

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Кафедра Химическая технология и ресурсосбережение

(наименование)

18.04.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки)

Химия и технология продуктов основного органического и нефтехимического
синтеза

(направленность (профиль))

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)**

на тему Оптимизация технологического процесса производства лекарственного
препарата Толперизона

Обучающийся

О.А. Анисимова

(Инициалы Фамилия)

(личная подпись)

Научный
руководитель

к.х.н., доцент, И.В. Цветкова

(ученая степень (при наличии), ученое звание (при наличии), Инициалы и Фамилия)

Тольятти 2024

Содержание

Введение.....	4
1 Литературный обзор	7
1.1 История изучения толперизона.....	7
1.2 Свойства толперизона	9
1.2.1 Физико-химические свойства толперизона.....	11
1.2.2 Стабильность толперизона и его примеси.....	11
1.3 Составы препаратов толперизона	16
1.4 Обзор патентной информации по производству таблеток Толперизона 19	
1.4.1 RU2223098C2.....	19
1.4.2 WO2005/094825	25
1.4.3 WO2008/133937	39
1.4.4 RU2022116936A	47
1.5 Технологический процесс на ООО «Озон Фарм».....	48
1.5.1 Развешивание сырья.....	48
1.5.2 Приготовление гранулирующих растворов.....	49
1.5.3 Измельчение сырья	50
1.5.4 Приготовление смеси для таблетирования.....	50
1.5.5 Таблетирование и обеспыливание.....	53
1.5.6 Нанесение оболочки.....	54
1.6 Сравнение действующего технологического процесса с патентами ..	56
2 Экспериментальная часть.....	59
2.1 Описание фармацевтической разработки.....	59
2.2 Обоснование изменения состава.....	64
2.2.1 Тест сравнительной кинетики растворения.....	64
2.2.2 Мониторинг изучения стабильности.....	81
3 Расчетная часть.....	88
3.1 Материальный баланс.....	88
3.2 Экономическая эффективность	94
Заключение	99
Список используемой литературы	101

Приложение А Технологическая схема действующего процесса производства лекарственного препарата толперизона.....	105
Приложение Б Технологическая схема нового процесса производства лекарственного препарата толперизона.....	106
Приложение В Спектры стандартных растворов	107
Приложение Г Спектры растворов исследуемого препарата (Толперизон таблетки покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 010123) в каждой временной точке	108
Приложение Д Спектры растворов препарата сравнения (Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 120123) в каждой временной точке	109
Приложение Е Спектры растворов исследуемого препарата (Толперизон таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 010123) в каждой временной точке	110
Приложение Ж Спектры растворов препарата сравнения (Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 970123) в каждой временной точке	111

Введение

Актуальность и научная значимость настоящего исследования.

Одно из перспективных направлений в фармацевтике – создание лекарств, аналогичных составу оригинального запатентованного препарата. Такой препарат называется дженериком или непатентованным лекарственным средством. Это лекарство разработано так, чтобы соответствовать фирменному препарату по лекарственной форме, безопасности, силе действия, способу введения, качеству, рабочим характеристикам и предполагаемому применению. Сходство между ними позволяет продемонстрировать биоэквивалентность, то есть дженерик работает также и обеспечивает те же клинические преимущества, что и оригинальный препарат.

Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов обязательно при любой степени выраженности болевого синдрома. Уменьшение количества локусов локального мышечного уплотнения и, соответственно, потока болевой импульсации может быть достигнуто применением центральных миорелаксантов. Одним из них является толперизон.

Преимуществом толперизона перед другими миорелаксантами является наилучший профиль безопасности и минимальный риск развития седации. Соответственно можно сделать вывод о том, что производство толперизона является актуальным на данный момент.

Объект исследования: промышленное производство твердой готовой лекарственной формы толперизона.

Предмет исследования: процесс производства твердой готовой лекарственной формы на действующей площадке ООО «Озон Фарм».

Цель: Обеспечение качества продукта путем оптимизации технологических параметров процесса.

Для успешной реализации цели были сформулированы следующие задачи:

- провести анализ стабильности действующего вещества и условий его деградации и влияния технологических параметров сырья на производство препарата;
- предложить оптимизацию процесса для производства толперизона;
- провести серию экспериментов смешения толперизона гидрохлорида и вспомогательных веществ для получения нового состава лекарственного средства;
- доказать биоэквивалентность и стабильность нового состава толперизона;
- рассчитать экономическую эффективность предложенной оптимизации процесса производства толперизона.

Гипотеза исследования состоит в том, что разработка состава толперизона обеспечит стабильность и биоэквивалентность препарата.

Теоретико-методологическую основу исследования составили научные работы ученого Pratzel H.G., Prabhoo R. и патенты EA018536B1, RU2223098C2, WO2005/094825, WO2008/133937, RU2022116936A, а также работа Rumiko T., Gohel N.R. по влиянию вспомогательных веществ на технологический процесс.

Методы исследования:

В исследовании применили практические и теоретические методы, с помощью которых систематизирована информация по теме исследования, определен путь оптимизации действующего технологического процесса производства и произведен расчет материального баланса для каждой стадии производства.

Опытно-экспериментальная база: исследования проводились в компании ООО «Озон Фарм» на лабораторном и промышленном оборудовании.

Научная новизна исследования заключается в разработке предложения нового состава для твердой лекарственной формы толперизона.

Теоретическая значимость исследования заключается в анализе и систематизация информации по стабильности толперизона, технологии производства и влиянию вспомогательных веществ на технологические характеристики смеси.

Практическая значимость исследования заключается в предложении оптимизации процесса производства лекарственного препарата толперизона за счет исключения кроскармеллозы натрия, магния стеарата и включения в состав крахмала кукурузного, кремния диоксида коллоидного, талька и стеариновой кислоты для увеличения стабильности действующего вещества, что улучшит качество таблеток по показателю «Примеси».

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивались: результатами исследований.

Личное участие автора в организации и проведении исследования состоит в поиске и анализе литературы по теме исследования, в обработке экспериментальных данных, в расчете материального баланса, формулировке выводов.

Апробация и внедрение результатов работы велись в течение всего исследования. Статья на основе работы принята к публикации в международном научном журнале «Инновационная наука» в разделе «Фармацевтические науки».

На защиту выносятся:

Обновленный состав твердой лекарственной формы толперизона.

Структура магистерской диссертации. Работа состоит из введения, 3 разделов, заключения, содержит 21 рисунок, 43 таблицы, список использованной литературы (42 источника). Основной текст работы изложен на 110 страницах.

1 Литературный обзор

1.1 История изучения толперизона

Толперизон был синтезирован из пиперидина в 1956 году венгерской фармацевтической компанией [18]. Первые экспериментальные исследования были проведены в 1958 году, в них показано центральное блокирующее действие толперизона на спинно-мозговые моносинаптические и полисинаптические рефлексy [10, 11]. «В 1960 годах толперизон начали изучать в клинических исследованиях, первым показанием для его назначения стал гипертонус скелетных мышц в форме спатичности. Эффективность и хороший профиль безопасности толперизона у пациентов со спатичностью послужили основанием для его широкого применения в России, странах Европы и Азии» [18].

«Первое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности толперизона в лечении болезненных мышечных спазмов было опубликовано Pratzel и соавторами в 1996 году. В исследовании участвовали 138 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет из 8 реабилитационных центров Германии. Двойным слепым методом всех больных рандомизировали в две группы: контрольную (плацебо) и терапевтическую (толперизон). В течение 21 дня пациенты получали по 300мг/сут плацебо и толперизон соответственно. Через 21 день наблюдения было обнаружено, что толперизон гидрохлорид продемонстрировал существенное превосходство перед плацебо в отношении редукции рефлекторного болезненного мышечного спазма, обусловленного патологией позвоночника или проксимальных суставов» [13].

Prabhoo и соавторы изучали «в открытом многоцентровом исследовании эффективность и переносимость терапии толперизоном коротким курсом. Исследование проводилось на базе 174 центров, в него было включено 920 пациентов, страдающих скелетно-мышечной болью на фоне дегенеративных

или воспалительных заболеваний позвоночника и суставов. Все пациенты, включенные в исследование, получали толперизон перорально в дозе по 150 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Через 7 дней лечения средний показатель по шкале Ликерта статистически значимо улучшился на 80 % по сравнению со средним показателем до лечения» [12].

В 1999 году было проведено «самое большое двойное слепое исследование по количеству обследованных – 5130 пациентов. Оно продемонстрировало 75 процентное снижение интенсивности боли, 70 процентное снижение напряжения мышц и 75 процентное улучшение двигательных возможностей пациентов, получавших толперизон гидрохлорид с достоверной разницей при сравнении с группой, получавшей плацебо. В целом суммарный интегративный показатель эффективности толперизона гидрохлорида составил 73 %» [7].

«Эффективность и хорошая переносимость терапии толперизоном в дозе 450 мг/сут в течение 7 дней была показана и в другом клиническом многоцентровом исследовании. В 2011 году были опубликованы результаты многоцентрового сравнительного исследования, включавшего 250 пациентов с НБС. Все пациенты были разделены на две группы: в первой группе пациенты получали толперизон по 150 мг 3 раза в день в течение 7 дней, во второй группе – тиоколхикозид (миорелаксант, который зарегистрирован в странах Европы) по 8 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Авторы сделали вывод, что терапия толперизоном имеет тенденцию к более высокой эффективности, чем лечение тиоколхикозидом. Толперизон достоверно лучше переносится пациентами и значительно реже вызывает побочные эффекты, чем тиоколхикозид» [14].

«Механизмы действия толперизона продолжают изучаться в экспериментальных исследованиях и в наши дни» [34]. Открываются новые свойства, а следовательно, и новые терапевтические возможности препарата.

1.2 Свойства толперизона

Толперизон является миорелаксантом центрального действия. Механизм действия полностью не выяснен. Толперизон обладает высокой аффинностью к нервной ткани, достигая наибольших концентраций в стволе головного мозга, спинном мозге и периферической нервной системе. Основным эффектом толперизона опосредован торможением спинальных рефлекторных дуг. Вероятно, этот эффект совместно с устранением облегчения проведения возбуждения по нисходящим путям обеспечивает терапевтическое воздействие толперизона. Химическая структура толперизона гидрохлорида (рисунок 1), который с химической точки зрения является бета-аминокетоном, схожа со структурой местных анестетиков, особенно лидокаина (рисунок 2).

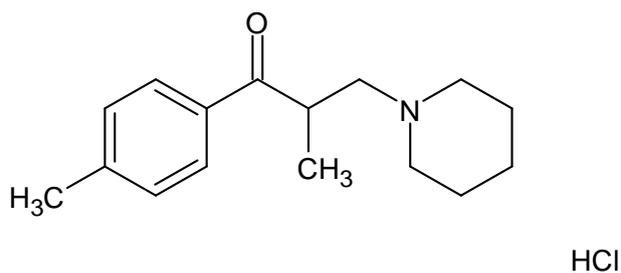


Рисунок 1 – Структурная формула толперизона гидрохлорида

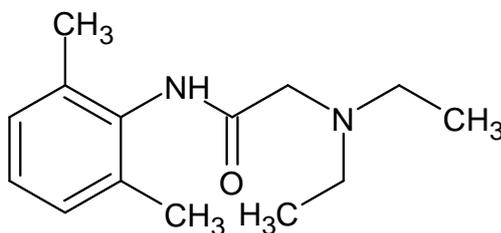


Рисунок 2 – Структурная формула лидокаина

Как и лидокаин, толперизон является амфотерной молекулой, имеет в своем составе гидрофильную и липофильную части и обладает высоким

сродством к ионным каналам клеточных мембран нейронов. Подобно лидокаину, он обладает мембраностабилизирующим действием и снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон. Толперизон дозозависимо тормозит активность потенциалзависимых натриевых каналов. Соответственно, снижается амплитуда и частота потенциала действия. Был доказан угнетающий эффект на потенциалзависимые кальциевые каналы. Предполагается, что в дополнение к его мембраностабилизирующему действию толперизон может также тормозить выброс медиатора. Толперизон обладает некоторыми слабыми свойствами α -адренергических антагонистов и антиму斯卡риновым действием.

Показания к применению препарата толперизон:

- «неотложное или длительное лечение патологически повышенного тонуса скелетных мышц при органических неврологических заболеваниях (повреждение пирамидных путей, рассеянный склероз, цереброваскулярные нарушения, миелопатии, энцефаломиелит и так далее)» [34];
- «лечение мышечного гипертонуса и мышечных спазмов, сопровождающих заболевания опорно-двигательного аппарата (например, спондилёз, спондилоартрит, цервикальные и люмбальные синдромы, артрозы крупных суставов)» [34];
- «восстановительное лечение после оперативных вмешательств в ортопедии и травматологии» [34];
- «лечение облитерирующих заболеваний сосудов, а также синдромов, возникающих вследствие нарушения иннервации сосудов (например, акроцианоз, интермиттирующая ангионевротическая дисбазия)» [34];
- «специфическими показаниями в педиатрической практике являются болезнь Литтла и другие энцефалопатии, сопровождающиеся мышечной дистонией» [34].

1.2.1 Физико-химические свойства толперизона

Химическое наименование: (2*RS*)-2-Метил-1-(4-толил)-3-пиперидинопропан-1-она гидрохлорид.

Эмпирическая формула: $C_{16}H_{23}NO \cdot HCl$

Молекулярная масса: 281,83

Толперизон представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, этиловом спирте 96%, мало растворим или очень мало растворим в ацетоне. Температура плавления от 167 до 174 °С.

Реакционная способность, стабильность, трансформация в объектах окружающей среды – стабилен при нормальной температуре и давлении.

1.2.2 Стабильность толперизона и его примеси

В ходе проведения анализа литературы найдены исследования примесей толперизона, связанных с аналитическими методами изучения стабильности.

В одном из исследований [2] разработан новый чувствительный метод ВЭЖХ, показывающий стабильность, для количественной оценки примесей, связанных с толперизоном, как в сыпучих лекарствах, так и в фармацевтических лекарственных формах.

Толперизон [9], является производным пиперидина (рисунок 3) [15].

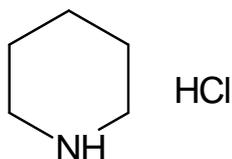


Рисунок 3 – Структурная формула пиперидина

В результате синтеза толперизона и возможных разлагающих веществ были получены четыре известные примеси: примесь 1 – 4 МРР (1-(4-methylphenyl)propan-1-one), примесь 2 – 4 ММРРО (2-methyl-1-(4-methylphenyl)prop-2-en-1-one), примесь 3 – 3 ТОЛР (2-methyl-1-(3-

methylphenyl)-3-(piperidin-1-yl)propan-1-one) и примесь 4 – 2 TOLP (2-methyl-1-(2-methylphenyl)-3-(piperidin-1-yl)propan-1-one), о которых не сообщается ни в одной фармакопее. Толперизон, примеси 3 и 4 являются позиционными изомерами. Структуры примесей толперизона показаны на рисунке 4.

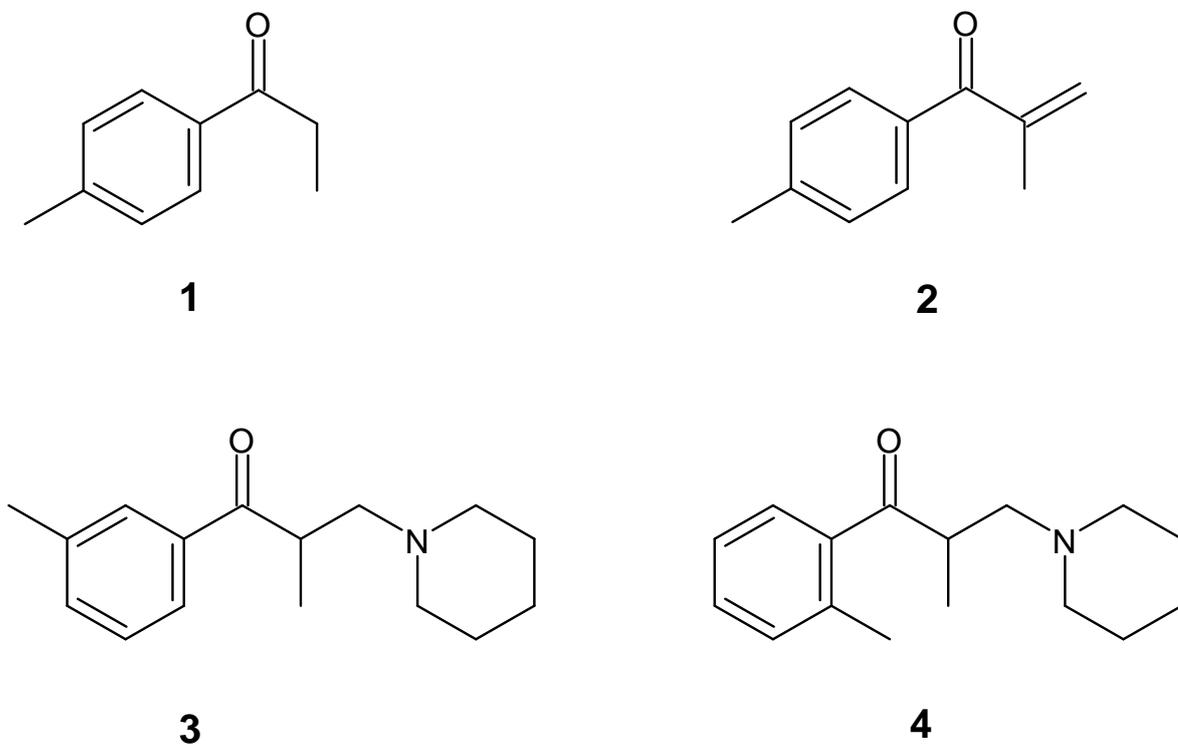


Рисунок 4 – Структурные формулы примесей толперизона

Никакого разложения не наблюдалось при кислотном гидролизе, тепловом стрессе, ультрафиолетовом излучении, видимом освещении и влажности, в то время как значительное разложение наблюдалось при гидролизе оснований, гидролизе воды и окислительных условиях.

В другом исследовании [34] изучено более подробно разложение толперизона в присутствии воды.

