поливинилпирролидоном. Обладает отличной сыпучестью, прессуемостью и насыпной плотностью, используется как связующее

Кроскармеллоза натрия Vivasol GF (USP, Ph. Eur., JP), JRS, Германия – белый или серовато-белый порошок, не имеет запаха. Выполняет функцию

супердезинтегранта, специально разработанного для применения в твёрдых капсулах и таблетках. Применима для всех видов технологий.

Лимонная кислота (ЛК) безводная Pharmpur (USP, Ph. Eur., BP), Scharlab, S.L., Испания – бесцветные полупрозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха, но с сильным кислым вкусом. Выполняет функцию регулятора кислотности, также может применяться как антиоксидант и при изготовлении шипучих таблеток.

Натрия лаурилсульфат Kolliphor® SLS Fine (USP), BASF, Германия – белый или светло-белый порошок с характерным запахом. Применяется в качестве поверхностно-активного вещества (ПАВ), улучшающего растворимость АФС.

Натрия стеарил фумарат Pruv® (USP, Ph. Eur., JP), JRS, Германия – белый мелкий порошок, обладающий малой гигроскопичностью. В составе выполняет функцию опудривающего вещества.

Кальция стеарат Calcium stearate (USP, Ph. Eur., JP), FACI, Италия – пористый порошок белого или желтовато-белого цвета со слабым характерным запахом. Опудривающее вещество.

Кремния диоксид коллоидный (КДК) Aerosil 200 (USP/NF, Ph. Eur.), Evonik, Германия – лёгкий, аморфный порошок белого цвета, без запаха и вкуса. В составе выполняет функцию скользящего вещества, улучшающего сыпучесть таблетлируемой массы.

2.2. Методы

2.2.1. Изучение физико-химических и технологических свойств ребамипида и полученных таблетлируемых масс

Оценка физико-химических и технологических характеристик проводилась в соответствии с ОФС ГФ РФ XV издания, представленными в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Используемые ОФС для изучения физико-химических и технологических характеристик АФС и ВВ

Наименование статьи	Используемое оборудование	Исследуемые показатели и объекты
Степень сыпучести порошков ОФС 1.4.2.0016	Прибор ERWEKA SVM 122; Прибор ERWEKA GT	Исследование степени сыпучести и насыпной плотности изучаемых материалов
Ситовой анализ ОФС.1.4.2.0032	Вибросито CISA RP 200 N	Исследование фракционного состава изучаемых материалов
Сканирующая электронная микроскопия ОФС.1.2.1.0001	Электронный микроскоп ТМ-1000 (Hitachi)	Исследование структуры частиц АФС (размер и внешний вид)
Рентгеновская порошковая дифрактометрия ОФС.1.2.1.0032	Дифрактометр Bruker D8 Advance ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)	Исследование структурных характеристик ВВ и АФС
Термический анализ ОФС.1.2.1.2.0010	Калориметр DSC-204 F1 (Netzsch)	Исследование температуры плавления АФС и ВВ методом дифференциальной сканирующей калориметрии

2.2.2. Изучение физико-химических и технологических свойств таблеток

Оценка физико-химических и технологических характеристик проводилась в соответствии с требованиями ГФ РФ XV (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Технологические показатели качества ТЛФ

Наименование статьи	Используемое оборудование	Условия эксперимента
Распадаемость таблеток и капсул ОФС.1.4.2.0013	Прибор ERWEKA ZT321	6 образцов, водная среда, температура 37 ± 2 °C
Прочность таблеток на раздавливание ОФС.1.1.1.0017	Прибор для определения прочности, диаметра и толщины таблеток SOTAX HT 10	Измерение проводили на 10 таблетках

Продолжение Таблицы 2.2

Истираемость таблеток ОФС.1.1.1.0015	Тестер истираемости ERWEKA	Измерение проводили на 10 таблетках (прибор 1)
Однородность дозированных единиц ОФС.1.4.2.0008	Система ВЭЖХ Shimadzu Prominence	Измерение проводили на 10 таблетках
Хроматография ОФС.1.2.1.2.0001 Высокоэффективная жидкостная хроматография ОФС.1.2.1.2.0005 (Количественное определение, родственные примеси, однородность дозирования)		Измерение проводили на 20 таблетках
Растворение для дозированных ТЛФ ОФС.1.4.2.0014	Прибор для определения растворения ERWEKA DT 626/1000HH	Измерение проводили на 6 таблетках
Однородность массы дозированных ЛФ ОФС.1.4.2.0009	Весы лабораторные электронные CAPTOGOCM CE323-C	Измерение проводили на 20 таблетках

2.2.3. Изучение количественного содержания ребамипида в таблетках

Определение проводят в соответствии с ГФ РФ методом ВЭЖХ, разработанным и валидированным на площадке ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.».

Подвижная фаза А (ПФ А)

К 915 мл воды для хроматографии прибавляют 15 мл кислоты уксусной ледяной, перемешивают. Раствор фильтруют через мембранный фильтр (регенерированная целлюлоза, 0,45 мкм) и дегазируют.

Раствор используют свежеприготовленным.

Подвижная фаза Б (ПФ Б)

Ацетонитрил для хроматографии.

Растворитель

Фосфатный буфер pH 7,2.

Раствор используют свежеприготовленным.

Стандартный раствор (СР) КО

Около 20,0 мг (точная навеска) стандартного образца ребамипида (стандарт фирмы) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают.

Срок хранения – 3 сут.

5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора до метки растворителем, перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

Номинальная концентрация АФС – 0,02 мг/мл.

Испытуемый раствор КО

От представительной пробы испытуемого образца случайным образом отбирают выборку объемом 20 таблеток, которую взвешивают с точностью не менее 0,001 г и определяют значение средней массы одной таблетки (G) как отношение массы выборки таблеток (m) к объему выборки ($n = 20$). Таблетки измельчают до однородного порошка с размером частиц не более 0,5 мм – контроль осуществляется визуально.

Около 125 мг (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 180 мл растворителя, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 15 мин при периодическом перемешивании, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр (регенерированная целлюлоза, 0,45 мкм), отбрасывая первую порцию фильтрата.

5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

Растворы, содержащие АФС, защищают от действия света и хранят при температуре от 2 до 8 градусов Цельсия.

Таблица 2.3 – Параметры хроматографирования

Колонка	размер 250 x 4,6 мм, силикагель октилсилильный 5 мкм, или аналогичная при условии прохождения теста «Проверка пригодности хроматографической системы»
Режим элюирования	изократический
Подвижная фаза (ПФ)	А – Б (62:38)
Температура колонки	30 °С
Скорость потока	1,0 мл/мин
Детектор	УФ-спектрофотометрический, длина волны 232 нм
Объем ввода	20 мкл
Время хроматографирования	6 мин

Хроматографическую колонку уравнивают подвижной фазой до достижения стабильной базовой линии.

Проверка пригодности хроматографической системы

Хроматографируют стандартный раствор КО, получая не менее 4 хроматограмм. Хроматографическая система считается пригодной, если для пика ребамипида на хроматограммах стандартного раствора КО выполняются требования следующих критериев:

- относительное стандартное отклонение ($n=4$) площади пика составляет не более 2,0 %;
- эффективность хроматографической системы составляет не менее 2500 теоретических тарелок (ТТ);
- фактор асимметрии (ФА) составляет не более 1,5.

Измерения и вычисления

Последовательно регистрируют не менее двух хроматограмм стандартного раствора КО и испытуемого раствора КО.

Содержание ребамипида в одной таблетке (X), в мг, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times P \times 100 \times G \times 5 \times 250 \times 50}{S_0 \times a \times 100 \times 50 \times 5} = \frac{S \times a_0 \times P \times 250 \times G}{S_0 \times a}$$

где:

S – среднее значение площади пика ребамипида для испытуемого раствора КО;

S_0 – среднее значение площади пика АФС для СР КО;

a_0 – масса навески СО АФС, взятой для приготовления СР КО, мг;

P – массовая доля АФС в СО;

a – навеска порошка таблеток, взятая для приготовления испытуемого раствора КО, мг;

G – средняя масса одной таблетки, мг.

Содержание АФС в пересчете на среднюю массу одной таблетки должно находиться в интервале от 95,0 мг до 105,0 мг.

2.2.4. Определение содержания примесей в таблетках

Методика контроля составлена на основании методики, применяющейся для контроля ребамипида по показателю «Родственные примеси» при адаптации с учетом особенностей ЛФ. Методика разработана и валидирована на площадке ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.».

Методика реализуется в соответствии с ГФ РФ в технике ОФ-ВЭЖХ с УФ-спектрофотометрическим детектированием.

Содержание любой единичной неидентифицированной примеси (ЕНП) – не более 0,2 %;

Общее содержание примесей – не более 2,0 %.

Приготовление растворов:

Фосфатный буферный раствор pH 6.0

6,8 г калия дигидрофосфата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл воды и доводят pH раствора до значения $6,0 \pm 0,05$ при помощи натрия гидроксида раствора 1 М, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Срок годности – 1 сут.

Растворитель

Готовят раствор, состоящий из воды, фосфатного буферного раствора с рН 6,0 и метанола для ВЭЖХ в соотношении 7:7:6 (об.).

Срок годности – 1 сут.

Холостой раствор

Растворитель фильтруют через мембранный фильтр (регенерированная целлюлоза, 0,45 мкм), отбрасывая первую порцию фильтрата.

Подвижная фаза (ПФ)

Растворяют в 1000 мл воды 2,44 г натрия декансульфоната, добавляют к полученному раствору метанол для ВЭЖХ и фосфорную кислоту концентрированную в объемной соотношении 100:100:1. Перемешивают полученный раствор и фильтруют через мембранный фильтр (регенерированная целлюлоза, 0,45 мкм).

Испытуемый раствор РП

Около 125 мг (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 180 мл растворителя, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 15 мин при периодическом перемешивании, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр (регенерированная целлюлоза, 0,45 мкм), отбрасывая первую порцию фильтрата.

Концентрация ребамипида – около 0,2 мг/мл.

Раствор используют свежеприготовленным.

Стандартный раствор РП

Около 20 мг (точная навеска) СО ребамипида (стандарт фирмы) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают и доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Номинальная концентрация ребамипида – 0,0004 мг/мл.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор для проверки чувствительности

2,5 мл раствора стандартного раствора РП помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Номинальная концентрация ребамипида – 0,0001 мг/мл.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор 4-хлорбензойной кислоты

Около 10 мг 4-хлорбензойной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Срок хранения - 7 сут.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы

Около 10 мг СО ребамипида (стандарт фирмы) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают, прибавляют 1,0 мл раствора 4-хлорбензойной кислоты, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Срок хранения - 7 сут.

Таблица 2.4 – Условия хроматографирования

Колонка	размер 250 x 4,6 мм, силикагель октилсилильный 5 мкм, или аналогичная при условии прохождения теста «Проверка пригодности хроматографической системы»
Режим элюирования	изократический
Температура колонки	40 °С
Скорость потока	1,0 мл/мин
Детектор	УФ-спектрофотометрический, длина волны 232 нм
Объем ввода	20 мкл

Продолжение Таблицы 2.4

Время хроматографирования	не менее 3 значений времени удерживания пика ребамипида
------------------------------	--

Колонку уравнивают подвижной фазой до достижения стабильной базовой линии.

Последовательно записывают хроматограммы холостого раствора, раствора для проверки чувствительности, СР РП и раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

Ориентировочное время удерживания пика ребамипида - около 16 мин. Относительное время удерживания пика 4-хлорбензойной кислоты - около 1,3.

Проверка пригодности хроматографической системы

Хроматографическая система считается пригодной, если результаты интегрирования хроматограмм в совокупности соответствуют следующим критериям:

- 1) для пика ребамипида на хроматограммах стандартного раствора РП:
 - относительное стандартное отклонение площади пика составляет не более 5,0 %;
 - эффективность хроматографической системы составляет не менее 2500 теоретических тарелок;
 - фактор асимметрии пика составляет от 0,8 до 1,5.
- 2) для АФС и 4-хлорбензойной кислоты на хроматограмме раствора:
 - разрешение между пиками (R_s) составляет не менее 5,0.
- 3) для пика ребамипида на хроматограмме раствора для проверки чувствительности:
 - значение «сигнал-шум» (S/N) составляет не менее 10.

Измерения и вычисления

Регистрируют не менее двух хроматограмм стандартного и испытуемого растворов РП. Определяют индивидуальные площади пиков на хроматограммах.

Содержание ЕП (X_i), в процентах, вычисляют по формуле:

$$X_i = \frac{S \times a_0 \times 5 \times 1 \times 250 \times P \times G \times 100}{S_0 \times 50 \times 50 \times a \times 100 \times 100} = \frac{S \times a_0 \times P \times G}{S_0 \times a \times 200},$$

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

S_0 – площадь пика ребамипида на хроматограмме СР РП;

a_0 – навеска СО АФС, взятая для приготовления СР РП, в мг;

a – навеска порошка растертых таблеток, взятая для приготовления испытуемого раствора РП, мг;

G – средняя масса таблетки, мг;

P – массовая доля ребамипида в СО, в долях.

Сумма примесей определяется как сумма всех единичных примесей.

2.2.5. Определение микробиологической чистоты

Микробиологическую чистоту определяли по стандартной методике ГФ РФ, ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота».

2.2.6. Изучение биофармацевтических свойств твердых лекарственных форм

2.2.6.1. Проведение теста растворения

Проведение теста «Растворение» является необходимым при создании лекарственных средств, оценке профиля растворения лекарственных веществ и модификации, оценке стабильности лекарственного средства и субстанции, влияния процесса производства на качество лекарственного препарата, сравнения генерических препаратов с оригинальными.

Изучение профилей растворения проводили в фосфатном буфере, на аппарате с лопастной мешалкой (тип II), соответствии с требованиями ГФ РФ (ОФС.1.4.2.0014 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»)

методом, разработанным и валидированным на площадке ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.».

Среда растворения приготавливалась согласно требованиям ОФС.1.3.0003 (ГФ XV «Буферные растворы»). Определение содержания АФС в пробах проводилось методом ВЭЖХ. Раствор используют свежеприготовленным.

Таблица 2.5 – Условия теста растворения

Аппарат	Тип	П (Лопастная мешалка)
	Скорость вращения	60 об/мин
Среда растворения	Наименование	Фосфатный буферный раствор pH 7,2
	Объем	900 мл
Время отбора проб		45 минут
Количество единиц ЛФ, подвергаемых испытанию		Одна
Использование грузиков		Нет
Объем отбираемой пробы		(10 ± 5) мл

Подвижная фаза А (ПФ А)

К 915 мл воды для хроматографии прибавляют 15 мл кислоты уксусной ледяной, перемешивают. Раствор фильтруют через мембранный фильтр (регенерированная целлюлоза, 0,45 мкм) и дегазируют.

Раствор используют свежеприготовленным.

Подвижная фаза В (ПФ В)

Ацетонитрил ВЭЖХ

Стандартный раствор Р

Около 20,0 мг (точная навеска) стандартного образца ребамипида помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в фосфатном буферном растворе pH 7,2, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

Номинальная концентрация АФС – 0,1 мг/мл.

Испытуемый раствор Р

После 45 мин от начала испытания фильтруют отобранную пробу через мембранный фильтр (целлюлоза регенерированная 0,45 мкм), отбрасывая первую порцию фильтрата.

Проверка пригодности хроматографической системы

Хроматографируют стандартный раствор Р, получая не менее 5 хроматограмм. Хроматографическая система считается пригодной, если для пика ребамипида на хроматограммах стандартного раствора Р выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение значений ($n=5$) площади пика составляет не более 2,0 %;
- эффективность хроматографической системы составляет не менее 2500 ТТ;
- ФА составляет не более 1,5.

Измерения и вычисления

Регистрируют не менее двух хроматограмм стандартного раствора Р и каждого из испытуемых растворов Р.

Содержание АФС, перешедшей в среду растворения (X_P), в процентах от заявленного количества, вычисляют по формуле:

$$X_P = \frac{S \times a_0 \times P \times 900 \times 100}{S_0 \times 200 \times 100} = \frac{S \times a_0 \times P \times 9}{S_0 \times 2}$$

где:

S – среднее значение площади пика ребамипида на хроматограммах соответствующего испытуемого раствора Р;

S_0 – среднее значение площади пика ребамипида на хроматограммах СР Р;

a_0 – навеска СО ребамипида, взятая для приготовления СР Р, мг;

P – массовая доля ребамипида в СО, в долях.

2.2.6.2. Исследование профиля высвобождения референтного препарата

Так как описываемые технологические подходы по разработке ЛФ, содержащей субстанцию с анизодиаметрической формой кристаллов, используются для разработки дженерика, необходимо исследование профиля высвобождения референтного препарата. Ниже в таблице 2.6 представлен состав «Ребагит[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг».

Таблица 2.6 – Состав таблеток референтного препарата – Ребагит[®]

<i>АФС</i>	Ребамипид
<i>ВВ</i>	- Маннитол (наполнитель); - Кроскармеллоза натрия (дезинтегрант); - Крахмал<pre>прежелатинизированный</pre>(наполнитель); - Натрия лаурилсульфат (ПАВ); - Лимонная кислота (стабилизатор); - Тальк (скользящее); - Магния стеарат (опудривающее)
<i>Пленочное покрытие</i>	<u>Opadry White 03B28796:</u> - Гипромеллоза бсР (пленочная основа); - Титана диоксид (краситель); - Макрогол 400 (пластификатор)

Исследование высвобождения референтного препарата необходимо, поскольку скорость растворения влияет на биодоступность препарата. В качестве среды растворения использовался фосфатный буфер. Точки пробоотбора – 5, 10, 15, 20, 30, 45 мин выбраны для более полного описания профиля растворения референтного препарата с выходом на плато. Тест «Растворение» проводили согласно ГФ РФ на приборе ERWEKA DT 626/1000HH при скорости вращения 60 об/мин. В таблице 2.7 приведены данные по скорости высвобождения АФС из ЛС «Ребагит[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг».

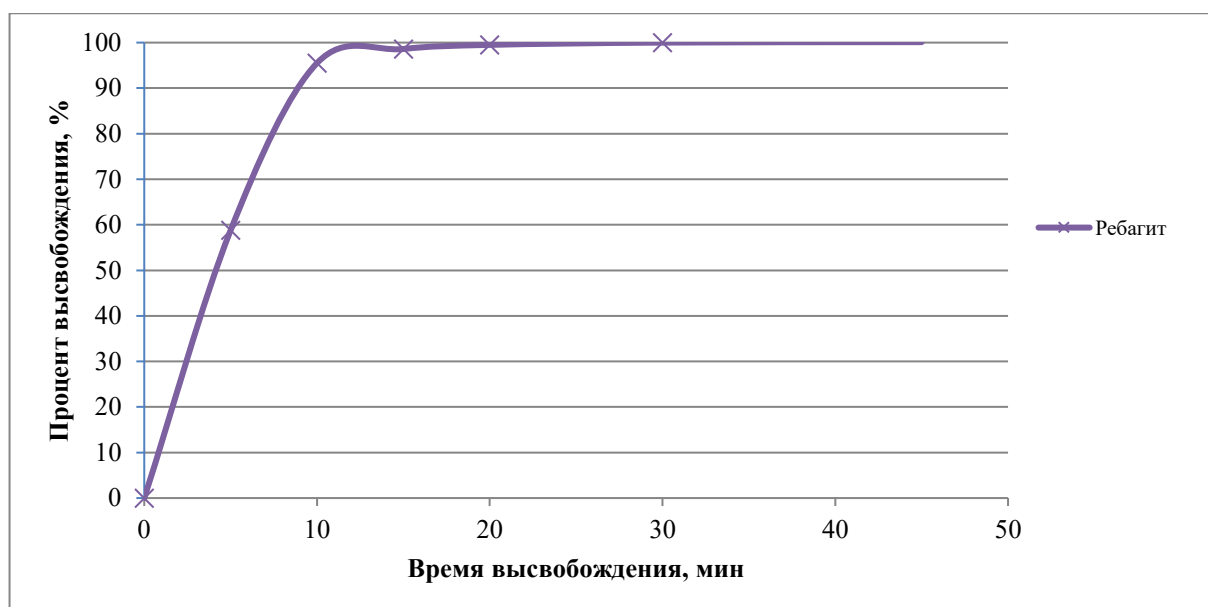


Рисунок 2.3 – Профиль растворения АФС ребамипида из референтного препарата «Ребагит®», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг» в среде фосфатного буфера

Таблица 2.7 – Данные по скорости высвобождения АФС ребамипида

Время, мин	Ребагит [®] , таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ТППО), 100 мг
0	0
5	58,80%±0,13
10	95,50%±0,04
15	98,60%±0,18
20	99,50%±0,09
30	100,00%±0,21
45	100,10%±0,07

2.3. Технологическое оборудование, используемое при выполнении работы

Для получения образцов масс для таблетирования, таблеток-ядер и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, использовался ряд технологического оборудования, представленного в таблице 2.8

Таблица 2.8 – Перечень технологического оборудования, которое использовалось

Наименование оборудования	Техническая характеристика
Смеситель	У-образный объемом 30 л. Скорость вращения от 0 до 15 об/мин. Общий объем емкости смесителя – 30,4 л. Рабочий объем емкости смесителя – 24,3 л. Максимальная масса загрузки – 6,5 кг. Производитель ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия
Ролл-компактор	Марка LGC100. Мощность двигателя шнекового питателя, роликов компактирования, дробилки – 0,55 кВт. Питание – 380 В, 50 Гц. Макс. производительность – 30 кг/час. «Beijing Gylongli Automation Tech. Co.,Ltd». Китай.
Весы электронные	ПетВес РМ-30П-Н. Класс точности – средний (III класс). Диапазон измерений от 100 г до 30,0 кг. Дискретность отсчета - 5,0 г. ООО «ПетВес», Россия.
Весы лабораторные электронные	ОНАUS Adventurer AR 3130 Класс точности весов – средний (II класс) Наибольший предел взвешивания (НПВ) – 310 г Наименьший предел взвешивания (НмПВ) – 0,02 г Дискретности отсчета (d) – 0,001 г «ОНАUS», Китай
Эксцентриковый таблеточный пресс	Марка TDP-6T. Макс. усилие прессования – 60 кН. Макс. диаметр таблетки – 25 мм. Макс. производительность – 3000 табл/час. «Liaoyang Bright Shine Pharmaceutical Machinery Co., Ltd», Китай

Продолжение Таблицы 2.8

Роторный таблеточный пресс	Марка PG16G. Макс. усилие прессования – 80 кН. Скорость вращения турели до 110 об/мин. Скорость вращения двигателя до 1440 об/мин. Питание: 380 В, 50 Гц. Макс. производительность – 106000 табл/час. «Beijing Gylongli Sci. & Tech. Co., Ltd», Китай.
Обеспыливатель для таблеток	Марка SZS230. Скорость регулируемая. Питание: 220 В, 50 Гц. Длина канала обеспыливания – 5,9 м. Производительность – 1000000 табл/час. «Beijing Gylongli Sci. & Tech. Co., Ltd», Китай.
Металлодетектор	Марка NMD530-P50-DV. Питание: 220 В, 50 Гц. Производительность – до 15 000 шт./мин. «Now Systems», Южная Корея
Система для покрытия таблеток оболочкой	Марка Labcoat M Питание: 380 В, 50 Гц. Диаметр барабана – 432 мм. Полный объем барабана – 10 л. Максимальная загрузка – 6,7 л. «O'Hara Technologies Inc», Канада.
Верхнеприводная электрическая мешалка	Марка IKA RW 14 basic. «IKA®», Германия.
Блистерная машина	Марка DPR-80. Производительность – от 36 до 70 блистеров в минуту. Частота вырубки – 18-35 тактов/мин, Макс. площадь формовки – 95 × 60 мм, потребляемая мощность формовки, запайки, нижнего нагрева – 0,8 кВт. «Zhejiang Jiangnan Pharmaceutical Machinery Co., Ltd», Китай.

2.4. Статистические методы анализа

Статистическую обработку и анализ экспериментальных данных проводили в соответствии с требованиями ОФС 1.1.0013 ГФ XV с использованием программы Microsoft Office Excel.

