УДК 615.014.21:615.218.3

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ДЕЗЛОРАТАДИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛНОГО ФАКТОРНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

[1]Лефтерова М.И., [1]Камаева С.С., [2]Анисимов А.Н.

[1]ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань;
[2]ОАО «Татхимфармпрепараты», Казань, e-mail: maria-ya-ya@yandex.ru

Целью настоящей работы являлась разработка новых фармацевтических композиций, содержащих антигистаминный препарат последнего поколения – дезлоратадин. На основании изученных свойств лекарственного и вспомогательных веществ с использованием полного факторного эксперимента были подобраны оптимальные составы таблетированной лекарственной формы дезлоратадина. Изучены технологические свойства таблетируемых смесей и таблеток дезлоратадина с помощью современного технологического оборудования. Примененный метод полного факторного эксперимента, позволяющий минимизировать время на расчеты и использовать методику при решении других задач производства лекарственных препаратов, был реализован в среде математического моделирования в программе Mathcad 15.0. С помощью изучения сравнительной кинетики растворения *in vitro* согласно процедуре «Биовейвер» была доказана эквивалентность разработанных таблеток дезлоратадина оригинальному препарату «Эриус»®.

Ключевые слова: дезлоратадин, таблетки, вспомогательные вещества, таблетирование, технология, полный факторный эксперимент

THE DEVELOPMENT OF DESLORATADINE TABLETS FORMULATIONS AND TECHNOLOGY WITH USE OF A FULL FACTORIAL EXPERIMENT

[1]Lefterova M.I., [1]Kamaeva S.S., [2]Anisimov A.N.

[1]SEGFI HPE «Kazan State Medical University» of the Russian Public Health Ministry, Kazan;
[2]JSC «Tatchempharmpreparaty» Kazan, e-mail: maria-ya-ya@yandex.ru

This paper is aimed at the development of new farmaceutical compositions containing antihistamine of the last generation called desloratadine. Desloratadine tablets were developed on the basis of the properties of drug substances and excipients with the use of a full factorial experiment. The processability of tablet's blends and desloratadine tablets were studied by means of modern technological equipment. The method of a full factorial experiment with the help of mathematical modeling in the program Mathcad 15.0 was used which minimizes the time calculations and methodology and can be used to solve the other problems of drug production. The equivalence of developed desloratadine tablets to the original drug called «Erius®» was proved by means of «Bioveyver» procedure.

Keywords: desloratadine, tablets, excipients, tableting, technology, full factorial experiment

На сегодняшний день аллергические заболевания стали серьезной проблемой человечества. Основными препаратами в лечении данной патологии являются антигистаминные средства – антагонисты H_1-гистаминовых рецепторов.

Антигистаминные препараты I и II поколения обладают рядом существенных недостатков. Препараты I поколения проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывают седативный эффект, головокружение, нарушение координации, снижают способность к концентрации внимания, нарушают познавательную активность. Побочными действиями проявления антихолинэргического действия являются выраженная сухость слизистых оболочек полости рта, носоглотки, бронхов. Иногда при их приёме могут развиваться расстройства мочеиспускания и ухудшение зрения. К недостаткам также можно отнести феномен тахифилаксии (привыкания), требующий смены препарата каждые 7–10 дней [2, 5]. Существенным недостатком антигистаминных препаратов II поколения является их способность блокировать кальциевые каналы, что вызывает удлинение интервала QT и нарушение ритма сердца и повышает риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно при их сочетанном приеме с антидепрессантами, противогрибковыми и антибактериальными препаратами, при употреблении грейпфрутового сока, а также у больных с патологией печени. Отсутствие парентеральных лекарственных форм ограничивает возможность применения антигистаминных препаратов II поколения при неотложных состояниях [3, 5].

С целью расширения российского рынка противоаллергических препаратов необходимо разрабатывать и внедрять в производство наиболее эффективные и зарекомендовавшие себя антигистаминные препараты

III поколения, в частности дезлоратадин. Дезлоратадин при отсутствии седативного, кардиотоксического и других эффектов имеет лучший профиль безопасности по сравнению с препаратами других поколений этой группы. Кроме того, дезлоратадин улучшает качество жизни пациентов благодаря нормализации сна и дневной активности, уменьшению депрессии и отсутствию седативного эффекта [1].