Так как толперизон представляет собой соль толперизона и хлороводородной кислоты, то в присутствии воды (в водном растворе) толперизон разлагается на пиперидин и винилкетон [4] (рисунок 5):

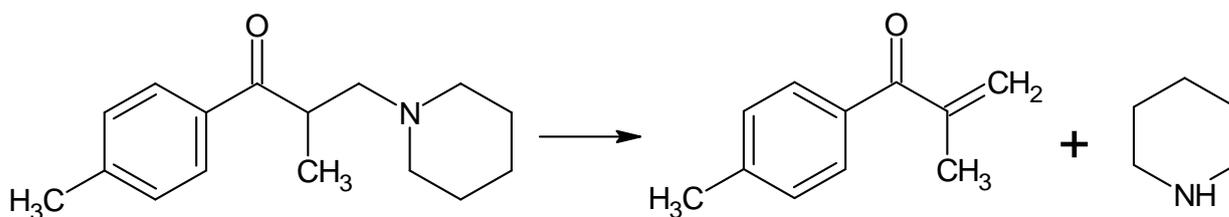


Рисунок 5 – Разложение толперизона на пиперидин и винилкетон

Пиперидин (в виде соли хлористоводородной кислоты) является определяемой примесью действующего вещества.

Скорость разложение толперизона увеличивается при увеличении рН. Механизм толперизона в присутствии гидроксид-иона дан на рисунке 6:

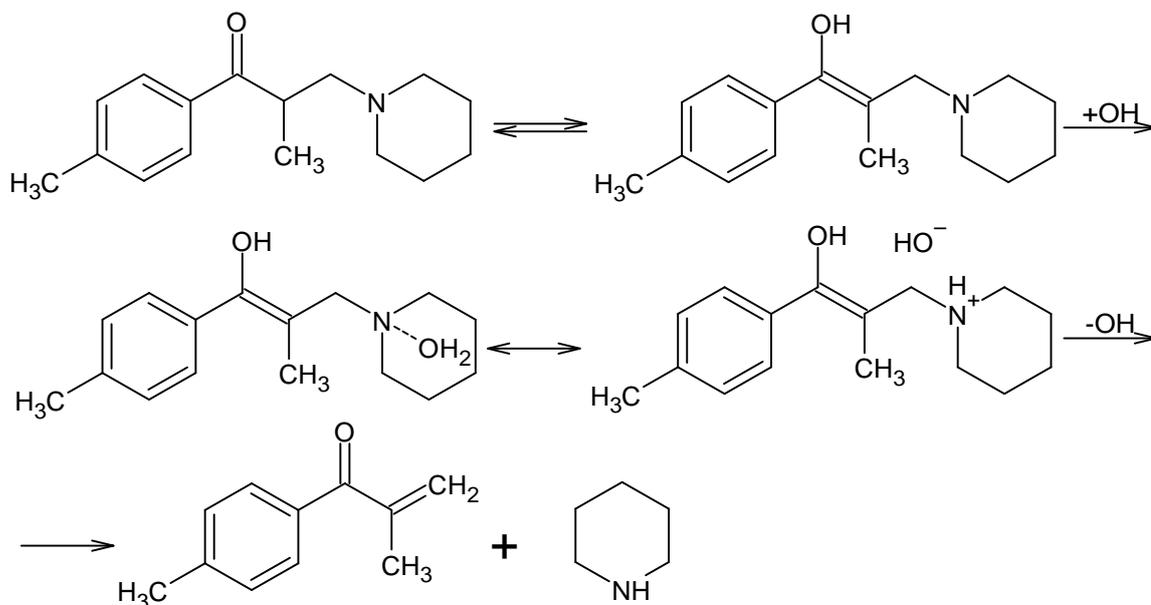


Рисунок 6 – Механизм толперизона в присутствии гидроксид-иона

В других работах изучалось влияние стрессовых условий на процесс деградации толперизона:

- изучалось влияние температуры и влажности на стабильность порошка толперизона гидрохлорида. Было установлено, что при увеличении температуры скорость разложения толперизона

гидрохлорида увеличивается. С течением времени скорость разложения падает, и по истечении 2000 часов в диапазоне температур от 30 до 60 °С становится практически одинаковой. Существенное влияние на стабильность субстанции порошка толперизона гидрохлорида оказывает относительная влажность среды от 75% [19];

- изучалось влияние «стандартных» стрессовых условий на стабильность толперизона методом ВЭЖХ. Установлено, что существенная деградация толперизона гидрохлорида идет в щелочной среде (0,1 Н раствор натрия гидроксида (NaOH) 1 час 60 °С) [5].

Таким образом, наличие в составе вспомогательных веществ, которые обладают щелочным характером, например, стеараты щелочных и щелочноземельных металлов, будет способствовать будущему разложению действующего вещества. К указанным веществам относятся: стеараты магния (рисунок 7) и кальция (рисунок 8), натрия стеарилфумарат (рисунок 9).

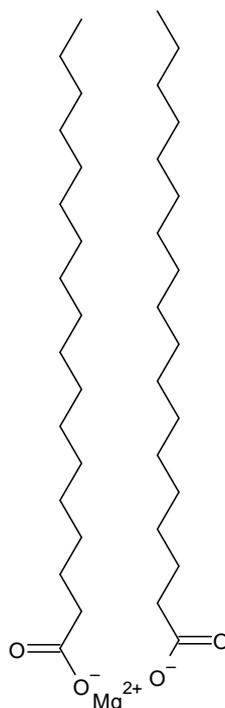


Рисунок 7 – Структурная формула стеарата магния

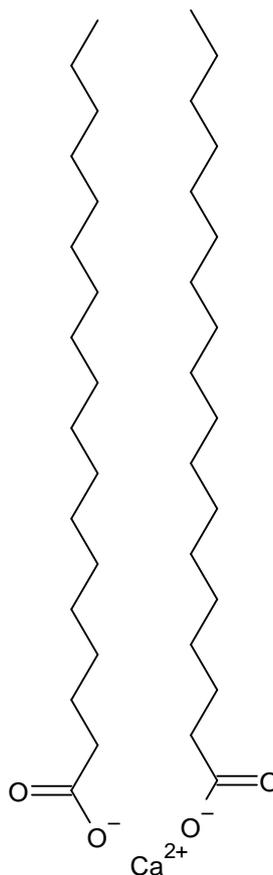


Рисунок 8 – Структурная формула стеарата кальция

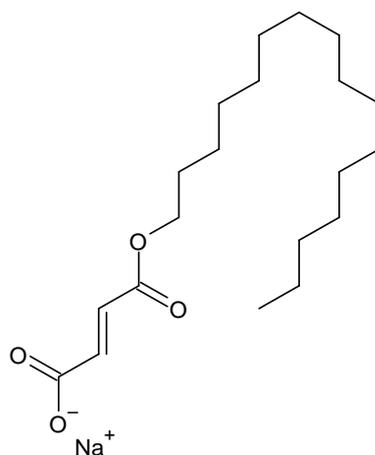


Рисунок 9 – Структурная формула натрия стеарилфумарата

Локально щелочную среду может создавать также кроскармеллоза натрия (рисунок 10), которая представляет собой натриевую соль поликислоты.

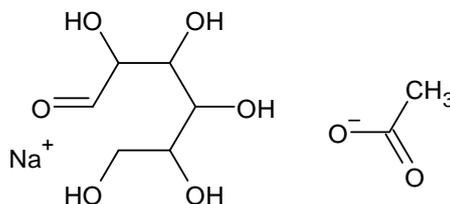


Рисунок 10 – Структурная формула кроскармеллозы натрия

При отсутствии в составе магния стеарата и кроскармеллозы натрия можно будет исключить вероятную перспективную возможность деградации действующего вещества.

1.3 Составы препаратов толперизона

«Для сравнения составов препарата в виде таблеток, содержащих толперизона гидрохлорид, рассмотрены лекарственные препараты с действующими регистрационными удостоверениями» [26] (таблица 1). Составы препаратов, перечисленных в таблице 1, представлены в таблице 2.

Таблица 1 – Производители, имеющие действующие регистрационные удостоверения

Торговое наименование	Держатель РУ	Страна держателя РУ	Номер РУ
Толперизон	АТОЛЛ	РОССИЯ	ЛП-003131
Мидокалм	ГЕДЕОН РИХТЕР	ВЕНГРИЯ	ЛП- N(002602)-(РГ-RU)
Толперизон-Акрихин	АКРИХИН	РОССИЯ	ЛП- N(001212)-(РГ-RU)
Толперизон-ОВЛ	АЛИУМ	РОССИЯ	ЛП- N(000524)-(РГ-RU)
Лидамитол табс	ГРОТЕКС	РОССИЯ	ЛП- N(002961)-(РГ-RU)
Толперизон Канон	КАНОНФАРМА ПРОДАКШН	РОССИЯ	ЛП-007330
Толперизон Медисорб	МЕДИСОРБ	РОССИЯ	ЛП- N(000928)-(РГ-RU)
Толперизон Медисорб	ОРГАНИКА	РОССИЯ	ЛП-007814
ТОЛЗИТОЛ ТАБС	ПРОМОМЕД РУС	РОССИЯ	ЛП-007786

Толперизон Реневал	ПФК ОБНОВЛЕНИЕ	РОССИЯ	ЛП- N(004457)-(РГ-RU)
Толперизон-СЗ	СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА	РОССИЯ	ЛП- N(000357)-(РГ-RU)
КАЛМИРЕКС табс	СОТЕКС	РОССИЯ	ЛП-003769
ТОЛПЕРИЗОН ВЕЛФАРМ	ЭЛЗАФАРМ	РОССИЯ	ЛП- N(003213)-(РГ-RU)

Таблица 2 – Составы препаратов, перечисленных в таблице 1

Торговое наименование/компонент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
толперизона гидрохлорид	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)				+	+								
гипромеллоза	3,00				+			3,60		+		+	+
кальция стеарат				+									
кислота стеариновая		5,10	+	+	+	6,00		3,93	4,50				
коллидон 30 (поливинилпирролидон)											+		
крахмал картофельный							+						
крахмал кукурузный		89,31	+		+	89,31		86,88	89,31		+		
кремния диоксид коллоидный		2,40	+		+	3,00	+	2,40	2,40				
кроскармеллоза натрия	12,00									+		+	+
кросповидон				+									
лактозы моногидрат	43,50	145,50	+	+	+	145,50	+	145,50	146,10	+	+	+	+
лимонная кислота					+	2,61					+		
лимонной кислоты моногидрат	4,50	2,19	+	+			+	2,19	2,19	+		+	+
магния стеарат	2,00						+			+	+	+	+
тальк		13,50	+		+	5,40		13,50	13,50		+		
титана диоксид					+								
целлюлоза микрокристаллическая	70,00	42,00	+		+	138,18	+	42,00	42,00	+	+	+	+

Из инструкций на лекарственные препараты взята информация о составах для сравнения с существующим составом ООО «Озон Фарм», РУ Атолл. Анализируя таблицу, можно сделать вывод о том, что состав препарата Толперизон имеет схожие компоненты.

Во всех составах присутствует лактозы моногидрат и целлюлоза микрокристаллическая (кроме 4 – замена на гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу)). Также во всех составах есть лимонная кислота (5-6, 11), либо лимонной кислоты моногидрат (1-4, 7-9, 12-13). Только в одном составе присутствует титана диоксид (5). Также можно отметить использование различных видов повидонов (4 – кросповидон, 11 – коллидон 30 (поливинилпирролидон)) и крахмалов (2-3, 5-6, 8-9, 11 – кукурузный, 7 – картофельный).

Найдены 2 дженерика, которые полностью дублируют компонентный состав оригинального препарата «Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг и 150 мг», (производитель «Гедеон Рихтер», Венгрия) (2) – это препараты:

- Толперизон-Акрихин таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 и 150 мг» (производитель АО «АКРИХИН», Россия) (3);
- Толзитол® Табс таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 и 150 мг» (производитель ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) (9).

1.4 Обзор патентной информации по производству таблеток Толперизона

1.4.1 RU2223098C2

Держатель патента: САНОХЕМИА ФАРМАЦОЙТИКА АГ (АТ).

«Изобретение относится к фармацевтической композиции для перорального введения, содержащей толперизон или его соль» [41].

«Содержащие толперизон лекарственные средства известны в различных формах приготовления. Так, в Европейском патенте EP-0295411-B

описывается фармацевтическая композиция для подкожного введения толперизона или его соли» [16].

«Также известны другие формы применения лекарственных средств, содержащих толперизон. Так, в заявке на патент Японии JP-51091315-A [38] описывается стабильный сироп толперизона, который предназначен для перорального введения» [41].

«Отрицательным при пероральном введении толперизона или его соли является быстроослабевающее действие, так что содержащие толперизон препараты нужно принимать каждый день многократно, и может происходить повреждение желудочно-кишечного тракта пациента» [41].

«Недостатком подкожного применения, которое известно из Европейского патента EP-0295411-B [16], является только недостаточная подкожная абсорбция фармацевтического биологически активного вещества толперизона» [41].

«Биологически активное вещество толперизон представляет собой рацемат (50:50). Исследования показали, что в крови находится до 90% (-)-изомера и только до 10% (+)-изомера толперизона. До сих пор окончательно неясно, образуется ли присутствующий в крови (человека) рацемат (90:10) за счет перерацемизации или вследствие усиленной резорбции (-)-изомера» [41].

«В основу изобретения положена задача получения композиции, содержащей толперизон или его соль, которую можно вводить перорально, без недостатков, присущих известным, перорально вводимым композициям на основе толперизона» [41].

Согласно изобретению эта задача решается с помощью композиции, охарактеризованной в пункте 1 формулы изобретения: «способ получения фармацевтической композиции для перорального введения, содержащей толперизон или его соль, при этом композиция предназначена для пролонгированного высвобождения биологически активного вещества толперизона, отличающийся тем, что кристаллический рацемический толперизон в функционирующей с помощью потока воздуха колонне для

нанесения покрытия покрывают с помощью смеси метанола и раствора синтетических, полусинтетических или природных гидрогелей в хлороформе» [41].

«Быстроослабевающее в случае известных пероральных композиций на основе толперизона или его солей действие благодаря предлагаемой согласно изобретению композиции заменяется пролонгированным действием, так как композицию приготавливают таким образом, что биологически активное вещество толперизон или его соль высвобождается только пролонгировано. В случае предлагаемой согласно изобретению композиции в особенности преимущественным является то, что пролонгирование высвобождения биологически активного вещества толперизона происходит таким образом, что толперизон резорбируется главным образом в кишечнике» [41].

«Преимущества контролируемого высвобождения фармацевтических биологически активных веществ хорошо известны в области фармацевтики и заключаются, в частности, в том, что желательное содержание биологически активного вещества в крови можно поддерживать в течение сравнительно длительного периода времени, так что пациенту более нет необходимости принимать лекарственное средство каждый день многократно» [41].

«Предлагаемые согласно изобретению композиции с пролонгированным высвобождением толперизона или его солей могут находиться, например, в сочетании с различными гидрогелями, которые могут быть синтетического, полусинтетического или природного происхождения» [41].

«Пероральные композиции с пролонгированным высвобождением биологически активного вещества – в данном случае толперизона или его соли – должны быть регулируемы таким образом, чтобы скорости и профили высвобождения могли устанавливаться в соответствии с физиологическими и хронотерапевтическими требованиями. Это обеспечивает композиция согласно изобретению. Исследования показали, что (-)-изомер и (+)-изомер толперизона практически одинаково эффективны. Поэтому также

рацемические смеси изомеров толперизона, по существу, точно так же эффективны, как тот или другой изомер, используемые индивидуально» [41].

«В предлагаемых согласно изобретению композициях толперизон может находиться в виде рацемата (50:50) или в виде отклоняющейся от рацемата (50:50) рацемической смеси. Также используют рацематы, в которых содержание (-)-изомера выше, чем таковое (+)-изомера. Рацематы с преобладающей долей (-)-изомера толперизона (2,4'-диметил-3-пиперидино-пропиофенона) могут находиться в виде рацематов (90:10)» [41].

Ниже приводятся примеры фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению.

Пример 1. «Кристаллический толперизон гидрохлорид (рацемат (50:50)) с размером зерен 30 и 60 вносят в функционирующую с помощью потока воздуха колонну для нанесения покрытия и покрывают с помощью смеси из раствора полимера в хлороформе, который содержит этилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу, а также метанол. Раствор для покрытия впрыскивают в колонну под давлением 2,5 бар со скоростью 60 мл/мин. Температура на входе составляет примерно 60 °С» [41].

«После того как нанесение покрытия закончено, из нижней части колонны для нанесения покрытия извлекают быстровысыхающие, снабженные полимерным покрытием кристаллы толперизона» [41].

Пример 2. «Согласно этому примеру, получают водную жидкую суспензию толперизона (рацемат 50:50)) с пролонгированным высвобождением. Водный эксципиент насыщен толперизоном и содержит суспендированный в воде микрокапсулированный толперизон. Толперизон содержится в насыщенном водном растворе в соответствующем его растворимости количестве. За счет введения суспензии из содержащих толперизон микрокапсул в насыщенный толперизоном водный эксципиент можно иметь толперизон в достаточной дозе. Этого можно достигать благодаря тому, что толперизон находится в виде суспендированных, содержащих толперизон микрокапсул и толперизона в виде водного раствора

в необходимом, смотря по обстоятельствам, соотношении компонентов смеси. Количество толперизона в микрокапсулах можно увеличивать, чтобы учесть количество замененного микрокапсулами раствора толперизона» [41].

Пример 3. «Согласно этому примеру, сначала получают связующее для пролонгированного высвобождения биологически активного вещества толперизона и затем к нему добавляют биологически активное вещество толперизон (рацемат (50:50)), после чего, наконец, прессуют таблетки. Связующее для пролонгированного высвобождения толперизона получают тем, что соответствующие количества ксантановой смолы, смолы рожкового дерева, сульфата кальция и декстрозы в сухом состоянии смешивают в высокоскоростном смесителе/грануляторе в течение двух минут. Еще во время смешения к первоначально еще сухой смеси добавляют воду и затем гранулируют в течение 2 минут. Полученные гранулы высушивают в сушилке с псевдооживленным слоем. Полученные таким образом, высушенные гранулы затем размалывают до размера зерен 20. Получают, например, связующее из смеси, состоящей из 25% ксантановой смолы, 25% смолы рожкового дерева, 40% целлюлозы, 10% сульфата кальция и 10% воды добавляют во время гранулирования. Сразу после этого связующее для пролонгированного высвобождения смешивают с желательным, смотря по обстоятельствам, количеством толперизона, который используют в виде гидрохлоридной соли, в высокоскоростном смесителе/грануляторе в течение 2 минут. При работающем смесителе к смеси добавляют раствор этилцеллюлозы в этаноле и смесь гранулируют в течение 2 минут. Полученные гранулы высушивают в сушилке с псевдооживленным слоем и затем размалывают до размера зерен 20. После добавления пригодного, вспомогательного для таблетирования средства (например, стеарилфумарата натрия) перемешивают в течение следующих 5 минут. Эту окончательно полученную смесь прессуют в таблетки» [41].