2.5. Дизайн исследования

Исследование проведено в соответствии с требованиями руководства ICH Q8 «Фармацевтическая разработка». Хронология этапов работы и методы исследования представлены на рисунке 2.4.

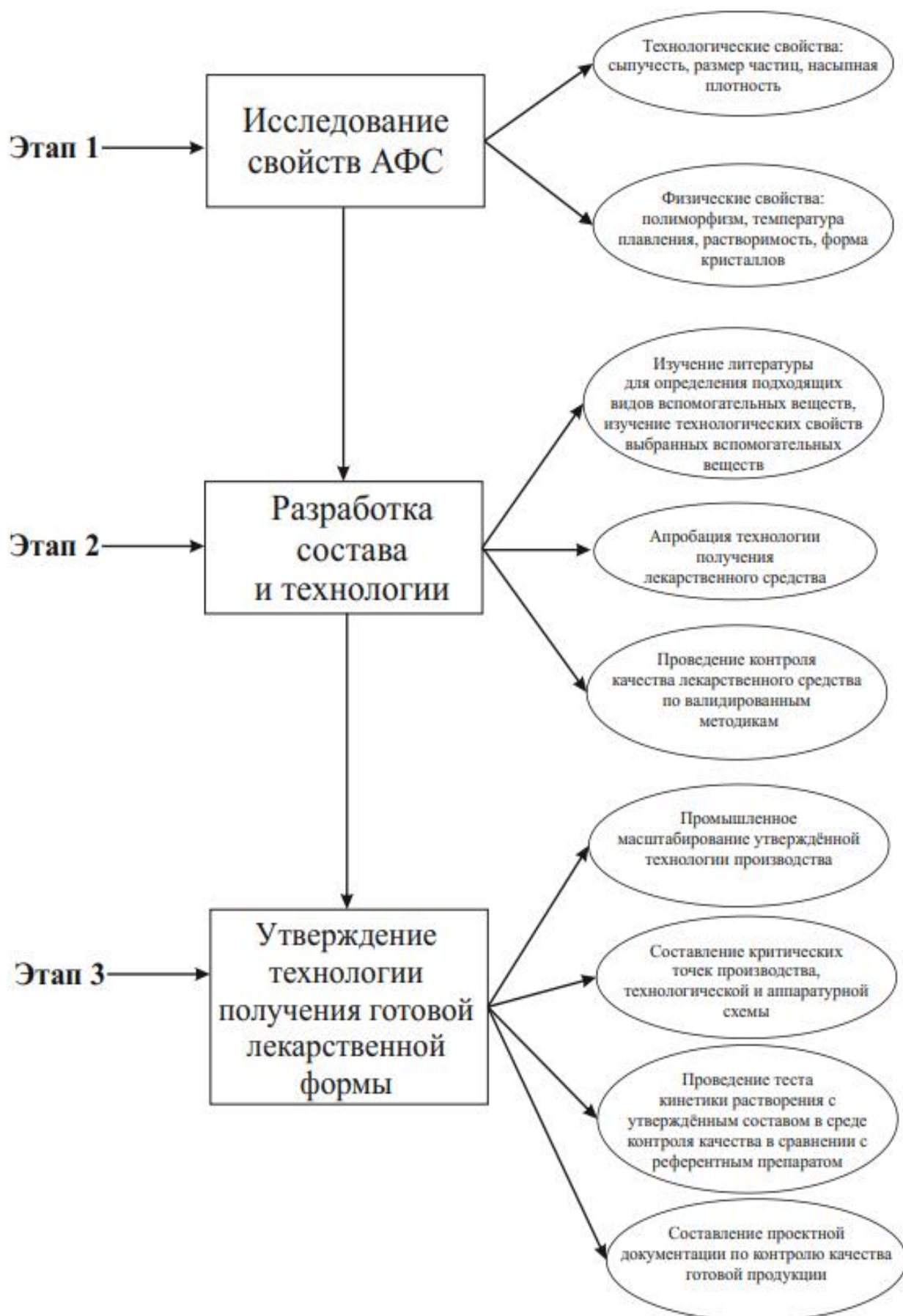


Рисунок 2.4 – Дизайн проводимого исследования

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ РЕБАМИПИДА

Поскольку основными методами производства таблеток являются либо прямое прессование, либо использование грануляции (сухой, влажной) необходимо перед разработкой технологии оценить характеристики используемой субстанции для подбора наиболее рационального метода производства [2].

Как было описано ранее в литературном обзоре, на российском рынке существует множество ЛП ребамипида – таблеток, покрытых пленочной оболочкой. По патентному анализу выявлено, что наиболее распространенным промышленным способом производства таблеток ребамипида является влажная грануляция. Учитывая энергозатратность и избыточную сложность влажной грануляции, мы решили оптимизировать технологию производства.

Для разработки состава необходимо изучить технологические и физико-химические свойства АФС (таблица 3.1) и провести анализ референтного препарата – это позволит обоснованно выбрать оптимальную технологию и вспомогательные вещества [3].

Таблица 3.1 – Подходы к изучению АФС

Исследуемые характеристики	
изучение технологических свойств	- сыпучесть
	- размер частиц
	- насыпная плотность
изучение физических свойств	- полиморфизм
	- температура плавления
	- растворимость
	- форма кристаллов

3.1. Изучение физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции ребамипида

3.1.1. Исследование полиморфизма активной фармацевтической субстанции ребамипида

В результате литературного поиска получены данные о том, что существует 6 полиморфных форм ребамипида. Форма I имеет характерные пики при исследовании РФА (8,2°, 12,3°, 15,0 °, 18,1 °, 22,1 °) [75]. Получить полиморфную форму II ребамипида можно перекристаллизовав с помощью осаждающего агента, представляющего из себя смесь жидкостей, в которых АФС нерастворима (метанол и воды очищенная) [47]. Другие две формы можно получить разложением сольвата с хлористым метиленом [76]. Разложением моногидрата и термическим методом получают формы V, VI [75, 76].

При распылительной сушке и измельчении в шаровой мельнице возможно образование аморфной формы. При этом обнаружено, что при механическом воздействии не происходит перехода из одной полиморфной формы ребамипида в другую.

На основе анализа литературных данных сделано предположение, что целесообразным для производства ЛП является использование полиморфной формы, которая содержится в препаратах, уже существующих на рынке. Использование же других полиморфных форм затруднительно в виду необходимости проведения новых фармакодинамических исследований, так как скорость растворения кристаллов сильно зависит от их молекулярной упаковки в решетку.

3.1.2. Изучение активной фармацевтической субстанции ребамипида и лекарственной формы таблеток референтного препарата методом рентгенофазового анализа

У кристаллов АФС атомы расположены упорядоченно в трёхмерном пространстве, и дифракционная картина, создаваемая во время рентгенофазового анализа (РФА) путём фиксации с помощью датчиков колебаний кристаллической решетки при облучении рентгеновскими лучами, что показывает только дифракционные пики в определённых положениях. Дифракционные картины, создаваемые кристаллами, отражают распределение атомов внутри кристалла. Определив расположение и интенсивность дифракционных пиков в пространстве, можно установить качественную и количественную взаимосвязь между рентгеновской дифракцией и кристаллической структурой. Закон Брэгга описывает основной принцип дифракции и раскрывает внутреннюю взаимосвязь между дифракцией и кристаллической структурой. Используя математическую обработки, можно путём построения геометрии Брэгга-Брентано определить расстояние между плоскостями кристалла с помощью рентгеновских лучей известной длины волны и косвенно получить информацию о кристаллической структуре. В то же время наличие полиморфа можно определить по аномалиям в количестве и расположении дифракционных пиков на дифракционной картине. Согласно ГФ РФ (ОФС.1.2.1.0032 «Рентгеновская порошковая дифрактометрия») данный метод рекомендован для определения полиморфных форм АФС.

С помощью РФА исследовались растёртые таблетки референтного препарата – Ребагит[®], ВВ, входящие в состав данного препарата, а также ребамипида в двух видах: 1) в неизмельчённом виде; 2) в измельчённом виде.

РФА проводился с использованием дифрактометра Bruker D8 Advance ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$). Порошковые дифрактограммы фиксировались в интервале угла 2Θ 3-42 °С с шагом 0.02°.

Сравнение данных РФА, полученных для АФС до/после микронизации методом сухого измельчения (в агатовой ступке) показало, что АФС не переходит

в аморфное состояние (рисунок 3.1). Снижение интенсивности пиков при углах $8,2^\circ$, $12,3^\circ$, $15,0^\circ$, $18,1^\circ$, $22,1^\circ$ связано с уменьшением размера самих кристаллов в процессе микронизации. Основные пики высокой интенсивности в обоих случаях соответствуют полиморфной форме I ребамипида (рисунок 3.2).

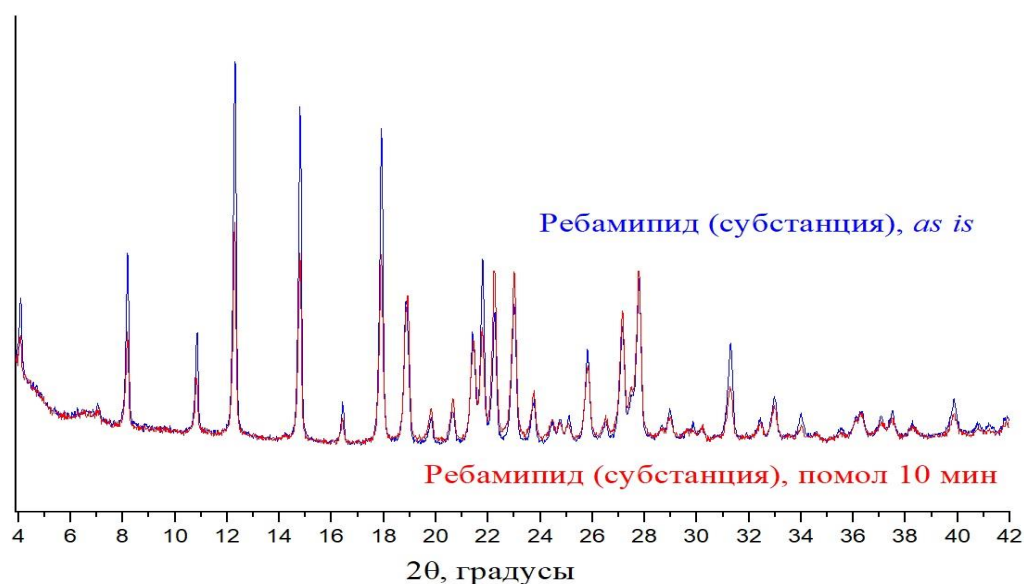


Рисунок 3.1 – Данные РФА для ребамипида до/после сухого измельчения в агатовой ступке

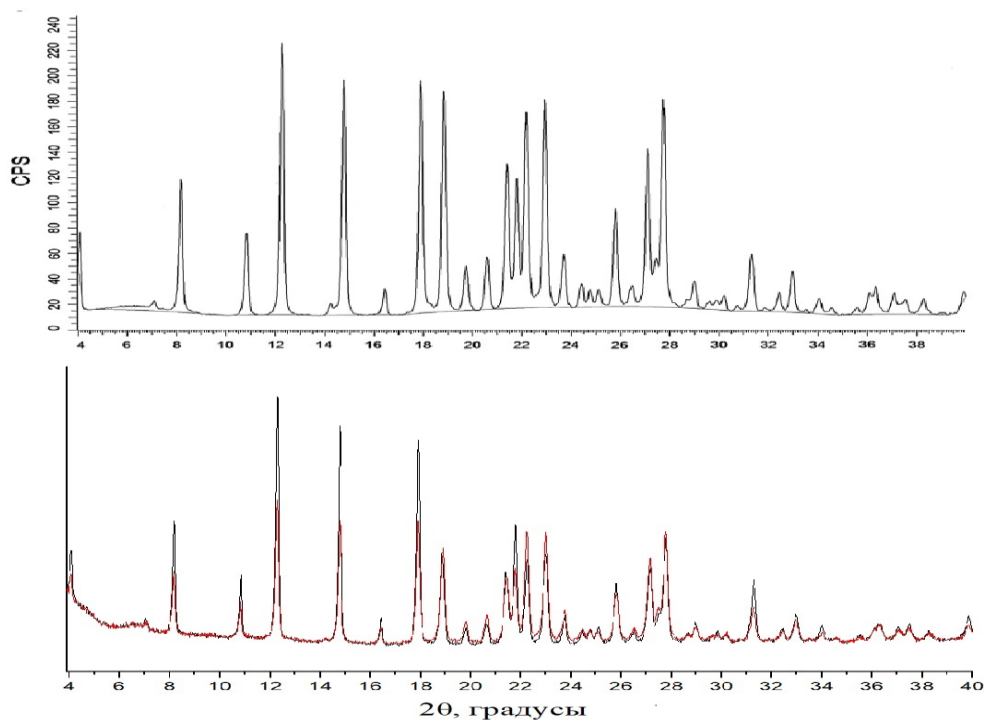


Рисунок 3.2 – Сравнение рентгенограмм ребамипида (снизу) и литературных данных по форме I ребамипида (сверху)

После анализа чистой субстанции, были проанализированы растёртые таблетки препарата Ребагит[®], чтобы идентифицировать в нём содержание аналогичной полиморфной формы.

Порошковые дифрактограммы ядер таблеток препарата Ребагит[®] соответствуют смеси фаз формы I ребамипида, β -маннитола, лимонной кислоты и талька (рисунок 3.3). Анализ отдельных ВВ (β -маннитола, лимонной кислоты и талька) также показывает, что их основные пики присутствуют в дифрактограмме препарата Ребагит[®].

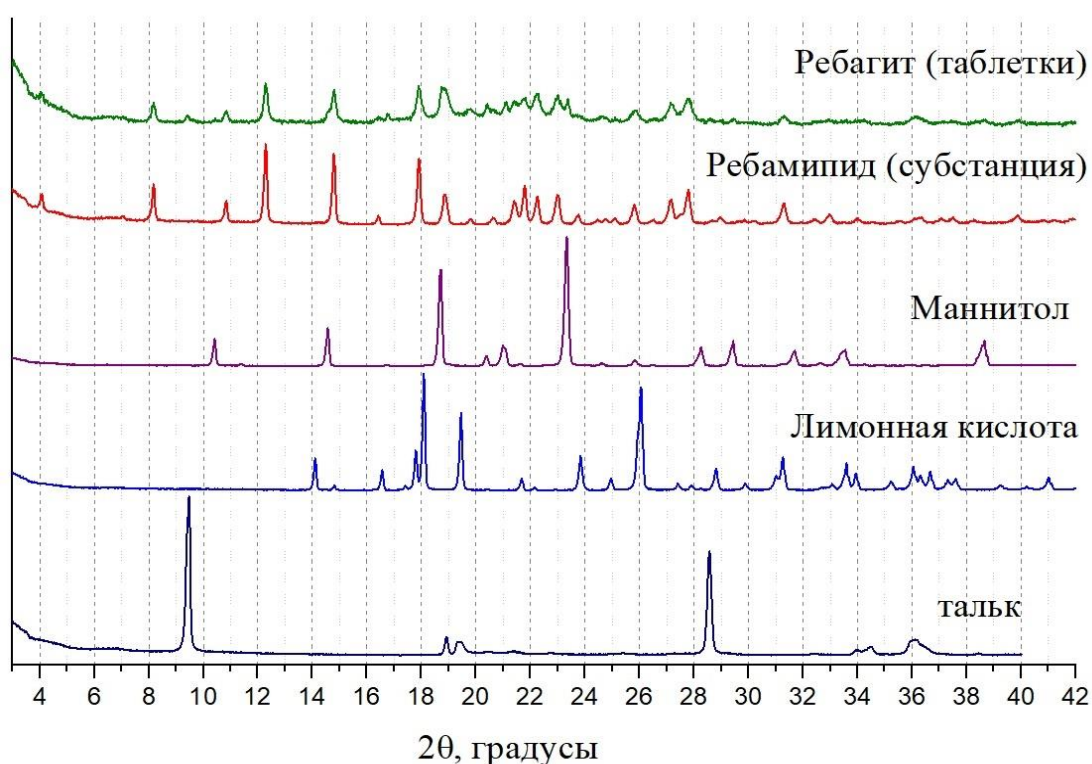


Рисунок 3.3 – Сравнение порошковых дифрактограмм поликристаллических образцов компонентов таблеток Ребагит[®] и растертого ядра таблетки Ребагит[®]

На основании полученных нами данных можно сделать вывод, что изучаемая АФС представлена формой I ребамипида. Также на порошковой дифрактограмме препарата Ребагит[®] прослеживается содержание ребамипида I формы, что даёт основание полагать, что именно эта форма обладает клинической эффективностью. Стоит отметить, что все ВВ обладают признаками кристалличности, что может приводить к эвтектике в процессе нагревания.

3.1.3. Изучение активной фармацевтической субстанции ребамипида и таблеток референтного препарата сканирующей электронной микроскопии

Одним из методов, позволяющих определить форму кристаллов АФС и размер/распределение частиц является сканирующая электронная микроскопия (СЭМ). Согласно данным СЭМ, форма кристаллов ребамипида соответствует ребамипиду I формы (Рисунки 3.4-3.5).

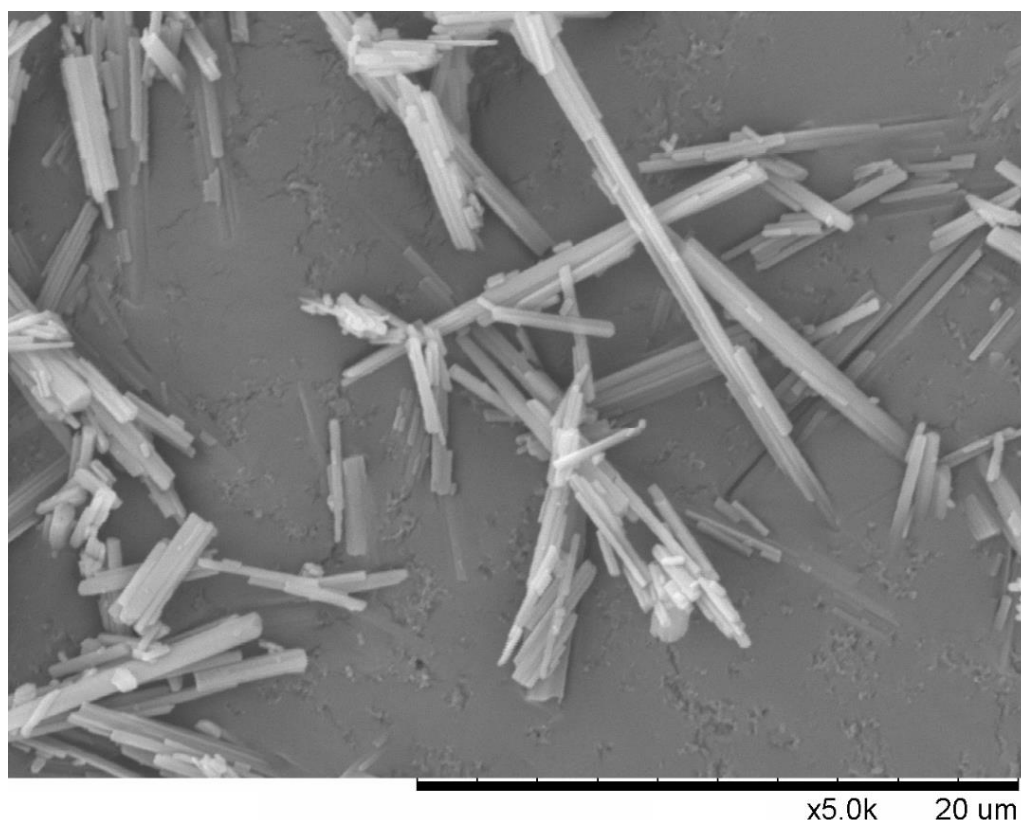


Рисунок 3.4 – Снимок СЭМ образца ребамипида. Увеличение x5000, масштабный отрезок 20 мкм

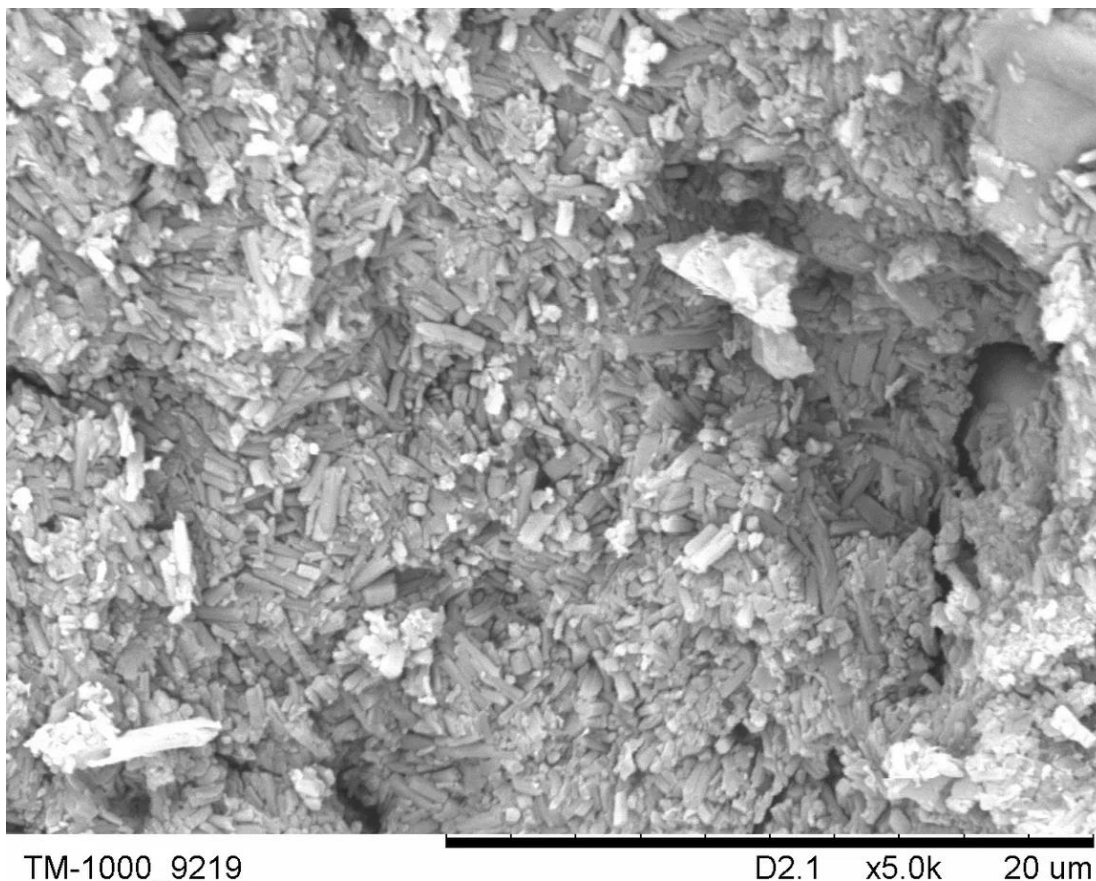


Рисунок 3.5 – Снимок СЭМ скола таблетки Ребагит®. Увеличение x5000, масштабный отрезок 20 мкм

На рисунках 3.4 и 3.5 видно, что аналогичные кристаллы содержатся в референтном препарате Ребагит®. На основании вида сколов препарата Ребагит® сделан вывод, что данный препарат произведен при помощи технологии «влажная грануляция».

3.1.4. Изучение активной фармацевтической субстанции ребамипида и таблеток референтного препарата методом дифференциальной сканирующей калориметрии

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) – рекомендованный для определения полиморфизма и чистоты АФС, путем регистрации изменений теплового потока при нагревании.

ГФ РФ (ОФС.1.2.1.0027.18 «Термический анализ») рекомендует использовать несколько методов для контроля полиморфизма, в связи с этим

использовался метод ДСК. Исследования проводили на приборе DSC-204 F1 (Netzsch), используя одноразовые алюминиевые тигли. Температурный коридор составлял 20-300 °С, скорость нагревания соответствовала калибровке прибора (3 °С/мин). В качестве продувочного газа применялся аргон.