Целью нашего исследования является разработка состава и технологии таблеток дезлоратадина.

В качестве объектов исследования использовали активные субстанции дезлоратадина двух производителей: Amsal Chem Private Limited, Индия и Абик Лтд., Израиль. При разработке состава таблеток применяли такие вспомогательные вещества, как лактоза, маннитол марки Pearlitol 100SD-Mannitol (Roqette, Франция), Prosolv EasyTab SP (JRS Pharma, Германия), микрокристаллическая целлюлоза марок 101 и 102, кальция гидрофосфата дигидрат, крахмал кукурузный прежелатинизированный (Roqette, Франция), поливинилпироллидон, карбоксиметилгликолят натрия, кислота лимонная, тальк, аэросил, магния стеарат, стеарил фумарат натрия. Определение фракционного состава, сыпучести, насыпной плотности порошков и гранул, распадаемости, прочности на сжатие и истирание таблеток-ядер проводили по общепринятым методикам на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского ГМУ: насыпную плотность определяли на приборе ERWEKA тип SVM 121, ситовый анализ выполняли на вибросите BA200N, диаметр, толщину, прочность таблеток-ядер на раздавливание изучали на приборе ERWEKA серии TBH 125 TD, исследование прочности на истираемость и ломкость проводили на тестере ERWEKA серии TAR 220. Таблетирование проводили на ротационной таблеточной машине PTM-12, покрытие таблеток-ядер оболочкой – на установке Unilab-0,5-ТУ фирмы BWJ Huttlin на базе химико-фармацевтического предприятия ОАО «Татхимфармпрепараты» с использованием смеси для покрытия Vivacoat (JRS Pharma, Германия). Сравнительную кинетику растворения согласно процедуре «Биовейвер» проводили на приборе ERWEKA DT 800 (Германия). Количественное определение дезлоратадина, перешедшего в среду растворения, проводили на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Япония).

Сложность разработки состава и технологии таблетированной формы дезлоратадина была обусловлена свойствами лекарственного вещества. Дезлоратадин в присутствии многих наполнителей, в том числе лактозы, образует продукт разложения дезлоратадина 1-формил. Дезлоратадин является светочувствительным препаратом, в связи с чем возникла необходимость нанесения пленочного покрытия, при этом таблетки дезлоратадина должны иметь двояковыпуклую форму, что в свою очередь усложняет процесс получения таблеток с оптимальной прочностью на сжатие, ломкость и истирание.

Из-за чувствительности препарата к влаге в качестве способа таблетирования было решено использовать прямое прессование. При разработке рационального состава использовали вспомогательные вещества, придающие таблетируемым смесям и готовым таблеткам оптимальные технологические свойства. Разработанные составы таблеток с дезлоратадином представлены в табл. 1. Технологические свойства таблетируемых смесей и таблеток-ядер дезлоратадина представлены в табл. 2 и 3 соответственно.

Как видно из табл. 2, данные составы обладали оптимальными технологическими свойствами, необходимыми для прямого прессования: сыпучесть «отличная» для состава № 1 и «хорошая» для состава № 2, угол естественного откоса не превышал значения 50, насыпная плотность превышала 0,45 г/мл, количество мелкой фракции (до 100 мкм) не превышало 40 %. В процессе нанесения пленочного покрытия таблетки-ядра не истирались и не ломались, так как обладали необходимой прочностью (табл. 3).

Для оптимизации подбора состава и технологии таблеток дезлоратадина был применен метод полного факторного эксперимента. В качестве входных факторов использовали: остаточную влажность таблетируемой смеси (фактор x_1); содержание крахмала кукурузного прежелатинизированного (фактор x_2); содержание маннитола (фактор x_3); в качестве факторов оптимизации (функций отклика) – распадаемость и прочность таблеток-ядер. Метод, реализованный в среде математического моделирования в программе Mathcad 15.0, позволяет минимизировать время на расчеты и использовать методику при решении других задач производства лекарственных препаратов. Некоторые выдержки (скриншоты) из программы представлены на рис. 1 и 2.