«На скорость высвобождения таким образом полученных таблеток можно влиять за счет увеличения количества смолы в композициях, так как

при этом уменьшается высвобождение биологически активного вещества (толперизона). Так, например, с помощью таблеток согласно примеру 3 можно достигать дозирования толперизона в течение 24 часов» [41].

Пример 4. «Включающая толперизон гидрохлорид (рацемат (50:50)) в качестве биологически активного вещества таблетка с пролонгированным высвобождением биологически активного вещества содержит:

- толперизон гидрохлорид,
- лактозу,
- метилгидроксипропилцеллюлозу,
- краситель,
- воду для образования гранулята,
- стеарат магния,
- высокодисперсный диоксид кремния» [41].

«Для получения таблеток поступают следующим образом: Краситель смешивают с водой; толперизон гидрохлорид, лактозу и метилгидроксипропилцеллюлозу вводят в гранулятор с псевдооживленным слоем и гранулируют с водным раствором, содержащим краситель. Полученные гранулы вместе со стеаратом магния и высокодисперсным диоксидом кремния пропускают через сито с шириной отверстия 1,25 мм и гомогенизируют в смесителе. Полученную таким образом смесь прессуют в таблетки в машине для таблетирования» [41].

Пример 5. По методике примера 1 получают композицию, которая содержит рацемат (90: 10) (с преобладающей долей (-)-изомера) толперизона.

Пример 6. По методике примера 2 получают композицию, которая содержит рацемат (80: 20) (с преобладающей долей (-)-изомера) толперизона.

Пример 7. По методике примера 2 получают композицию, которая содержит рацемат (70: 30) (с преобладающей долей (-)-изомера) толперизона.

Пример 8. По методике примера 3 получают композицию, которая содержит рацемат (90: 10) (с преобладающей долей (-)-изомера) толперизона.

Пример 9. По методике примера 4 получают композицию, которая содержит рацемат (65: 35) (с преобладающей долей (-)-изомера) толперизона.

Пример 10. По методике примера 4 получают композицию, которая содержит рацемат (90: 10) (с преобладающей долей (-)-изомера) толперизона.

«В общем виде пример осуществления изобретения можно описать следующим образом: фармацевтическая композиция содержит толперизон или его соль в качестве биологически активного вещества в виде рацемической смеси, которая может представлять собой рацемат (50:50) или рацемат с преобладающей долей (-)-изомера толперизона. Предназначенную для перорального введения фармацевтическую композицию получают в виде твердого или жидкого, перорально вводимого лекарственного средства, причем биологически активное вещество толперизон, который находится в виде рацемата (50:50) или в виде рацемата с преобладающей долей (-)-изомера или (+)-изомера, пролонгировано высвобождается из композиции в организме человека, предпочтительно в кишечнике» [41].

1.4.2 WO2005/094825

Держатель патента: САНОХЕМИА ФАРМАЦОЙТИКА АГ (АТ).

«Настоящее изобретение относится к фармацевтическому препарату, содержащему толперизон, с регулируемым высвобождением активного вещества для перорального применения» [22].

Энантиомерное разделение толперизона, присутствующего в виде рацемата, описано в документе JP-A-53-40779 [27]. В этом случае энантиомерно чистый толперизон образуется путем образования диастереомера из рацемического толперизона и энантиомерно чистых солей ацетилфенилглицина. Диастереомеры были разделены путем селективного осаждения таким образом, что после разделения ацетилфенилглициновых групп как R(-), так и S(+) толперизон был получен в энантиомерно чистой форме.

Zsila и соавторы [26] также исследовали стереохимию толперизона и установили, что абсолютная конфигурация (-) толперизона соответствует R-

конфигурации. Это также было подтверждено анализом монокристаллов, который показал, что (+) толперизон соответствует конфигурации S.

Фармакологический эффект двух энантиомеров также обсуждался в документе JP-A-53-40779 [27]. Фармакологические исследования описывают миорелаксирующий эффект R-толперизона и вазо- или бронхорасширяющий эффект S-толперизона.

Толперизон относительно быстро метаболизируется в организме, при этом фермент CYP2D6 существенно влияет на тип и продолжительность метаболизма. Были определены четыре различных генотипа этого фермента, а именно «плохо усваиваемые» (приблизительно 7% населения), «сверхбыстрые метаболизаторы» (приблизительно 3%), «интенсивные метаболизаторы» (приблизительно 45%) и «промежуточные метаболизаторы» (приблизительно 45%). Последние две упомянутые группы различимы только генотипически, но не фенотипически. Особенно в группе «лиц с плохим метаболизмом» существует риск токсичности, поскольку толперизон преобразуется очень медленно.

Тем не менее, для достижения желаемого долгосрочного эффекта в документе JP-A-3277239 [28] было предложено разработать трансдермальные лекарственные формы. Однако практика показывает, что трансдермальная транспортировка лекарственных средств ограничена, особенно в том, что касается дозировки, поскольку единичные дозы, превышающие 150 мг, могут вводиться только трансдермально, при этом эффективная терапия еще не установлена.

В WO-A-00/59508 [42] описаны препараты, содержащие толперизон, которые могут вводиться перорально, но не имеют недостатков известных препаратов толперизона, которые могут вводиться перорально. В данном случае была предпринята попытка использовать замедленный эффект толперизона, поскольку на характер высвобождения толперизона также должен влиять определенный выбор энантиомерного соотношения R(-) и S(+) толперизона. Регулирование определенного соотношения энантиомеров с

помощью химической реакции иногда является дорогостоящим и, кроме того, не обязательно приводит к желаемому фармацевтическому эффекту. Так, в своей статье Теруеси Екояма и другие [1] исследования показали, что инверсия *in vivo* может быть обнаружена при использовании энантиомерно чистого толперизона. Это означает, что в результате такой инверсии *in vivo* энантиомерно чистый S(+) толперизон превращается в R(-) толперизон в количестве до 20%, или энантиомерно чистый R(-) толперизон превращается в S(+) толперизон в количестве до 20%. Такая инверсия *in vivo* может снизить желаемый фармацевтический эффект, а также ставит под сомнение использование толперизона с энантиомерно чистой концентрацией.

Задача изобретения состоит в том, чтобы воздействовать на это изменение *in vivo* с помощью конкретного фармацевтического состава для перорального применения, в котором в то же время следует также регулировать контролируемость высвобождения активного вещества с целью обеспечения длительной терапии.

По определению, «контролируемое высвобождение» включает профили растворения, подобные приведенным в примерах 1-8, но исключает профиль растворения в примере 9, который иллюстрирует «неконтролируемое высвобождение».

Настоящее изобретение также включает способ лечения хронического заболевания, благоприятствующий приему миорелаксанта, включающий ежедневное введение любой из вышеупомянутых фармацевтических композиций с контролируемым высвобождением. Примеры таких хронических заболеваний включают рассеянный склероз, фибромиалгию, болезнь Паркинсона, климактерические симптомы, спастичность, возникающую в результате инсульта, спастичность, возникающую в результате неврологических заболеваний, шейный синдром, люмбаго, шейно-плечевой синдром, остеопороз, артрит, ревматические заболевания, такие как ревматизм мягких тканей и хронический полиартрит.

Наконец, в данной области известны другие способы получения контролируемого высвобождения. Примером является патент США № 6,638,534 [17], который включен в настоящий документ путем ссылки на него в качестве примера для получения носителя с контролируемым высвобождением, содержащего смесь гидрофильных полимеров, выбранных из группы, состоящей из анионных полимеров и катионных полимеров, а также их производных и их комбинаций, диспергированных в гидрофобной матрице.

Изобретение теперь подробно объясняется со ссылкой на примеры осуществления и со ссылкой на рисунки 11, 12, 13 и 14, которые показывают профили высвобождения препаратов в соответствии с примерами, и со ссылкой на рисунок 15, относящийся к фракции S(+) или R(-) толперизона *in vivo*.

Пример 1. Рацемический толперизона гидрохлорид гранулируют с раствором, состоящим из Eudragit RS в бутаноне, в смесителе. Затем Eudragit S и Eudragit L перемешивают до получения однородной массы, высушивают и просеивают. Затем просеянный гранулированный материал смешивают с наполнителями для приготовления таблеток и формируют из них сердцевину. Таблетки диаметром 8 мм и массой 190 мг прессуют, формируя сердцевину.

Затем таблетки покрывают пленочным материалом, состоящим из Eudragit L, красителей и других вспомогательных веществ, растворенных в бутаноле.

Из рисунка 11 видно, что препарат в соответствии с примером 1 демонстрирует относительно быстрое высвобождение активного вещества, а именно примерно 60% за два часа и примерно 85% за четыре часа. Все процентные значения в этом и последующих примерах на рисунках относятся к массовым процентам растворенного вещества. В приведенных ниже примерах все количества ингредиентов указаны в мг. После длительного хранения при температуре 40°C и влажности 75% в течение трех месяцев не

наблюдается разложения активного вещества. Содержание всех протестированных побочных продуктов ниже предельного значения <0,2%.

Таблица 3 – Состав таблеток согласно примеру 1

Ингредиент	Количество, мг
Толперизона гидрохлорид	150,00
Eudragit RS	1,88
Eudragit L (ядро)	10,50
Eudragit L (оболочка)	3,74
Eudragit S	10,50
Аэросил	1,80
Стеариновая кислота	1,80
Дибегенат глицерина	7,50
Железооксидный краситель	0,08
Диоксид титана	4,08
Тальк	6,03
Полиэтиленгликоль	1,02
Диметилполисилоксан	0,05

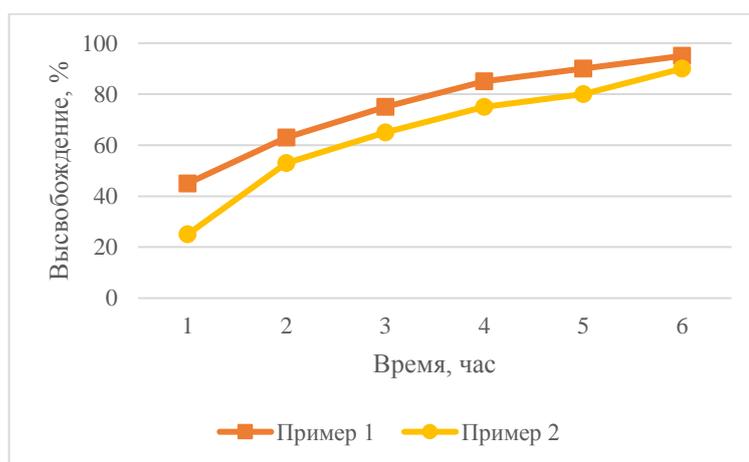


Рисунок 11 – Примеры 1 и 2. Показатели высвобождения рацемического толперизона в процентах по массе

Пример 2. В этом примере описаны производство и состав рацемической формы толперизона гидрохлорида в дозе 200 мг со средней скоростью высвобождения.

Для производства толперизона гидрохлорид гранулируют с раствором, состоящим из Eudragit RS в бутаноне. Затем Eudragit S и Eudragit L

перемешивают до получения однородной массы. Смесь высушивают и просеивают. После однородного смешивания необходимых вспомогательных веществ для таблетирования прессуют таблетки диаметром 9 мм и массой 250 мг. Затем эти таблетки покрывают пленочной оболочкой из раствора, состоящего из Eudragit L, красителя и других вспомогательных веществ, растворенных в бутаноле.

Таблица 4 – Состав таблеток согласно примеру 2

Ингредиент	Количество, мг
Толперизона гидрохлорид	200,00
Eudragit RS	2,50
Eudragit L	16,50
Eudragit S	12,85
Аэросил	2,40
Стеариновая кислота	2,40
Дибегенат глицерина	2,40
Железооксидный краситель	0,08
Диоксид титана	4,08
Тальк	10,02
Полиэтиленгликоль	1,02
Диметилполисилоксан	0,05

Рецептура толперизона в дозе 200 мг в соответствии с приведенным примером демонстрирует высвобождение активного вещества примерно на 50% за 2 часа и примерно на 80% за 5 часов. Как видно из рисунка 11, это сравнительно умеренная скорость высвобождения.

Пример 3. В этом примере описывается производство рацемической формы толперизона в дозе 300 мг с постоянным длительным высвобождением. Производство происходит в высокоскоростном смесителе. Толперизон гранулируется с помощью раствора для гранулирования Eudragit RS, растворенного в бутаноне. Затем добавляют Eudragit L и Eudragit S и высушивают после однородного перемешивания. Полученный гранулированный материал затем однородно смешивают с наполнителями для таблетирования, а затем прессуют в таблетки диаметром 10 мм и массой 380 мг с образованием сердцевин. Таблетки покрыты пленочной оболочкой с

использованием раствора Eudragit RS, красителя и других вспомогательных веществ в составе бутанона.

Таблица 5 – Состав таблеток согласно примеру 3

Ингредиент	Количество, мг
Толперизона гидрохлорид	300,00
Eudragit RS (ядро)	3,75
Eudragit RS (оболочка)	7,85
Eudragit L	21,00
Eudragit S	21,00
Аэросил	3,60
Стеариновая кислота	3,60
Дибегенат глицерина	15,00
Железооксидный краситель	1,26
Диоксид титана	6,28
Тальк	14,14
Диметилполисилоксан	0,07
Стеарат магния	0,50

Как видно из рисунка 12, в рецептуре в соответствии с примером высвобождение активного вещества значительно замедляется. Это означает, что 50 % активного вещества высвобождается примерно через 3 часа, а 80 % – примерно через 7,5 часов. Стресс-тест на стабильность при температуре 40°C и влажности 75% в течение 3 месяцев показал, что толперизон находится в стабильной форме, а доля продуктов распада составляет <0,02%.

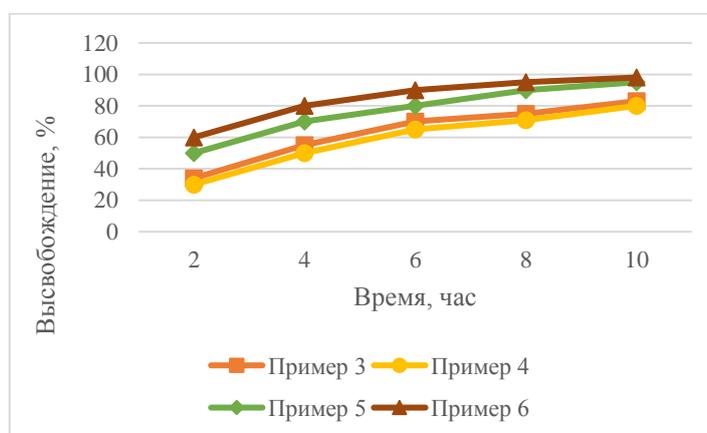


Рисунок 12 – Примеры 3-6. Показатели высвобождения рацемического толперизона в процентах по массе

Пример 4. В этом примере описан рацемический препарат толперизона гидрохлорида с 300 мг активного вещества и очень сильно замедленным высвобождением.

Таблица 6 – Состав таблеток согласно примеру 4

Ингредиент	Количество, мг
Толперизона гидрохлорид	300,00
Eudragit RS	27,60
Eudragit L	21,00
Eudragit S	21,00
Аэросил	3,60
Дибегенат глицерина	18,00
Тальк	22,00
Стеарат магния	3,60
Триэтилцитрат	7,50

При производстве толперизона в фармацевтическом миксере формуют пасту, добавляя раствор, состоящий из Eudragit RS, растворенного в ацетоне и изопропанолем, с последующим однородным перемешиванием Eudragit S и Eudragit L. Полученную предварительно смешанную массу затем высушивают и просеивают. После добавления вспомогательных веществ для таблетирования таблетки прессуют. Эти таблетки покрыты пленкой, состоящей из Eudragit RS и красителя, а также других фармацевтических вспомогательных веществ.

Как видно из рисунка 12, рецептура в соответствии с примером демонстрирует очень равномерное высвобождение активного вещества в течение длительного времени. То есть 50% активного вещества высвобождается примерно за 3 часа, 80% активного вещества высвобождается примерно за 8 часов. 100% высвобождение активного вещества ожидается примерно через 12 часов.

Пример 5. В примере 5 показан препарат на основе рацемического толперизона с 300 мг активного вещества и умеренной скоростью

высвобождения. Сердцевина таблетки и пленка изготовлены так же, как в примере 4. Однако используется значительно меньше материала.

Таблица 7 – Состав таблеток согласно примеру 5

Ингредиент	Количество, мг
Толперизона гидрохлорид	300,00
Eudragit RS	18,10
Eudragit L	21,00
Eudragit S	21,00
Аэросил	3,60
Дибегенат глицерина	18,00
Тальк	18,00
Стеарат магния	3,60
Триэтилцитрат	4,50

На рисунке 12 показано высвобождение активного вещества на 50% примерно через 2 часа и на 80% примерно через 5,5 часов. Крутизна кривой показывает несколько более быстрый скачок в начале высвобождения и сглаживание к концу высвобождения активного вещества.

Пример 6. В примере 6 показан препарат рацемического толперизона в дозе 300 мг со слегка замедленным высвобождением. Сердцевина таблетки изготовлена так же, как в примере 4. Используется значительно меньшее количество пленочного материала по сравнению с примерами 4 и 5.

Таблица 8 – Состав таблеток согласно примеру 6

Ингредиент	Количество, мг
Толперизона гидрохлорид	300,00
Eudragit RS	8,25
Eudragit L	21,00
Eudragit S	21,00
Аэросил	3,70
Дибегенат глицерина	18,00
Тальк	14,00
Стеарат магния	3,60
Триэтилцитрат	1,50

На рисунке 12 показано очень быстрое высвобождение активного вещества в рецептуре в соответствии с примером. Таким образом, 50%

активного вещества высвобождается уже через 1,3 часа, а 80% активного вещества – примерно через 3,5 часа.

