РАЗДЕЛ XVIII. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Алексеев К.В.¹, Юдина Д.В.², Алексеев В.К.², Дворник Е.В.¹, Ключкова Э.С.¹,
Скепка Х.И.¹, Узорова А.В.¹, Евдокимова Н.Г.¹

**Определение критических параметров качества в процессе разработки таблеток
флударабина фосфата**

¹НОУ ВПО «Медицинский университет «РЕАВИЗ»

²ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

(Россия, Москва)

doi: 10.18411/lj-04-2019-206

idsp: lj-04-2019-206

Аннотация

В статье резюмированы результаты комплексных исследований, направленных на определение критических для производства таблеток флударабина фосфата ключевых характеристик и параметров, результаты которых в дальнейшем могут быть использованы для обозначения проектного поля с целью поддержания постоянства качества ЛП.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, проектное поле, критический технологический параметр, флударабина фосфат, воспроизведенный лекарственный препарат.

Abstract

The article focuses on results of application of Quality by Design approach for generic Fludarabine film-coated tablets development. Critical API properties and tableting process parameters were detected.

Key words: pharmaceutical development, design space, critical process parameter, fludarabine phosphate, generic drug.

Введение.

Основная идея фармацевтической разработки (ФР) лекарственных препаратов (ЛП) заключается в применении научных знаний с целью формирования целевого профиля продукта за счет заложения качества через дизайн (Quality by Design). Основной задачей является установление критических показателей качества исходных и конечных продуктов и выявление критических технологических параметров для установления проектного поля с целью поддержания постоянства качества ЛП.

Таким образом, целью исследования являлось выявление критических физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции (АФС) флударабина фосфат (ФФ) и технологических параметров - для таблетированной лекарственной формы (ЛФ) ФФ.

ФФ представляет собой фторированный нуклеотидный аналог видаарабина и является цитостатиком группы антагонистов пуринов. Биодоступность ФФ при пероральном приёме составляет 50-75% [1]. ЛП ФФ входит в схемы лечения современных стандартов терапии хронического лимфолейкоза и в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения [2].

Материалы и методы.

Объект исследования: микронизированная АФС ФФ (Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай); таблетки «Флударабина фосфат, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг» состава: ФФ - 0,0100 г, β-циклодекстрин (Kleptose®, Ph. Eur. Roquette, Франция) – 0,0200 г, Ludipress® - 0,1125 г, кросповидон (Polyplasdone XL, ISP, Германия) - 0,0045 г, натрия лаурилсульфат - 0,0015 г, натрия стеарил фумарат - 0,0015 г, Opadray® розовый («Colorcon», Великобритания) – 0,004 г.

Оборудование для определения: прочности таблетки на раздавливание TBF 1000 (Copley Scientific, Великобритания), распадаемости таблеток PTZ-S (Pharma Test, Германия), ручной гидравлический пресс (ПРГ-1-50, ВНИР, Россия), прибор для определения размера частиц методом лазерной дифракции SYMPATEC с модулем Helos (H3526)& RODOS, R5: 0,5/4,5...175 μ m (Германия), анализатор влажности Sartorius MA-35 (Sartorius AG, Германия).

Оценка физико-химических и технологических характеристик проводилась методами, описанным в Государственной Фармакопее (ГФ) XIV издания.

Установление интервала значений давлений прессования, в пределах которых таблетки ФФ соответствовали требованиям ГФ XIV издания по показателям «Прочность на раздавливание» и «Распадаемость», проводилось с применением модели Хеккеля [1].

Результаты и обсуждение.

В качестве исходных критических параметров АФС ФФ были определены следующие: особенности морфологии и распределения частиц по размеру, растворимость, потеря в массе при высушивании, температура разложения, показатель удельного вращения.

АФС ФФ представляет собой белый тонкодисперсный гигроскопичный порошок белого цвета. Методом электронной микроскопии получен снимок порошка ФФ. Навеска представлена преимущественно частицами в виде палочек и объемных пластин (Рисунок 1).

Рисунок 1. Структурная формула и микроскопия АФС ФФ

Методом лазерной дифракции (ЛД) получена кривая распределения частиц по размеру (Рисунок 2). Расчетное значение интервала распределения частиц по размеру составило $2,15 \pm 0,13$, при этом $X_{90} = 2,05 \pm 0,02$ мкм. Поскольку технология микронизации используется, как подход, направленный на повышение растворимости АФС в воде, необходимо контролировать этот исходный параметр АФС ФФ.

Рисунок 2. Оценка распределения частиц АФС ФФ по размеру методом ЛД

Изучена растворимость АФС ФФ растворителях различной полярности (Таблица 1).

Таблица 1

Результаты исследования растворимости АФС ФФ (Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай)

Наименование растворителя	Навеска образца, г	Объем растворителя, мл	Наличие частиц вещества	Заключение
Вода очищенная	0,1004	10	Есть	Мало растворим
	0,1011	50	Нет	
Диметилформамид	0,1012	1	Есть	Растворим
	0,1014	5	Нет	
Этанол 96 %	0,1009	10000	Есть	Практически не растворим

В ходе стресс-исследований изучена стабильность АФС по отношению к воздействию влаги и температуры. Установлены интервал допустимого содержания влаги, в пределах которых АФС сохраняет химическую стабильность (потеря в массе при высушивании – не более $2,0 \pm 0,1\%$) и нижнее значение интервала температур, при котором начинается деструкция химической структуры – $195 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Проводилась проверка показателя удельного вращения, значение которого должно лежать в пределах $+10^\circ$ до $+14^\circ$ в пересчете на безводное вещество. Экспериментально установленное значение соответствовало норме и составило $+12^\circ$.