Таблица 1

Составы таблеток с дезлоратадином

Наименование вспомогательных и активных веществ	Содержание веществ в таблетке, г	
	Номер состава	
	1	2
Дезлоратадин	0,0050	0,0050
Маннитол	0,0400	0,0680
Микрокристаллическая целлюлоза – 102	0,0380	0,0680
Кальция гидрофосфата дигидрат	0,0100	–
Крахмал кукурузный прежелатинизированный	0,0040	–
Карбоксиметилкрахмал натрия	–	0,0020
Тальк	0,0020	0,0020
Стеарат магния	0,0010	0,0010
Vivacoat	0,0050	0,0050

Таблица 2

Технологические характеристики таблетируемых масс с дезлоратадином

Номер состава	Остаточная влажность, %	Фракционный состав, %		Угол естественного откоса	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, г/см^3	Насыпная плотность после усадки, г/см^3
		До 100 мкм	100–250 мкм				
1	1,57 ± 1,27	14,44 ± 0,42	85,56 ± 1,71	42,5 ± 1,23	9,34 ± 1,00	0,485 ± 0,028	0,631 ± 0,101
2	2,47 ± 0,38	28,41 ± 0,55	71,59 ± 1,64	44,4 ± 1,59	6,97 ± 0,62	0,403 ± 0,048	0,562 ± 0,112

Таблица 3

Технологические характеристики таблеток-ядер дезлоратадина

Номер состава	Высота таблеток – ядер	Распадаемость	Механическая прочность на истирание, %	Механическая прочность на сжатие, кгс/см^2
1	3,13 ± 0,2	4,66 ± 1,43 мин	99,97 ± 0,0052	13,66 ± 1,43
2	3,17 ± 0,3	9,40 ± 1,31 мин	99,98 ± 0,0038	>15