Температура плавления образцов исследуемого ребамипида составила 305 °С (рисунок 3.6). Согласно литературным данным, температура плавления ребамипида формы I составляет около 300 °С [39, 63], что подтверждается результатами исследования. Разница в 4-5 °С объясняется различиями в скорости нагревания. Небольшие эндотермические изменения в коридоре 20-50 °С характерны для испарения остаточной влаги. Острый, не смазанный в начале пик ДСК и отсутствие следов вторичного плавления или стеклования продуктов разложения АФС говорит о высокой её чистоте. Удлинение в восстановлении кривой (выходе на плато) после плавления может свидетельствовать о начале процесса деградации АФС путём термолиза.

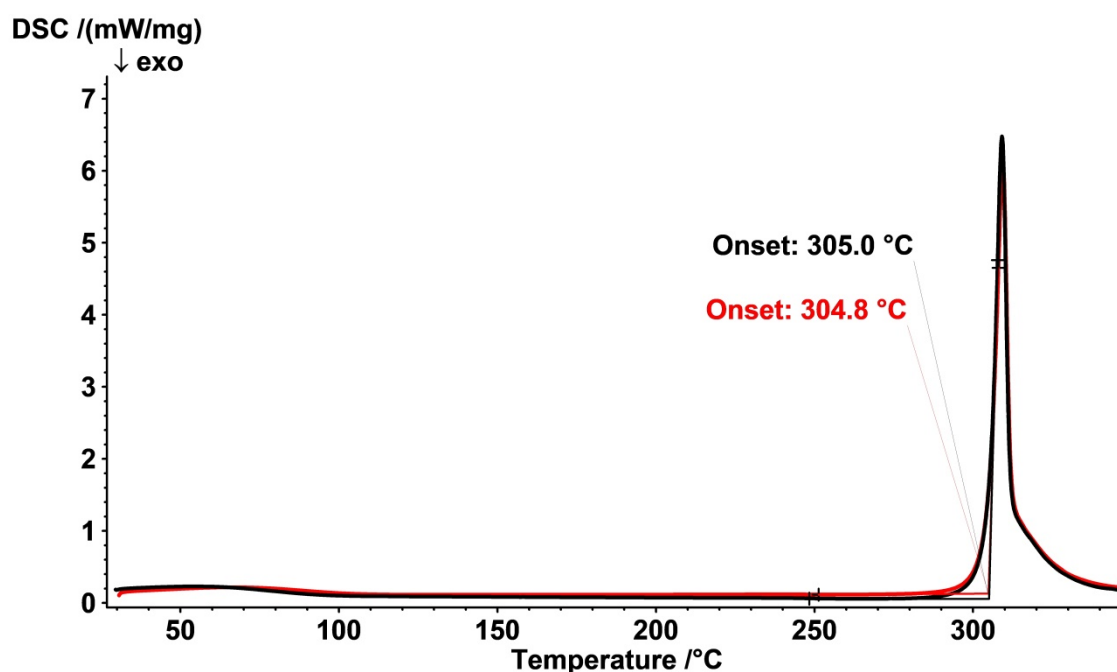


Рисунок 3.6 – Термограмма ребамипида

Кривые ДСК нагревания образца растёртого ядра таблетки Ребагит® и входящих в состав таблетки компонентов приведены на рисунках 3.7 и 3.8

соответственно. При примерно 80°C наблюдается процесс похожий на стеклование крахмала, далее при примерно 270°C происходит его деструкция. Температура плавления маннитола в данной смеси (163,9 °C) несколько ниже температуры плавления чистого маннитола (166,2 °C). Небольшой по величине предшествующий тепловой эффект при ~153°C отвечает, вероятнее всего, плавлению эвтектической смеси «лимонная кислота-маннитол». При температурах выше 270°C наблюдается разложение кроскармеллозы натрия (сильный экзотермический эффект), что приводит к невозможности определения температуры плавления ребамипида, входящего в состав таблеток.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что данный метод не позволяет достоверно определить наличие ребамипида в таблетках, ввиду происходящего разложения кроскармеллозы натрия, однако с помощью него удалось установить температуру плавления чистой АФС, что продемонстрировало её соответствие полиморфной форме 1.

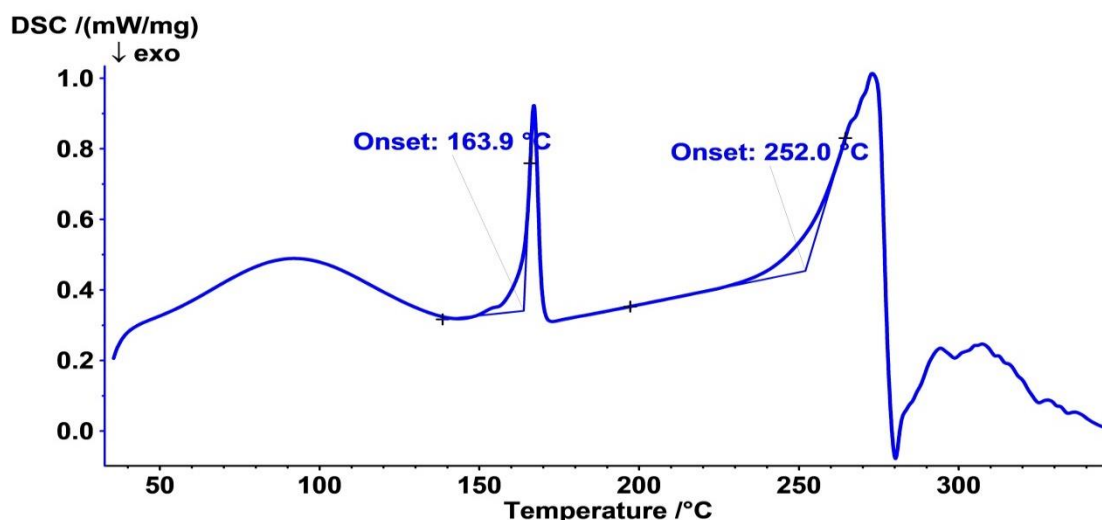


Рисунок 3.7 – Термограмма растертого ядра таблетки Ребагит®

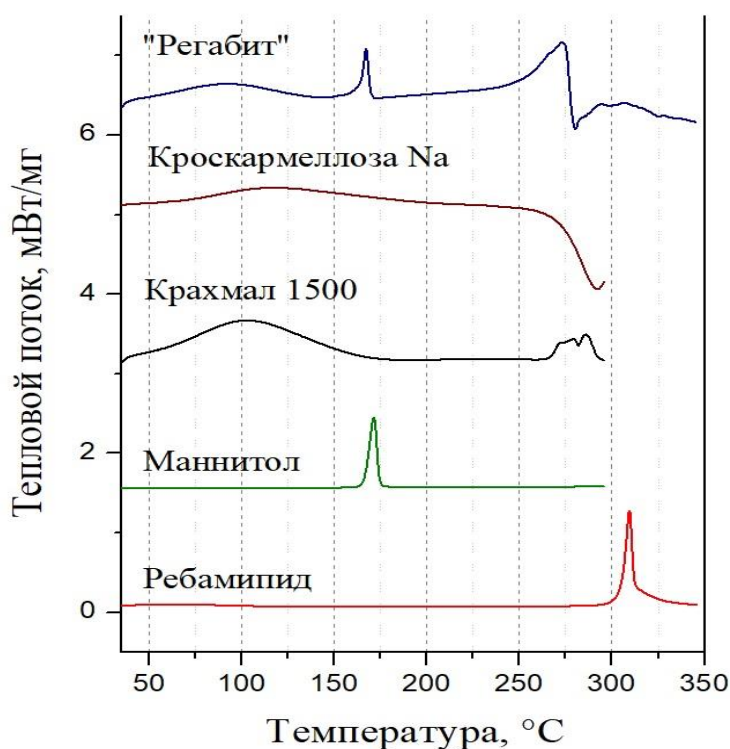


Рисунок 3.8 – Сравнение кривых ДСК нагревания образца растертого ядра таблетки Ребагит® и входящих состав таблетки ВВ

3.2. Изучение технологических характеристик ребамипида

Ребамипид представляет собой кристаллический порошок белого цвета (рисунок 3.9). Ребамипид относится к соединениям 4 класса по БКС, т.е. обладает плохой растворимостью и плохой проницаемостью [47].

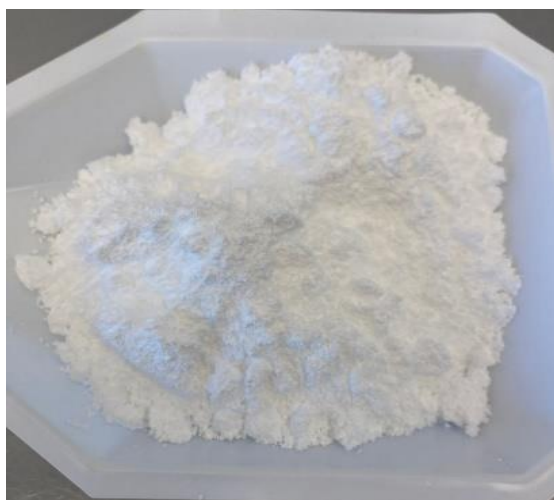


Рисунок 3.9 – Внешний вид ребамипида

В результате изучения ребамипида ситовым анализом выявлено, что гауссово распределение частиц по размерам правильное, преобладают частицы размером $>0,2$ мм. Полученные результаты представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Фракционный состав ребамипида

Диаметр ячеек сита, мм	1,0 мм	0,5 мм	0,2 мм	Емкость для сбора мелкой фракции
Среднее значение содержания частиц, %	$6,33 \pm 0,07$	$36,00 \pm 0,13$	$50,00 \pm 0,18$	$7,67 \pm 0,04$
Примечание: N=5, mean $\pm$ SD				

При изучении насыпной плотности отмечено, что субстанция лёгкая и плохо уплотняется (Таблица 3.3). Налипание на стенки стеклянного цилиндра свидетельствует об остаточном статическом заряде у АФС, что должно быть учтено при выборе ВВ.

Таблица 3.3 – Насыпная плотность ребамипида

№ измерения	Масса навески (m), г	V _{до уплотнения} , мл	V _{после уплотнения} , мл	Насыпная плотность до уплотнения/ после уплотнения г/мл
1	10	86	58	0,12/0,17
2	10	86	58	0,12/0,17
3	10	87	59	0,11/0,17
Среднее значение				0,12/0,17

При исследовании текучести обнаружено, что АФС не способна просыпаться под собственной тяжестью.

Индексы прессуемости (индекс Carr) и Hausner определяли, учитывая насыпную плотность субстанции ребамипида. Результаты теста представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Сыпучесть ребамипида

Исследуемый показатель	Фактическое значение
Насыпная плотность, г/мл (до уплотнения/после)	0,12±0,06/0,17±0,08
Сыпучесть (г/с)	Воронка Ø 10 – 0 Воронка Ø 15 – 0
Коэффициент Хауснера	1,42*±0,07
Коэффициент Карра	29,0*±0,92
Примечание: N=5, mean±SD; * – сыпучесть характеризуется как «слабая» (ГФ РФ «Сыпучесть порошков» ОФС.1.4.2.0016)	

3.3. Проведение стресс-испытаний

С целью обоснования используемых ВВ проведена оценка стабильности АФС в стресс-испытаниях. Ранее полученные данные ДСК показали признаки термоллиза после плавления АФС, что подтверждает перспективность и необходимость стресс-испытаний.

Стресс-испытания проводили на растворах ребамипида (раствор готовили путём растворения разовой дозы в метаноле). В результате испытаний ребамипид подвергся термической воздействию, фотодеградации, кислотному, окислительному и щелочному гидролизу. По результатам исследований было установлено, что субстанция устойчива к окислительному гидролизу, термическому воздействию, а также является фотостабильной, поскольку не наблюдалось уменьшения площади пика субстанции и не образовывалось вторичных пиков. Щелочной же и кислотный гидролиз приводят к образованию двух продуктов деградации: п-хлорбензойной кислоты и 3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)аланина.

Результаты испытания, представленные в таблице 3.5 и на хроматограммах (рисунки 3.10, 3.11 и 3.12).

Таблица 3.5 – Результаты стресс-испытаний АФС ребамипида

Наименование	Содержание примесей			
	Интактный образец	Кислотный гидролиз (5М HCl, 2 часа при T=60 °C)	Щелочной гидролиз (1М NaOH, 2 часа при T=60 °C)	Окислительный гидролиз (5М H ₂ O ₂ , 2 часа при T 60 °C)
ЕНП	менее 0,05%	менее 0,05%	0,62 %	0,05%
3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)аланин	менее 0,05%	0,75 %	3,18 %	менее 0,05%
п-хлорбензойная кислота	менее 0,05%	13,4 %	2,41 %	менее 0,05%

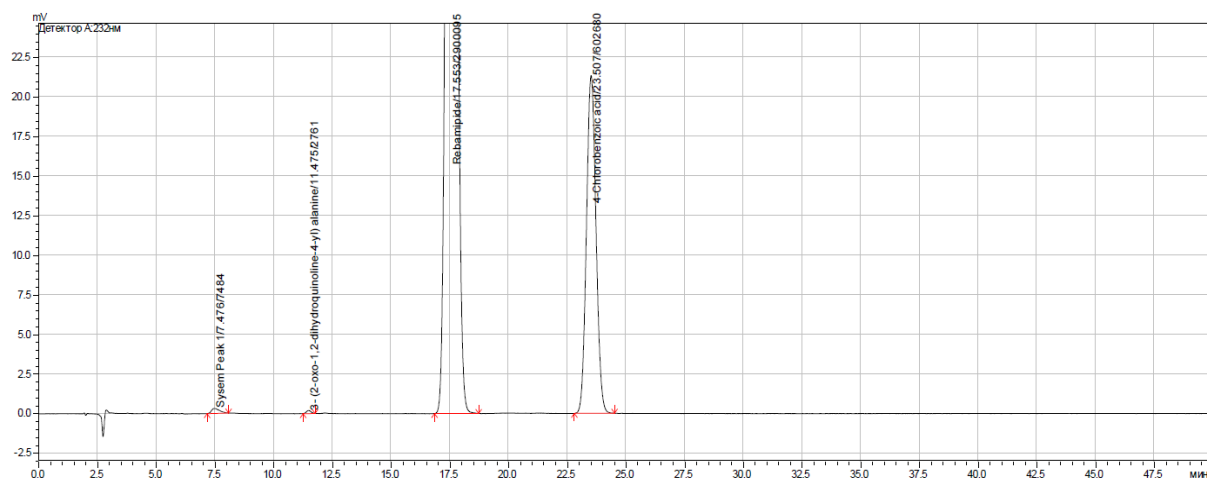


Рисунок 3.10 – Кислотный гидролиз ребамипида

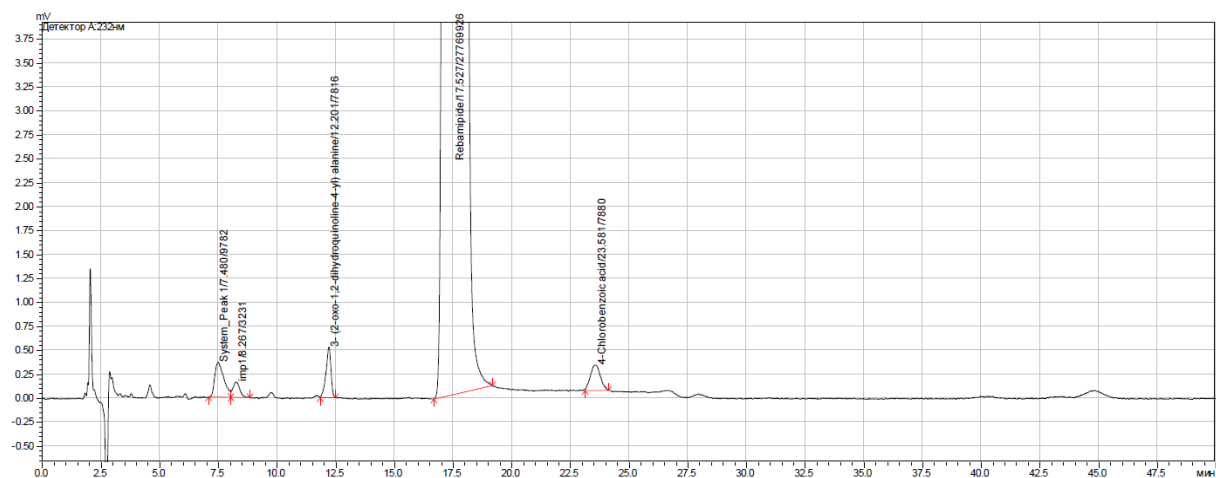


Рисунок 3.11 – Щелочной гидролиз ребамипида

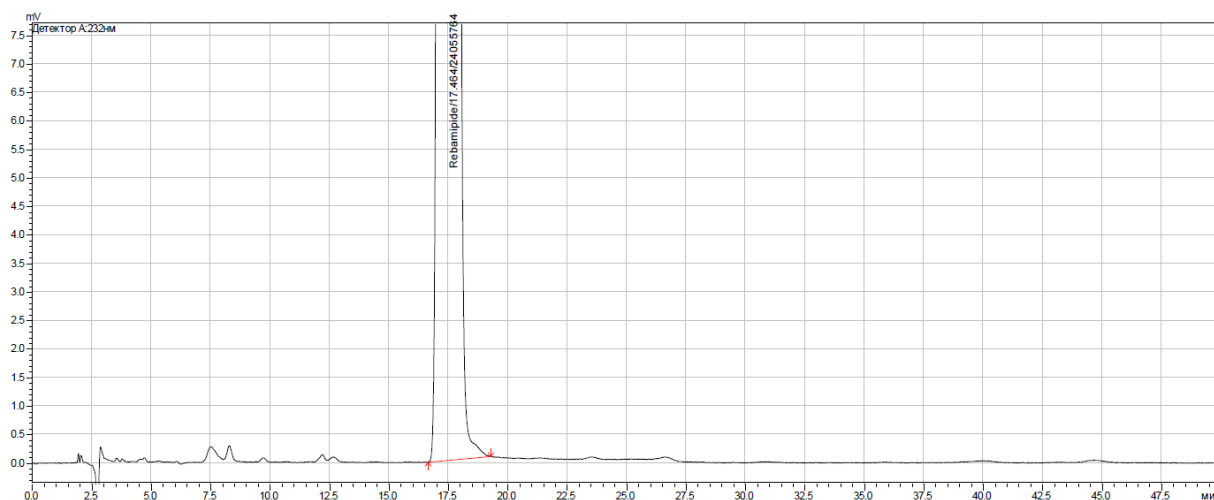


Рисунок 3.12 – Окислительный гидролиз ребамипида

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что отсутствуют риски деградации субстанции в условиях производственного процесса.

Выводы к главе 3

1. Полученные результаты исследований субстанции ребамипида показывают разнообразность полиморфных форм, а также демонстрируют различные способы идентификации нужного для разработки полиморфа (форма I);
2. Исследование формы кристаллов АФС ребамипида подтверждает анизодиаметричность кристаллов (кристаллы игольчатой формы), что указывает на плохие технологические характеристики субстанции.
3. Результаты исследования технологических характеристик АФС: «слабая» сыпучесть, плохое уплотнение позволяют обосновать необходимость подбора определённых вспомогательных веществ с целью получения ТЛФ ребамипида.
4. В результатах исследования стресс-испытаний ребамипида продемонстрировано, что АФС является стабильной в условиях стрессовых воздействий (термическое воздействие, фотодеградация, кислотный, щелочной и окислительный гидролиз).

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

4.1. Составление дизайна

Для разработки ЛФ были изучены ФХ и технологические свойства ребамипида, после чего необходимо было выбрать и обосновать подбор ВВ и технологии производства.

Цель работы – разработать состав и технологию получения ЛС «Ребамипид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг». ЛФ должна соответствовать требованиям ГФ РФ и ФЕАЭС, предъявляемым к ТЛФ и обладать необходимыми потребительскими характеристиками.

Поскольку разрабатываемый препарат является воспроизведенным, был изучен референтный препарат. В качестве референтного препарата был выбран Ребагит® – первый препарат ребамипида, зарегистрированный в Российской Федерации. С учетом проведенных испытаний с препаратом сравнения (таблица 4.1) разработан целевой профиль качества продукта - Quality Target Product Profile (QTPP), определены качественные и количественные характеристики. Целевой профиль качества продукта включает параметры продукта и требования к ним, которые обеспечивают качество, безопасность и эффективность ЛП (таблица 4.2).

Таблица 4.1 – Перечень проведенных исследований референтного препарата «Ребагит®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг»

№ п/п	Исследования	Требования	Результаты
1	Описание	Круглые двояковыпуклые ТППО белого или почти белого цвета	Круглые двояковыпуклые ТППО белого или почти белого цвета
2	Средняя масса таблетки (n=10)	$245 \pm 7,5 \%$ (от 227 мг до 263 мг)	246 мг
3	Средний диаметр таблетки (n=10)	Фактическое значение	9,00 мм
4	Средняя высота таблетки (n=10)	Фактическое значение	3,66 мм

Продолжение Таблицы 4.1

5	Средняя прочность на раздавливание (n=10)	Фактическое значение	113 Н
6	Распадаемость таблетки (n=6)	Не более 30 минут	11 минут 34 секунды
7	Растворение (n=6)	Через 45 минут в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) ребамипида	98,9 %
8	Количественное содержание (n=10)	Содержание ребамипида в одной таблетке-ядре должно составлять от 95,0 мг до 105,0 мг (95,0-105,0 % от заявленного содержания в таблетке)	100,3 мг
9	Примеси (n=10)	Содержание любой ЕНП – не более 0,2 %; Общее содержание примесей – не более 2,0 %	Менее 0,05 % Менее 0,05 %

Таблица 4.2 – Целевой профиль качества продукта (QTPP) «Ребамипид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг»

Элемент целевого профиля качества продукта (QTPP)	Цель	Обоснование
ЛФ	ТППО	Требование фармацевтической эквивалентности референтному препарату. Идентичная ЛФ
Путь введения	Пероральный	Требование фармацевтической эквивалентности референтному препарату. Идентичный способ применения
Дозировка	100 мг	Требование фармацевтической эквивалентности референтному препарату. Необходимо для терапевтической эффективности и безопасности
Фармакокинетика	Биоэквивалентность референтному препарату	Требование фармацевтической эквивалентности референтному препарату. Необходимо для обеспечения соответствующей биодоступности, эффективности и выведения
Стабильность	2 года при температуре не выше 25 °С	Срок годности
Первичная упаковка	Блистер из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и алюминиевой фольги	Материал должен обеспечивать качество ЛП и удобство в применении, а также не оказывать отрицательного воздействия на ЛФ

Продолжение Таблицы 4.2

Качественные параметры ЛП	Физические параметры	Необходимо для терапевтической эффективности и безопасности	
	Идентификация		
	Растворение		
	Примеси		
	Однородность дозирования		
	Количественное определение		
	Микробиологическая чистота		
Способ применения		Согласно ИП	Необходимо для клинической эффективности и безопасности
Альтернативные способы применения		Нет	Нет указаний в ИП

Так как основной целью при разработке стояло усовершенствование технологических подходов к технологии получения ТЛФ с субстанциями анизодиаметрической формой кристаллов, изучена возможность применения прямого прессования для получения таблеток. В качестве альтернативной технологии при разработке использовалась технология сухого гранулирования.

В таблицах 4.3-4.5 представлена оценка рисков влияния параметров ребамипида на критические показатели качества (CQA) ЛС.