Пример 7. В примере 7 описан рацемический толперизон содержащий препарат с замедленным высвобождением, содержащий 150 мг толперизона, который дополнительно имеет покрытие, устойчивое к выделению желудочного сока. Для его получения толперизона гидрохлорид гранулируют с раствором Eudragit и затем высушивают. Просеянный гранулированный материал смешивают с вспомогательными веществами для приготовления таблеток и формуют в таблетки. Таблетки диаметром 8 мм и массой 196 мг прессуют. Таблетки покрыты пленкой, устойчивой к выделению желудочного сока.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в соответствии с приведенным примером, не выделяют активного вещества в желудочный сок в течение 1-2 часов. После буферизации до pH 6,8 высвобождение активного вещества несколько замедляется.

Таблица 9 – Состав таблеток согласно примеру 7

Ингредиент	Количество, мг
Толперизона гидрохлорид	150,00
Eudragit RS	1,88
Eudragit S	10,20
Триэтилцитрат	0,69
Аэросил	1,80
Стеариновая кислота	1,80
Дибегенат глицерина	7,70
Диоксид титана	6,02
Eudragit L	14,24
Полиэтиленгликоль	1,52
Диметилполисилоксан	0,15

Пример 8. В примере 8 описан рацемический толперизонсодержащий препарат, содержащий 225 мг толперизона. Для получения толперизона используют гранулированный раствор, состоящий из Eudragit S и Eudragit RS, растворенных в бутаноне и изопропанол. Дополнительное гранулирование происходит с использованием раствора поливинилпирролидона и лимонной

кислоты в бутаноне. После просеивания гранулят однородно перемешивают в барабанном блендере вместе с Аэросилом, дибегенатом глицерина, Eudragit L, стеариновой кислотой и тальком. Таблетки диаметром 9 мм прессуют с помощью прессовальной машины с вращающимся столом, формируя сердцевину. Таблетки покрывают раствором, состоящим из Eudragit L, красителей и других вспомогательных веществ, растворенных в бутаноле.

Из рисунка 13 видно, что препарат по примеру 8 демонстрирует постоянное замедленное высвобождение толперизона, а именно приблизительно 80% за 5 часов, что является умеренной скоростью высвобождения.

Таблица 10 – Состав таблеток согласно примеру 8

Ингредиент	Количество, мг
Толперизона гидрохлорид	225,00
Eudragit RS	2,81
Eudragit L	19,79
Eudragit S	15,75
Аэросил	2,70
Стеариновая кислота	2,70
Дибегенат глицерина	11,25
Железооксидный краситель	0,08
Диоксид титана	4,42
Полиэтиленгликоль	1,10
Полисилоксан	0,05

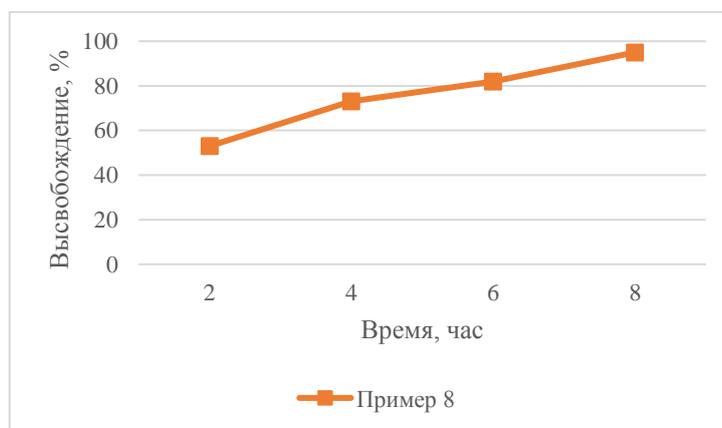


Рисунок 13 – Пример 8. Показатели высвобождения рацемического толперизона в процентах по массе

Пример 9. В примере 9 описан препарат, который продается как Мидокалм® от компании Gedeon Richter Ltd (Венгрия). Этот препарат был использован для создания профиля растворения, показанного на рисунке 14.

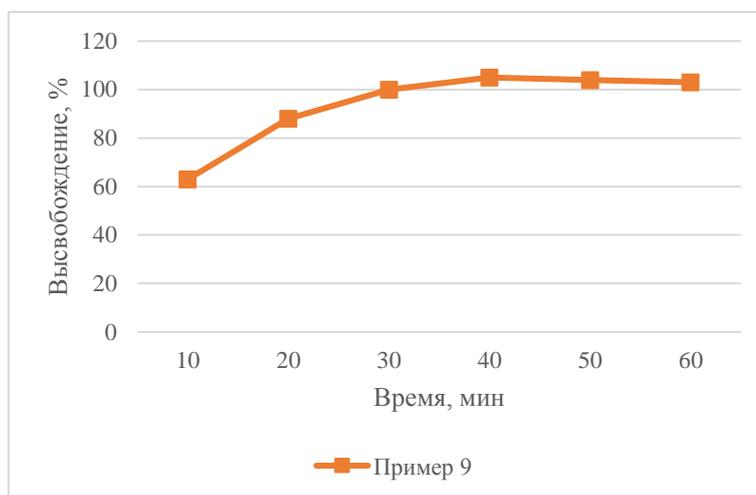


Рисунок 14 – Пример 9. Показатели высвобождения рацемического толперизона в процентах по массе

На рисунке 15 одновременно вводили две таблетки в пленке по 150 мг. Современный препарат содержит 150 мг рацемического толперизона HCl, а также следующие вспомогательные вещества, благодаря которым общий вес таблетки достигает 460 мг:

- моногидрат лимонной кислоты;
- коллоидный безводный диоксид кремния;
- стеариновая кислота;
- тальк;
- микрокристаллическая целлюлоза;
- кукурузный крахмал;
- моногидрат лактозы.;
- черный оксид железа;
- желтый оксид железа;

- красный оксид железа;
- диоксид титана;
- макрогол 6000;
- гидроксипропилметилцеллюлоза 2910.

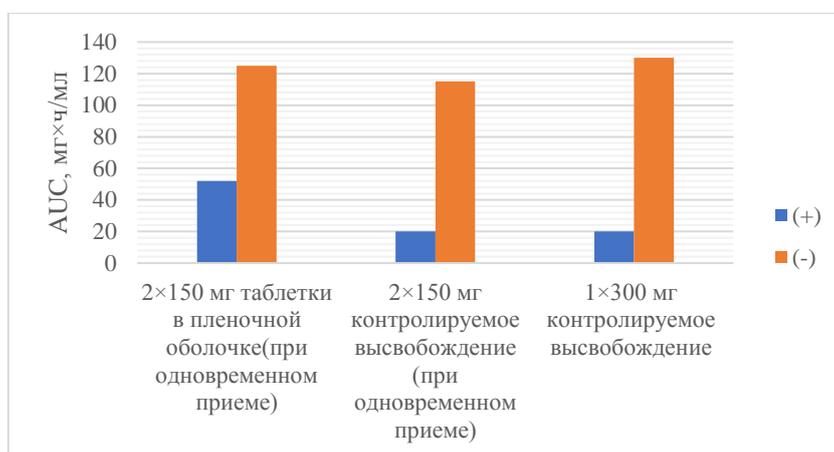


Рисунок 15 – AUC (площадь под кривой) различных лекарственных форм

В результате контролируемого высвобождения активного вещества фармацевтическим препаратом, содержащим толперизон, в соответствии с изобретением, инверсия *in vivo*, известная в данной области техники, может контролироваться в направлении желаемого R(-) толперизона, который эффективен при миорелаксирующей терапии, таким образом, достигается стереоселективное распределение активного вещества. В этом случае уровень в плазме крови пациентов, получавших обычные таблетки, покрытые пленочной оболочкой (таблетка, покрытая пленочной оболочкой, представленная в примере 9), показывает большую AUC (площадь под кривой) для S(+) толперизона, что нежелательно при миорелаксирующей терапии.

Что касается профилей высвобождения в соответствии с рисунками 11, 12 и 13, можно сказать, что фармацевтические препараты, содержащие толперизон, согласно изобретению в примерах осуществления 1 и 6, демонстрируют относительно быстрое высвобождение активного вещества,

тогда как препараты в соответствии с примерами 2 и 5 демонстрируют умеренное высвобождение активного вещества а те, что приведены в примерах 3 и 4, обеспечивают медленное, но очень равномерное высвобождение активного вещества. Поскольку толперизон метаболизируется в организме человека с разной скоростью (что привело к классификации четырех различных генотипов в зависимости от изученного в данном контексте фермента CYP2D6, а именно «слабого метаболизма», «сверхбыстрого метаболизма», «интенсивного метаболизма» и «промежуточного метаболизма»), благодаря контролируемому высвобождению активного вещества фармацевтический препарат, содержащий толперизон, согласно изобретению может быть подобран для конкретного генотипа в соответствии со скоростью высвобождения. Таким образом, фармацевтические препараты, содержащие толперизон, изготовленные в соответствии с примерами 1 и 6, могут быть введены в так называемый «сверхбыстрый метаболизатор» в результате их относительно быстрого высвобождения активного вещества, при этом препараты в соответствии с примерами 2 и 5 могут быть введены в «экстенсивный» или также в «промежуточный метаболизатор», поскольку они реагируют на фармацевтические препараты, содержащие толперизон, умеренным высвобождением активного вещества.

Подводя итог, фармацевтический препарат, содержащий толперизон, в соответствии с изобретением позволяет осуществлять конкретное и контролируемое дозирование без использования свободного активного вещества, поскольку активное вещество толперизон находится в подходящем фармацевтическом носителе, предпочтительно в полимерной матрице. В результате, путем выбора материалов для матрицы или покрытия таблетки или гранул, может быть достигнуто высвобождение активного вещества, соответствующего особому генотипу. В то же время, в результате очень равномерного и стойкого высвобождения толперизона, известная инверсия

энантимерно чистого толперизона *in vivo* может быть скорректирована в пользу R(-) толперизона, используемого в миорелаксирующей терапии.

1.4.3 WO2008/133937

Держатель патента: САНОХЕМИА ФАРМАЦОЙТИКА АГ (АТ).

«Данный патент на изобретение описывает предлагаемый состав композиций толперизона» [25].

Следующие примеры иллюстрируют определенные аспекты и преимущества настоящего изобретения, однако считается, что настоящее изобретение никоим образом не ограничивается конкретными вариантами осуществления, описанными ниже.

В практической реализации изобретения будут использоваться, если не указано иное, методы получения фармацевтических препаратов, разделения, фармакологии и тому подобное, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области, основанные на руководстве, представленном в настоящем документе.

В следующих примерах [6, 31, 37] были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении используемых чисел (например, количеств, температур и так далее), но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Считается, что каждый из следующих примеров является поучительным для обычного специалиста в данной области техники для осуществления одного или более из описанных здесь вариантов осуществления.

Пример 1. Анализ коммерческих композиций толперизона на содержание 4-ММРРО.

Композиции толперизона были получены из различных коммерческих источников и проанализированы на содержание 4-ММРРО методом ВЭЖХ-МС/МС-спектроскопии.

Все образцы, использованные в аналитической последовательности, были подготовлены для анализа следующим образом. При необходимости образцы гомогенизировали (например, таблетки) и взвешивали. Для каждого

образца толперизона в колбу объемом 20 мл добавляли приблизительно 20 мг образца. В колбу добавляли 20 мл 50 мм HCl в MeOH, которую затем помещали в ультразвуковую ванну примерно на 5 минут. Содержимое колбы перемешивали с помощью вихревого аппарата в течение примерно 20 секунд. В тех случаях, когда образец толперизона первоначально был в форме таблеток, раствор затем центрифугировали при 4000 оборотах в минуту в течение 2 минут. Затем 200 мкл образца переносили в небольшой конический флакон для центрифуги. Во флакон добавляли 20 мкл стандартного раствора для внутреннего применения, содержащего дейтерированный 4-ММРРО, 200 мкл буфера с pH 1 и 0,4 мл диизопропилового эфира. Затем образец извлекали с помощью многотрубного вихревого аппарата DVX-2500 (2100 об/мин) в течение примерно 2 минут (цикл: 5 секунд работы, 1 секунда паузы) и центрифугирование (разделение фаз) при 4000 оборотах в минуту в течение 2 минут. 150 мкл 50 мм HCl в растворе MeOH/DMSO (1/2) добавляли в пустые конические флаконы для автоматического отбора проб. После центрифугирования 100 мкл надосадочной жидкости перелили в эти конические пробирки для автоматического отбора проб. Флаконы сжимали и взбивали с помощью многотрубчатого вортексера DVX-2500 (2100 об/мин) в течение примерно 1 минуты. Затем 7 мкл подготовленного образца немедленно вводили в систему ВЭЖХ-МС/МС-анализа или образец хранили при температуре ниже -20 °C до проведения анализа.

Осознав недостаток имеющихся в настоящее время рецептов толперизона, авторы изобретения исследовали и пришли к различным подходам к получению чистых композиций толперизона, содержащих уровни 4-ММРРО, которые значительно снижены по сравнению с уровнями, обнаруженными в рецептурах предшествующего уровня техники, таких как те, которые описаны выше, а также описаны в заявке на патент США №. 2006/0041141 [8]. Представленные здесь препараты обладают преимуществом, заключающимся в том, что они обладают генотоксическими побочными эффектами, связанными с 4-ММРРО, которые значительно снижены по

сравнению с препаратами предшествующего уровня техники, благодаря их пониженным (то есть минимальным) уровням 4-ММРРО.

Пример 2. Стандартная повторная установка Толперизона.

В качестве исходного материала (называемого «неочищенным») использовали образцы толперизона, идентифицированные во время производства как содержащие 4-ММРРО в количестве более 0,5% по массе. Неочищенный толперизон растворяли в смеси 2-бутанона (метилэтилкетона) и изопропанола в соотношении 85:15 (по объему) при кипячении в течение 30 минут. Полученный раствор охлаждали до 80°C и фильтровали в горячем виде. Затем отфильтрованный раствор охлаждали до 5°C и перемешивали еще в течение 7 часов. Полученный кристаллический осадок отделяли фильтрованием с последующей промывкой метилэтилкетонам. Перекристаллизованный материал высушивали в вакууме при температуре 45-85°C.

На основании анализа методом ВЭЖХ-МС/масс-спектрометрии установлено, что перекристаллизованный толперизон содержал 0,14 мас.% 4-ММРРО; в последующих производственных партиях содержание 4-ММРРО было обнаружено менее, но около 0,05% (500 частей на миллион), но нигде не приближалось к желаемому уровню в 10 частей на миллион или ниже. Это могло быть связано с количеством толперизона, содержащегося в исходном материале, таким образом, что это количество было больше, чем можно было бы, по существу, удалить за одну перекристаллизацию, или из-за присутствия остаточного метилэтилкетона в перекристаллизованном продукте, который при нагревании для высушивания продукта способствовал образованию 4-ММРРО, или их комбинации.

Полученный перекристаллизованный толперизон содержал уровни 4-ММРРО, которые были сочтены неудовлетворительными для введения субъекту из-за потенциального возникновения связанных с уровнем 4-ММРРО генотоксических побочных эффектов.

Пример 3. Многоэтапная перекристаллизация толперизона.

Подход, использованный в примере 2, описанном выше, был повторен, за исключением того, что были проведены многоэтапные (повторяющиеся) перекристаллизации.

Таблица 11 – Содержание 4-ММРРО. После многократных перекристаллизаций неокисленным растворителем

4-ММРРО, ppm Неочищенный Толперизон	4-ММРРО, ppm После 1 кристаллизации	4-ММРРО, ppm После 2 кристаллизации	4-ММРРО, ppm После 3 кристаллизации
107/51,1	<6,6	8,3	<6,6
7/<6,6	7,3	6,2	-

Как видно из результатов, приведенных в таблице 11, многократная перекристаллизация из растворителей/систем растворителей, таких как метилэтилкетон и изопропанол, может быть эффективной для получения толперизона, в котором практически отсутствует 4-ММРРО.

Пример 4. Повторная кристаллизация толперизона с последующей кислотной промывкой.

«Неочищенный толперизон с содержанием 4-ММРРО более 0,05% по массе растворяли в смеси 2-бутанона и изопропанола в соотношении 85:15 с обратным кипячением в течение 12 часов. Температуру снижали до 80°C, и раствор фильтровали горячим. Отфильтрованный раствор охлаждали до 50°C и перемешивали в течение 7 часов при 50°C. Кристаллический осадок отделяли фильтрованием и промывали 1%-ной смесью HCl/изопропанола, а затем сушили в вакууме при температуре от 45 до 85 °C» [25].

Основано на выявлении потенциальных побочных реакций толперизона, авторы изобретения осознали преимущество отсутствия основания в сведении к минимуму β -элиминации толперизона или соответствующего ему побочного продукта α -гидроксикетона с образованием 4-ММРРО, а также ценность перекристаллизации и/или промывки продукта в присутствии кислоты.

На основании анализа методом ВЭЖХ-МС/Масс-спектрометрии в перекристаллизованном продукте было обнаружено содержание 4-ММРРО в

диапазоне от 1,5 до 10 частей на миллион, что свидетельствует об удивительном и значительном улучшении по сравнению с доступными в настоящее время коммерческими препаратами толперизона.

Пример 5. Повторная кристаллизация Толперизона с использованием подкисленной системы растворителей.

«Неочищенный толперизон растворяли в смеси 2-бутанона и изопропанола в соотношении 85:15 (по объему) с добавлением 1% HCl при кипячении в течение 12 часов. Температуру понизили до 80°C, и раствор отфильтровали горячим. Раствор охладили до 5°C и перемешивали в течение 7 часов при температуре 59°C» [25].

«Кристаллический осадок отделяли фильтрованием, промывали изопропанолом и затем сушили в вакууме при температуре от 45 до 85°C, причем предпочтительными были более низкие температуры сушки» [25].

Толперизон продемонстрировал повышенную стабильность при перекристаллизации в присутствии кислоты. Когда к смеси для перекристаллизации добавляли 1 % (по объему) концентрированного водного раствора HCl, уровень 4-ММРРО в конечном перекристаллизованном продукте толперизона падал ниже 6,6 частей на миллион.

Пример 6. Многократные повторные введения Толперизона с использованием подкисленной системы растворителей.

Неочищенный толперизон (партия SPH-3047, партии 1 и 2) растворяли в смеси 2-бутанона и изопропанола в соотношении 85:15 (по объему) с добавлением 1% HCl «при кипячении в течение 12 часов. Температуру снижали до 80°C, а раствор фильтровали горячим. Раствор охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 7 часов при температуре 5°C.