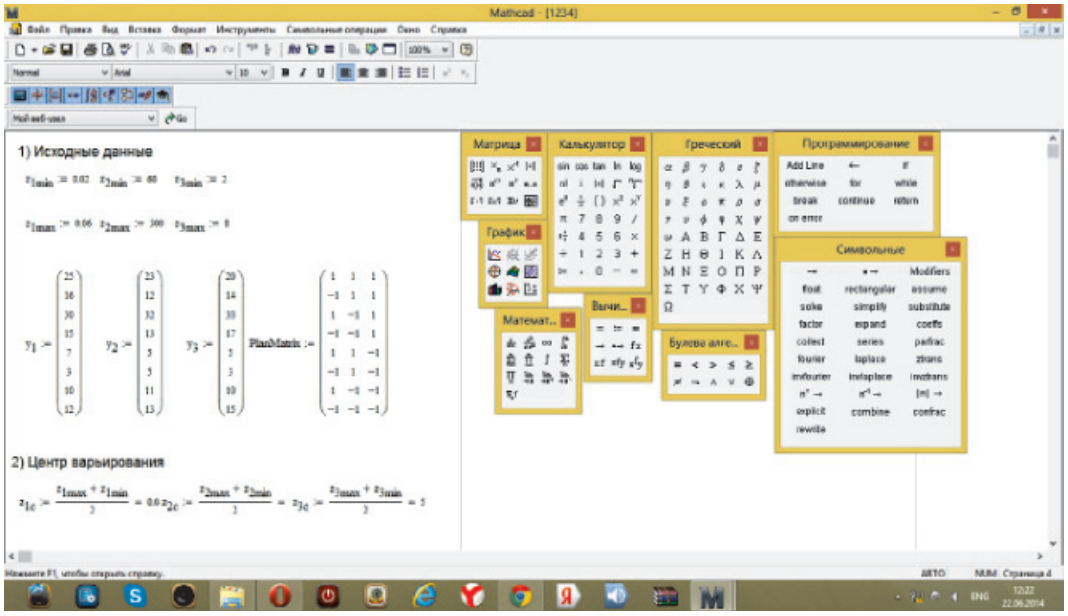

Рис. 1

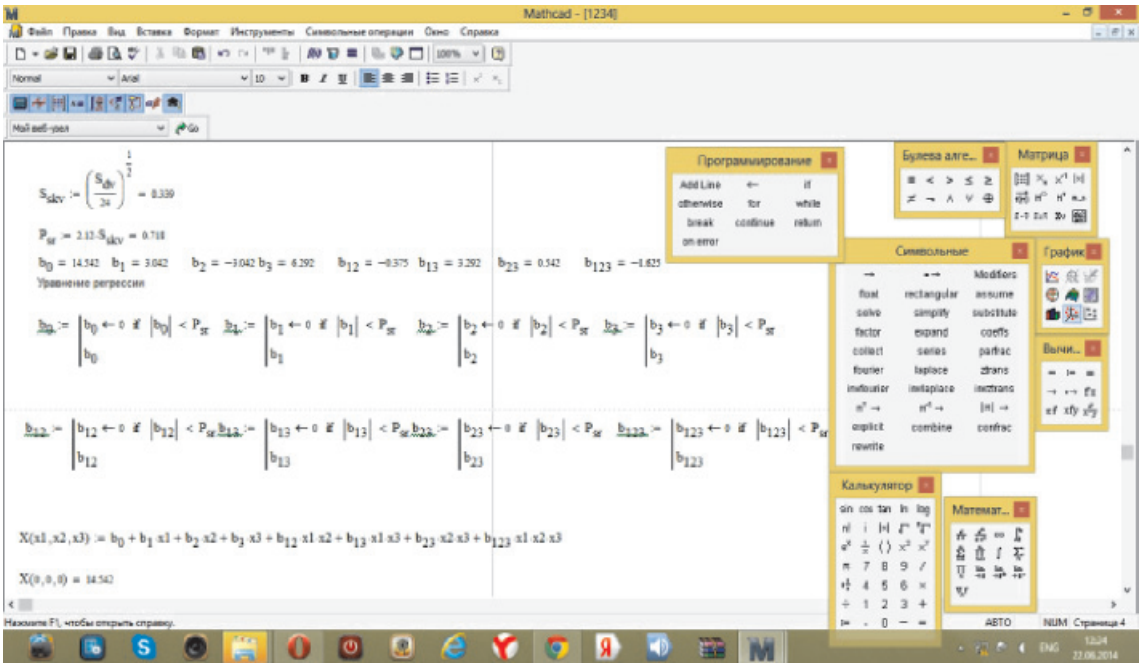

Рис. 2

В результате выполнения расчетов были получены уравнения регрессии для двух функций отклика: распадаемости и прочности.

Для распадаемости уравнение имеет вид

$$Y = 14{,}54 + 3{,}04x_1 - 3{,}04x_2 + 6{,}29x_3 + 3{,}29x_1x_3 - 1{,}62x_1x_2x_3.$$

Из уравнения видно, что наиболее сильное влияние оказывает фактор x_3 (содержание маннитола), он имеет наибольший по абсолютной величине коэффициент. После него по силе влияния на отклик идут: двойное взаимодействие факторов x_1 и x_3 (остаточная влажность гранул и содержание маннитола); влияние фактора x_1 (остаточная влажность гранул) и x_2 (содержание крахмала прежелатинизированного), затем тройное взаимодействие всех факторов $x_1x_2x_3$. Так как коэффициенты при x_1, x_3 и x_1x_3 положительны, то с увеличением количественного выражения этих факторов увеличивается отклик, что свидетельствует об обратной зависимости. Коэффициенты при x_2, $x_1x_2x_3$ отрицательны – с уменьшением фактора x_2 и перечисленных взаимодействий значение отклика возрастает, а с увеличением – убывает. Так как $F_{расч} = 1{,}89 < F_{табл} = 3{,}63$, то уравнение регрессии по распадаемости адекватно.