Таблица 4.3 – Относительный уровень риска

В	Неприемлемый уровень риска. Требуется проведение исследований с целью минимизации риска
С	Приемлемый уровень риска. Допускается проведение испытаний в целях минимизации риска
Н	Широко приемлемый уровень риска. Нет необходимости проведения исследований
Примечание: В – высокий, С – средний, Н – низкий	

Таблица 4.4 – Предварительная оценка рисков влияния параметров ребамипида на критические показатели качества ЛП (CQA)

Параметры АФС	Критические показатели качества ЛП (CQA)			
	Растворение	Примеси	Однородность дозированных единиц	Количественное определение
Распределение частиц по размерам (PSD)	С	Н	В	Н
Гигроскопичность	Н	Н	Н	Н
Растворимость	С	Н	Н	Н
Примеси	Н	Н	Н	Н
Химическая стабильность	Н	Н	Н	Н
Сыпучесть	Н	Н	В	С

Таблица 4.5 – Обоснование уровня риска параметров АФС на критические показатели качества ЛП (CQA)

Параметры АФС	Критические показатели качества (CQA)	Уровень риска	Обоснование
Распределение частиц по размерам (PSD)	Растворение	С	Риск средний, так как АФС является микронизированной ($D_{90} \leq 20$ мкм)
	Примеси	Н	Риск низкий, данный показатель не влияет на рост примесей
	Однородность дозированных единиц	В	Риск высокий, так как размер частиц напрямую влияет на сыпучесть и, соответственно, на однородность дозирования
	Количественное определение	Н	Риск низкий, высокая доля АФС в таблетках
Гигроскопичность	Растворение	Н	Риск низкий, так как ребамипид не является гигроскопичным
	Примеси	Н	
	Однородность дозированных единиц	Н	
	Количественное определение	Н	

Продолжение Таблицы 4.5

Растворимость	Растворение	С	Риск средний, поскольку ребамипид является соединением IV класса по БКС, а значит обладает плохой растворимостью, что может приводить к неудовлетворительным результатам растворения
	Примеси	Н	Риск низкий, так как растворимость не оказывает влияния на указанные показатели
	Однородность дозированных единиц	Н	
	Количественное определение	Н	
Примеси	Примеси	Н	Риск низкий, так как родственные примеси контролируются и в составе ЛП используются вспомогательные вещества, которые не оказывают влияния на данный показатель
	Растворение	Н	Риск низкий, так как примеси не оказывают влияния на указанные показатели
	Однородность дозированных единиц	Н	
	Количественное определение	Н	
Химическая стабильность	Однородность дозированных единиц	Н	Риск низкий, так как химическая стабильность не оказывает влияния на указанные показатели
	Растворение	Н	
	Примеси	Н	Риск низкий, так как ребамипид стабилен
	Количественное определение	Н	
Сыпучесть	Примеси	Н	Риск низкий, так как сыпучесть не оказывает влияния на указанные показатели
	Растворение	Н	
	Однородность дозированных единиц	В	Риск высокий, так как сыпучесть оказывает прямое влияние на ОД
	Количественное определение	С	Риск средний, так как сыпучесть влияет на ОД с возможным влиянием на КО

4.2. Разработка состава и технологии получения таблеток ребамипида

При разработке состава таблеток, покрытых оболочкой ребамипида использовали вспомогательные вещества, которые соответствуют следующим требованиям:

- вспомогательные вещества совместимы с АФС и между собой;
- химически инертны в данной композиции;
- приемлемы с точки зрения технологического процесса;
- каждый компонент выполняет определенную функцию в составе ЛФ.

Для получения таблеток был необходим подбор ВВ, способных улучшить насыпную плотность и сыпучесть таблет-смеси ребамипида [4]. В настоящее время существует множество марок вспомогательных веществ, которые могут решить данную задачу. Так как состав оригинального препарата больше подходит для влажной грануляции, был произведён подбор вспомогательных веществ, больше подходящих для сухой грануляции. Как описывалось ранее в литературном обзоре, для прямого прессования и сухой грануляции широко применяются различного рода дезинтегранты, сухие связующие, наполнители и скользящие вещества. Одним из наиболее распространённых наполнителей является микрокристаллическая целлюлоза с множеством различных типов, которые применяются для разного рода технологий. Тип 101 наиболее часто применяется для сухой грануляции и влажной грануляции ввиду малого размера частиц. Тип 102 больше подходит для прямого прессования, поскольку обладает лучшей сыпучестью. Крахмал прежелатинизированный является многофункциональным наполнителем, который может улучшить как сыпучесть массы для таблетирования, так и обеспечить лучшую прочность и время распадаемости для таблеток-ядер.

Перечень используемых вспомогательных веществ и их технологические характеристики представлен в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Технологические характеристики вспомогательных веществ для разработки таблеток-ядер

Наименование ВВ	Производит ель	Сыпучес ть, г/с (воронка 10-го диаметр а на тестере сыпучес ти)	Сыпучес ть, г/с (воронка 15-го диаметр а на тестере сыпучес ти)	Насыпная плотность (до уплотнен ия), г/мл	Насыпная плотность (после уплотнен ия), г/мл
<i>Наполнители</i>					
МКЦ, тип 102	JRS	Не сыпется	8,34±0,1 4	0,35	0,46
МКЦ, тип 101	JRS	Не сыпется	4,07±0,0 7	0,33	0,47
Крахмал прежелатинизирова нный	Colorcon	6,13±0,2 2	17,63±0, 12	0,66	0,89
<i>Связующее</i>					
Смесь поливинилацетата с поливинилпироллид оном	BASF	4,78±0,3 4	12,56±0, 17	0,45	0,53
<i>Дезинтегрант</i>					
Кроскармеллоза натрия	JRS	Не сыпется	5,51±0,4 7	0,49	0,63

В составе таблеток -ядер также использовали следующие вещества:

- лимонную кислоту безводную (антиоксидант) для улучшения стабильности ГЛФ;
- натрия лаурилсульфат (солубилизатор) для улучшения растворимости ГЛФ (ввиду плохой растворимости АФС);
- кремния диоксид коллоидный (глидант) для улучшения сыпучести массы для таблетирования;
- кальция стеарат и натрия стеарил фумарат (антифрикционные вещества) препятствуют налипанию таблеток на пуансоны таблетпресса.

Для получения таблет-смесей в лабораторном масштабе методом прямого смешивания все компоненты предварительно просеивали на ситах 1,0 мм (0,5 мм

для антифрикционных). Смешивание осуществляли в 3-х литровом Y-образном смесителе. В первую очередь мешали АФС с наполнителями в течение 10 минут при 15 об/мин, далее со связующим, дезинтегрантом, солибилизатором и антиоксидантом в течение 5 минут при 15 об/мин, а следующим добавляли глидант для мешки в течение 3 минут при 15 об/мин. Антифрикционные компоненты добавляли в конце и мешали при 15 об/мин в течение 3 минут.

Для получения таблет-смесей в лабораторном масштабе методом сухой грануляции все компоненты также предварительно просеивали на ситах с размером ячеек 1,0 мм (кроме антифрикционных, их просеивали на ситах с размером ячеек 0,5 мм). Для апробации сухой грануляции использовали метод брикетирования. Смешивание как интрагранулярных компонентов (ребамипид, наполнители, связующее, солибилизатор, глидант, дезинтегрант и одно антифрикционное вещество) так и гранулята с экстрагранулярными компонентами (второе антифрикционное вещество) осуществляли в Y-образном смесителе (объемом 3 л). Смешивание до введения антифрикционного вещества было таким же, как при получении масс прямым смешиванием. До брикетирования добавляли одно антифрикционное вещество и смешивали с ним ещё 3 минуты при 15 об/мин. Затем осуществлялось брикетирование на эксцентриковом однопуансонном таблеточном прессе TDP-6P с последующим размолом брикетов на грануляторе качающегося типа с установленной сеткой 1,50 мм. На последнем этапе добавляли к полученному грануляту второй антифрикционный компонент для смешивания в течение 3 минут при 15 об/мин.

Составы полученных таблетмасс различных составов представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Составы масс для таблетирования ЛФ ребамипида

Наименование входящего в состав компонента	I (прямое прессова ние)	II (прямое прессова ние)	III (прямое прессова ние)	IV (сухая грануляц ия)	V (сухая грануля ция)
<i>АФС</i>					
Ребамипид, %	41,67	41,67	41,67	41,67	41,67

Продолжение Таблицы 4.7

<i>Наполнители</i>					
МКЦ, тип 102, %	27,00	20,00	26,00		
МКЦ, тип 101, %				27,00	24,00
Крахмал прежелатинизированный, %	18,54	25,54	18,54	18,54	18,54
<i>Связующее</i>					
Смесь поливинилацетата с поливинилпироллидоном, %	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
<i>Дезинтегрант</i>					
Кроскармеллоза натрия, %	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
<i>Антиоксидант</i>					
Лимонная кислота безводная, %	0,96	0,96	0,96	0,96	0,96
<i>Солюбилизатор</i>					
Натрия лаурилсульфат, %	0,83	0,83	0,83	0,83	0,83
<i>Глидант</i>					
Кремния диоксид коллоидный, %			1,00		1,00
<i>Антифрикционные вещества</i>					
Кальция стеарат, %	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Натрия стеарил фумарат, %					2,00

На основании таблицы 4.7 было подготовлено пять смесей – три для прямого прессования и две для сухой грануляции. В смесях для прямого прессования была протестирована роль различного соотношения выбранных наполнителей – МКЦ, тип 102 и крахмал прежелатинизированный. Также было изучено влияние на технологически характеристики массы для таблетирования введение в смесь кремния диоксида коллоидного.

При приготовлении смесей для сухой грануляции была произведена замена МКЦ, тип 102 на МКЦ, тип 101 (более мелкая по степени измельчения и более подходящая при производстве таблетированных ЛФ технологией сухой грануляции). В IV смеси навеску кальция стеарата делили на две части (половину вводили интрагранулярно, а половину – экстрагранулярно). В V смеси был

добавлен натрия стеарил фумарат для сравнения влияния второго антифрикционного вещества на степень опудривания смеси (выбор был сделан в пользу натрия стеарил фумарата поскольку он является водорастворимым и риск его влияния на скорость растворения таблеток в отличие от кальция стеарата является минимальным).

Первоочерёдной задачей при сравнении модельных смесей стояло изучение степени сыпучести и насыпной плотности, поскольку эти характеристики являются определяющими для понимания того, насколько хорошо будет масса дозироваться при таблетировании. Основные характеристики таблетмасс представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Сравнение характеристик масс для таблетирования (средний показатель $\pm SN$, $n=5$)

Номер массы для таблетирования	Плотность до утряски, г/мл	Плотность после утряски, г/мл	Коэффициент Хауснера	Коэффициент Карра	Характеристика сыпучести
I (прямое прессование)	$0,18 \pm 0,31$	$0,29 \pm 0,09$	$1,61 \pm 0,42$	$38 \pm 0,11$	Очень, очень плохая
II (прямое прессование)	$0,27 \pm 0,14$	$0,38 \pm 0,51$	$1,41 \pm 0,07$	$29 \pm 0,25$	Плохая
III (прямое прессование)	$0,25 \pm 0,55$	$0,36 \pm 0,37$	$1,44 \pm 0,61$	$31 \pm 0,16$	Плохая
IV (сухая грануляция)	$0,48 \pm 0,08$	$0,60 \pm 0,21$	$1,25 \pm 0,17$	$20 \pm 0,05$	Хорошая
V (сухая грануляция)	$0,50 \pm 0,11$	$0,64 \pm 0,19$	$1,28 \pm 0,23$	$22 \pm 0,27$	Умеренная

Как видно из таблицы 4.8, состав I непригоден для прямого прессования ввиду его плохих технологических характеристик. Из остальных составов были получены таблетки-ядра на эксцентриковом однопуансонном таблеточном прессе TDP-6P. Для контроля качества таблеток-ядер был разработан проект спецификации. Характеристики полученных таблеток-ядер представлены ниже в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Сравнение полученных таблеток-ядер по технологическим показателям (средний показатель $\pm SN$, $n=5$)

Ном ер сост ава	Внешни й вид таблеток -ядер	Диаме тр, мм	Высот а, мм	Прочност ь на раздавлив ание, Н	Масс а, мг	Истираем ость, %	Распадаем ость, мин	Количеств енное содержани е АФС, %
II	Круглые двойковы пуклые таблетки -ядра почти белого цвета	9,00	3,67 $\pm$ 0, 03	66 $\pm$ 0,18	211 $\pm$ 0 ,38	0,34 $\pm$ 0,15	2 минуты 34 секунды	85 $\pm$ 0,53
III	Круглые двойковы пуклые таблетки -ядра белого цвета	9,00	3,73 $\pm$ 0, 22	81 $\pm$ 0,23	261 $\pm$ 0 ,61	0,37 $\pm$ 0,18	2 минуты 52 секунды	112 $\pm$ 0,42
IV	Круглые двойковы пуклые таблетки -ядра белого цвета	9,00	3,86 $\pm$ 0, 09	101 $\pm$ 0,04	240 $\pm$ 0 ,08	0,24 $\pm$ 0,08	6 минут 07 секунд	99 $\pm$ 0,03
V	Круглые двойковы пуклые таблетки -ядра почти белого цвета	9,00	3,91 $\pm$ 0, 05	105 $\pm$ 0,11	241 $\pm$ 0 ,15	0,11 $\pm$ 0,22	7 минут 11 секунд	100 $\pm$ 0,10

Все полученные таблетки-ядра белого или почти белого цвета, круглые, двойковыпуклые, средняя масса таблеток-ядер 240 мг $\pm$ 7,5% с допустимым количественным содержанием АФС от 95 мг до 105 мг (100 $\pm$ 5%).

Результаты, представленные в таблице 4.9 показывают, что таблетки-ядра, полученные методом прямого прессования, имеют неоднородную массу, а также в них присутствуют отклонения по результатам количественного содержания, что может свидетельствовать о неравномерности распределения АФС в смеси. Косвенно на это могут указывают и показатели сыпучести смеси для

таблетирования. Следует отметить, что в этих ядрах ниже полученные значения прочности, о чём также свидетельствуют более высокие значения истираемости. Примеси в составах не изучались, поскольку в технологическом процессе нет воздействия повышенных температур, света и окислительного гидролиза, к которым субстанция устойчива (как было продемонстрировано в третьей главе). Также АФС является стабильной по изученным данным и в процессе хранения не изменяется профиль примесей.

При таблетировании составов, полученных с помощью сухой грануляции, отмечено, что на таблетках-ядрах IV состава присутствовали натиры на цилиндрической части, о чём также свидетельствовали налипания массы на рабочих частях ПИ. Данный дефект указывает на недостаточную степень опудривания массы. Поскольку на таблетках-ядрах V состава отсутствовали натиры и они соответствовали по остальным показателям требованиям проекта спецификации, данный состав был рекомендован для процесса масштабирования.

4.3. Описание разработанной технологии производства

4.3.1. Изучение влияния технологических подходов на скорость высвобождения активной фармацевтической субстанции для получения подобного референтному препарату профиля высвобождения

Референтный препарат относится к очень быстрым по степени растворения (>85 % за 15 минут), поэтому, согласно 85 решению ЕЭК от 3 ноября 2016 г., у разрабатываемого препарата для признания эквивалентности должна быть аналогичная скорость высвобождения. Поэтому при масштабировании перед нами стояла задача с помощью применяемых технологических подходов скорректировать профиль разрабатываемого ЛС таким образом, чтобы он был подобен референтному препарату [5].

Поскольку состав и технология для получения таблеток-ядер ребамипида был определён путём технологических подходов, было решено провести ряд

экспериментов по исследованию скорости высвобождения ребамипида при изменении количественного содержания смеси поливинилацетата с поливинилпироллидоном (матрицеобразующие и связующие вещества), так как их содержание играет одну из главных ролей для получения необходимого профиля высвобождения.

Составы таблеток-ядер приведены ниже в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Составы таблеток-ядер для исследования скорости высвобождения

Наименование входящего в состав компонента	V (сухая грануляция)	VI (сухая грануляция)	VII (сухая грануляция)	VIII (сухая грануляция)	IX (сухая грануляция)
<i>АФС</i>					
Ребамипид, %	41,67	41,67	41,67	41,67	41,67
<i>Наполнители</i>					
МКЦ, тип 101, %	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00
Крахмал прежелатинизированный, %	18,54	18,54	18,54	18,54	18,54
<i>Связующее</i>					
Смесь поливинилацетата с поливинилпироллидом, %	8,00	6,00	10,00	12,00	14,00
<i>Дезинтегрант</i>					
Кроскармеллоза натрия, %	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
<i>Антиоксидант</i>					
Лимонная кислота безводная, %	0,96	0,96	0,96	0,96	0,96
<i>Солюбилизатор</i>					
Натрия лаурилсульфат, %	0,83	0,83	0,83	0,83	0,83
<i>Глидант</i>					
Кремния диоксид коллоидный, %	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
<i>Антифрикционные вещества</i>					
Кальция стеарат, %	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Натрия стеарил фумарат, %	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00

Разрабатываемые таблетки ребамипида в дальнейшем должны будут покрываться пленочной оболочкой. Поскольку данные покрытия не несут по большей части функционального значения и не оказывают значительного влияния на скорость высвобождения, в лабораторном масштабе исследовали кинетику растворения на таблетках-ядрах.

С целью оценки влияния количества связующего вещества на скорость высвобождения ребамипида из исследуемых составов таблеток-ядер проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ. Испытание проводили в среде фосфатного буфера, на аппарате с лопастной мешалкой (тип II) на 12 единицах исследуемых образцов таблеток-ядер (для каждого состава), условия проведения теста описаны в таблице 2.5 (глава 2).

Графики высвобождения и их сопоставление с референтным препаратом представлены на рисунке 4.1, а процентные значения по скорости высвобождения указаны в таблице 4.11

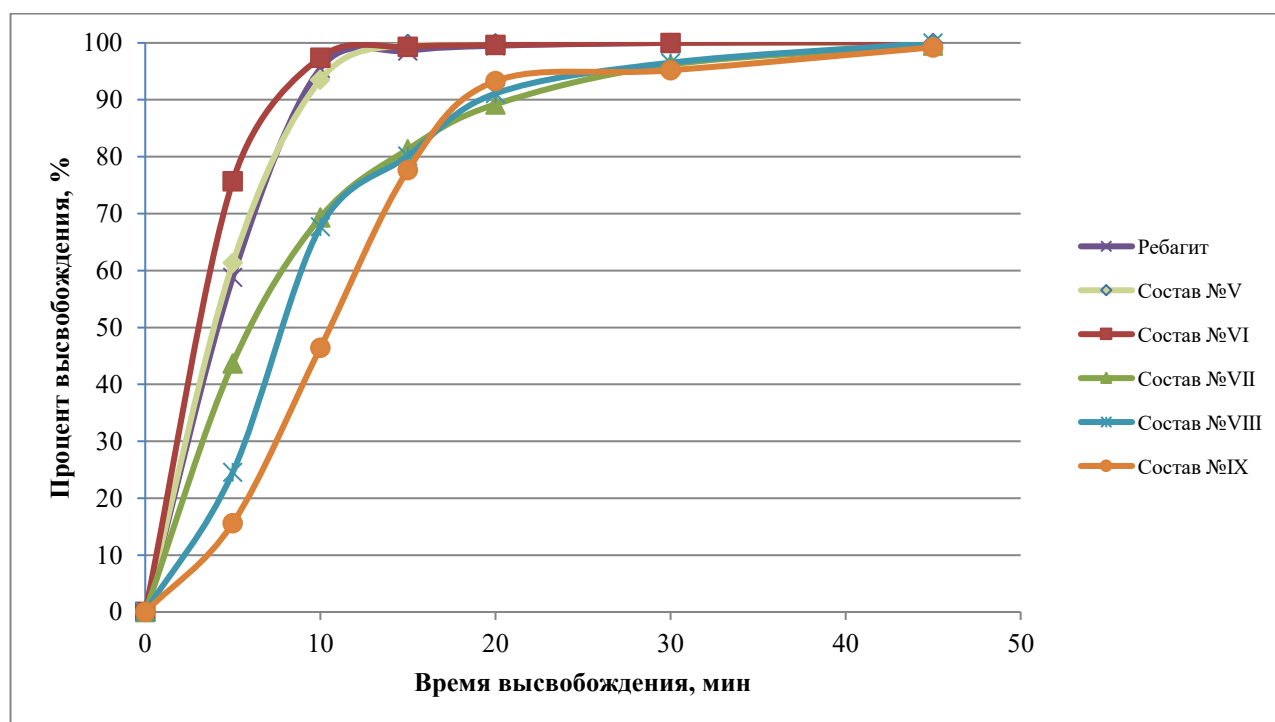


Рисунок 4.1 – Кинетика высвобождения ребамипида из референтного препарата и модельных составов в среде фосфатного буфера

Таблица 4.11 – Данные по скорости высвобождения ребамипида из таблеток в среду фосфатного буфера

Время, мин	Состав №V (сухая грануляция)	Состав №VI (сухая грануляция)	Состав №VII (сухая грануляция)	Состав №VIII (сухая грануляция)	Состав №IX (сухая грануляция)	Ребагит [®] , таблетки, покрытые пленочной оболочкой , 100 мг, серия 050222
0	0	0	0	0	0	0
5	61,30%±0, 19	75,69%±0, 08	43,70%±0, 41	24,56%±0, 22	15,60%±0, 15	58,80%±0, 13
10	93,50%±0, 28	97,42%±0, 33	69,30%±0, 08	67,67%±0, 09	46,43%±0, 11	95,50%±0, 04
15	99,79%±0, 12	99,31%±0, 20	81,30%±0, 47	80,15%±0, 23	77,63%±0, 08	98,60%±0, 18
20	99,94%±0, 13	99,63%±0, 11	89,20%±0, 32	91,10%±0, 29	93,27%±0, 02	99,50%±0, 09
30	100,00%±0, 05	100,00%±0, 17	96,19%±0, 28	96,52%±0, 31	95,18%±0, 18	100,00%±0, 21
45	100,00%±0, 06	100,17%±0, 15	99,55%±0, 09	100,00%±0, 16	99,22%±0, 25	100,10%±0, 07

Как видно из результатов исследования таблеток-ядер, представленные в таблице 4.11 и рисунке 4.1, по критериям скорости высвобождения к очень быстрым можно отнести только V и VI составы, в остальных составах скорость высвобождения была <85% на 15 минуте. Далее на примере составов V и VI исследовались параметры процесса гранулирования, который оказывают определяющее влияние на технологические характеристики получаемых масс и также на скорость растворения исследуемых таблеток-ядер.

4.3.2. Масштабирование технологии получения готового продукта и отработка процесса покрытия таблеток пленочной оболочкой

При масштабировании процесса производства было решено заменить технологию сухой грануляции методом брикетирования на метод компактирования

ввиду плохой сыпучести массы для гранулирования и невозможности соблюдения точности дозирования при получении брикетов. Также стоит отметить, что прочность брикетов тоже в таком случае бы сильно варьировала, что сказалось бы на формировании гранул, в результате чего технологические свойства массы для таблетирования постоянно бы варьировали. В качестве основополагающих параметров процесса компактирования на ролл-компакторе модели LGC100 было определено усилие уплотнения на роликах (параметр, отвечающих за прочность гранул) и размер ячеек сита на узле измельчения (параметр, отвечающий за распределение гранул по размеру).

При масштабировании были увеличены загрузки, что повлекло за собой необходимость увеличения объёма оборудования – 3 л Y-образный смеситель был заменён на 30 л, а вместо однопуансонного эксцентрикового таблеточного пресса TDP-6P использовался роторный таблеточный пресс PG16G на 16 станций. При подготовке масс для гранулирования было отмечено, что смеси после смешивания обильно налипают на стенки смесителя (рисунок 4.2). Данная проблема приводила к плохому распределению АФС в смеси и, как следствие, к неоднородности смешивания (таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Сравнение данных по аналитическому контролю смесей

	Смесь, полученная без предварительной обработки ионизатором	Смесь, полученная после предварительной обработки ребамипида ионизатором
КО, 95-105% (ср.)	88% (RSD=22%)	101% (RSD=1,4%)
ОС, AV_{10} не более 15,0	14,7	3,2

Чтобы решить данную проблему, субстанцию (ввиду её сильных электростатических свойств) обдували с помощью ионизатора Simco Cobra [7]. Данное устройство используется в промышленности для нейтрализации статистического заряда. В результате его использования удалось значительно снизить налипание смесей на стенки смесителя (рисунок 4.2).