Кристаллический осадок отделяли фильтрованием, промывали изопропанолом и затем сушили в вакууме при температуре от 45 до 85°C, предпочтительно при более низких температурах» [25].

Таблица 12 – Содержание 4-ММРРО. После многократных перекристаллизаций окисленным растворителем

4-ММРРО, ppm Неочищенный Толперизон	4-ММРРО, ppm После 1 кристаллизации	4-ММРРО, ppm После 2 кристаллизации	4-ММРРО, ppm После 3 кристаллизации
107/51,1	<6,6	<6,6	<6,6
7/<6,6	<6,6	<6,6	<6,6

Хотя первая перекристаллизация в подкисленных условиях показала наиболее значительное удаление 4-ММРРО и очистку толперизона, дополнительные перекристаллизации также были эффективны для дальнейшего снижения содержания 4-ММРРО в конечном лекарственном продукте.

Пример 7. Исследование уровней 4-ММРРО в партиях толперизона в сравнении с производимыми препаратами.

Таблица 13 – MS-детекция 4-ММРРО в партиях лекарственных средств и в таблетированных препаратах

№ лота, таблетки	Производитель	Партия препарата	4-ММРРО в партии препарата для определения API, ppm	Время от получения производственных данных до проведения анализа, час	4-ММРРО в таблетках, ppm
257506/040	A	SFO192	21	3	39
204406	A	SD0108 SE0107	14 20	6	66
204506	A	SF0093	-	6	56
206506	A	SF0094 SF0096	-	6	51
167106	A	SD0108 SE0107	14,20	8	99
243806	B	SF0191 SF0192	22,21	4	14
247206	B	SF0097	-	4	18
247106	B	SF0095	-	5	13
307003	B	SB0068	39	43	21

A= Merck; B=Viatris (в настоящее время входит в состав Meda AB, Швеция);

Партии толперизона были получены от производителей А и В, как и готовые лекарственные формы, изготовленные в таблетках. Были проведены анализы, как описано в примере 1, для определения уровней 4-ММРРО как в партиях лекарственных средств, так и в готовых лекарственных формах. Как видно из анализа таблицы 5, приведенной выше, почти в 90% случаев при сравнении партий лекарственных средств (API, готовых лекарственных средств как таковых, то есть без добавок, стабилизаторов, вспомогательных веществ и так далее) с конечными фармацевтическими препаратами наблюдалось заметное повышение уровня 4-ММРРО (в данном случае таблетки).

В результате этого исследования авторы изобретения осознали проблему присутствия 4-ММРРО не только в партиях лекарственных средств, но и в конечных фармацевтических препаратах. На основании результатов, приведенных в таблице выше, следует, что 4-ММРРО образуется не только во время приготовления толперизона (API), и/или во время его очистки, и/или во время приготовления рецептуры (например, смешивания), но также образуется в качестве разлагающего вещества в течение срока годности (то есть при хранении) конечного фармацевтического препарата. Таким образом, основываясь на этих данных, авторы изобретения дополнительно осознали преимущество минимизации образования 4-ММРРО не только во время приготовления толперизона или в очищенном лекарственном средстве как таковом, но и в конечном фармацевтическом препарате в течение срока его годности.

Пример 8. Препарат в капсулах с мгновенным высвобождением.

«Готовят раствор безводной лимонной кислоты, 2-бутанона и изопропилового спирта. Толперизона гидрохлорид, содержащий менее 10 частей на миллион 4-ММРРО, переносят в гранулятор, в который помещают уже приготовленный раствор. Полученную смесь гомогенизируют и затем сушат в сушилке при температуре 600°C или, что более предпочтительно, при 40°C. Полученный гранулят просеивают через сито диаметром 1,8 мм.

Добавляют диоксид кремния и тальк и перемешивают аналогичным образом. Затем смесь дополнительно перемешивают со стеаратом магния» [25].

Выпускаются таблетки диаметром 8 мм и массой 155,8-172,2 г. Готовый гранулят покрывают суспензией гипромеллоза-*se*/гипромеллозофталаата в этаноле/воде, красителями и добавками в емкости для нанесения покрытия при температуре 55-600 °С. Таблетки, покрытые оболочкой, затем сушат при комнатной температуре.

Пример 9. Препарат с контролируемым высвобождением.

Толперизон, содержащий менее 10 частей на миллион 4-4-ММРРО, как описано в настоящем документе, гранулируют в виде гидрохлоридной соли в смесителе с раствором, состоящим из Eudragit RS в бутаноне с добавлением безводной лимонной кислоты. Затем вводят Eudragit S и Eudragit L для получения однородной массы; смесь высушивают и просеивают. К просеянному грануляту добавляют вспомогательные вещества для таблетирования, и гранулят формируют в таблетки. Таблетки диаметром 8 мм и массой 190 мг прессуют.

Затем таблетки покрывают («снимают пленку») пленочным материалом, состоящим из Eudragit L, красителей и различных вспомогательных веществ, которые растворяют в бутаноле.

Таблица 14 – Ингредиенты в граммах

Ингредиент	Количество, мг
Толперизона гидрохлорид	150,00
Eudragit RS	1,88
Eudragit L	14,24
Eudragit S	10,50
Аэросил	1,80
Стеариновая кислота	1,80
Дибегенат глицерина	7,50
Железооксидный краситель	0,08
Диоксид титана	4,08
Тальк	6,03
Полиэтиленгликоль	1,02
Диметилдиокан	0,05

1.4.4 RU2022116936A

Заявитель: ООО «Трейдсервис».

«Настоящая заявка на изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции в виде порошка, содержащего толперизона гидрохлорид, пригодного для производство стабильных лекарственных форм» [21].

Пример 1. «Способ получения фармацевтической композиции в виде порошка, содержащего толперизона гидрохлорид, отличающийся тем, что порошок толперизона гидрохлорида, или предварительно подготовленная смесь порошка толперизона гидрохлорида со вспомогательными веществами в которой содержание толперизона гидрохлорида может составлять от 50% до 100%, сначала смешивают любым из доступных способов с одним или несколькими вспомогательными веществами, имеющих температуру плавления в диапазоне от 30 °С до 80 °С, размер частиц до 500 мкм и обладающих свойствами антиадгезива и лубриканта, затем ожижают нагретым воздухом и охлаждают в процессе ожижения» [21].

Пример 2. Способ получения фармацевтической композиции в виде порошка, содержащего толперизона гидрохлорид, по примеру 1, отличающийся тем, что в качестве вспомогательных веществ, имеющих температуру плавления в диапазоне от 30 °С до 80 °С, размер частиц до 500 мкм и обладающих свойствами антиадгезива и лубриканта используют вспомогательные вещества следующих групп: жирные кислоты, жирные спирты, эфиры жирных кислот, полиэтиленгликоли, полиоксиэтиленгликоли и их сочетания.

Пример 3. Способ получения фармацевтической композиции в виде порошка, содержащего толперизона гидрохлорид, по примеру 1, отличающийся тем, что предварительно подготовленной смеси порошка толперизона гидрохлорида в качестве вспомогательных веществ используются подходящие разбавители, разрыхлители, связующие, стабилизаторы и их сочетания.

Пример 4. Способ получения фармацевтической композиции в виде порошка, содержащего толперизона гидрохлорид, по примеру 1, отличающийся тем, что предварительно подготовленная смесь порошка толперизона гидрохлорида представляет собой гранулированный порошок.

Пример 5. Способ получения фармацевтической композиции в виде порошка, содержащего толперизона гидрохлорид, по примеру 1, отличающийся тем, что ожижение проводят в сушилке-грануляторе псевдоожиженного слоя.

Пример 6. Способ получения фармацевтической композиции в виде порошка, содержащего толперизона гидрохлорид, по примеру 5, отличающийся тем, что ожижающий воздух нагревают при помощи теплообменниками.

Пример 7. Способ получения фармацевтической композиции в виде порошка, содержащего толперизона гидрохлорид, по примеру 5, отличающийся тем, что ожижающий воздух нагнетается при помощи вентилятора.

Пример 8. Способ получения фармацевтической композиции в виде порошка, содержащего толперизона гидрохлорид, по примеру 5, отличающийся тем, что ожижающий воздух нагревают при помощи теплоносителя.

1.5 Технологический процесс на ООО «Озон Фарм»

1.5.1 Развешивание сырья

«Процесс развешивание сырья осуществляют в помещении подготовки сырья участка твердых нестерильных лекарственных форм» [39].

В отдельные технологические емкости на весах отвешивают компоненты, указанные в таблице 15.

«При взвешивании контролируется внешний вид сырья на отсутствие механических включений согласно требованиям» [39].

Таблица 15 – Сырье для производства лекарственного препарата «Толперизон»

Сырье	Количество сырья на 50 мг, кг	Количество сырья на 150 мг, кг
Толперизона гидрохлорид	85,833	162,632
Лактозы моногидрат 200М	75,166	45,794
Целлюлоза микрокристаллическая МКЦ-101	118,496	68,95
Кроскрамеллоза натрия	12,67	12,628
Лимонной кислоты моногидрат	2,500	4,737
Магния стеарат	2,167	2,105
Гипромеллоза 6 сПз	3,167	3,158
Вода очищенная (на раствор лимонной кислоты)	12,500	23,684
Вода очищенная (на раствор ГПМЦ)	49,617	49,474

1.5.2 Приготовление гранулирующих растворов

«Приготовление гранулирующего раствора осуществляют в помещении приготовления смесей в реакторе FUS 100» [39].

Приготовление раствора лимонной кислоты.

«В реактор FUS 100 загружают отвешенные воду очищенную и лимонной кислоты моногидрат. Закрывают крышку и перемешивают в течение 30 минут. После окончания процесса приготовления раствора, останавливают перемешивание, отключают электропитание реактора и сливают готовый раствор через капроновую ткань в технологическую емкость» [39].

Раствор используют свежеприготовленным.

Приготовление раствора гипромеллозы.

«В реактор FUS 100 загружают отвешенные гипромеллозу 6сПз и воду очищенную. Закрывают крышку и перемешивают в течение 120-180 минут. После окончания процесса приготовления раствора, останавливают перемешивание, отключают электропитание реактора и сливают готовый раствор через капроновую ткань в технологическую емкость» [39].

Раствор используют свежеприготовленным.

1.5.3 Измельчение сырья

«Операцию измельчения сырья осуществляют с помощью весовой воронки и турбомельницы ВТМ-150 в помещении подготовки сырья участка твердых нестерильных лекарственных форм» [39].

Отвешенный толперизона гидрохлорид загружают в весовую воронку, поднимают на высоту достаточную для установки турбомельницы. «Под весовую воронку закатывают турбомельницу с заранее установленным ситом с диаметром ячеек 0,5 мм, на панели управления устанавливают скорость вращения турбомельницы 1000-1500 об/мин, скорость подачи сырья 5-10 об/мин. Измельченное сырье поступает в технологическую емкость БИН MGL-300» [39].

1.5.4 Приготовление смеси для таблетирования

Данный процесс включает три стадии:

- смешение;
- приготовление гранулята;
- смешение и опудривание.

Смешение.

«Операцию смешение осуществляют в помещении приготовления смесей в смесителе-грануляторе BFS 120 WIP» [39].

В смеситель-гранулятор через систему шлангового соединения последовательно загружают отвешенные: целлюлозу микрокристаллическую МКЦ – 101, лактозы моногидрат 200 М, толперизона гидрохлорид и кроскармеллозу натрия.

«На сенсорном экране панели управления устанавливают скорость вращения измельчителя 30%, скорость вращения мешалки 60% и перемешивают, в течение 60 секунд. По истечению времени перемешивания смеситель-гранулятор автоматически отключится» [39].

«Полученную смесь через систему шлангового соединения загружают в сушилку-гранулятор GMA 300 WIP» [39].

Приготовление гранулята.

«Процесс приготовления гранулята производят в помещении приготовления смесей на сушилке-грануляторе GMA 300 WIP с последующей калибровкой на турбогрануляторе BTS 200» [39].

«На сенсорном экране панели управления набирают необходимые параметры согласно маршрутной карте:

- температура входящего воздуха – 55 °С,
- температура выходящего воздуха – 26 °С,
- время распыления – 12 секунд,
- время смешивания – 20 секунд,
- время встряхивания фильтров – 8 секунд,
- время грануляции – 2-7 минуты» [39].

«Заливают в реактор раствор лимонной кислоты. Производится запуск сушилки-гранулятора GMA 300 WIP в работу» [39].

«После запуска оборудования регулируют интенсивность псевдооживления путем открытия заслонки подачи давления. Наблюдая ход процесса псевдооживления через смотровое окно, устанавливают давление таким образом, чтобы «кипение» смеси происходило по всему объему корзины, но верхняя граница «кипящего» слоя продукта находилась на уровне форсунки» [39].

«Включают подачу гранулирующего раствора. Регулируют работу насоса-дозатора, устанавливают скорость подачи гранулирующего раствора 110-120 единиц» [39].

«После израсходования всего количества раствора лимонной кислоты в реакторе, заливают раствор гипромеллозы и продолжают процесс грануляции, устанавливая время грануляции – 5-15 минут (для дозировки 50 мг), 10-20 минут (для дозировки 150 мг)» [39].

«Включают подачу гранулирующего раствора. Регулируют работу насоса-дозатора, устанавливают скорость подачи гранулирующего раствора 150-170 единиц (для дозировки 50 мг), 130-140 единиц (для дозировки 150 мг)» [39].

«После израсходования всего количества гранулирующего раствора – закрывают кран подачи раствора, выключают насос-дозатор, останавливают работу сушилки-гранулятора GMA 300 WIP» [39].

«Очищают внутреннюю поверхность обечайки и штангу форсунки от налипшей смеси и запускают процесс сушки, устанавливая время сушки – 0-5 минут (для дозировки 50 мг), 0-10 минут (для дозировки 150 мг)» [39].

«Сушка гранулята происходит до получения остаточной влажности 2,5 до 3,5 % (для дозировки 50 мг), от 2,5 до 3,0% (для дозировки 150 мг), затем останавливают работу сушилки-гранулятора GMA 300 WIP» [39].

«На турбогранулятор BTS 200 устанавливают сито с диаметром отверстий сетки 1,5 мм, суммарная высота шайб регулировки зазора 1 мм, устанавливают скорость вращения 200-550 об/мин и пропускают полученный гранулят» [39].

«Устанавливают тару БИН MGG 600 под воронку выдачи гранулята» [39].

Смешение и опудривание.

«Операцию смешения и опудривания осуществляют на смесителе РМ 200 в бине MGG 600 или в бине MGG 2000 в помещении приготовления смеси участка твердых нестерильных лекарственных средств» [39].

«В смеситель загружают все части смеси для, отсоединяют вакуумный загрузчик и закрывают отверстия заглушками. Включают смеситель при помощи вводного выключателя на пульте управления, при этом загорается сигнальная лампочка «Сеть». Устанавливают время перемешивания 10 мин и скорость вращения смесителя 6 об/мин. По истечении времени перемешивания смеситель автоматически отключится» [39].

«Затем через загрузочный люк, вручную, стараясь избежать пыления, загружают, просеянный через лабораторное сито с диаметром ячеек 0,315 мм с частью смеси, магния стеарат и устанавливают время опудривания 5 минут при той же скорости вращения смесителя. По истечении времени опудривания смеситель автоматически отключится» [39].

«Готовую опудренную смесь для таблетирования выгружают в БИН MGG 600 (в случае если смешение и опудривание проводили в бине MGG 2000)» [39].

«Гранулировщик в присутствии контролера производства отбирает пробу для проведения анализа согласно спецификации. Контроль смеси на количественное определение проводится в контрольной лаборатории. После получения положительных результатов из контрольной лаборатории бины MGG 600 со смесью передают на стадию таблетирования» [39].

1.5.5 Таблетирование и обеспыливание

Операцию таблетирования осуществляют на роторном таблетировочном прессе Korsch XL 400 SFP в помещении таблетирования участка нестерильных твердых лекарственных средств.

«Перед запуском оборудования проверяют соответствие номера установленного наполняющего кулачка, и значения, установленного на дисплее» [39].

В меню на дисплее выбирают рецепт: Толперизон 50 мг или Толперизон 150 мг.

«Проверяют соответствие значения глубины проникновения верхнего пуансона на станции «Основного прессования» и «Предварительного давления», установленного механически, и значения, установленного на сенсорном экране панели управления» [39].

Смесь на роторный таблетировочный пресс Korsch XL 400 SFP подается самотеком из бина MGG 600 через загрузочную воронку и попадает на ворошитель, затем распределяется на ротор, матрицы, пуансоны.

«Запускают пресс на минимальной скорости, нажав на кнопку “JOG”» [39].

В случае несоответствия продолжают регулировку параметров ядер.

«Из полученного полупродукта отбирают необходимое количество таблеток согласно спецификации, оценивают внешний вид на соответствие требованиям спецификации» [39].

«Проводят испытание с помощью устройства контроля распадаемости, сверяют с требованиями спецификации. В случае несоответствия полученного результата – регулируют давление прессования» [39].

«Убедившись в соответствии качества таблеток требованиям спецификации, приступают к основной работе. Выбирают автоматический режим работы пресса» [39].

«Включают контроль усилия прессования кнопками «Предел основного давления», «Предел предварительного давления» для получения таблеток, соответствующих спецификации» [39].

«Запускают оборудование в автоматическом режиме нажав кнопку «START». На сенсорном экране панели управления в меню включают одновременно обеспыливатель Kramer KD7015 с металлодетектором» [39].

«Во время производственного процесса контроль качества таблеток осуществляют в соответствии с требованиями спецификации и маршрутной карты, с периодичностью, указанной в спецификации» [39].

«Годный полупродукт (обеспыленные таблетки) собирают в подготовленную тару, закрывают и передают на стадию нанесения оболочки» [39].

1.5.6 Нанесение оболочки

Приготовление пленочного раствора.

«Приготовление пленочного раствора производят в помещении нанесения оболочки в реакторе FUS 100» [39].

В технологические емкости на откалиброванных весах отвешивают сырье, указанное в таблице 16.

Таблица 16 – Сырье для приготовления пленочного раствора

Сырье	Количество сырья на 50 мг, кг	Количество сырья на 150 мг, кг
Гипромеллоза 6 сПЗ	1,790×2 части	1,814×2 части
Макрогол- 4000	0,448×2 части	0,454×2 части
Титана диоксид	0,746×2 части	0,756×2 части
Вода очищенная (на раствор А)	18,333×2 части	18,333×2 части
Вода очищенная (на раствор Б)	4,070×2 части	4,070×2 части

Приготовление раствора А.