Для прочности таблеток уравнение имеет вид

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

Из уравнения видно, что наиболее сильное влияние на прочность таблеток оказывает фактор x_3 (содержание маннитола), он имеет наибольший по абсолютной величине коэффициент. После него по силе влияния на отклик идут: влияние фактора x_1 и x_3 (остаточная влажность гранул и содержание маннитола); затем тройное взаимодействие всех факторов $x_1x_2x_3$; затем фактора x_2 (содержание крахмала прежелатинизированного). Так как коэффициенты при x_1, x_3 и x_1x_3 положительны, то с увеличением этих факторов увеличивается отклик, т.е. увеличивается прочность. Коэффициенты при x_2, $x_1x_2x_3$ отрицательны – с уменьшением фактора x_2 и перечисленных взаимодействий значение отклика будет возрастать, а с увеличением – убывать. Так как $F_{расч} = 1{,}73 < F_{табл} = 3{,}63$, то уравнение регрессии по прочности адекватно.

Из полученных экспериментальных и теоретических данных были выявлены следующие оптимальные условия таблетирования: содержание маннитола – 40%,

остаточная влажность гранул – 1,75 %, содержание крахмала кукурузного прежелатинизированного – 4 %. Следовательно, для дальнейших исследований был выбран состав № 1, обладающий оптимальными технологическими свойствами. Следует отметить, что изготовленные таблетки полностью соответствовали статье «Таблетки» Государственной Фармакопеи XI, том 2 и разработанному нами проекту фармакопейной статьи предприятия. Кроме того, разработанный состав обладал высокой стабильностью при хранении (о чем свидетельствовали сохранение концентрации действующего вещества и незначительный рост посторонних примесей в таблетках). На данные составы и технологию их производства получен патент РФ № 2537169 [4].

Для изучения биоэквивалентности было решено использовать процедуру «Биовейвер», позволяющую сделать вывод об эквивалентности оригинальному препарату «Эриус 5 мг», Бельгия *in vitro*. Проведение сравнительной кинетики растворения согласно процедуре «Биовейвер» является наименее трудоемким, не требующим вовлечения здоровых добровольцев [6].

Условия проведения сравнительной кинетики растворения следующие: используемыми средами являлись раствор, содержащий хлористоводородную кислоту с pH 1,2; ацетатный буферный раствор с pH 4,5; фосфатный буферный раствор с pH 6,8; прибор типа «Лопастная мешалка», скорость вращения мешалки 50 об/мин, температура – 37 °C, время растворения – 45 мин. Отбор проб проводили через 5, 15, 30, 45 минут после начала испытания. Исследования проводили на 12 таблетках воспроизведенного и оригинального препарата, данные обрабатывали статистически.

Количественное определение высвободившегося действующего вещества проводили методом УФ-спектрофотометрии. Измеряли оптическую плотность полученного раствора в максимуме поглощения при длине волны 282 нм (в среде растворения с pH 1,2), 275 нм (в среде растворения с pH 4,5) и 239 нм (в среде растворения с pH 6,8) в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного раствора дезлоратадина. В качестве раствора сравнения использовали соответствующую среду растворения. Следует отметить, что разработанная методика количественного определения дезлоратадина, перешедшего в раствор, была провалидирована по показателям специфичность, точность (правильность), линейность, стабильность, сходимость и воспроизводимость [7].

При оценке подобия профилей высвобождения дезлоратадина из изучаемого и оригинального препарата руководствовались Методическими Указаниями МЗиСР РФ «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», прил. 4 (2008 г.). В соответствии с рассчитанным коэффициентом подобия f_2 в среде ацетатного буферного раствора с pH 4,5 можно сделать вывод об эквивалентности профилей высвобождения дезлоратадина из препарата сравнения и оригинального препарата (f_2 = 52,99). При высвобождении дезлоратадина из указанных выше препаратов в среде с pH 1,2 и pH 6,8 коэффициенты подобия не рассчитывали, так как в среду растворения через 15 мин перешло более 85 % действующего вещества (кинетика растворения считается эквивалентной без математической оценки).

Полученные результаты также свидетельствуют о подходящем способе и условиях таблетирования, а также правильности подбора вспомогательных веществ.