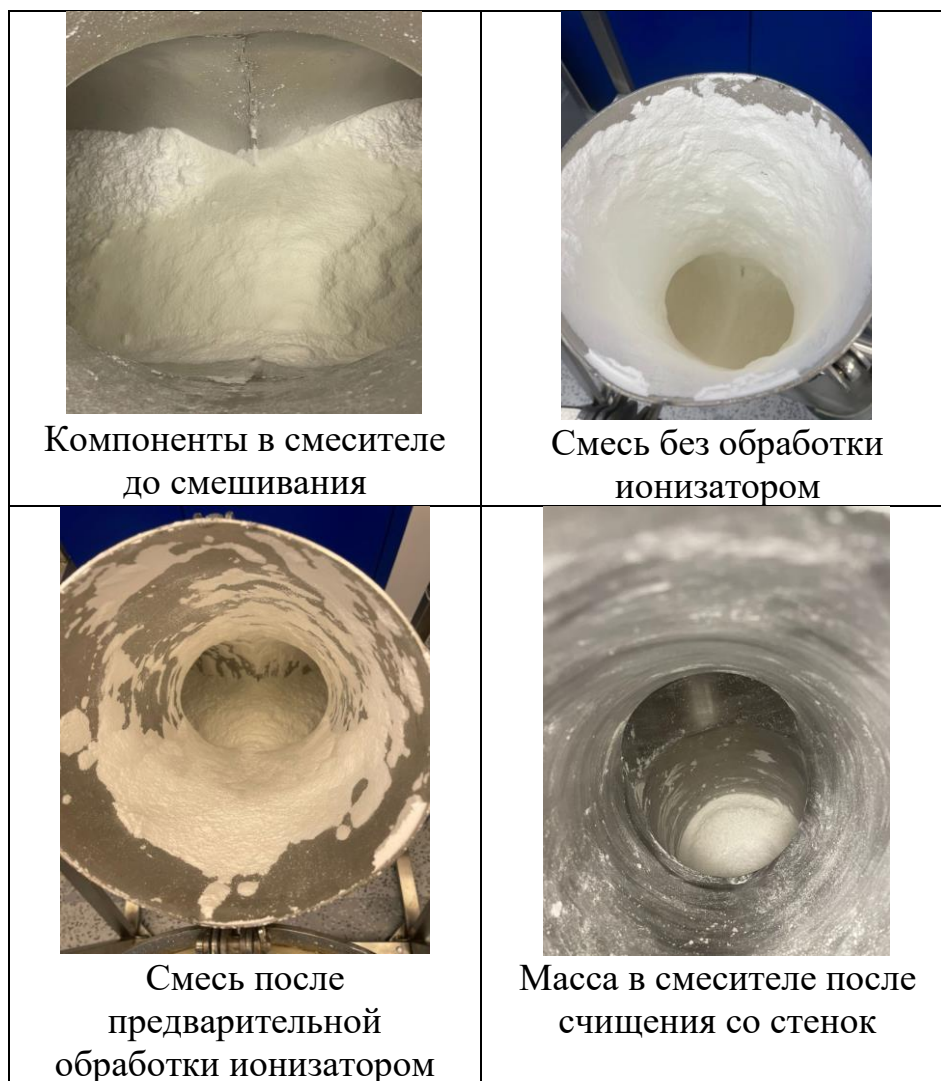


Рисунок 4.2 – Вид массы для гранулирования в смесителе

Итоговый состав для гранулирования выбирали из V и VI состава (таблица 4.13), для которых проводили сравнение параметров компактирования (таблица 4.14).

Таблица 4.13 – Сравнение составов V и VI

Наименование входящего в состав компонента	V (сухая грануляция)	VI (сухая грануляция)
<i>АФС</i>		
Ребамипид, %	41,67	41,67
<i>Наполнители</i>		
МКЦ, тип 101, %	24,00	24,00
Крахмал прежелатинизированный, %	18,54	18,54
<i>Связующее</i>		
Смесь поливинилацетата с поливинилпироллидоном, %	8,00	6,00

Продолжение Таблицы 4.13

<i>Дезинтегрант</i>		
Кроскармеллоза натрия, %	2,00	2,00
<i>Антиоксидант</i>		
Лимонная кислота безводная, %	0,96	0,96
<i>Солюбилизатор</i>		
Натрия лаурилсульфат, %	0,83	0,83
<i>Глидант</i>		
Кремния диоксид коллоидный, %	1,00	1,00
<i>Антифрикционные вещества</i>		
Кальция стеарат, %	1,00	1,00
Натрия стеарил фумарат, %	2,00	2,00

Таблица 4.14 – Сравнение параметров компактирования

	Состав №V				Состав №VI			
	Вариант №1	Вариант №2	Вариант №3	Вариант №4	Вариант №1	Вариант №2	Вариант №3	Вариант №4
<i>Наименование изменяемых параметров</i>								
Размер ячеек сита, мм	1,00	1,00	1,50	1,50	1,00	1,00	1,50	1,50
Усилие уплотнение на роликах, кН (фактическое)	4,1-4,5	10,2-11,1	4,1-4,5	10,2-11,1	4,1-4,5	10,2-11,1	4,1-4,5	10,2-11,1
<i>Наименование неизменяемых параметров</i>								
Положение дозирующего шнека	Верхнее							
Скорость вращения ножа на узле измельчения, об/мин	100-130							
Скорость вращения роликов компактирования, об/мин	10							
Скорость вращения дозирующего шнека, об/мин	20-30							

Во время процесса компактирования было отмечено налипание масс на роликах ролл-компактора, однако это не сказалось на формировании пластины. Так

как сыпучесть у масс для гранулирования плохая, в питателе периодически меняли скорость шнека для непрерывности потока масс. Усилие уплотнение на роликах компактирования и скорость роликов компактирования выбирали для непрерывного формирования пластины и снижения риска расслоения. Скорость вращения ножа измельчителя подбирали так, чтобы он успевал разламывать пластины [1, 6]. Вид массы в ролл-компакторе представлен на рисунке 4.3.

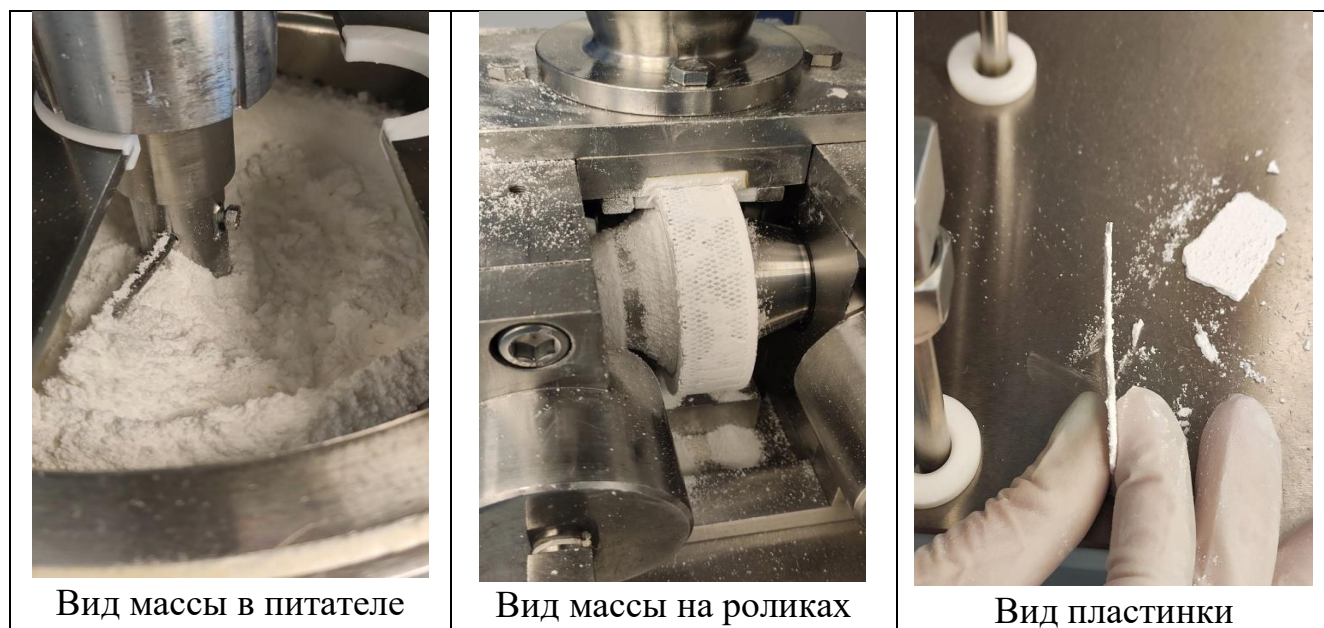


Рисунок 4.3 – Внешний вид массы в ролл-компакторе

Полученные грануляты подвергали опудриванию в Y-образном смесителе с последующим анализом по технологическим характеристикам. Сравнение масс представлено в таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Сравнение технологических характеристик масс для таблетирования

Номер массы для таблетирования	Сыпучесть, г/с (воронка 10-го диаметра)	Сыпучесть, г/с (воронка 15-го диаметра)	Плотность до утряски, г/мл	Плотность после утряски, г/мл	Фракционный состав	Коэффициент Хауснера	Коэффициент Карра	Характеристика сыпучести
Состав №V (вариант №1)	3,25±0,31	14,55±0,22	0,51±0,27	0,65±0,05	1,0-1,5 мм – 1,05%; 0,5-1,0 мм – 27,54%; 0,2-0,5 мм – 28,76%; <0,2 мм – 42,65%	1,27±0,57	22,0±0,18	Умеренная
Состав №V (вариант №2)	3,88±0,13	17,71±0,06	0,53±0,03	0,67±0,14	1,0-1,5 мм – 1,56%; 0,5-1,0 мм – 37,21%; 0,2-0,5 мм – 31,07%; <0,2 мм – 30,16%	1,26±0,06	21,0±0,12	Умеренная
Состав №V (вариант №3)	4,44±0,37	19,61±0,19	0,56±0,17	0,70±0,31	1,0-1,5 мм – 14,17%; 0,5-1,0 мм – 36,07%; 0,2-0,5 мм – 23,59%; <0,2 мм – 26,17%	1,25±0,08	20,0±0,03	Хорошая
Состав №V (вариант №4)	6,92±0,04	24,88±0,07	0,60±0,17	0,71±0,22	1,0-1,5 мм – 19,29%; 0,5-1,0 мм – 34,32%; 0,2-0,5 мм – 29,41%; <0,2 мм – 16,98%	1,18±0,11	15,0±0,09	Очень хорошая

Продолжение Таблицы 4.15

Состав №VI (вариант №1)	1,98±0,63	9,15±0,47	0,46±0,32	0,61±0,19	1,0-1,5 мм – 0,63%; 0,5-1,0 мм – 22,14%; 0,2-0,5 мм – 18,79%; <0,2 мм – 58,44%	1,33±0,23	25,0±0,36	Умеренная
Состав №VI (вариант №2)	2,78±0,51	11,87±0,39	0,49±0,04	0,64±0,17	1,0-1,5 мм – 0,88%; 0,5-1,0 мм – 24,87%; 0,2-0,5 мм – 23,91%; <0,2 мм – 50,34%	1,31±0,18	23,0±0,39	Умеренная
Состав №VI (вариант №3)	3,57±0,32	14,69±0,28	0,52±0,17	0,66±0,04	1,0-1,5 мм – 7,62%; 0,5-1,0 мм – 27,55%; 0,2-0,5 мм – 28,28%; <0,2 мм – 36,55%	1,27±0,12	21,0±0,17	Умеренная
Состав №VI (вариант №4)	4,98±0,22	17,57±0,30	0,54±0,22	0,66±0,16	1,0-1,5 мм – 10,56%; 0,5-1,0 мм – 27,44%; 0,2-0,5 мм – 30,06%; <0,2 мм – 31,94%	1,22±0,27	18,0±0,03	Хорошая

Исходя из полученных данных, представленных в таблице 4.15 для таблетирования было решено выбрать следующие вариации: 1) Состав №V, вариант №3; 2) Состав №V, вариант №4; 3) Состав №VI, вариант №3; 4) Состав №VI, вариант №4.

Данные массы имеют наилучшие показатели по сыпучести, уплотняемости и распределению гранул в своих группах. Составы, которые гранулировали с установленной сеткой с размером ячеек 1,00 мм имели более низкие значения сыпучести, а также у них было больше «пылевой» фракции ($<0,2$ мм), что могло негативно сказаться на процессе таблетирования (хуже точность дозирования, риск появления натиров на рабочих частях пресс-инструмента).

Выбранные по технологическим характеристикам массы для таблетирования таблетировали на роторном таблеточном прессе PG16G. Полученные таблетки-ядра проанализировали по технологическим показателям. Результаты представлены в таблице 4.16. Также был составлен проект спецификации на таблетки-ядра (таблица 4.17).

Таблица 4.16 – Технологические показатели полученных таблеток-ядер

Номер состава	Внешний вид таблеток-ядер	Диаметр, мм	Высота, мм	Прочность на раздавливание, Н	Масса, мг	Однородность дозированных единиц	Расстворение, %	Истираемость, %	Распадаемость	Количественное содержание АФС, %
Состав №V, вариант №3	Круглые двояковыпуклые таблетки-ядра белого цвета	9,00	3,87±0,11	88±0,19	241±0,06	AV(10) = 2,8	98±0,05	0,08±0,09	4 минуты 51 секунда	102±0,20
Состав №V, вариант №4	Круглые двояковыпуклые таблетки-ядра белого цвета	9,00	3,69±0,31	92±0,14	237±0,08	AV(10) = 3,5	101±0,21	0,31±0,27	7 минут 28 секунд	99±0,11
Состав №VI, вариант №3	Круглые двояковыпуклые таблетки-ядра белого цвета	9,00	3,94±0,15	79±0,32	243±0,39	AV(10) = 4,3	97±0,09	0,29±0,11	2 минуты 58 секунд	100±0,37
Состав №VI, вариант №4	Круглые двояковыпуклые таблетки-ядра почти белого цвета	9,00	3,84±0,23	87±0,19	238±0,27	AV(10) = 2,7	100±0,29	0,20±0,35	6 минут 38 секунд	101±0,31

Таблица 4.17 – Проект спецификации на таблетки-ядра

Показатели	Нормы
Описание <i>Визуальный*</i>	Круглые двояковыпуклые таблетки-ядра белого или почти белого цвета
Идентификация <i>ВЭЖХ*</i>	На хроматограмме испытуемого раствора должен наблюдаться пик, совпадающий по времени удерживания с пиком ребамипида на хроматограмме СР
Растворение <i>ВЭЖХ*</i>	Через 45 минут в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) ребамипида
Распадаемость <i>Метод I*</i>	Не более 15 минут
Однородность массы дозированных ЛФ <i>Весовой*</i>	240,0 мг $\pm$ 7,5 % (от 222,0 мг до 258,0 мг)
Примеси <i>ВЭЖХ*</i>	Содержание любой ЕНП – не более 0,2 %; Общее содержание примесей – не более 2,0 %
Однородность дозированных единиц* <i>Расчетно-массовый способ</i>	Для $n = 10$ $AV \leq 15,0$. Для $n = 30$ $AV \leq 15,0$; ни одно полученное значение x_i не меньше $(1 - L2 \times 0,01) \times M$ или не больше $(1 + L2 \times 0,01) \times M$
Количественное определение <i>ВЭЖХ*</i>	Содержание ребамипида в одной таблетке-ядре должно составлять от 95,0 мг до 105,0 мг (95,0-105,0 % от заявленного содержания в таблетке)
Упаковка**	В запаянных этикетированных полиэтиленовых мешках, помещенных в мешки из материала комбинированного трехслойного на основе алюминиевой фольги, снабженные этикеткой. На этикетках указывают наименование промежуточного продукта, номер серии, массу нетто, дату и срок годности
Примечание: * – Анализ всех показателей проводился в соответствии с требованиями ГФ РФ и ФЕАЭС; ** – Упаковка соответствует упаковке временного хранения	

По результату анализа можно заключить, что все полученные таблетки-ядра соответствуют критериям приемлемости проекта спецификации.

Процесс покрытия был отработан на полученных таблетках на оболочке VIVASOAT PA-1P-000 (белый цвет) для всех четырёх вариаций. Для покрытия применяли коатер Labcoat M. Результаты контроля таблеток представлены в таблице 4.18. Также был составлен проект спецификации на таблетки, покрытые пленочной оболочкой (таблица 4.19).

Таблица 4.18 – Сравнение полученных таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по внешнему виду, массе, распадаемости и результатам КО

Номер состава	Внешний вид таблеток, покрытых пленочной оболочкой	Масса, мг	Распадаемость, мин (ср.)	Количественное содержание АФС, %
Состав №V, вариант №3	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета	249±0,04	5 минуты 34 секунды	101±0,17
Состав №V, вариант №4	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета	245±0,17	7 минут 57 секунд	100±0,19
Состав №VI, вариант №3	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета	251±0,28	3 минуты 11 секунд	100±0,24
Состав №VI, вариант №4	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета	248±0,22	7 минут 36 секунд	103±0,37

Таблица 4.19 – Проект спецификации на таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Показатели	Нормы
Описание <i>Визуальный*</i>	Таблетки двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета
Идентификация <i>ВЭЖХ*</i>	На хроматограмме испытуемого раствора должен наблюдаться пик, совпадающий по времени удерживания с пиком ребамипида на хроматограмме стандартного раствора
Растворение <i>ВЭЖХ*</i>	Через 45 минут в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) ребамипида
Распадаемость <i>Метод I*</i>	Не более 30 минут
Однородность массы дозированных ЛФ <i>Весовой*</i>	247,0 мг ± 7,5 % (от 229,0 мг до 265,0 мг)
Примеси <i>ВЭЖХ*</i>	Содержание любой ЕНП – не более 0,2 %; Общее содержание примесей – не более 2,0 %
Однородность дозированных единиц <i>Расчетно-массовый способ</i>	Для n = 10 $AV \leq 15,0$. Для n = 30 $AV \leq 15,0$; ни одно полученное значение x_i не меньше $(1 - L2 \times 0,01) \times M$ или не больше $(1 + L2 \times 0,01) \times M$

Продолжение Таблицы 4.19

Количественное определение ВЭЖХ*	Содержание ребамипида в одной таблетке должно составлять от 95,0 мг до 105,0 мг (95,0-105,0 % от заявленного содержания в таблетке)
Микробиологическая чистота*	Категория 3А
Описание упаковки	По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной комбинированной ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку картонную
Срок годности (срок хранения)	2 года
Примечание: * – Анализ всех показателей проводился в соответствии с требованиями ГФ РФ и ФЕАЭС;	

Изучение профилей высвобождения составов 5 и 6, полученных при использовании разных параметров компактирования, проводили соответствии с требованиями ГФ РФ. Испытание проводили в среде фосфатного буфера, на аппарате с лопастной мешалкой (тип II) на 12 единицах исследуемых образцов таблеток-ядер (для каждого состава), условия проведения теста описаны в таблице 2.5.

Результаты проведённого исследования представлены в таблице 4.20 и рисунке 4.4.

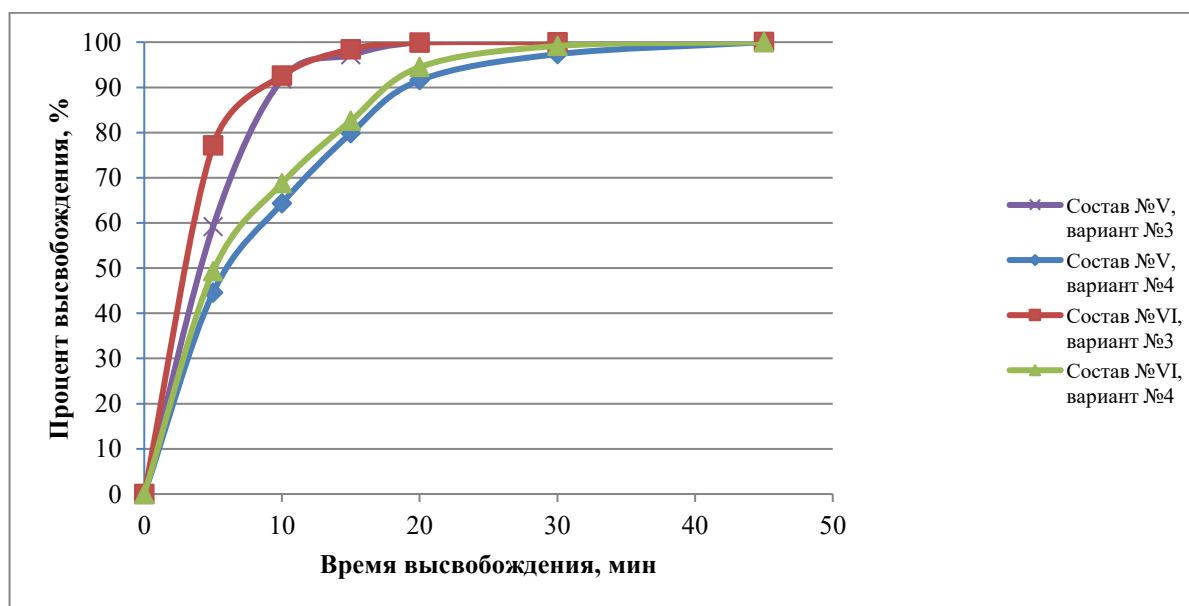


Рисунок 4.4 – Кинетика высвобождения ребамипида из референтного препарата и модельных составов в среде фосфатного буфера

Таблица 4.20 – Данные по скорости высвобождения ребамипида из таблеток, покрытых пленочной оболочкой в среду фосфатного буфера

Время, мин	Состав №V, вариант №3	Состав №V, вариант №4	Состав №VI, вариант №3	Состав №VI, вариант №4
0	0	0	0	0
5	59,18%±0,17	44,57%±0,08	77,16%±0,27	49,28%±0,21
10	91,78%±0,33	64,33%±0,10	92,58%±0,16	68,76%±0,24
15	97,16%±0,24	79,82%±0,37	98,43%±0,20	82,57%±0,08
20	99,93%±0,06	91,56%±0,17	99,89%±0,18	94,47%±0,20
30	100,00%±0,10	97,34%±0,14	99,97%±0,31	99,16%±0,18
45	100,00%±0,08	100,00%±0,08	100,00%±0,17	100,00%±0,12

Согласно результатам высвобождения проанализированных таблеток, к критерию «очень быстрое высвобождение» можно отнести только состав №V, вариант №3 и состав №VI, вариант №3. Данные результаты показывают, что усилие уплотнения при компактировании оказывает прогнозируемое влияние на скорость высвобождения АФС – чем выше усилие, тем медленнее скорость высвобождения.

На основании полученных результатов состав №V был определён, как итоговый, поскольку получаемые массы для таблетирования с его количественными соотношениями вспомогательных веществ при прочих равных имеют наилучшие технологические свойства (результаты по полному контролю согласно проекту спецификации представлены в Приложении Г, Таблица Г.1).

Кинетика высвобождения АФС из таблеток итогового состав «Ребамипид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг» в сравнении с препаратом «Ребагит[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг» представлены ниже (рисунок 4.5, таблица 4.21).