В технологическую емкость с отвешенной водой очищенной загружают гипромеллозу 6 сПз. Содержимое емкости перемешивают в течение 2 часов. Раствор загружают в коллоидную мельницу JM-L 100. Продолжительность цикла перемешивания 3 минуты. Полученный раствор выгружают в технологическую емкость.

Приготовление раствора Б.

В технологическую емкость с отвешенной очищенной водой загружают макрогол-4000. Содержимое емкости перемешивают в течение 3 минут.

Приготовление раствора В.

«К полученному раствору А в технологическую емкость добавляют раствор Б и перемешивают в течение 5 минут» [39].

Приготовление раствора Г.

«Раствор В загружают в коллоидную мельницу, добавляют к нему отвешенный титана диоксид и перемешивают 5 минут» [39].

«Готовый раствор процеживают через капроновую ткань в технологическую емкость. Данную операцию повторяют 2 раза» [39].

Нанесение оболочки.

«Нанесение пленочного раствора на ядра осуществляется в таблеточном коаторе ВТС-100 WIP в помещении нанесения оболочки участка твердых нестерильных лекарственных средств» [39].

«В перфорированный барабан загружают таблетки – 100 кг ядер» [39].

Устанавливают параметры нанесения пленочного покрытия, представленные в таблице 17.

На сенсорном экране ВТС-100 WIP выбрать рецепт: Tolperizon 50mg или Tolperizon 150mg с установленными параметрами нанесения оболочки.

«В ходе процесса отслеживают соответствие значений технологических параметров, указанных в маршрутной карте. По окончании пленочного раствора насос отключается автоматически. Таблетки сушатся и полируются в течение времени, указанного в маршрутной карте» [39].

«Открывают люк рабочей камеры, выводят блок с форсунками, включают барабан кнопкой и через выгрузной желоб таблетки выгружают в заранее подготовленную, взвешенную тару. Проводят контроль качества таблеток, покрытых оболочкой в соответствии с требованиями спецификации и маршрутной карты, с периодичностью, указанной в спецификации» [39].

Таблица 17 – Параметры нанесения покрытия

Процессы	нагрев	покрытие		сушка
		50 мг	150 мг	
Время, мин	7-10	150-	180-	1
		180	200	
Скорость вращения барабана, об/мин	5	8		9
Температура входящего воздуха установленная, °С	60	65		55
Температура слоя таблеток по прибору, °С	38-40	37-39		33
Расстояние от слоя таблеток до форсунок, см	0	26-27		0
Давление воздуха на каплю, атм.	0	1,2		0
Расход раствора, г/мин	0	180-200	100-200	0

«Полупродукт передают на стадию фасовки в блистер» [39].

«Готовый продукт упаковывают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлорида и алюминиевой фольги» [39].

Данный процесс реализуется на производственной площадке ООО «Озон Фарм».

По технологическому процессу производства готовой твердой лекарственной формы толперизон составлена технологическая схема, которая представлена в приложении А.

1.6 Сравнение действующего технологического процесса с патентами

Наличие данных патентного обзора позволяет оценить технологический процесс и сделать сравнительный анализ технологического процесса

производства препарата толперизон с аналогичными технологиями производства данного препарата, которое представлено в таблице 18.

Таблица 18 – Сравнительный анализ технологических процессов производства препарата толперизон таблетки.

Патент	Процесс
<p>RU2223098C2 Способ получения фармацевтической композиции для перорального введения, содержащей Толперизон (варианты)</p>	<p>«Кристаллический толперизон гидрохлорид (рацемат (50:50)) с размером зерен 30 и 60 вносят в функционирующую с помощью потока воздуха колонну для нанесения покрытия и покрывают с помощью смеси из раствора полимера в хлороформе, который содержит этилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу, а также метанол. Раствор для покрытия впрыскивают в колонну под давлением 2,5 бар со скоростью 60 мл/мин. Температура на входе составляет примерно 60 °С» [41].</p> <p>«После того как нанесение покрытия закончено, из нижней части колонны для нанесения покрытия извлекают быстровысыхающие, снабженные полимерным покрытием кристаллы толперизона» [41].</p>
<p>WO2005/094825 Фармацевтические композиции Толперизона контролируемого высвобождения, предназначенные для перорального введения</p>	<p>«Фармацевтический препарат, содержащий толперизон, в соответствии с изобретением позволяет осуществлять конкретное и контролируемое дозирование без использования свободного активного вещества, поскольку активное вещество толперизон находится в подходящем фармацевтическом носителе, предпочтительно в полимерной матрице» [22]. В результате, путем выбора материалов для матрицы или покрытия таблетки или гранул, может быть достигнуто высвобождение активного вещества, соответствующего особому генотипу. В то же время, в результате очень равномерного и стойкого высвобождения толперизона, известная инверсия энантимерно чистого толперизона <i>in vivo</i> может быть скорректирована в пользу R (-) толперизона, используемого в миорелаксирующей терапии.</p>
<p>WO2008/133937 Композиции Толперизона</p>	<p>Толперизон, содержащий менее 10 частей на миллион 4-4-ММРРО, как описано в настоящем документе, гранулируют в виде гидрохлоридной соли в смесителе с раствором, состоящим из Eudragit RS в бутаноне с добавлением безводной лимонной кислоты. Затем вводят Eudragit S и Eudragit L для получения однородной массы; смесь высушивают и просеивают. К просеянному грануляту добавляют вспомогательные вещества для таблетирования, и гранулят формуют в таблетки. Таблетки диаметром 8 мм и массой 190 мг прессуют.</p> <p>Затем таблетки покрывают («снимают пленку») пленочным материалом, состоящим из Eudragit L, красителей и различных вспомогательных веществ, которые растворяют в бутаноле.</p>
<p>RU2022116936A Способ получения фармацевтической композиции в виде порошка, содержащего толперизон гидрохлорид, пригодного для производства стабильных дозированных твердых лекарственных форм</p>	<p>Способ получения фармацевтической композиции в виде порошка, содержащего толперизон гидрохлорид, отличающийся тем, что порошок толперизона гидрохлорида, сначала смешивают любым из доступных способов с одним или несколькими вспомогательными веществами, имеющих температуру плавления в диапазоне от 30 °С до 80 °С, размер частиц до 500 мкм и обладающих свойствами антиадгезива и лубриканта, затем ожижают нагретым воздухом и охлаждают в процессе ожижения.</p>

Продолжение таблицы 18

Технологический процесс производства препарата Толперизон, производитель – ООО «Озон Фарм»	Приготавливают растворы лимонной кислоты и гипромеллозы, которые готовятся в реакторе. В смеситель последовательно загружают отвешенные: целлюлозу микрокристаллическую МКЦ – 101, лактозы моногидрат 200 М, толперизона гидрохлорид и кроскармеллозу натрия. Заливают раствор лимонной кислоты в реакторе, заливают раствор гипромеллозы и продолжают процесс грануляции. Сушат гранулят. Осуществляют смешение и опудривание. Далее таблетуют и обеспыливают, затем передают на стадию покрытия пленочной оболочки.
--	---

Как видно из таблицы технологический процесс производства препарата в целом совпадает с аналогичными технологическими процессами по основным стадиям производства.

Вывод по разделу: в литературном обзоре представлен анализ научной литературы по теме исследования. Представлена информация по стабильности субстанции толперизона гидрохлорида, из которой можно сделать вывод о нестабильности соединения в щелочной среде. Далее проведен анализ зарегистрированных составов препарата толперизона, при котором видно, что большинство составов идентичны оригинальному препарату и выявлены отличия в комбинации вспомогательных веществ. Найдены 2 дженерика, которые полностью дублируют компонентный состав оригинального препарата «Мидокалм[®] таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг и 150 мг», (производитель «Гедеон Рихтер», Венгрия).

Также проведен патентный обзор производства аналогов твердой готовой формы толперизона, в результате чего приведена таблица сравнения технологий производства с действующим технологическим процессом (Таблица 18). Сделан вывод о идентичности процессов, отличие в которых наблюдается в смешении на первой стадии дополнительно других вспомогательных веществ.

2 Экспериментальная часть

2.1 Описание фармацевтической разработки

Для определения оптимального соотношения качественного/количественного содержания вспомогательных веществ в рамках внесения пострегистрационных изменений в состав для лекарственного препарата Толперизон, было принято решение взять за основу действующий состав референтного препарата «Мидокалм[®] таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг и 150 мг», (производитель «Гедеон Рихтер», Венгрия), исходя из того, что в составе референтного препарата отсутствует магния стеарат и кроскармеллоза натрия.

Однако, следует учесть, что исключение из состава вспомогательных веществ, обладающих щелочным характером, требует последующей корректировки количественного содержания лимонной кислоты [24]. Одновременно, исключение из состава кроскармеллозы требует корректировки количественного содержания лактозы моногидрата.

Таблица 19 – Экспериментальный состав № 1. Замена магния стеарата на стеариновую кислоту. Исключение кроскармеллозы натрия. Корректировка содержания лактозы моногидрат и лимонной кислоты

Наименование	Зарегистрированный состав, мг/таб	Экспериментальный состав № 1, мг/таб
Толперизона гидрохлорид	50,00	50,00
Целлюлоза микрокристаллическая	72,60	72,60
Лактозы моногидрат	45,10	52,70
Кроскармеллоза натрия	7,60	-
Гипромеллоза	1,90	1,90
Лимонной кислоты моногидрат	1,50	1,50
Магния стеарат	1,30	-
Стеариновая кислота	-	1,30

Соотношение содержания действующего вещества толперизона гидрохлорида к содержанию лимонной кислоты также было выбрано исходя из состава референтного препарата Мидокалм®. В таблице 19 представлен состав зарегистрированного препарата, дозировки 50 мг и экспериментального.

Наработка образцов согласно приведенному выше экспериментальному составу № 1 показала, что имеет место сильная адгезия смеси к поверхности прессинструмента. Данная повышенная адгезия возникает по причине того, что антиадгезивное действие стеариновой кислоты намного ниже, чем у магния стеарата [29].

Для снижения адгезии смеси к рабочим поверхностям прессинструмента необходимо введение в состав смеси дополнительного антиадгезива, например, талька. Количественное содержание вводимого талька рассчитано пропорционально мессам таблеток для зарегистрированного препарата Толперизон и референтного препарата Мидокалм®. Введение талька требует последующей корректировки содержания целлюлозы микрокристаллической. Ниже в таблице 20 представлен экспериментальный состав № 2.

Таблица 20 – Экспериментальный состав № 2. Замена магния стеарата на стеариновую кислоту, введение талька. Исключение кроскармеллозы натрия

Наименование	Экспериментальный состав № 2, мг/таб
Толперизона гидрохлорид	50,00
Целлюлоза микрокристаллическая	67,70
Лактозы моногидрат	52,70
Кроскармеллоза натрия	-
Гипромеллоза	1,90
Лимонной кислоты моногидрат	1,50
Магния стеарат	-
Тальк	5,40
Стеариновая кислота	1,30

Наработка образцов согласно приведенному экспериментальному составу № 2 также показала, что имеет место адгезия смеси к поверхности

прессинструмента. Однако, визуально установлено, что количество смеси, оставшееся на поверхностях прессинструмента оказалось меньше, чем при наработке образцов с экспериментальным составом № 1.

В некоторых случаях дополнительное введение в состав глиданта уменьшает адгезию к прессинструменту и улучшает сыпучесть порошковых смесей. В составе референтного препарата функцию глиданта выполняет кремния диоксид коллоидный. В связи с этим было принято решение ввести в состав дополнительный компонент кремния диоксид коллоидный, содержание которого было рассчитано пропорционально массам таблеток зарегистрированного и референтного препаратов.

В таблице 21 представлен экспериментальный состав № 3 с введением кремния диоксида коллоидного. Введение в экспериментальный состав кремния диоксида коллоидного требует последующей корректировки содержания целлюлозы микрокристаллической.

Таблица 21 – Экспериментальный состав № 3. Замена магния стеарата на стеариновую кислоту, введение талька и кремния диоксида коллоидного

Наименование	Экспериментальный состав № 3, мг/таб
Толперизона гидрохлорид	50,00
Целлюлоза микрокристаллическая	66,24
Лактозы моногидрат	52,70
Гипромеллоза	1,90
Лимонной кислоты моногидрат	1,50
Магния стеарат	-
Тальк	5,40
Кремния диоксид коллоидный	0,96
Стеариновая кислота	1,30

После введения в состав композиции глиданта было установлено, что при грануляции в псевдооживленном слое «кипение» смеси происходит более равномерно, в грануляте отсутствуют агрегаты, появляющиеся из-за чрезмерного увлажнения. Таким образом, можно сделать вывод, что дополнительное введение в состав глиданта способствует получению гранулята с более узким распределением гранул по размерам. Однако, при

последующем таблетировании полученной смеси также наблюдалась высокая адгезия к прессинструменту. Визуально степень адгезии аналогична, полученной для экспериментального состава № 2.

Установлено, что адгезия полученной смеси связана с сильной адгезией к рабочим поверхностям прессинструмента, присущей действующему веществу толперизона гидрохлориду.

В случае легкоплавких вспомогательных веществ, возможно применение технологии «сухой» грануляции расплавом в псевдооживленном слое (fluidized not melt granulation (FNMG)). При такой грануляции на выходе получается плотный и сыпучий гранулят [30].

Исходя из приведенных данных, экспериментальный состав № 4 был скорректирован, а именно, было уменьшение содержания талька до 2,0 %, что позволило увеличить долю наполнителей – целлюлозы микрокристаллической и лактозы моногидрата и дополнительно ввести крахмал кукурузный за счет уменьшения доли талька.

Уменьшение доли талька произведено согласно рекомендациям [35]. Введение крахмала кукурузного произведено с целью улучшения дезинтеграции таблеток [3], и, кроме того, обусловлено наличием данного вспомогательного вещества в референтном препарате.

По итогу, количественное содержание крахмала кукурузного было определено необходимостью оптимизации двух факторов – скорости дезинтеграции таблеток и улучшением таблетированности смеси. Так как с увеличением содержания крахмала кукурузного скорость дезинтеграции таблеток увеличивается, а таблетированность падает. Найденное значение, с одной стороны, обеспечивает требуемую таблетированность с использованием промышленного роторного пресса, а с другой стороны необходимую скорость дезинтеграции таблеток при проведении теста «Распадаемость». Содержание компонентов экспериментального состава приведено ниже в таблице 22.

Для наработки опытных образцов экспериментального состава № 4 был применен технологический процесс «сухой» грануляции. Таблетирование

полученной смеси не выявило отклонений в свойствах таблеток, таким образом, можно установить, что приведенные корректировки содержания вспомогательных веществ в составе лекарственного препарата, повлекшие к корректировкам технологического процесса в пределах установленных параметров, в результате привели к получению готового лекарственного препарата, соответствующего заранее установленным характеристикам качества лекарственного средства. Что документально подтверждено посредством проведения повторной валидации технологического процесса производства лекарственного препарата «Толперизон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг и 150 мг».

Таблица 22 – Экспериментальный состав № 4. Корректировка доли талька

Наименование	Экспериментальный состав № 3, мг/таб
Толперизона гидрохлорид	50,00
Лактозы моногидрат	50,80
Крахмал кукурузный	9,00
Целлюлоза микрокристаллическая	60,95
Лимонной кислоты моногидрат	0,74
Гипромеллоза	1,93
Кремния диоксид коллоидный	0,98
Тальк	3,60
Кислота стеариновая	2,00
Итого:	180,00

Аналогично референтному препарату, дозировка 150 мг была сформирована увеличением массы дозированной формы 50 мг в 3 раза с сохранением соотношения массовых долей компонентов.

В таблице 23 приведены старый и новый составы с учетом описанных изменений.

Обновленная технологическая схема с кратким описанием технологического процесса приводится в приложении Б.

Таблица 23 – Старый и новый состав препарата «Толперизон, таблетки покрытые пленочной оболочкой 50 мг и 150 мг»

Наименование	Старый состав		Новый состав	
	Состав на одну таблетку, мг		Состав на одну таблетку, мг	
Дозировка	50 мг	150 мг	50 мг	150 мг
Толперизона гидрохлорид	50,00	150,00	50,00	150,00
Вспомогательные вещества:				
Лактозы моногидрат	45,10	43,50	50,80	152,40
Целлюлоза микрокристаллическая 101	72,60	70,00	60,95	182,85
Крахмал кукурузный	-	-	9,00	27,00
Лимонной кислоты моногидрат	1,50	4,50	0,74	2,22
Гипромеллоза	1,90	3,00	1,93	5,79
Кроскармеллоза натрия	7,60	12,00	-	-
Кремния диоксид коллоидный	-	-	0,98	2,94
Тальк	-	-	3,60	10,80
Кислота стеариновая	-	-	2,00	6,00
Магния стеарат	1,30	2,00	-	-
Масса таблетки без оболочки	180,00	285,00	180,00	540,00
Состав оболочки:				
Гипромеллоза	3,00	4,80	3,00	9,00
Макрогол-4000	0,75	1,20	0,75	2,25
Титана диоксид	1,25	2,00	1,25	3,75
Масса таблетки с оболочкой	185,00	293,00	185,00	555,00

2.2 Обоснование изменения состава

2.2.1 Тест сравнительной кинетики растворения

Толперизон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг.

Объекты исследований.

Исследуемым препаратом являлся «Толперизон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг» (ООО «Озон Фарм», Россия) с новым составом согласно таблице 23.

Препаратом сравнения являлся «Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 120123», (производитель «Гедеон Рихтер», Венгрия»).

Оценивалась эквивалентность профилей высвобождения активного вещества из двух препаратов с разным составом.

Условия проведения определения.

Высвобождение толперизона гидрохлорида из исследуемых препаратов осуществляли в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0003 [33].

Прибор: «Лопастная мешалка»

Среда растворения:

- солянокислый буферный раствор pH=1,2;
- ацетатный буферный раствор pH=4,5;
- фосфатный буферный раствор pH=6,8.

«Объем среды растворения – 1000 мл. Температура – (37,0±0,5) °С.

Время растворения 45 минут для каждого вида буферного раствора. Точки отбора проб – 5, 15, 30, 45 минут для каждого вида буферного раствора. Скорость вращения мешалки – 100 об/мин. Количественное определение – УФ-спектрофотометрия» [33].