С помощью модели Хеккеля был установлен интервал значений давления прессования, в пределах которых таблетки ФФ соответствовали требованиям ГФ XIV издания по показателям «Прочность на раздавливание», «Истираемость» и «Распадаемость» - от 15 до 75 мПа (1,0 кН-5,0 кН), при этом среднее оптимальное значение прессования составило 32,2 мПа (2,05 кН).

Таблица 2

Влияние давления прессования на технологические свойства таблеток ФФ

Давление прессования, мПа	Распадаемость, с	Прочность на раздавливание, Н	Истираемость, % (по методу 1)
10	$39 \pm 1,45$	$66,1 \pm 0,45$	$1,58 \pm 0,35$
15	$89 \pm 2,51$	$85,9 \pm 0,62$	$0,79 \pm 0,25$
25	$99 \pm 3,03$	$89,2 \pm 0,60$	$0,45 \pm 0,16$
35	$110 \pm 3,75$	$92,8 \pm 0,74$	$0,21 \pm 0,10$
45	$127 \pm 4,24$	$91,0 \pm 0,72$	$0,36 \pm 0,14$
55	$150 \pm 4,97$	$90,4 \pm 0,69$	$0,34 \pm 0,12$
75	$360 \pm 28,98$	$89,7 \pm 0,65$	$0,47 \pm 0,19$
80	$56 \pm 1,23$	$54,3 \pm 0,15$	$0,51 \pm 0,21$

Из полученных данных (Таблица 2) видно, что при выходе значения давления прессования за нижнюю допустимую границу ($P=10$ мПа) таблетки ФФ имеют сравнительно высокий, но все же удовлетворяющий требованиям ГФ XIV издания (не более 3%) показатель истираемости, что может объясняться высокой пористостью структуры таблетки. При выходе значения давления прессования за верхнюю

допустимую границу ($P=80$ МПа) наблюдается резкое уменьшение значения прочности на раздавливание, что можно объяснить хрупким разрушением структуры таблетки.

Выводы.

Выделены исходные критические физико-химические параметры АФС ФФ и технологические параметры разработанных таблеток ФФ и обозначены их интервалы, в пределах которых таблетки ФФ соответствуют требованиям ГФ XIV издания.

***

1. Foran J.M., Oscier D, Orchard J. et al. Pharmacokinetic study of single doses of oral fludarabine phosphate in patients with 'low- grade' non-Hodgkin's lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia. Journal of Clinical Oncology 1999;17(5):1574-1579.
2. С.С., Бессмельцев. Место и роль флударабина в терапии больных неходжкинскими лимфомами / Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М.// Русский медицинский журнал. 2002. № 24. С. 1119.
3. Фармацевтическая разработка - инструмент контроля качества оригинального лекарственного средства с анксиолитическим действием / Д.В. Юдина, Е.В. Блынская, К.В. Алексеев, С.В. Минаев, А.И. Марахова // Фармация. 2018. №8. С.27-38.

Афанасьева Т.Г., Муратова О.В.

Разработка алгоритма фармацевтического консультирования посетителей аптек при выборе средств лекарственной терапии аллергического ринита

*ВГМУ им. Н. Н. Бурденко
(Россия, Воронеж)*

doi: 10.18411/lj-04-2019-207

idsp: ljjournal-04-2019-207

Аннотация

С симптомами ринитов, независимо от природы, чаще всего потребитель обращается именно в аптеки, за рекомендацией лекарственного препарата (ЛП) в приемлемом ценовом сегменте, с оптимальным терапевтическим результатом для улучшения самочувствия. Целью исследования является оценка профессиональной подготовки провизоров и фармацевтов в ситуации ответственного самолечения граждан при терапии аллергического ринита (АР). В ходе работы путем анкетирования специалистов выявлены нарушения, для устранения которых разработан план фармацевтического консультирования (ФК) для грамотного и обоснованного выбора безрецептурных ЛП, с учетом клинических рекомендаций и аптечного ассортимента.

Ключевые слова: фармацевтическое консультирование, аллергический ринит, терапевтическая цепочка, ответственное самолечение.

Abstract

With the symptoms of rhinitis, regardless of nature, most often the consumer turns to pharmacies, for recommending a drug in an acceptable price segment, with the optimal therapeutic result for improving well-being. The aim of the study is to assess the training of pharmacists and pharmacists in a situation of responsible self-treatment of citizens during the treatment of allergic rhinitis (AR). In the course of work, a number of violations were identified by questioning specialists, and for eliminating them a plan of pharmaceutical counseling was developed for the competent and informed choice of OTC drugs, taking into account clinical recommendations and the pharmacy assortment of medicines.

Keywords: pharmaceutical counseling, allergic rhinitis, responsible self-medication, therapeutic chain.

АР - одно из самых распространенных аллергических заболеваний среди взрослого и детского населения, с которым сталкиваются практикующие врачи. Это одно из наиболее широко распространенных заболеваний человека, связанное с различными