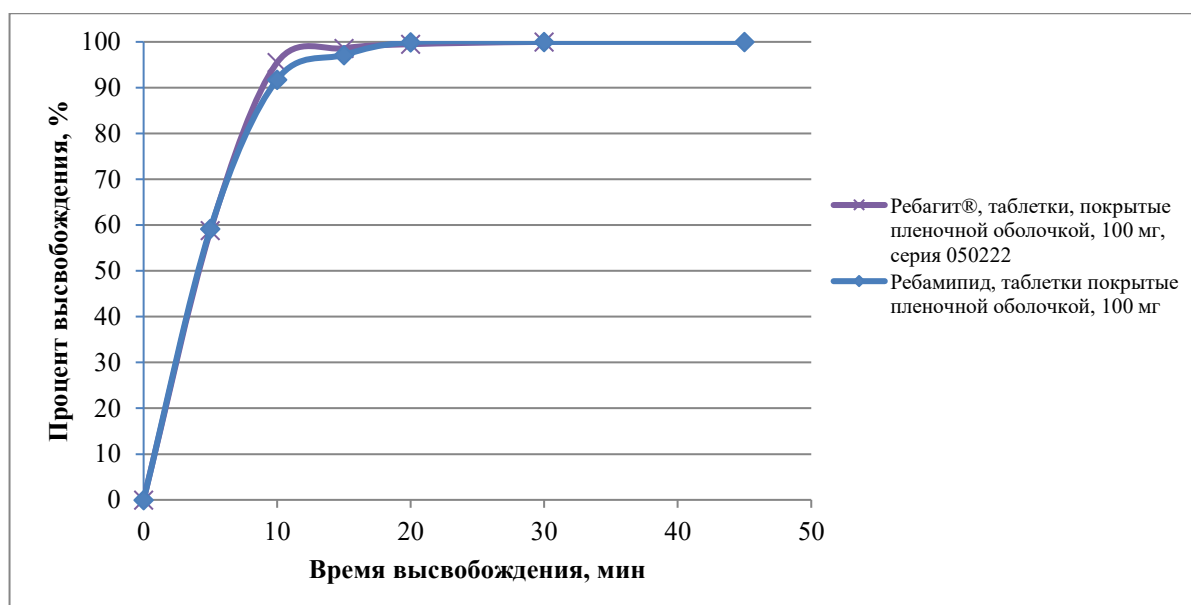


Рисунок 4.5 – Сравнение по времени растворения таблеток исследуемого и референтного препарата

Таблица 4.21 – Результаты «Теста растворения» исследуемого препарата и референтного препарата

Время, мин	Ребамипид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг	Ребагит [®] , таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, серия 050222
0	0	0
5	59,18%±0,17	58,80%±0,13
10	91,78%±0,33	95,50%±0,04
15	97,16%±0,24	98,60%±0,18
20	99,93%±0,06	99,50%±0,09
30	100,00%±0,10	100,00%±0,21
45	100,00%±0,08	100,10%±0,07

Представленные результаты показывают сопоставимость референтного препарата и исследуемого препарата по скорости высвобождения. По проведенным диссертационным исследованиям составлен проект НД по качеству (Приложение А) на разработанный ЛС. На основании этого документа составлена и утверждена спецификация, представленная в таблице 4.22.

Таблица 4.22 – Утверждённая спецификация на таблетки, покрытые пленочной оболочкой ребамипида

Показатели	Нормы
Описание <i>Визуальный*</i>	Круглые двояковыпуклые ТППО. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета
Идентификация <i>ВЭЖХ*</i>	На хроматограмме испытуемого раствора должен наблюдаться пик, совпадающий по времени удерживания с пиком ребамипида на хроматограмме СР
Растворение <i>ВЭЖХ*</i>	Через 45 минут в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) ребамипида
Распадаемость <i>Метод 1*</i>	Не более 30 минут
Однородность массы дозированных ЛФ <i>Весовой*</i>	247,0 мг ± 7,5 % (от 229,0 мг до 265,0 мг)
Примеси <i>ВЭЖХ*</i>	Содержание любой ЕНП – не более 0,2 %; Общее содержание примесей – не более 2,0 %
Однородность дозированных единиц* <i>Расчетно-массовый способ</i>	Для $n = 10$ $AV \leq 15,0$. Для $n = 30$ $AV \leq 15,0$; ни одно полученное значение x_i не меньше $(1 - L2 \times 0,01) \times M$ или не больше $(1 + L2 \times 0,01) \times M$
Количественное определение <i>ВЭЖХ*</i>	Содержание ребамипида в одной таблетке должно составлять от 95,0 мг до 105,0 мг (95,0-105,0 % от заявленного содержания в таблетке)
Микробиологическая чистота*	Категория 3А
Описание упаковки	По 10 таблеток в КЯУ из материалов ПВХ/ПВДХ/Alu. По 3 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку картонную
Примечание: * – Анализ всех показателей проводился в соответствии с требованиями ГФ РФ и ФЕАЭС;	

В качестве упаковки для таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой, выбран традиционный вид первичной и вторичной упаковки, используемые для производства и реализации препаратов в ЛФ «таблетки» - блистерная контурная ячейковая упаковка. В качестве материала первичной упаковки выбрана плёнка ПВХ/ПВДХ и фольга алюминиевая, поскольку данные материалы используются в препаратах с аналогичным действующим веществом и обеспечивают наилучшую защиту от внешней среды (в первую очередь от повышенной температуры, влажности и от окислительных процессов).

Фасуются таблетки по 10 штук в блистер и по 30 штук в пачку (3 контурные ячейковые упаковки (КЯУ)). В качестве материала вторичной упаковки

используется картон для потребительной тары или же картон, разрешённый к применению в РФ.

4.4. Переоценка рисков влияния ребамипида на критические показатели качества лекарственного препарата

По результатам разработки оптимальной состава и технологии была произведена переоценка рисков влияния ребамипида на критические показатели качества ЛП. Результаты представлены в таблицах 4.23 и 4.24.

Таблица 4.23 – Переоценка рисков влияния параметров АФС на критические показатели качества ЛП (CQA)

Параметры АФС	Критические показатели качества (CQA)	Уровень риска	Обоснование	Обновленный уровень риска
Распределение частиц по размерам (PSD)	Растворение	С	Риск сводится к низкому, т.к. во время наработок было выявлено, что размер частиц субстанции не оказывает негативного влияния на результаты растворения	Н
	Однородность дозированных единиц	В	Риск сводится к низкому, т.к. по результатам наработок были достигнуты хорошие результаты однородности дозированных единиц	Н
Растворимость	Растворение	С	Риск сводится к низкому, т.к. благодаря подобранному составу вспомогательных веществ и параметров технологического процесса получены результаты, соответствующие нормам проекта спецификации на продукт по показателю растворение (не менее 70 % через 45 минут)	Н
Сыпучесть	Однородность дозированных единиц	В	Риск сводится к низкому, т.к. благодаря подобранному составу вспомогательных веществ и параметров технологического процесса была получена масса для таблетирования с хорошей сыпучестью, в которой соответствующие нормам проекта спецификации результаты показателей количественного определения и однородности дозированных единиц	Н
	Количественное определение	С		Н

Таблица 4.24 – Обновлённая оценка рисков влияния параметров АФС на критические показатели качества ЛП (CQA)

Параметры АФС	Критические показатели качества ЛП (CQA)			
	Растворение	Примеси	Однородность дозированных единиц	Количественное определение
Распределение частиц по размерам (PSD)	Н	Н	Н	Н
Гигроскопичность	Н	Н	Н	Н
Растворимость	Н	Н	Н	Н
Примеси	Н	Н	Н	Н
Химическая стабильность	Н	Н	Н	Н
Сыпучесть	Н	Н	Н	Н

4.5. Обоснование условий хранения и проведения испытаний стабильности

Для установления срока годности проводили испытания долгосрочной стабильности в соответствии с ГФ РФ и решением ЕЭК. Испытания проводили в соответствии с утверждённой спецификацией (таблица 4.22) при температуре 25 ± 2 °С и влажности 60 ± 5 % в течение 24 месяцев (таблицы 4.25, 4.26 и 4.27).

Вид первичной упаковки: контурная ячейковая упаковка из плёнки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

Таблица 4.25 – Результаты исследования стабильности (серия 010823)

Показатели качества		Срок хранения, мес (температура 25±2 °С, влажность 60±5 %)					
		0	3	6	9	12	24
Описание	В соответствии с проектом НД	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Идентификация	На хроматограмме испытуемого раствора должен наблюдаться пик, совпадающий по времени удерживания с пиком ребамипида на хроматограмме стандартного раствора	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Количественное определение	От 95,0 мг до 105,0 мг	99±0,16	101±0,27	100±0,21	102±0,09	99±0,30	100±0,08
Растворение	Через 45 минут в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) ребамипида	100,00%±0,17	100,00%±0,22	99,87%±0,04	99,96%±0,32	100,00%±0,11	100,00%±0,29
Примеси	Содержание любой ЕНП – не более 0,2 %;	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %
	Общее содержание примесей – не более 2,0 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %

Таблица 4.26 – Результаты исследования стабильности (серия 020823)

Показатели качества		Срок хранения, мес (температура 25±2 °С, влажность 60±5 %)					
		0	3	6	9	12	24
Описание	В соответствии с проектом НД	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Идентификация	На хроматограмме испытуемого раствора должен наблюдаться пик, совпадающий по времени удерживания с пиком ребамипида на хроматограмме стандартного раствора	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Количественное определение	От 95,0 мг до 105,0 мг	97±0,05	98±0,22	98±0,13	100±0,31	100±0,21	99±0,38
Растворение	Через 45 минут в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) ребамипида	99,18%±0,09	101,00%±0,15	99,94%±0,09	100,54%±0,36	100,00%±0,20	99,00%±0,33
Примеси	Содержание любой ЕНП – не более 0,2 %;	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %
	Общее содержание примесей – не более 2,0 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %

Таблица 4.27 – Результаты исследования стабильности (серия 030823)

Показатели качества		Срок хранения, мес (температура 25±2 °С, влажность 60±5 %)					
		0	3	6	9	12	24
Описание	В соответствии с проектом НД	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Идентификация	На хроматограмме испытуемого раствора должен наблюдаться пик, совпадающий по времени удерживания с пиком ребамипида на хроматограмме стандартного раствора	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Количественное определение	От 95,0 мг до 105,0 мг	100±0,19	97±0,11	97±0,33	99±0,07	102±0,05	98±0,09
Растворение	Через 45 минут в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) ребамипида	100,00%±0,12	100,21%±0,04	99,93%±0,15	101,00%±0,29	100,37%±0,19	103,00%±0,27
Примеси	Содержание любой ЕНП – не более 0,2 %;	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %
	Общее содержание примесей – не более 2,0 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %

На основании представленных исследований был сделан вывод, что данное лекарственное средство стабильно и установлен срок годности 2 года (испытания по исследованию стабильности продолжаются).

4.6. Технологическая схема производства

Поскольку был разработан промышленный процесс производства таблеток ребамипида, проведена апробация лабораторной технологии производства и её последующее масштабирование, была составлена схема технологического процесса (рисунок 4.6) производства, аппаратные схемы (рисунки 4.7 и 4.8), таблица контрольных критических точек (таблица 4.30) и постадийное описание процесса. Оборудование, используемое в технологическом процессе, представлено во второй главе (материалы и методы).

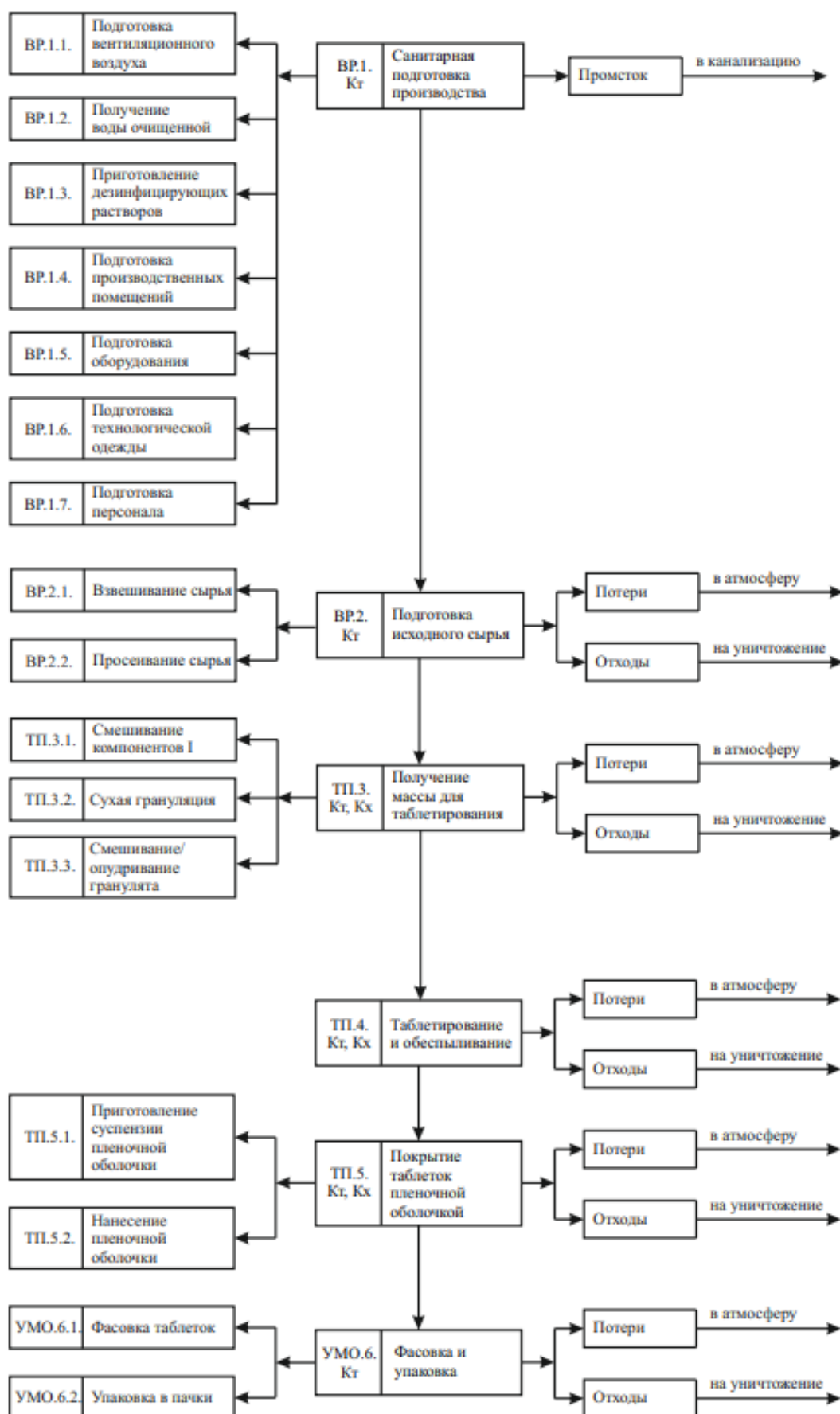


Рисунок 4.6 – Технологическая схема производства таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой

Таблица 4.28 – Перечень оборудования, представленного на аппаратурной схеме на рисунке 4.7

№ п/п	Наименование оборудования	№ п/п	Наименование оборудования
1	Сита и ёмкости для подготовки навесок исходного сырья	6А	Ёмкости для исходного сырья
2	Весы	6Б	Ёмкость для промежуточных полупродуктов
3	Смеситель Y-образный объёмом 30 л	7	Смеситель Y-образный объёмом 30 л
4	Ёмкость для промежуточных полупродуктов	8	Весы
5	Ролл-компактор LGC100	9	Ёмкость для промежуточных полупродуктов

Исходное сырье:

Ребамипид

МКЦ, тип 101

Крахмал прежелатинизированный

Смесь поливинилацетата с поливинилпирролидоном

Кроскармеллоза натрия

Лимонная кислота безводная

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный

Кальция стеарат

Натрия стеарил фумарат

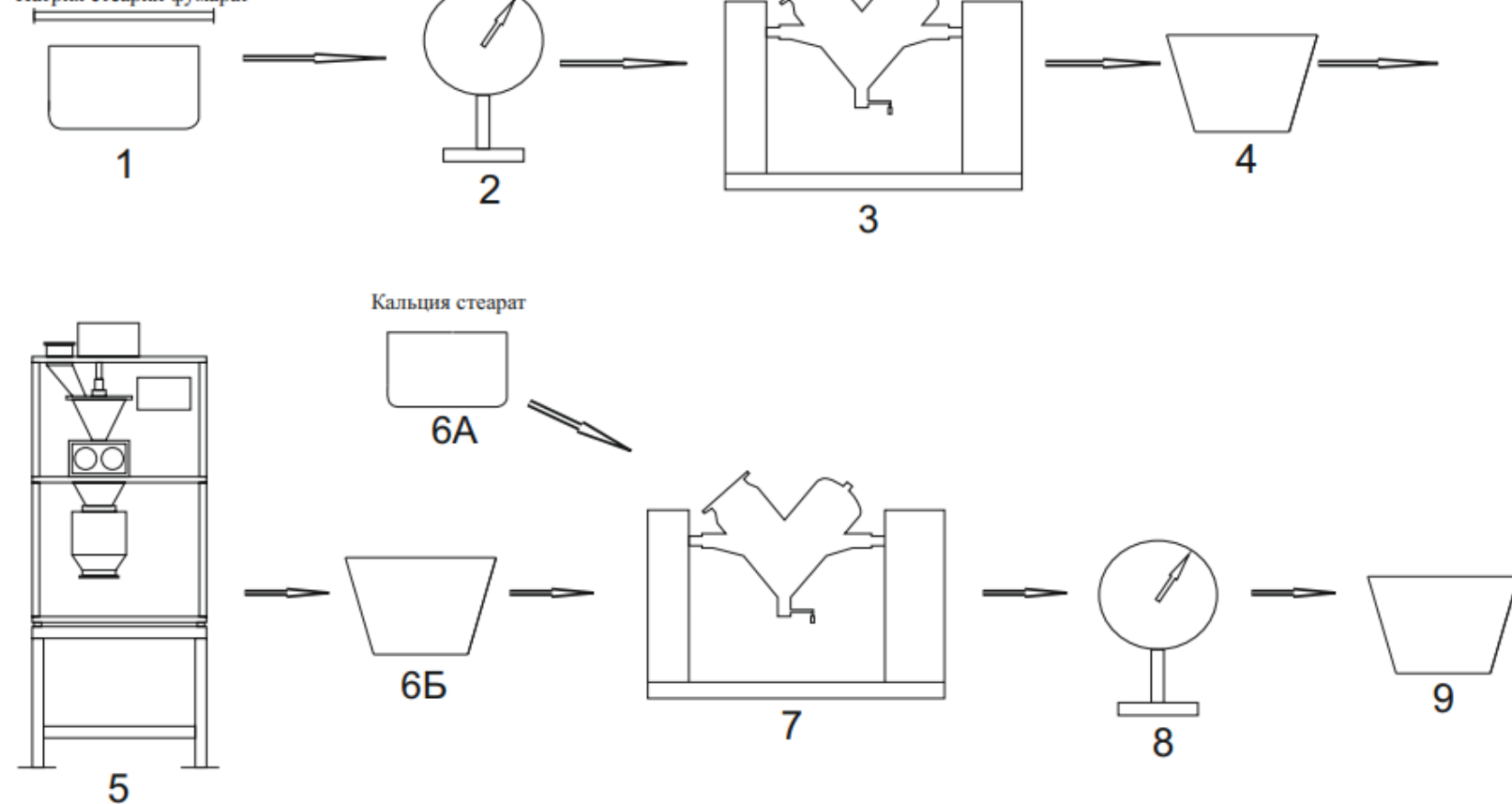


Рисунок 4.7 – Аппаратурная схема стадий ВР.2.-ТП.3. производства таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой

Таблица 4.29 – Перечень оборудования, представленного на аппаратурной схеме на рисунке 4.8

№ п/п	Наименование оборудования	№ п/п	Наименование оборудования
1	Роторный таблеточный пресс PG16G	8	Сито для процеживания суспензии плёночного покрытия
2	Обеспыливатель для таблеток	9	Система для покрытия таблеток оболочкой (коатер Labcoat M)
3	Металлодетектор	10	Ёмкость для таблеток, покрытых плёночной оболочкой
4	Ёмкость для таблеток-ядер	11	Весы
5	Весы	12	Блистерная машина
6	Верхнеприводная электрическая мешалка	13	Стол производственный
7	Ёмкость для приготовления суспензии плёночной оболочки		

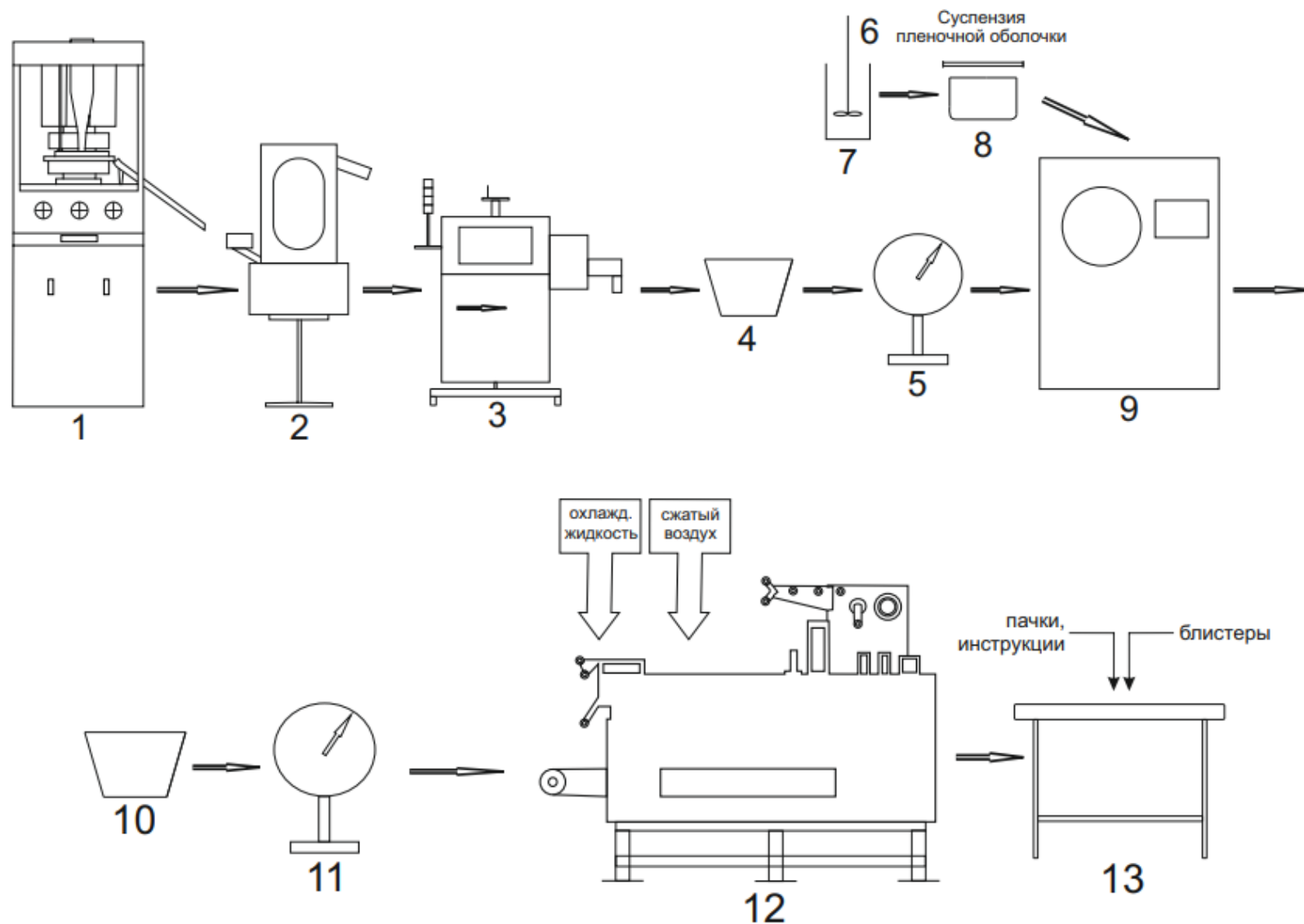


Рисунок 4.8 – Аппаратурная схема стадий ТП.4.-УМО.6. производства таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой

Технологический процесс производства ЛП «Ребамипид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг» представляет собой непрерывную цепь технологических операций.

ВР.1. Санитарная подготовка производства.

ВР 2. Подготовка сырья

ВР 2.1. Взвешивание сырья

Взвешивание сырья производят последовательно, на весах. Взвешивают необходимое количество ребамипида и ВВ в ёмкости для исходного сырья.

ВР 2.2. Просев сырья

До и после просева проверяют целостность сеток.

Ребамипид и ВВ просеивают через сито с размером ячеек 1,0 мм. Ребамипид после просева через сито необходимо через полиэтиленовую ёмкость обдуть ионизатором для уменьшения статики.