Для испытания в сосуды для растворения помещали по 1 таблетке. По истечению заданных промежутков времени отбирали пробы по 10 мл из среды растворения, фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

5 мл полученного фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем средой растворения до метки и перемешивали (испытуемый раствор).

Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260±2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО толперизона гидрохлорида.

В качестве раствора сравнения использовали среду растворения.

«Количество толперизона гидрохлорида, перешедшее в раствор в процентах» [33]:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 1000 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L \cdot V \cdot 100} = \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot 25}{A_0 \cdot L \cdot V}, \quad (1)$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора,

A_0 – оптическая плотность соответствующего раствора СО толперизона гидрохлорида,

a_0 – навеска СО толперизона гидрохлорида, в миллиграммах,

L – заявленное содержание толперизона гидрохлорида в одной таблетке, в миллиграммах,

P – содержание толперизона гидрохлорида в СО, в процентах,

V – объем фильтрата, взятый для разведения, в миллилитрах.

«Приготовление раствора СО толперизона гидрохлорида. Около 10 мг (точная навеска) СО толперизона гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл среды растворения, перемешивают до полного растворения, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают» [33].

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

Расчет параметров сравнения.

Для сравнения профилей растворения объектов исследования рассчитаем фактор подобия f_1 и фактор сходимости f_2 :

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{j=1}^n |R_j - T_j| \right] / \left[\sum_{j=1}^n R_j \right] \right\} \cdot 100, \quad (2)$$

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}, \quad (3)$$

где n – число временных точек,

R_j – количество лекарственного средства, перешедшее в раствор из препарата сравнения в j -той точке (в среднем, в процентах),

T_j – количество лекарственного средства, перешедшее в раствор из исследуемого препарата в j -той точке (в среднем, в процентах).

Кинетика растворения лекарственного средства считается эквивалентной, если значение f_1 лежит в пределах от 0 до 15, а f_1 – в пределах от 50 до 100. В том случае, когда более 85 % лекарственного средства переходит в раствор в течение 15 минут, кинетика растворения считается эквивалентной без математической оценки.

Статистическая обработка результатов.

«Статистическую обработку результатов эксперимента проводили в соответствии с требованиями ГФ РФ, ОФС.1.1.0013.15» [32].

Различия определяли при 0,05% уровне достоверности. Для всех данных применена описательная статистика: подсчитаны среднее арифметическое значение и стандартное отклонение.

Результаты.

«При использовании сравнительного теста кинетики растворения для оценки эквивалентности профилей высвобождения действующего вещества из двух препаратов были выполнены следующие условия» [36]:

- «Количество принимаемых в расчет временных точек должно быть не менее 4» [36];
- «Условия испытания для обоих препаратов должны быть одинаковыми и отбор проб должен осуществляться через одинаковые промежутки времени» [36];
- «Для каждой временной точки для каждого препарата проводят не менее 12 параллельных определений» [36].

Таблица 24 – Результаты исследования кинетики растворения препарата Толперизон таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 010123, солянокислый буферный раствор pH=1,2

Номер опыта	5	15	30	45
1	38,4	87,4	95,1	101,7
2	39	87,6	95,2	100,6
3	41,2	91	96,8	101,1
4	43	89,8	99,2	103,2

Продолжение таблицы 24

5	42,4	88,4	97,2	100
6	41,9	87,5	95,3	99,9
7	42,5	91,22	98,4	102,5
8	41,8	89,5	95,4	100,4
9	44,4	90,4	95	100,6
10	44,1	91,1	96,7	101
11	42,9	92,3	98,2	102,9
12	41,4	93,5	95,5	101,7
Среднее значение	41,9167	89,9767	96,5	101,3
Стандартное отклонение	1,79182	1,97741	1,47587	1,47587
Относительное стандартное отклонение, %	4,27	2,20	1,53	1,46

Таблица 25 – Результаты исследования кинетики растворения препарата Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 120123, солянокислый буферный раствор рН=1,2

Номер опыта	5	15	30	45
1	40	99	103	104
2	43	100	102	104
3	44	102	103	104
4	40	101	102	104
5	46	99	101	103
6	45	100	104	105
7	44	98	103	104
8	45	100	103	106
9	41	97	102	103
10	47	99	101	102
11	44	100	102	101
12	46	101	103	105
Среднее значение	43,75	99,6667	102,417	103,833
Стандартное отклонение	2,34036	1,37069	0,90034	1,40346
Относительное стандартное отклонение, %	5,35	1,38	0,88	1,35

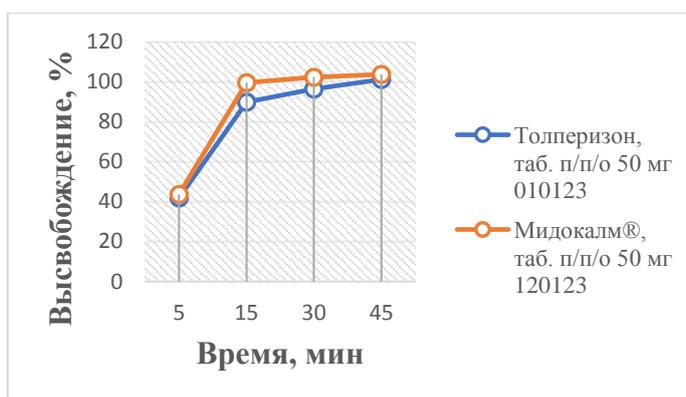


Рисунок 16 – Кинетика перехода толперизона гидрохлорида в раствор из препаратов: Толперизон таблетки покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 010123 и Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 120123. Солянокислый буферный раствор pH=1,2

Таблица 26 – Результаты исследования кинетики растворения препарата Толперизон таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 010123, ацетатный буферный раствор pH=4,5

Номер опыта	5	15	30	45
1	29,9	91,1	95,1	98,9
2	30,5	96,5	97	99,9
3	31,6	94,3	96,8	98,3
4	32	92,9	99,2	100,2
5	29,8	94	96,9	99,8
6	30,8	93,6	95,3	98,8
7	31,3	92,7	98,4	99,6
8	32	95,4	96,6	98,4
9	33,5	94,6	95	97,8
10	35,3	92,4	96,7	98,4
11	31,4	92,3	97,4	99,3
12	33,6	93,6	95,5	98,2
Среднее значение	31,80833	93,6167	96,6583	98,9667
Стандартное отклонение	1,629533	1,47638	1,30067	1,30067
Относительное стандартное отклонение, %	5,12	1,58	1,35	1,31

Таблица 27 – Результаты исследования кинетики растворения препарата Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 120123, ацетатный буферный раствор pH=4,5

Номер опыта	5	15	30	45
1	59	99	103	104
2	60	100	102	103
3	61	101	103	105
4	63	102	102	103
5	63	100	101	102
6	62	98	103	104
7	64	99	102	103
8	61	100	102	103
9	64	99	100	101
10	65	101	103	104
11	66	100	101	102
12	61	98	100	101
Среднее значение	62,4167	99,75	101,833	102,917
Стандартное отклонение	2,10878	1,21543	1,11464	1,24011
Относительное стандартное отклонение, %	3,38	1,22	1,09	1,20

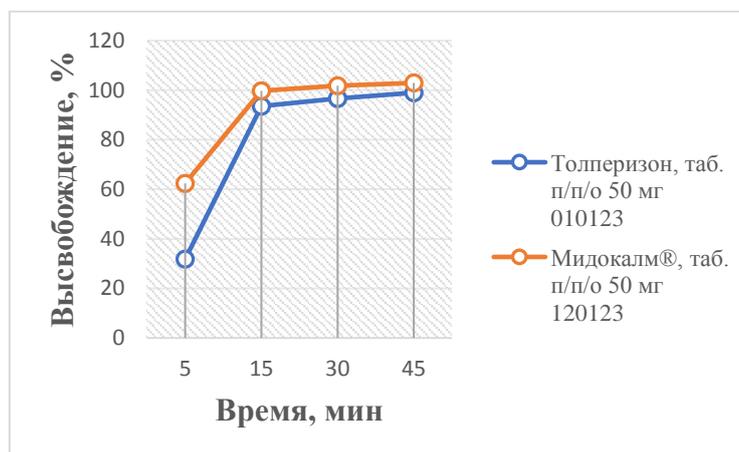


Рисунок 17 – Кинетика перехода толперизона гидрохлорида в раствор из препаратов: Толперизон таблетки покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 010123 и Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 120123. Ацетатный буферный раствор pH=4,5

Таблица 28 – Результаты исследования кинетики растворения препарата Толперизон таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 010123, фосфатный буферный раствор рН=6,8

Номер опыта	5	15	30	45
1	32,4	88,9	90,1	91,4
2	33	89,2	90,3	91,6
3	32,1	88,6	89,9	90,5
4	31,8	89	91	92,3
5	33,4	88,7	89,1	91,4
6	31	86,1	88,6	90,2
7	32,8	89	90,5	91,4
8	34,1	89,9	90,7	91,9
9	34,9	87,4	89,6	91,2
10	35,2	86,9	88,9	89,9
11	33,6	89,4	91,2	92,2
12	34,2	89,2	91,1	91,9
Среднее значение	33,20833	88,525	90,0833	91,325
Стандартное отклонение	1,27026	1,12745	0,88197	0,88197
Относительное стандартное отклонение, %	3,83	1,27	0,98	0,97

Таблица 29 – Результаты исследования кинетики растворения препарата Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 120123, фосфатный буферный раствор рН=6,8

Номер опыта	5	15	30	45
1	50	90	96	97
2	52	91	95	97
3	54	92	96	98
4	55	93	95	96
5	56	93	94	97
6	51	94	96	97
7	53	94	95	96
8	54	92	94	95
9	52	93	96	97
10	55	94	97	98
11	56	91	94	96
12	57	92	96	97

Продолжение таблицы 29

Среднее значение	53,75	92,4167	95,3333	96,75
Стандартное отклонение	2,17945	1,31137	0,98473	0,86603
Относительное стандартное отклонение, %	4,05	1,42	1,03	0,90

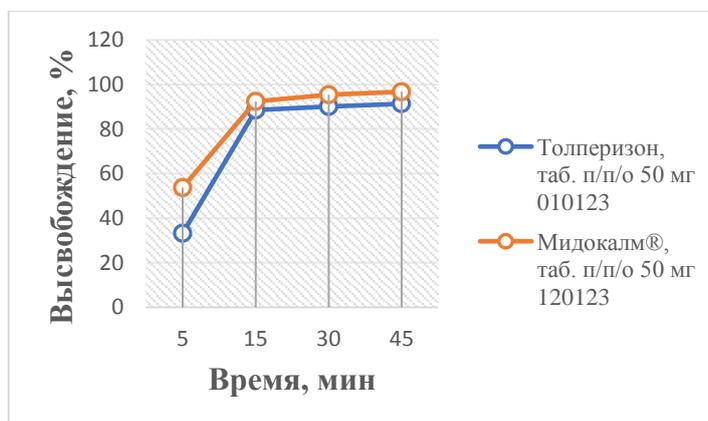


Рисунок 18 – Кинетика перехода толперизона гидрохлорида в раствор из препаратов: Толперизон таблетки покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 010123 и Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 120123. Фосфатный буферный раствор pH=6,8

Спектры стандартных растворов представлены в приложении В. Спектры растворов исследуемого препарата в каждой временной точке представлены в приложении Г. Спектры растворов препарата сравнения в каждой временной точке представлены в приложении Д.

Заключение.

Согласно рекомендациям Руководства по экспертизе лекарственных средств, «на основании оценки полученных результатов следует, что кинетика перехода лекарственного средства в раствор из испытуемого препарата эквивалентна кинетике перехода из препарата сравнения» [36]. Поскольку более 85 % препарата переходит в раствор за 15 минут, кинетика считается эквивалентной без математической обработки.

Согласно рекомендациям Руководства по экспертизе лекарственных средств, «количество принимаемых в расчет временных точек должно быть не менее 3» [36]. Данные условия были выполнены в настоящем исследовании. Высвобождение толперизона гидрохлорида из препаратов «Толперизон, таблетки покрытые пленочной оболочкой 50 мг» (ООО «Озон Фарм», Россия) с новым составом и «Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 120123», (производитель «Гедеон Рихтер», Венгрия) соответствует требованиям – «к концу эксперимента в раствор переходит более 85% активного вещества» [36].

Установлена фармацевтическая эквивалентность препаратов «Толперизон, таблетки покрытые пленочной оболочкой 50 мг» (ООО «Озон Фарм», Россия) с новым составом и «Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 120123», (производитель «Гедеон Рихтер», Венгрия), в условиях теста «Растворение».

Толперизон, таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг.

Объекты исследований.

Исследуемым препаратом являлся «Толперизон, таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг» (ООО «Озон Фарм», Россия) с новым составом согласно таблице 23.

Препаратом сравнения являлся «Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг», (производитель «Гедеон Рихтер», Венгрия).

Оценивалась эквивалентность профилей высвобождения активного вещества из двух препаратов с разным составом.

Условия проведения определения.

Высвобождение толперизона гидрохлорида из исследуемых препаратов осуществляли в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0003 [33].

Прибор: «Лопастная мешалка»

Среда растворения:

- солянокислый буферный раствор pH=1,2;
- ацетатный буферный раствор pH=4,5;

– фосфатный буферный раствор pH=6,8.

«Объем среды растворения – 1000 мл. Температура – (37,0±0,5) °С.

Время растворения 45 минут для каждого вида буферного раствора. Точки отбора проб – 5, 15, 30, 45 минут для каждого вида буферного раствора. Скорость вращения мешалки – 100 об/мин. Количественное определение – УФ-спектрофотометрия» [33].

Для испытания в сосуды для растворения помещали по 1 таблетке. По истечению заданных промежутков времени отбирали пробы по 5 мл из среды растворения, фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

2 мл полученного фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем средой растворения до метки и перемешивали (испытуемый раствор).

Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260±2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО толперизона гидрохлорида.

В качестве раствора сравнения использовали среду растворения.

«Количество толперизона гидрохлорида, перешедшее в раствор в процентах» [33]:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 1000 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot L \cdot V \cdot 100} = \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot 25}{A_0 \cdot L \cdot V}, \quad (4)$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора,

A_0 – оптическая плотность соответствующего раствора СО толперизона гидрохлорида,

a_0 – навеска СО толперизона гидрохлорида, в миллиграммах,

L – заявленное содержание толперизона гидрохлорида в одной таблетке, в миллиграммах,

P – содержание толперизона гидрохлорида в СО, в процентах,

V – объем фильтрата, взятый для разведения, в миллилитрах.

Приготовление раствора СО толперизона гидрохлорида. Около 10 мг (точная навеска) СО толперизона гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл среды растворения, перемешивают до полного растворения, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают.

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

Расчет параметров сравнения и статистическая обработка результатов проводятся аналогично дозировке 50 мг.

Результаты.

«При использовании сравнительного теста кинетики растворения для оценки эквивалентности профилей высвобождения действующего вещества из двух препаратов были выполнены следующие условия» [36]:

- «Количество принимаемых в расчет временных точек должно быть не менее 4» [36];
- «Условия испытания для обоих препаратов должны быть одинаковыми и отбор проб должен осуществляться через одинаковые промежутки времени» [36];
- «Для каждой временной точки для каждого препарата проводят не менее 12 параллельных определений» [36].

Таблица 30 – Результаты исследования кинетики растворения препарата Толперизон таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 010123, солянокислый буферный раствор рН=1,2

Номер опыта	5	15	30	45
1	23	83	102	104
2	20	80	104	106
3	21	81	106	109
4	23	83	102	104
5	23	80	104	106

Продолжение таблицы 30

6	22	79	106	109
7	25	79	105	108
8	27	82	104	105
9	19	81	106	109
10	26	81	105	108
11	22	79	104	105
12	24	79	106	109
Среднее значение	22,9167	80,5833	104,5	106,833
Стандартное отклонение	2,35327	1,50504	1,446	1,446
Относительное стандартное отклонение, %	10,27	1,87	1,38	1,35

Таблица 31 – Результаты исследования кинетики растворения препарата Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 970123, солянокислый буферный раствор pH=1,2

Номер опыта	5	15	30	45
1	22	90	101	103
2	20	89	103	104
3	23	88	105	107
4	24	90	104	105
5	25	89	101	103
6	24	91	103	104
7	26	91	105	107
8	28	89	104	105
9	27	88	104	104
10	29	89	105	106
11	24	89	103	105
12	27	88	105	109
Среднее значение	24,9167	89,25	103,583	105,167
Стандартное отклонение	2,60971	1,05529	1,44338	1,80067
Относительное стандартное отклонение, %	10,47	1,18	1,39	1,71

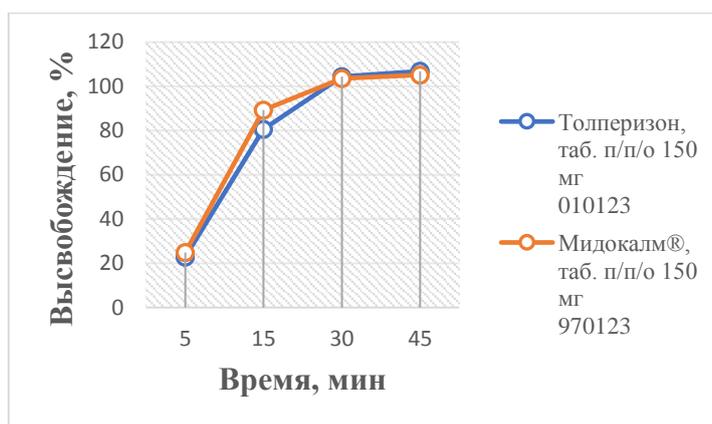


Рисунок 19 – Кинетика перехода толперизона гидрохлорида в раствор из препаратов: Толперизон таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 010123 и Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 970123. Солянокислый буферный раствор pH=1,2

Таблица 32 – Результаты исследования кинетики растворения препарата Толперизон таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 010123, ацетатный буферный раствор pH=4,5

Номер опыта	5	15	30	45
1	19	76	104	106
2	22	69	105	107
3	21	84	103	104
4	21	79	102	103
5	20	86	101	102
6	19	78	104	106
7	18	69	105	107
8	21	84	103	104
9	20	72	102	103
10	27	86	101	102
11	22	74	103	104
12	24	79	106	109
Среднее значение	21,16667	78	103,25	104,75
Стандартное отклонение	2,443296	6,17914	1,60255	1,60255
Относительное стандартное отклонение, %	11,54	7,92	1,55	1,53