Таким образом, была разработана и запатентована таблетированная лекарственная форма дезлоратадина и доказана ее эквивалентность оригинальному препарату.

Список литературы

1. Леонова М.В. Современные антигистаминные препараты: выбор в изобилии предложений // Фарматека. – 2011. – № 10. – С. 26–32.

2. Лусс Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций // Астма и аллергия. – 2010. – № 1–2. – С. 70–76.

3. Ненашева Н.М. Эффективность антигистаминных препаратов второго поколения в терапии респираторных аллергических заболеваний // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 10. – С. 16–22.

4. Ханнанов Т.Ш., Анисимов А.Н., Авдонина Н.Н., Камаева С.С., Лефтерова М.И. и др. Фармацевтическая композиция, содержащая дезлоратадин (варианты) // Патент РФ № 2537169.2014. Бюл. № 36.

5. Ревякина В.А. Антигистаминные препараты в практике поликлинического врача // Семейная медицина. – 2012. – № 3. – С. 76–78.

6. Шохин И.Е., Раменская Г.В., Василенко Г.Ф., Малашенко В.А. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности in vivo на изучении сравнительной кинетики растворения in vitro (процедура «Биовейвер») при определении взаимозаменяемости лекарственных средств («Дженериков») // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – № 2. – С. 46–48.

7. Шохин И.Е., Раменская Г.В., Давыдова К.С. Современные подходы к валидации методик испытания «Растворение» // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – № 3. – С. 41–44.

References

1. Leonova M.V. Sovremennye antigistaminnye preparaty: vybor v izobilii predlozheniy [Modern Antihistamines: the Choice among Various Ideas] // Farmateka. 2011. no. 10. pp. 26 32.

2. Luss L.V. Vybor gistaminnykh preparatov v lechenii allergicheskikh i psevdoallergicheskikh reaktsiy [The Choice of Antihistamines in Curing Allergic and Pseudoallergic Reactions] //Astma i Allergiya. 2010. no. 1–2. pp. 70–76.

3. Nenasheva N.M. Effectivnost antigistaminnykh preparatov vtorogo pokoleniya v terapii respiratornykh allergicheskikh zabolevaniy [The Efficiency of Second-Generation Antihistamines in the Therapy of Respiratory and Allergic Deseases] // Effectivnaya farmokoterapiya. 2013. no. 10. pp. 16–22.

4. Khannanov T.Sh., Anisimov A.N., Avdonina N.N., Kamaeva S.S., Lefterova M.I. and others Farmatsevticheskaya kompositsiya, soderzhashchaya desloratadin (variant) [Farmaceutical composition containing desloratadine (varients)] // Patent of the Russian Federation no. 2537169.2014. Bulletin no. 36.

5. Revyakina V.A. Antigistaminnye preparaty v praktike poliklinicheskogo vracha [Antihistamines in the Practice of a Policlinic Doctor] // Semeynaya meditsina. 2012. no. 3. pp. 76–78.

6. Shokhin I.E., Ramenskaya G.V., Vasilenko G.F., Malashenko V.A. Otsenka vozmozhnosti zameny issledovaniy bioekvivalentnosti in vivo na izuchenii sravnitelnoy kinetiki rastvoreniya in vitro (protsedura «Bioveyver») pri opredelenii vzaimozamenyaemosti lekarstvennykh sredstv («Dzhenerikov») [The Possibility Estimation of in vivo Bioequivalence Research Substitution for the Study of in vitro Relative Dissolution Kinetics («Bioveyver») when Defining Drugs Interchangeability] // Khimiko-farmazevticheskiy zhurnal. 2011. no. 2. pp. 46–48.

7. Shokhin I.E., Ramenskaya G.V., Davydova K.S. Sovremennye podkhody kh validatsii metodik ispytaniya «Rastvorenie» [Modern Approaches to Validation of Test Procedures «Dissolution»] // Khimiko-farmazevticheskiy zhurnal. 2011. no. 3. pp. 41–44.

Рецензенты:

Абдуллина С.Г., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань;

Шакирова Д.Х., д.фарм.н., профессор кафедры управления и экономики фармации, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 01.04.2015.