Кальция стеарат и натрия стеарил фумарат просеивают через сито с размером ячеек 0,5 мм.

После просева всё сырьё повторно взвешивают для контроля массы.

ТП 3. Получение массы для таблетирования

ТП 3.1. Смешивание компонентов

В Y-образный смеситель загружают МКЦ-101, ребамипид и крахмал прежелатинизированный и смешивают в течение 10 минут при 15 об/мин.

Далее в смеситель добавляют связующее, дезинтегрант, антиоксидант и соллюбилизатор и смешивают 5 минут при 15 об/мин.

Далее в смеситель добавляют КДК и запускают повторно смешивание на 3 минуты при 15 об/мин.

Последним перед началом процесса грануляции в смеситель добавляют натрия стеарил фумарат и запускают смешивание на 3 минуты при 15 об/мин.

ТП 3.2. Сухая грануляция

Массу для компактирования засыпают в загрузочный бункер ролл-компактора. Для получения гранул требуемого размера на узле измельчения устанавливают сетку с размером ячеек 1,50 мм. Компактирование протекает при

фактическом давлении на роликах 10,0-15,0 кН. Также по ходу процесса контролируют скорость вращения роликов компактирования, скорость вращения подающего шнека и скорость вращения измельчающего ножа.

ТП 3.3. Опудривание гранулята

В Y-образный смеситель загружают полученный гранулят и опудривают кальция стеаратом в течение 3 минут при 15 об/мин.

ТП 4. Таблетирование и обеспыливание

Таблетирование проводят на роторном таблеточном прессе PG16G с постоянным мониторингом основного усилия прессования, скорости вращения ротора, массы таблеток-ядер и их прочности.

По окончании таблетирования полученные таблетки-ядра передают на участок покрытия.

ТП 5. Покрытие таблеток пленочной оболочкой

ТП 5.1. Приготовление суспензии пленочной оболочки

В качестве оболочки используют водную суспензию пленочного покрытия VIVASOAT PA-1P-000. В качестве оборудования для приготовления суспензии применяется верхне-приводная мешалка. Приготовление суспензии занимает 45-60 минут.

ТП 5.2. Нанесение пленочной оболочки

Покрытие таблеток-ядер осуществляют в коатере. Во время осуществления процесса покрытия суспензия непрерывно перемешивается. Распыление суспензии происходит с помощью форсунки с диаметром сопла $d=1,2$ мм. Процесс покрытия продолжается до достижения необходимого прироста массы.

Полученные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, передают на участок фасовки.

УМО.6. Фасовка и упаковка

УМО.6.1. Фасовка таблеток

Фасовка таблеток в контурную ячейковую упаковку из алюминиевой фольги и пленки ПВХ/ПВДХ 250/180 производится на блистерной машине DPP-80 (БМ-1) по 10 таблеток.

В процессе фасовки не менее трех раз блистеры оценивают по внешнему виду (качество запайки, вырубки, маркировки КЯУ). Герметичность контурных ячейковых упаковок проверяют в начале процесса фасовки и дважды в процессе работы.

КЯУ по конвейерной линии поступают на участок упаковки.

УМО.6.2. Упаковка в пачки

Три контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению вкладывают в пачку из картона.

Во время упаковки проводят визуальный контроль контурных ячейковых упаковок и их отбраковку.

Упаковки с таблетками укладывают в гофроящики (оборотная тара). Гофроящики с продуктом снабжают идентификационными этикетками с указанием номера серии, даты упаковки, количества пачек и порядкового номера гофроящика и передают на стадию маркировки.

Таблица 4.30 – Перечень важнейших КТ производства

Наименование стадий	Объект, подлежащий контролю	Контролируемый параметр и единицы его измерения	Регламентные нормы	Методы и средства контроля
1	2	3	4	5
ВР.2. Подготовка сырья				
ВР.2.1. Взвешивание сырья	Ребамипид, субстанция-порошок КТ ВР.2-1	Параметры Спецификации МБЧ	Соответствие параметрам Спецификации Категория 2.2	Спецификация. ФЕАЭС или ГФ РФ
	МКЦ (VIVAPUR® 101) КТ ВР.2-2	Параметры Спецификации МБЧ	Соответствие параметрам Спецификации Категория 2.2	Спецификация. ФЕАЭС или ГФ РФ
	Крахмал прежелатинизированный (Starch 1500) КТ ВР.2-3	Параметры Спецификации МБЧ	Соответствие параметрам Спецификации Категория 2.2 или Категория 4.2	Спецификация. ФЕАЭС или ГФ РФ
	Смесь поливинилацетата с поливинилпироллидоном (Kollidon® SR) КТ ВР.2-4	Параметры Спецификации МБЧ	Соответствие параметрам Спецификации Категория 2.2 или Категория 4.2	Спецификация. ФЕАЭС или ГФ РФ
	Кроскармеллоза натрия (VIVASOL® GF) КТ ВР.2-5	Параметры Спецификации МБЧ	Соответствие параметрам Спецификации Категория 2.2 или Категория 4.2	Спецификация. ФЕАЭС или ГФ РФ
	ЛК безводная КТ ВР.2-6	Параметры Спецификации МБЧ	Соответствие параметрам Спецификации Категория 2.2 или Категория 4.2	Спецификация. ФЕАЭС или ГФ РФ
	Кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200vv) КТ ВР.2-6	Параметры Спецификации Микробиологическая чистота	Соответствие параметрам Спецификации Категория 2.2 или Категория 4.2	Спецификация. ФЕАЭС или ГФ РФ

Продолжение Таблицы 4.30

	Кальция стеарат (CALCIUM STEARATE VEGETABLE HSEP) КТ ВР.2-7	Параметры Спецификации Микробиологическая чистота	Соответствие параметрам Спецификации Категория 2.2 или Категория 4.2	Спецификация. ФЕАЭС или ГФ РФ
	Натрия стеарил фумарат (PRUV®) КТ ВР.2-8	Параметры Спецификации Микробиологическая чистота	Соответствие параметрам Спецификации Категория 2.2 или Категория 4.2	Спецификация. ФЕАЭС или ГФ РФ
ВР.2.2. Просев сырья	Просев сырья на сите: ребамипид, целлюлоза микрокристаллическая (VIVAPUR® 101), крахмал прежелатинизированный (Starch 1500), смесь поливинилацетата с поливинилпироллидоном (Kollidon® SR), кроскармеллоза натрия (VIVASOL® GF), лимонная кислота безводная, натрия лаурилсульфат (Kolliphor® SLS Fine), кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200vv) КТ ВР.2.2-1	Размер ячеек, мм	1,0	Визуальный метод

Продолжение Таблицы 4.30

	Просев сырья на сите: кальция стеарат (CALCIUM STEARATE VEGETABLE HSEP), натрия стеарил фумарат (PRUV®) КТ ВР.2.2-2	Размер ячеек, мм	0,5	Визуальный метод
ТП.3. Получение массы для таблетирования				
ТП.3.1. Смешение компонентов	Смешивание компонентов: целлюлоза микрокристаллическая (VIVAPUR® 101), ребамипид и крахмал прежелатинизированный (Starch 1500) Скорость вращения КТ ТП.3.1-1	Скорость вращения, об/мин	15	Физический метод. Панель управления Y- образного смесителя
	Время смешивания КТ ТП.3.1-2	Время, мин	10	Физический метод. Таймер
	Смешивание компонентов: смесь поливинилацетата с поливинилпироллидоном (Kollidon® SR), кроскармеллоза натрия (VIVASOL® GF), лимонная кислота безводная и натрия лаурилсульфат (Kolliphor® SLS Fine) Скорость вращения КТ ТП.3.1-3	Скорость вращения, об/мин	15	Физический метод. Панель управления Y- образного смесителя

Продолжение Таблицы 4.30

	Время смешивания КТ ТП.3.1-4	Время, мин	5	Физический метод. Таймер
	Смешивание компонентов: кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200vv) Скорость вращения КТ ТП.3.1-5	Скорость вращения, об/мин	15	Физический метод. Панель управления Y- образного смесителя
	Время смешивания КТ ТП.3.1-6	Время, мин	3	Физический метод. Таймер
	Смешивание компонентов: натрия стеарил фумарат (PRUV®) Скорость вращения КТ ТП.3.1-7	Скорость вращения, об/мин	15	Физический метод. Панель управления Y- образного смесителя
	Время смешивания КТ ТП.3.1-8	Время, мин	3	Физический метод. Таймер
ТП.3.2. Сухая грануляция	Установка сита КТ ТП.3.2-1	Диаметр ячеек сита, мм	1,5	Визуальный метод
	Скорость вращения ножа измельчителя КТ ТП.3.2-2	Скорость вращения, об/мин	От 100 до 150	Визуальный метод. Панель управления ролл-компактора
	Скорость вращения роликов компактирования КТ ТП.3.2-3	Скорость вращения, об/мин	От 4 до 10	Визуальный метод. Панель управления ролл-компактора
	Скорость вращения шнека КТ ТП.3.2-4	Скорость вращения, об/мин	От 30 до 50	Визуальный метод. Панель управления ролл-компактора
	Уплотнение массы КТ ТП.3.2-5	Усилие уплотнения, кН	10-15	Визуальный метод. Панель управления ролл-компактора

Продолжение Таблицы 4.30

	Положение шнека КТ ТП.3.2-6	Положение шнека	Нижнее положение	Визуальный метод. Панель управления ролл-компактора
ТП.3.3. Опудривание гранулята	Смешивание компонентов: кальция стеарат (CALCIUM STEARATE VEGETABLE HSEP) Скорость вращения КТ ТП.3.3-1	Скорость вращения, об/мин	15	Физический метод. Панель управления Y- образного смесителя
	Время смешивания КТ ТП.3.3-2	Время, мин	3	Физический метод. Таймер
ТП.4. Таблетирование и обеспыливание	Масса таблетки КТ ТП.4-1	Масса таблетки- ядра, мг	От 222,0 до 258,0	Физический метод. Весы 20 таб. каждые 15 мин
	Прочность таблеток на раздавливание КТ ТП.4-2	Прочность таблеток-ядер на раздавливание, Н	Не менее 75	Физический метод. Прибор для измерения прочности таблеток. 10 таб. каждые 20 мин
	Скорость вращения турели КТ ТП.4-3	Скорость вращения турели, об/мин	От 40 до 60	Визуальный метод. Панель управления пресса
	Скорость вращения питателя КТ ТП.4-4	Скорость вращения питателя, об/мин	От 30 до 50	Визуальный метод. Панель управления пресса
	Основное усилие прессования КТ ТП.4-5	Основное усилие прессования, кН	От 8 до 12	Визуальный метод. Панель управления пресса
	Оценка внешнего вида таблеток-ядер КТ ТП.4-6	Описание	Круглые двояковыпуклые таблетки- ядра белого или почти белого цвета, без сколов, с ровными краями и гладкой однородной поверхностью	Визуальный метод

Продолжение Таблицы 4.30

	Истираемость таблеток-ядер КТ ТП.4-7	Истираемость, %	Не более 1 %	Физический метод. Прибор для определения истираемости
	Однородность дозированных единиц КТ ТП.4-8	Однородность дозированных единиц	Для $n = 10$ $AV \leq 15,0$ Для $n = 30$ $AV \leq 15,0$; ни одно полученное значение x_i не меньше $(1 - L2 \times 0,01) \times M$ или не больше $(1 + L2 \times 0,01) \times M$	Способ прямого определения
	Растворение КТ ТП.4-9	Растворение, %	Через 45 минут в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) ребамипида	Метод ВЭЖХ
	Примеси КТ ТП.4-10	Примеси, %	Содержание любой ЕНП – не более 0,2 %; Общее содержание примесей – не более 2,0 %	Метод ВЭЖХ
	Количественное определение КТ ТП.4-11	Количественное определение	Содержание ребамипида в одной таблетке-ядре должно составлять от 95,0 мг до 105,0 мг (95,0-105,0 % от заявленного содержания в таблетке)	Метод ВЭЖХ
ТП.5. Покрытие таблеток пленочной оболочкой				
ТП.5.1. Приготовление суспензии пленочной оболочки	Время перемешивания водной суспензии VIVASOAT PA-1P-000 КТ ТП.5.1-2	Время, мин	От 45 до 60	Физический метод. Таймер
	Фильтрация суспензии КТ ТП.5.1-2	Диаметр ячеек сита, мм	0,2	Визуальный метод
ТП.5.2. Нанесение пленочной оболочки	Давление в форсунке на формирование КТ ТП.5.2-1	Давление, бар	От 1,2 до 1,8	Визуальный метод. Панель управления системы покрытия

Продолжение Таблицы 4.30

	Давление в форсунке на распыление КТ ТП.5.2-2	Давление, бар	От 1,2 до 1,8	Визуальный метод. Панель управления системы покрытия
	Объем подводимого воздуха КТ ТП.5.2-3	Объем подводимого воздуха, м ³ /час	От 190 до 210	Визуальный метод. Панель управления системы покрытия
	Температура подводимого воздуха КТ ТП.5.2-4	Температура, °С	От 45 до 60	Визуальный метод. Панель управления системы покрытия
	Температура выходящего воздуха КТ ТП.5.2-5	Температура, °С	От 37 до 45	Визуальный метод. Панель управления системы покрытия.
	Температура слоя таблеток КТ ТП.5.2-6	Температура, °С	От 37 до 45	Визуальный метод. Панель управления системы покрытия
	Частота вращения барабана КТ ТП.5.2-7	Частота вращения барабана, об/мин	От 10 до 15	Визуальный метод. Панель управления системы покрытия
	Скорость подачи суспензии КТ ТП.5.2-8	Скорость подачи суспензии, %	От 3 до 8	Визуальный метод. Панель управления системы покрытия
	Оценка внешнего вида таблеток КТ ТП.5.2-9	Внешний вид	Таблетки не должны иметь крупных сколов, мокрых пятен и разводов, не должно быть слипшихся таблеток	Визуальный метод
	Средняя масса таблеток, покрытых пленочной оболочкой КТ ТП.5.2-10	Средняя масса, мг	От 229,0 до 265,0	Физический метод. Весы. Расчет
	Температура охлаждения КТ ТП.5.2-11	Температура, °С	30	Визуальный метод. Панель управления системы покрытия

Продолжение Таблицы 4.30

УМО.6. Фасовка, упаковка и маркировка				
УМО.6.1. Фасовка таблеток	Пленка ПВХ/ПВДХ КТ УМО.6.1-1	Параметры Спецификации Микробиологическая чистота	Соответствие параметрам Спецификации Требования к МБЧ согласно требованиям ГФ РФ	Спецификация. Микробиологический метод
	Алюминиевая фольга КТ УМО.6.1-2	Внешний вид, рисунок тиснения и печати Микробиологическая чистота	Алюминиевая фольга с печатью на лицевой стороне, покрытая термолаком с обратной стороны, в рулонах. Поверхность должна быть чистой, ровной, без царапин, морщин, ярко выраженных тональных полос по фольге, посторонних включений, поверхностных загрязнений, механических повреждений, коррозии, складок. Повторяющийся текст должен быть четким. Требования к МБЧ согласно требованиям ГФ РФ	Визуальный метод. Микробиологический метод
	Пачки из картона КТ УМО.6.1-3 Листок-вкладыш КТ УМО.6.1-4	Целостность картонной пачки, листка-вкладыша, качество полиграфии. Соответствие утвержденному макету	Материалы должны быть неповрежденными с высоким качеством полиграфии. Соответствие Спецификации и утвержденному макету	Визуальный метод
	Температура формовки КТ УМО.6.1-5	Температура, °С	От 80 до 120	Визуальный метод. Панель управления блистерной машины
	Температура запайки КТ УМО.6.1-6	Температура, °С	От 120 до 160	Визуальный метод. Панель управления блистерной машины

Продолжение Таблицы 4.30

	Фасовка таблеток в КЯУ по 10 таблеток КТ УМО.6.1-7	Количество таблеток в КЯУ, шт.	10	Визуальный метод
	Контроль качества блистера: Внешний вид КТ УМО.6.1-8	Качество запайки Качество вырубки Качество маркировки	Фольга припаяна к пленке плотно и равномерно; отсутствие на фольге и пленке царапин, складок, надрывов; фольга полностью покрывает пленку; края блистера ровно обрезаны; отсутствуют заусенцы, надрывы, механические повреждения; загнутые углы; окно маркировки расположено с отступом от края блистера; четкая и разборчивая; все буквы и цифры вдавлены с одинаковым нажимом	Визуальный метод
	Герметичность блистеров КТ УМО.6.1-9	Герметичность	Внутри контурных ячеек отсутствует краситель	Визуальный метод. Прибор для проверки целостности блистерных упаковок
УМО.6.2. Упаковка в пачки	Комплектность упаковки КТ УМО.6.2-1	Количество блистеров, шт.	3 блистера	Визуальный метод
	Визуальный контроль упаковки КТ УМО.6.2-2	Внешний вид контурных ячейковых упаковок	В блистере - круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гладкой однородной поверхностью, цельными краями	Визуальный метод
	Проверка при упаковке КТ УМО.6.2-3	Упаковка и маркировка	Комплектность пачки, качество пачки и блистеров, правильность маркировки на блистере	Визуальный метод. Соответствие маршрутной карте

Выводы к главе 4

1. Обосновано применение ВВ (наполнители, связующее и дезинтегрант), подходящих для улучшения технологических свойств ребамипида с анизодиаметрическими кристаллами.
2. Проведена апробация технологии прямого прессования и сухой грануляции. Получены модельные смеси для таблетирования, изучены их технологические свойства. Обосновано применение технологии сухого гранулирования (компактирование) для разработки таблеток ребамипида.
3. Проведено сопоставление скорости высвобождения ребамипида из исследуемого препарата со скоростью высвобождения из референтного препарата. В среде контроля качества у итогового состава исследуемого препарата получено высвобождение более 85% на 15 минуте, что соответствует высвобождению АФС из референтного препарата.
4. Проведено промышленное масштабирование технологии, разработаны технологические параметры всего используемого в процессе оборудования, составлено постадийное описание, выделены основные критические точки процесса, влияющие на параметры качества исследуемого препарата, составлены технологическая и аппаратурная схемы технологического процесса.
5. Разработаны и валидированы методики анализа лекарственного препарата, составлены спецификации на промежуточный продукт (таблетки-ядра) и готовое ЛС, проект нормативного документа по качеству (НД по качеству) «Ребамипид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг».
6. На основании изучения стабильности «Ребамипид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг» в условиях естественного хранения показано, что показатели качества соответствуют установленным нормам в течение 2 лет в контурной ячейковой упаковке из плёнки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведена фармацевтическая разработка таблетированной лекарственной формы ребамипида с помощью технологии сухой грануляции. Используемый в работе дизайн исследования позволил при подборе вспомогательных веществ, составлению целевого профиля качества и анализе рисков разработать ЛФ, которая соответствует по качеству заявленным требованиям проекта НД. С учетом физико-химических и технологических свойств субстанции подобраны наиболее оптимальные технологические приемы, которые позволили получить стабильную ЛФ с воспроизводимым процессом. В утвержденной технологии выявлены критические контрольные точки, составлена аппаратная и технологическая схемы. Примененные в работе технологические подходы продемонстрировали возможность замены влажной грануляции на сухую грануляцию для оптимизации процесса без изменения массы и вида лекарственной формы, а также без ухудшения качества конечного продукта. Конкретные результаты исследования обобщены в общих выводах.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основании анализа научной литературы сделан вывод об актуальности проблемы поиска наиболее оптимальных технологических подходов для производства готовых лекарственных форм, содержащих субстанции с анизодиаметрической формой кристаллов. Патентный и литературный поиск показали заинтересованность исследователей при работе с субстанциями данного типа к переходу от сложной и дорогой технологии влажной грануляции к более экономичной и простой сухой грануляции;
2. При анализе референтного препарата «Ребагит®», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг» выявлены следующие критические показатели для качества ЛС с учетом целевого применения и пути введения, а именно – ЛФ, путь введения, дозировка, стабильность, первичная упаковка, способ применения и качественные параметры ЛП – физические параметры, идентификация, растворение, примеси, однородность дозирования, количественное определение и микробиологическая чистота. На основании полученных данных составлен целевой профиль качества разрабатываемого препарата, проведена оценка рисков и установлены КПК и КПП;
3. Изучение физико-химических и технологических свойств АФС ребамипида показало, что она имеет кристаллы игольчатой анизодиаметрической формы, обладает не удовлетворительными технологическими характеристиками: низкой насыпной плотностью и отсутствующей сыпучестью, стабильна в условиях стрессовых воздействий – термическое воздействие, фотодеградация, кислотный, щелочной и окислительный гидролиз.
4. На основании собственных экспериментальных данных, литературного анализа по разработке твердых ЛФ и анализа состава уже существующих на рынке препаратов, обоснована технология производства методом сухой грануляции готовой лекарственной формы, содержащей АФС ребамипид и целесообразность включения в рецептуру таких вспомогательных веществ, как МКЦ-101, крахмал прежелатинизированный, Kollidon® SR, кроскармеллоза натрия, лимонная кислота

безводная, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный, кальция стеарат, натрия стеарил фумарат. Данные обстоятельства позволяют получать ЛФ, соответствующую всем требованиям проекта НД;

5. Разработаны технологическая и аппаратная схемы производственного процесса получения лекарственного средства «Ребамипид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг», составлено его описание. Для смешивания использован Y-образный смеситель, обеспечивающий наилучшую однородность смешивания, гранулы получали с помощью ролл-компактора, позволяющего наиболее контролируемо управлять фракционным составом получаемой смеси и получать необходимые результаты аналитического контроля как в массе для таблетирования, так и в последующих полупродуктах. Для таблетирования использовался роторный таблеточный пресс, а для нанесения оболочки – система для покрытия таблеток пленочной оболочкой Labcoat M. В результате исследования осуществляется демонстрация преимущества технологии сухой грануляции в сравнении с влажной – сниженная продолжительность процесса, меньше единиц оборудования, меньше риска для влияния на качество лекарственного препарата (более контролируемая технология). Исследование показывает, что исходно субстанция предназначена только для технологии влажной грануляции и ей на рынке и производится, но для оптимизации возможно замена технологии;

6. Исследована стабильность разрабатываемого препарата, на основании результатов установлено, что препарат стабилен на протяжении двух лет. Препарат хранится при температуре не выше 25 °С, в качестве первичной упаковки подобраны блистеры из плёнки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой, а в качестве вторичной упаковки – картонные пачки;

7. Утверждена спецификация на конечный продукт и составлен проект НД по качеству «Ребамипид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Выполненные исследования позволили разработать и масштабировать технологию производства таблеток субстанции ребамипида с анизодиаметрическими частицами с помощью сухой грануляции, которая была внедрена в производство. Разработан проект НД «Ребамипид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг» с целью последующей подачи документов на регистрацию и применения описанных подходов производства при коммерческом выпуске ЛС.

В работе продемонстрировано, что при работе с субстанциями с анизодиаметрическими кристаллами можно повышать производительность при переходе на сухую грануляцию за счёт меньшего количества используемого оборудования. Также в сухой грануляции нет воздействия повышенных температур и влажности. Подбор и последующий контроль в определённых рамках параметров грануляции позволяют управляемо влиять на скорость высвобождения активной фармацевтической субстанции из ЛС.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Разработанные технологические подходы по производству таблетированной формы, содержащей субстанцию ребамипида, могут быть использованы для других субстанций с анизодиаметрической формой частиц как альтернатива технологии с применением влажной грануляции для сокращения времени производства и получения более стабильного технологического процесса. Описанные способы по более детальному изучению АФС для изучения полиморфизма, структуры кристаллов, температуры плавления и технологических свойств позволяют более осознанно производить оценку рисков при разработке новых препаратов и на основании этого рациональнее осуществлять подбор вспомогательных веществ и выбор технологии производства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние формы частиц субстанции ребамипида на выбор технологии получения таблеток / Г. В. Трусов, Б. В. Бровченко, Ж. М. Козлова, И. И. Краснюк // Естественные и технические науки. – 2024. – №9(196). – С. 80-84.
2. Исследование субстанции с анизодиаметрической формой кристаллов / Г. В. Трусов, Б. В. Бровченко, Ж. М. Козлова, И. И. Краснюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – №13(3). – С. 66-73.
3. Критерии выбора технологии получения таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой / Г. В. Трусов, Б. В. Бровченко, Ж. М. Козлова, И. И. Краснюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – №12(4). – С. 165-172.
4. Определение профиля высвобождения при создании воспроизведённого препарата ребамипида – таблеток, покрытых, плёночной оболочкой / Б. В. Бровченко, Г. В. Трусов, Ж. М. Козлова, И. И. Краснюк // Естественные и технические науки. – 2024. – №5(192). – С. 131-137.
5. Производство твердых лекарственных форм. Часть 2: учебник / К. В. Алексеев, С. А. Кедик, Е. В. Блынская [и др.] ; под редакцией С. А. Кедика. – Москва: ЗАО ИФТ, 2018. – 408 с. – ISBN 978-5-905057-13-7. – Текст : непосредственный.
6. Трусов, Г. В. Подбор параметров компактирования при разработке технологии лекарственного средства ребамипида / Г. В. Трусов, Б. В. Бровченко, Ж. М. Козлова – Текст: непосредственный // Сборник научных статей по итогам работы научного форума Наука и инновации – современные концепции – Москва: Издательство Инфинити, 2024. – Т. 2. – С. 136-141.
7. Трусов, Г. В. Подходы к нейтрализации электростатического заряда при производстве лекарственного средства, содержащего ребамипид / Г. В. Трусов, Б. В. Бровченко, Ж. М. Козлова – Текст: непосредственный // Высшая школа: научные исследования. Материалы Межвузовского международного конгресса – Москва: Издательство Инфинити, 2024. – С. 100-103.

8. Фармацевтическая технология. Таблетки: учебник / К. В. Алексеев, С. А. Кедик, Е. В. Блынская [и др.] ; под редакцией С. А. Кедика. – Москва: ЗАО ИФТ, 2015. – 672 с. – ISBN 978-5-905057-09-0. – Текст : непосредственный.
9. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: the impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture / M. Šantl, I. Ilić, F. Vrečer, S. Baumgartner // International Journal of Pharmaceutics. – 2011. – №414(1-2). – P. 131-139.
10. A compression behavior classification system of pharmaceutical powders for accelerating direct compression tablet formulation design / S. Dai, B. Xu, Z. Zhang [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2019. – №572. – P. 1-15.
11. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease / T. G. Gweon, J. H. Park, B. W. Kim [et al.] // Gut and Liver. – 2018. – №12(1). – P. 46-50.
12. Ahmed, H. Relationship between mechanical properties and crystal structure in cocrystals and salt of paracetamol / H. Ahmed, M. R. Shimpi, S. P. Velaga // Drug Development and Industrial Pharmacy – 2017. – №43. – P. 89-97.
13. Analysis of Cimetidine Crystal Polymorphs by X-ray Absorption Near-Edge Spectroscopy / H. Suzuki, M. Matsushima, M. Ito, S. Noguchi // Molecular Pharmacology. – 2023. – №20(2). – P. 1213-1221.
14. An Evaluation of Wet Granulation Process Selection for API Prone to Polymorphic Form Conversion in the Presence of Moisture and Heat / F. Arce, Y. Schuman, J. Gawel [et al.] // Pharmaceutical Research. – 2024. – №41(3). – P. 595-607.
15. Artusio, F. Surface-induced crystallization of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: A review / F. Artusio, R. Pisano // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – №547 (1-2). – P. 190-208.
16. Assessment of granulation technologies for an API with poor physical properties / G. Dalziel, E. Nauka, F. Zhang [et. al.]. // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2013. – №39(7). – P. 985-995.

17. A tableability change classification system in supporting the tablet formulation design via the roll compaction and dry granulation process / J. Su, K. Zhang, F. Qi [et al.] // International Journal of Pharmaceutics: X. – 2023. – №6. – P. 1-13.
18. Bejugam, N. K. Tablet formulation of an active pharmaceutical ingredient with a sticking and filming problem: direct compression and dry granulation evaluations / N. K. Bejugam, S. K. Mutyam, G. N. Shankar // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2015. – №41(2). – P. 333-341.
19. Bindra, D. S. Impact of micromeritic properties of an active pharmaceutical ingredient on its compaction behavior / D. S. Bindra, S. Desikan // Pharmaceutical Development and Technology. – 2015. – №20(2). – P. 129-138.
20. Cao, X. A study of sulfamerazine single crystals using atomic force microscopy, transmission light microscopy, and Raman spectroscopy / X. Cao, C. Sun, T. J. Thamann // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2005. – №94(9). – P. 1881-1892.
21. Cediranib Maleate-From Crystal Structure Toward Materials Control / S. N. Black, H. P. Wheatcroft, R. Roberts [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020. – №109(4). – P. 1509-1518.
22. Characterization of Ambroxol and Its Hydrochloride Salt Crystals by Bromine K-Edge X-Ray Absorption Near-Edge Structure Spectroscopy and X-Ray Crystal Structure Analysis / Z. Huang, H. Suzuki, M. Ito, S. Noguchi // Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo). – 2023. – №71(9). – 741-746.
23. Chatteraj, S. Crystal and Particle Engineering Strategies for Improving Powder Compression and Flow Properties to Enable Continuous Tablet Manufacturing by Direct Compression / S. Chatteraj, C. C. Sun // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2018. – №107(4). – P. 968-974.
24. Crystal structure and surface properties of an investigational drug - a case study / Y. H. Kiang, H. G. Shi, D. J. Mathre [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2004. – №280(1-2). – P. 17-26.
25. Crystal structure, crystal morphology, and surface properties of an investigational drug / Y. H. Kiang, C. Y. Yang, R. J. Staples, J. Jona // International Journal of Pharmaceutics. 2009. – №368(1-2). – P. 76-82.

26. Development and Validation of Four Spectrophotometric Methods for Assay of Rebamipide and its Impurity: Application to Tablet Dosage Form / M. A. Alqarni, R. S. Moatamed, I. A. Naguib [et al.] // Journal of AOAC International. – 2022. – №105(1). – P. 299-308.
27. Development of Super-Saturated Rebamipide Eye Drops for Enhanced Solubility, Stability, Patient Compliance, and Bioavailability / D. J. Jang, J. H. Lee, D. H. Kim [et al.] // Pharmaceutics. – 2023. – №15(3). – P. 950-963.
28. Effect of differential surface anisotropy on performance of two plate shaped crystals of aspirin form I / T. Jain, S. Sheokand, S. R. Modi [et al.] // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2017. – №99. – P. 318-327.
29. Effect of Polymers and Storage Relative Humidity on Amorphous Rebamipide and Its Solid Dispersion Transformation: Multiple Spectra Chemometrics of Powder X-Ray Diffraction and Near-Infrared Spectroscopy / Y. Otsuka, Y. Utsunomiya, D. Umeda [et al.] // Pharmaceutics. – 2020. – №13(7). – P. 147-165.
30. Effective Mechanical Properties of Periodic Cellular Solids with Generic Bravais Lattice Symmetry via Asymptotic Homogenization / P. Rajakareyar, M. S. A. El Sayed, H. A. El Ella, E. Matida // Materials (Basel). – 2023. – №16(24). – 7562-7591.
31. Effect of roll-compaction and milling conditions on granules and tablet properties / L. Perez-Gandarillas, A. Perez-Gago, A. Mazor [et al.] // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2016. – №106. – P. 38-49.
32. Efficacy and Safety of Rebamipide versus Its New Formulation, AD-203, in Patients with Erosive Gastritis: A Randomized, Double-Blind, Active Control, Noninferiority, Multicenter, Phase 3 Study / G. H. Kim, H. L. Lee, M. K. Joo [et al.] // Gut and Liver. – 2021. – №15(6). – P. 841-850.
33. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of Helicobacter pylori infection: a prospective randomized comparative study / D. N. Andreev, I. V. Maev, D. T. Dicheva [et al.] // Therapeutic archive. – 2018. – №90(8). – P. 27-32.
34. Elkomy, M. H. The influence of solid/solvent interfacial interactions on physicochemical and mechanical properties of ofloxacin / M. H. Elkomy, O. N. El-

Gazayerly, A. A. Abdelrahman // Journal of Pharmaceutical Innovation – 2021. – №16. – P. 170-180.

35. Engineering a Remedy to Modulate and Optimize Biopharmaceutical Properties of Rebamipide by Synthesizing New Cocrystal: In Silico and Experimental Studies / A. Jindal, R. Singh, S. Tomar [et al.] // Pharmaceutical Research. – 2021. – №38(12) – P. 2129-2145.

36. Evaluation of 5% Amlexenox Oral Paste and Rebamipide Tablets in Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis and Comparison with Dologel CT / S. Hasan, N. Perween, S. Saeed [et al.] // Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. – 2022. – №74(3). – P. 5228-5234.

37. Gorfman, S. Algorithms for target transformations of lattice basis vectors / S. Gorfman // Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances. – 2020. – №76(Pt 6). – P. 713-718.

38. Grimmer, H. Partial order among the 14 Bravais types of lattices: basics and applications / H. Grimmer // Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances. – 2015. – №71(Pt. 2). – P. 143-149.

39. Guo, Y. Enhanced bioavailability of rebamipide nanocrystal tablets: Formulation and in vitro/in vivo evaluation / Y. Guo, Y. Wang, L. Xu // Asian journal of pharmaceutical sciences. – 2015. – №10(3). – P. 223-229.

40. Hydrogel Formulations Incorporating Drug Nanocrystals Enhance the Therapeutic Effect of Rebamipide in a Hamster Model for Oral Mucositis / N. Nagai, R. Seiriki, S. Deguchi [et al.] // Pharmaceutics. – 2020. – №12(6). – P. 532.

41. Immediate-release tablet formulation of rebamipide and a pharmacokinetic study in healthy human subjects / Y. H. Won, Y. T. Goo, G. H. Sin [et al.] // International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2023. – №61(6). – P. 273-288.

42. Impact of Different Dry and Wet Granulation Techniques on Granule and Tablet Properties: A Comparative Study / O. R. Arndt, R. Baggio, A. K. Adam [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2018. – №107(12). – P. 3143-3152.

43. Implementation of Quality by Design for Formulation of Rebamipide Gastro-retentive Tablet / J. M. Ha, J. W. Seo, S. H. Kim [et al.] // AAPS PharmSciTech. – 2017. – №18(8). – P. 3129-3139.
44. Intra-Articular Injection of Rebamipide-Loaded Nanoparticles Attenuate Disease Progression and Joint Destruction in Osteoarthritis Rat Model: A Pilot Study. / S. E. Kim, S. J. Choi, K. Park [et al.] // Cartilage. – 2022. – №13(1). – P. 1-13.
45. Investigating the effect of APAP crystals on tablet behavior manufactured by direct compression / N. Ghazi, Z. Liu, C. Bhatt [et al.] // AAPS PharmSciTech – 2019. – №20. – P. 168.
46. Jenkins, S. J. Diophantine Approach to the Classification of Two-Dimensional Lattices: Surfaces of Face-Centered Cubic Materials / S. J. Jenkins // Langmuir. – 2018. – №34(13). – P. 4095-4106.
47. Jeon, S. H. The solid state of rebamipide: Preparation, characterization, and dissolution / S. H. Jeon, Y. T. Sohn // Archives of pharmacal research. – 2016. – №39(4). – P. 508-515.
48. Management of Recurrent Aphthous Stomatitis: An Indian Expert Consensus / S. Bhargava, S. P. Dubey, D. Haldipur [et al.] // Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. – 2023. – №75(3). – P. 2672-2680.
49. Measuring the particle packing of L-glutamic acid crystals through X-ray computed tomography for understanding powder flow and consolidation behavior / T.D. Turner, P. Gajjar, I.S. Fragkopoulos [et al.] // Crystal Growth & Design – 2020. – №20. – P. 4252-4263.
50. Moeck, P. Accurate lattice parameters from 2D-periodic images for subsequent Bravais lattice type assignments / P. Moeck, P. DeStefano // Advanced Structural and Chemical Imaging. – 2018. – №4(1). – P. 5-38.
51. Muster, T. H. Face specific surface properties of pharmaceutical crystals / T. H. Muster, C. A. Prestidge // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2002. – №91(6). – P. 1432-1444.

52. On-Demand Manufacturing of Direct Compressible Tablets: Can Formulation Be Simplified? / M. A. Azad, J. G. Osorio, A. Wang [et al.] // *Pharmaceutical Research*. – 2019. – №36(12). – P. 167-180.
53. Particle Engineering of Excipients for Direct Compression: Understanding the Role of Material Properties / S. Mangal, F. Meiser, D. Morton, I. Larson // *Current Pharmaceutical Design*. – 2015. – №21(40). – P. 5877-5889.
54. Patent CN115671107A China. Compound medicinal composition for relieving alcoholism: app. 29.12.2022; pub. 02.03.2023 / Xianglian Z., Junfeng L., Zhenchao K. // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/CN115671107A/en> (дата обращения: 06.04.2023).
55. Patent CN117122572A China. Rebamipide tablet and preparation method thereof: app.15.09.2023; pub. 28.11.2023 / Zhenyou T., Yong L., Bo Y., [et al.] // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/CN117122572A/en> (дата обращения: 05.04.2023).
56. Patent CN117281842A China. Pharmaceutical composition for treating ulcerative proctitis and preparation method thereof: app. 26.06.2023; pub. 26.12.2023 / Hongyu Zh., Yeqing C., Guohua Z. // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/CN117281842A/en> (дата обращения: 05.04.2023).
57. Patent JP2006528662A Japan. Pharmaceutical composition for promoting salivation and use thereof: app.07.07.2004; pub. 21.12.2006 / Nagamoto N., Kobashi M., Oka H. // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/JP2006528662A/en> (дата обращения: 05.04.2023).
58. Patent JPH0374329A Japan. Remedy of gastritis: app.14.08.1989; pub. 28.03.1991 / Yamazaki K., Yabuuchi Y. // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/JPH0374329A/en> (дата обращения: 05.04.2023).
59. Patent WO1997000682A1. Compressed dry-granulation desogestrel tablets: app.18.06.1996; pub. 09.01.1997 / De Haan P., Thys C. P. // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/WO1997000682A1/en> (дата обращения: 05.04.2023).

60. Patent WO2014101986A1. Dry granulation process for producing tablet compositions of metformin and compositions thereof: app.17.12.2013; pub. 03.07.2014 / Ashar G., Oran U., Nitik N., Adiyaman M. // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/WO2014101986A1/en> (дата обращения: 05.04.2023).
61. Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challenges / M. Rodrigues, B. Baptista, J. A. Lopes, M. C. Sarraguça // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – №547(1-2). – P. 404-420.
62. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rebamipide. New possibilities of therapy: A review / N. V. Bakulina, S. V. Tikhonov, S. V. Okovityi [et al.] // Therapeutic archive. – 2023. – №94(12). – P. 1431-1437.
63. Physicochemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of novel ternary solid dispersion of rebamipide with poloxamer 407 / C. W. Park, N. T. Tung, Y. S. Rhee [et al.] // Drug development and industrial pharmacy. – 2013. – №39(6). – P. 836-844.
64. Pohl, S. A review of regime maps for granulation / S. Pohl, P. Kleinebudde // International Journal of Pharmaceutics. – 2020. – №587. – P. 1-27.
65. Population pharmacokinetic analysis of rebamipide in healthy Korean subjects with the characterization of atypical complex absorption kinetics / L. Ngo, H. D. Yoo, P. Tran [et al.] // Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. – 2017. – №44(4). – P. 291-303.
66. Preparation of Cocoa Powder-Containing Orally Disintegrating Tablets of Rebamipide (Rebamipide Chocolet) and Evaluation of Their Clinical Palatability / H. Takano, S. Uchida, Y. Kashiwagura [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo). – 2019. – №67(2). – P. 112-119.
67. Prestidge, C. A. Time-of-flight secondary-ion mass spectrometry for the surface characterization of solid-state pharmaceuticals / C. A. Prestidge, T. J. Barnes, W. Skinner // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2007. – №59(2). – P. 251-259.

68. Quantification and modeling of nanomechanical properties of chlorpropamide alpha, beta, and gamma conformational polymorphs / B. Jankovic, T. Joksimovic, J. Stare [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences* – 2017. – №110. – P. 109-116.
69. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and inflammation / J. Jhun, J. E. Kwon, S. Y. Kim [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – №12(2). – P. 1-14.
70. Rebamipide and Derivatives are Potent, Selective Inhibitors of Histidine Phosphatase Activity of the Suppressor of T Cell Receptor Signaling Proteins / F. Aziz, K. Reddy, F. V. Vega [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2024. – №67(3). – P. 1949-1960.
71. Rojas, J. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance / J. Rojas, I. Buckner, V. Kumar // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2012. – №38(10). – P. 1159-1170.
72. Shanmugam, S. Granulation techniques and technologies: recent progresses / S. Shanmugam // *Bioimpacts*. – 2015. – №5(1). – P. 55-63.
73. Shi, L. Overcoming poor tabletability of pharmaceutical crystals by surface modification / L. Shi, C. C. Sun // *Pharmaceutical Research*. – 2011. – №28(12). – P. 3248-3255.
74. Solid Nanocrystals of Rebamipide Promote Recovery from Indomethacin-Induced Gastrointestinal Bleeding / N. Nagai, R. Sakamoto, S. Yamamoto [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – №20(20). – P. 1-14.
75. Solid-state amorphization of rebamipide and investigation on solubility and stability of the amorphous form / X. Xiong, K. Xu, S. Li [et al.] // *Drug development and industrial pharmacy*. – 2017. – №43(2). – P. 283-292.
76. Solvates and polymorphs of rebamipide: preparation, characterization, and physicochemical analysis / X. Xiong, Q. Du, X. Zeng [et al.] // *RSC advances*. – 2017. – №7(38). – P. 23279-23286.
77. Spray drying of naproxen and naproxen sodium for improved tableting and dissolution - physicochemical characterization and compression performance / N. Al-

- Zoubi, F. Odeh, I. Partheniadis [et al.] // *Pharmaceutical Development and Technology*. – 2021. – №26(2). – P. 193-208.
78. Structural basis for mechanical anisotropy in polymorphs of a caffeine-glutaric acid cocrystal / M.K. Mishra, K. Mishra, A. Narayan [et al.] // *Crystal Growth & Design* – 2020. – №20. – P. 6306-6315.
79. Sun, C. C. Decoding powder tabletability: roles of particle adhesion and plasticity / C. C. Sun // *Journal of Adhesion Science and Technology* – 2011. – №25(4-5). – P. 483-499.
80. Sun, C. C. Mini review: Mechanisms to the loss of tabletability by dry granulation / C. C. Sun, P. Kleinebudde // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2016. – №106. – P. 9-14.
81. Sun, W. J. Particle Engineering for Enabling a Formulation Platform Suitable for Manufacturing Low-Dose Tablets by Direct Compression / W. J. Sun, A. Aburub, C. C. Sun // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – №106(7). – P. 1772-1777.
82. Teshigawara, T. Impact of Perioperative Dry Eye Treatment with Rebamipide Versus Artificial Tears on Visual Outcomes After Cataract Surgery in Japanese Population / T. Teshigawara, A. Meguro, N. Mizuki // *Ophthalmology and Therapy*. – 2022. – №11(4). – P. 1479-1491.
83. The Efficacy and Safety of Rebamipide Ophthalmic Suspension (OPC-12759) in Patients with Dry Eye Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials / A. Ballesteros-Sánchez, M. C. Sánchez-González, C. De-Hita-Cantalejo [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – №12(22). – P. 1-13.
84. Yadav, J. P. A. Molecular understanding and implication of structural integrity in the deformation behavior of binary drug-drug eutectic systems / J. P. A. Yadav, A. K. Bansal, S. Jain // *Molecular Pharmaceutics* – 2018. – №15 – P. 1917-1927.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

СОГЛАСОВАН

(наименование, дата и номер
документа уполномоченного органа
государства признания,
в соответствии с которым
согласован нормативный
документ по качеству)

УТВЕРЖДЕН

(наименование, дата и номер
документа уполномоченного органа
референтного государства,
в соответствии с которым)
утвержден нормативный
документ по качеству)

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ ПО КАЧЕСТВУ

Торговое наименование (торговые наименования) лекарственного препарата:
«Ребамипид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг»

Международное непатентованное наименование:

ребамипид

(при его отсутствии - общепринятое (группировочное) наименование, а при отсутствии последнего - химическое наименование)

Лекарственная форма: таблетки

Дозировка: 100 мг

Держатель регистрационного удостоверения:

(наименования держателя регистрационного удостоверения и государства его регистрации
(места нахождения))

Номер и дата нормативного документа:

(номер и дата регистрационного удостоверения, выданного референтным государством)

И.И. Кузьменков

2025 г.

внедрены в производственный процесс организации ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.»,
сертификат соответствия производства требованиям Правил надлежащей
производственной практики Евразийского экономического союза
№GMP/EAEU/RU/01505-2024 от 30.09.2024 г.

024 г.



(подпись)

Б.В. Бровченко

Рисунок Б.1 – Акт внедрения результатов диссертационной работы в работу ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.»

ПРИЛОЖЕНИЕ В

УТВЕРЖДАЮ
 Проректор по учебной работе ФГАОУ ВО
 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава
 России (Сеченовский Университет)
 _____ Литвинова Т.М.
 29 20 25 г.



24 МАР 2025

АКТ 611

о внедрении результатов диссертации Трусова Германа Владимировича в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Трусова Германа Владимировича на тему «Современные технологии таблетирования субстанции ребамипида с анизодиаметрическими частицами» внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина при изучении дисциплин «Общая фармацевтическая технология» и «Частная фармацевтическая технология», читаемых студентам по специальности 33.05.01. Фармация.

Директор Института фармации им. А.П. Нелюбина,
 д.ф.н., профессор



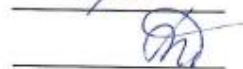
Г.В. Раменская

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии
 Института фармации имени А.П. Нелюбина, д.ф.н.,
 профессор



И.И. Краснюк

Начальник Учебного управления, к.м.н.



Л.Ю. Юдина

Рисунок В.1 – Акт внедрения результатов диссертационной работы в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица Г.1 – Результаты исследования таблеток, покрытых пленочной оболочкой состава №V

№ п/п	Наименование показателей	Норма	Результаты испытания
1	Описание <i>Визуальный*</i>	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета
2	Идентификация <i>ВЭЖХ*</i>	На хроматограмме испытуемого раствора должен наблюдаться пик, совпадающий по времени удерживания с пиком ребамипида на хроматограмме стандартного раствора	На хроматограмме испытуемого раствора наблюдается пик, совпадающий по времени удерживания с пиком ребамипида на хроматограмме стандартного раствора
3	Растворение <i>ВЭЖХ*</i>	Через 45 минут в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) ребамипида	100,00 %
4	Распадаемость <i>Метод 1*</i>	Не более 30 минут	5 минут 34 секунды
5	Однородность массы дозированных ЛФ <i>Весовой*</i>	247,0 мг $\pm$ 7,5 % (от 229,0 мг до 265,0 мг)	249,0 мг
6	Примеси <i>ВЭЖХ*</i>	Содержание любой ЕНП – не более 0,2 %; Общее содержание примесей – не более 2,0 %	Менее 0,05% Менее 0,05%
7	Однородность дозированных единиц* <i>Расчетно-массовый способ</i>	Для n = 10 $AV \leq 15,0$. Для n = 30 $AV \leq 15,0$; ни одно полученное значение x_i не меньше $(1 - L2 \times 0,01) \times M$ или не больше $(1 + L2 \times 0,01) \times M$	$AV(10) = 3,1$
8	Количественное определение <i>ВЭЖХ*</i>	Содержание ребамипида в одной таблетке должно составлять от 95,0 мг до 105,0 мг (95,0-105,0 % от заявленного содержания в таблетке)	101,0 мг/табл

Примечание: * – Анализ всех показателей проводился в соответствии с требованиями ГФ РФ и ФЕАЭС