Таблица 33 – Результаты исследования кинетики растворения препарата Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 970123, ацетатный буферный раствор рН=4,5

Номер опыта	5	15	30	45
1	21	84	101	102
2	27	74	102	103
3	23	96	101	102
4	26	86	99	101
5	23	93	100	103
6	22	89	103	105
7	21	78	101	102
8	27	78	102	103
9	23	89	101	102
10	29	88	99	101
11	28	89	100	103
12	22	90	103	105
Среднее значение	24,3333	86,1667	101	102,667
Стандартное отклонение	2,87096	6,54819	1,3484	1,30268
Относительное стандартное отклонение, %	11,80	7,60	1,34	1,27

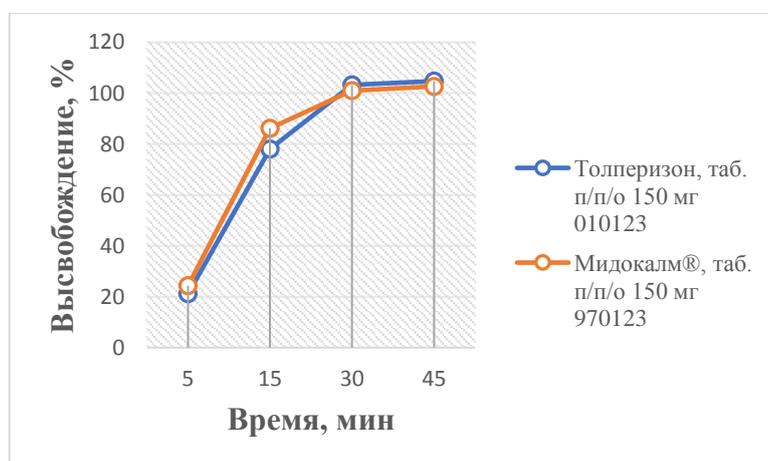


Рисунок 20 – Кинетика перехода толперизона гидрохлорида в раствор из препаратов: Толперизон таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 010123 и Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 970123. Ацетатный буферный раствор рН=4,5

Таблица 34 – Результаты исследования кинетики растворения препарата Толперизон таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 010123, фосфатный буферный раствор pH=6,8

Номер опыта	5	15	30	45
1	27	76	105	106
2	28	78	104	105
3	23	84	106	107
4	29	79	102	104
5	32	86	104	105
6	29	78	103	104
7	27	76	105	106
8	28	78	104	105
9	23	84	106	107
10	29	79	102	104
11	32	86	104	105
12	29	78	103	104
Среднее значение	28	80,1667	104	105,167
Стандартное отклонение	2,828427	3,73761	1,3484	1,3484
Относительное стандартное отклонение, %	10,10	4,66	1,30	1,28

Таблица 35 – Результаты исследования кинетики растворения препарата Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 970123, фосфатный буферный раствор pH=6,8

Номер опыта	5	15	30	45
1	26	83	101	103
2	23	91	104	105
3	28	96	105	106
4	32	83	104	104
5	23	88	103	104
6	25	89	105	106
7	26	83	101	103
8	23	91	104	105
9	28	96	105	106
10	32	83	104	104
11	23	88	103	104
12	25	89	105	106

Продолжение таблицы 35

Среднее значение	26,1667	88,3333	103,667	104,667
Стандартное отклонение	3,27062	4,73542	1,43548	1,1547
Относительное стандартное отклонение, %	12,50	5,36	1,38	1,10

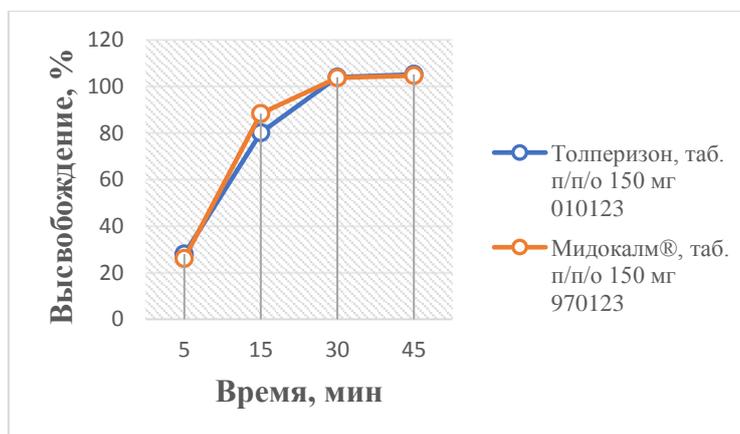


Рисунок 21 – Кинетика перехода толперизона гидрохлорида в раствор из препаратов: Толперизон таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 010123 и Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 970123. Фосфатный буферный раствор pH=6,8

Спектры стандартных растворов представлены в приложении В. Спектры растворов исследуемого препарата в каждой временной точке представлены в приложении Е. Спектры растворов препарата сравнения в каждой временной точке представлены в приложении Ж.

Заключение.

Согласно рекомендациям Руководства по экспертизе лекарственных средств, «на основании оценки полученных результатов следует, что кинетика перехода лекарственного средства в раствор из испытуемого препарата эквивалентна кинетике перехода из препарата сравнения» [36]:

- в солянокислом буферном растворе pH=1,2, так как $f_1=4,10$; $f_2=52,20$;

- в ацетатном буферном растворе рН=4,5, так как $f_1=4,99$; $f_2=51,91$;
- в фосфатном буферном растворе рН=6,8, так как $f_1=3,36$; $f_2=53,68$.

Согласно рекомендациям Руководства по экспертизе лекарственных средств: «количество принимаемых в расчет временных точек должно быть не менее 3» [36]. Данные условия были выполнены в настоящем исследовании. Высвобождение толперизона гидрохлорида из препаратов Толперизон таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 010123 и Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 970123 соответствуют требованиям – «к концу эксперимента в раствор переходит более 85% активного вещества в буферных растворах с рН 1,2, 4,5 и 6,8» [36].

Фармацевтическая эквивалентность препаратов Толперизон, таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 010123 (ООО «Озон Фарм», Россия») с новым составом и Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 970123 (производитель «Гедеон Рихтер», Венгрия) установлена в условиях теста «Растворение».

2.2.2 Мониторинг изучения стабильности

После внесения изменения в состав, лекарственный препарат был заложен для изучения стабильности «методом долгосрочных ($t = (25 \pm 2) ^\circ \text{C}$, $W = (60 \pm 5) \%$) и ускоренных ($t = (40 \pm 2) ^\circ \text{C}$, $W = (75 \pm 5) \%$) испытаний» [36].

Долгосрочные испытания – исследования стабильности физических, химических, биологических, биофармацевтических и микробиологических характеристик фармацевтической субстанции или лекарственного препарата в целях определения периода до повторных исследований для подтверждения ранее установленного срока годности и (или) условий хранения, указанных в информации о лекарственном препарате.

Ускоренные исследования – исследования, спланированные с целью ускорения химической деградации или физического изменения фармацевтической субстанции либо лекарственного препарата посредством создания неблагоприятных условий хранения и являющиеся частью формализованной программы исследования стабильности.

«При изучении мониторинга стабильности могут быть выявлены негативные тенденции и/или значительные изменения физических, химических и микробиологических свойств лекарственного препарата» [36].

К значительным изменениям ЛП относят более одного из следующих изменений:

- 5-процентное изменение количественного определения;
- превышение критерия приемлемости продукта деградации;
- несоответствие критериям приемлемости по внешнему виду, физическим свойствам и функциональным характеристикам;
- несоответствие критерию приемлемости по значению рН (при наличии данного показателя в спецификации);
- несоответствие критерию приемлемости при растворении 12 единиц дозированного лекарственного препарата (при наличии данного показателя в спецификации).

Для изучения лекарственного препарата «Толперизон, таблетки покрытые пленочной оболочкой 50 мг» (ООО «Озон Фарм», Россия), серия 010123, был выбран метод полных исследований, который предусматривает исследования проб по каждому из предусмотренных факторов в каждой точке контроля. В таблице 36 и 37 указаны результаты мониторинга стабильности долгосрочных и ускоренных испытаний соответственно.

Для «Толперизон, таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг» (ООО «Озон Фарм», Россия), серия 010123 в таблице 38 и 39 указаны результаты мониторинга стабильности долгосрочных и ускоренных испытаний соответственно.

Таблица 36 – Результаты мониторинга стабильности «Толперизон, таблетки покрытые пленочной оболочкой 50 мг» (ООО «Озон Фарм», Россия), серия 010123 методом долгосрочных испытаний

Серия	Временные точки контроля	Наименование показателя									Заключение
		Описание	Подлинность	Растворение	Пиперидина гидрохлорид	Однородность дозирования	Количественное определение	Микробиологическая чистота			
		Метод контроля. Нормативное значение, размерность.									
		<u>Органолептический</u> Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с характерным запахом.	<u>УФ-спектрофотометрия</u> УФ-спектры поглощения испытуемого раствора и стандартного раствора толперизона гидрохлорида в области от 225 до 380 нм должны иметь максимум поглощения при (260±2) нм (см. раздел «Количественное определение»).	<u>ГФ РФ, УФ-спектрофотометрия</u> Не менее 70% (Q) C16H23NO·HCl (толперизона гидрохлорид) через 45 мин.	<u>ВЭЖХ</u> Пиперидина гидрохлорида – не более 1,0%.	<u>ГФ РФ, Способ 2</u> AV≤15,0%	<u>УФ-спектрофотометрия</u> От 46,25 до 53,75 мг C16H23NO·HCl (толперизона гидрохлорид) в таблетке.	<u>ГФ РФ</u> Общее число аэробных микроорганизмов в 1 г. - не более 1000 КОЕ	<u>ГФ РФ</u> Общее число дрожжевых и плесневых грибов в 1 г. - не более 100 КОЕ.	<u>ГФ РФ</u> Escherichia coli в 1 г. - отсутствие.	
Результат контроля											
010123	янв.23	соотв.	соотв.	103	0,02	8,7	52,63	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	апр.23	соотв.	соотв.	102	0,03	6,3	52,30	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	июл.23	соотв.	соотв.	95	0,04	4,3	51,48	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	окт.23	соотв.	соотв.	99	0,03	5,1	52,66	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	янв.24	соотв.	соотв.	98	0,02	4,1	52,48	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	июл.24										
	янв.25										
	янв.26										

Таблица 37 – Результаты мониторинга стабильности «Голперизон, таблетки покрытые пленочной оболочкой 50 мг» (ООО «Озон Фарм», Россия), серия 010123 методом ускоренных испытаний

Серия	Временные точки контроля	Наименование показателя									Заключение	
		Описание	Подлинность	Растворение	Пиперидина гидрохлорид	Однородность дозирования	Количественное определение	Микробиологическая чистота				
		<u>Метод контроля.</u> Нормативное значение, размерность.										
		<u>Органолептический</u> Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с характерным запахом.	<u>УФ-спектрофотометрия</u> УФ-спектры поглощения испытуемого раствора и стандартного раствора толперизона гидрохлорида в области от 225 до 380 нм должны иметь максимум поглощения при (260±2) нм (см. раздел «Количественное определение»).	<u>ГФ РФ. УФ-спектрофотометрия</u> Не менее 70% (Q) C16H23NO · HCl (толперизона гидрохлорид) через 45 мин.	<u>ВЭЖХ</u> Пиперидина гидрохлорида – не более 1,0%.	<u>ГФ РФ. Способ 2</u> AV≤15,0%	<u>УФ-спектрофотометрия</u> От 46,25 до 53,75 мг C16H23NO · HCl (толперизона гидрохлорид) в таблетке.	<u>ГФ РФ</u> Общее число аэробных микроорганизмов в 1 г. - не более 1000 КОЕ.	<u>ГФ РФ</u> Общее число дрожжевых и плесневых грибов в 1 г. - не более 100 КОЕ.	<u>ГФ РФ</u> Escherichia coli в 1 г. - отсутствие.		
Результат контроля												
010123	янв.23	соотв.	соотв.	103	0,02	8,7	52,63	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.	
	фев.23	соотв.	соотв.	100	0,02	7,4	51,49	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.	
	мар.23	соотв.	соотв.	99	0,04	7,5	52,43	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.	
	апр.23	соотв.	соотв.	99	0,03	6,9	52,77	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.	
	июл.23	соотв.	соотв.	101	0,04	6,8	51,98	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.	
	окт.23	соотв.	соотв.	100	0,04	6,1	51,87	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.	

Таблица 38 – Результаты мониторинга стабильности «Толперизон, таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг» (ООО «Озон Фарм», Россия), серия 010123 методом долгосрочных испытаний

Серия	Временные точки контроля	Наименование показателя								Заключение	
		Описание	Подлинность	Растворение	Пиперидина гидрохлорид	Однородность дозирования	Количественное определение	Микробиологическая чистота			
		Метод контроля. Нормативное значение, размерность.									
		<u>Органолептический</u> Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с характерным запахом.	<u>УФ-спектрофотометрия</u> УФ-спектры поглощения испытуемого раствора и стандартного раствора толперизона гидрохлорида в области от 225 до 380 нм должны иметь максимум поглощения при (260±2) нм (см. раздел «Количественное определение»).	<u>ГФ РФ, УФ-спектрофотометрия</u> Не менее 70% (Q) C16H23NO·HCl (толперизона гидрохлорид) через 45 мин.	<u>ВЭЖХ</u> Пиперидина гидрохлорида – не более 1,0%.	<u>ГФ РФ, Способ 2</u> AV≤15,0%	<u>УФ-спектрофотометрия</u> От 142,5 мг до 157,5 мг C16H23NO·HCl (толперизона гидрохлорид) в таблетке.	<u>ГФ РФ</u> Общее число аэробных микроорганизмов в 1 г. - не более 1000 КОЕ	<u>ГФ РФ</u> Общее число дрожжевых и плесневых грибов в 1 г. - не более 100 КОЕ.		<u>ГФ РФ</u> Escherichia coli в 1 г. - отсутствие.
Результат контроля											
010123	янв.23	соотв.	соотв.	99	0,02	4,1	147,1	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	апр.23	соотв.	соотв.	100	0,02	5,8	151,6	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	июл.23	соотв.	соотв.	98	0,03	6,7	150,4	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	окт.23	соотв.	соотв.	101	0,01	4,9	148,8	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	янв.24	соотв.	соотв.	102	0,02	4,7	148,3	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	июл.24										
	янв.25										
	янв.26										

Таблица 39 – Результаты мониторинга стабильности «Толперизон, таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг» (ООО «Озон Фарм», Россия), серия 010123 методом ускоренных испытаний

Серия	Временные точки контроля	Наименование показателя									Заклучение
		Описание	Подлинность	Растворение	Пиперидина гидрохлорид	Однородность дозирования	Количественное определение	Микробиологическая чистота			
		<u>Метод контроля.</u> Нормативное значение, размерность.									
		<u>Органолептический</u> Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с характерным запахом.	<u>УФ-спектрофотометрия</u> УФ-спектры поглощения испытуемого раствора и стандартного раствора толперизона гидрохлорида в области от 225 до 380 нм должны иметь максимум поглощения при (260±2) нм (см. раздел «Количественное определение»).	<u>ГФ РФ. УФ-спектрофотометрия</u> Не менее 70% (Q) C16H23NO·HCl (толперизона гидрохлорид) через 45 мин.	<u>ВЭЖХ</u> Пиперидина гидрохлорида – не более 1,0%.	<u>ГФ РФ. Способ 2</u> AV≤15,0%	<u>УФ-спектрофотометрия</u> От 142,5 мг до 157,5 мг C16H23NO·HCl (толперизона гидрохлорид) в таблетке.	<u>ГФ РФ</u> Общее число аэробных микроорганизмов в 1 г. - не более 1000 КОЕ.	<u>ГФ РФ</u> Общее число дрожжевых и плесневых грибов в 1 г. - не более 100 КОЕ.	<u>ГФ РФ</u> Escherichia coli в 1 г. - отсутствие.	
		Результат контроля									
010123	янв.23	соотв.	соотв.	99	0,02	4,1	147,1	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	фев.23	соотв.	соотв.	101	0,02	5,2	148,9	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	мар.23	соотв.	соотв.	99	0,03	6,3	149,3	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	апр.23	соотв.	соотв.	98	0,03	4,7	148,8	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	июл.23	соотв.	соотв.	100	0,04	4,8	149,4	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.
	окт.23	соотв.	соотв.	97	0,04	5,3	147,3	<10	отсутств.	отсутств.	соотв.

Вывод по разделу: приведенные выше изменения не оказывают влияния на биодоступность фармакологически активного вещества из готовой лекарственной формы, что подтверждено при проведении технологического контроля качества готового лекарственного препарата методом проведения исследования *in vitro* – теста сравнительной кинетики растворения. Целью проведенных тестов сравнительной кинетики растворения было, с одной стороны, подтверждение правильности выбора нового состава и пригодности процесса производства, а с другой стороны, подтверждение сопоставимости профиля растворения лекарственного препарата Толперизон, подвергнутого изменению, с лекарственным препаратом до указанных изменений. Подтверждение эквивалентности профиля кинетики растворения исследуемого препарата Толперизон по отношению к референтному препарату Мидокалм® также было предусмотрено дизайном проведенных тестов сравнительной кинетики растворения.

При ускоренном исследовании стабильности (при температуре 40 ± 2 °С и влажности $75 \pm 5\%$) негативные тенденции и значительные изменения в процессе изучения не выявлены. Лекарственный препарат сохраняет химические, физические и микробиологические свойства в течение 270 суток.

При долгосрочном исследовании стабильности (при температуре 25 ± 2 °С и влажности $60 \pm 5\%$) негативные тенденции и значительные изменения в процессе изучения не выявлены. Лекарственный препарат сохраняет химические, физические и микробиологические свойства в течение 12 месяцев в пределах, установленных спецификацией при соблюдении условий хранения (при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке)). Необходимо продолжить изучение стабильности в следующих контрольных точках на протяжении заявленного срока годности.

По результатам проведенных исследований можно сделать вывод, что вносимые изменения не оказывают влияния на безопасность, эффективность, качество исследуемого лекарственного препарата, а также функциональные характеристики лекарственной формы.

3 Расчетная часть

3.1 Материальный баланс

При расчете материального баланса принят коэффициент на действующее вещество толперизона гидрохлорида 1,03 и на вспомогательное вещество крахмал кукурузный 1,3, учитывающий потери в ходе технологического процесса.

При расчете материального баланса на вспомогательные вещества оболочки принят коэффициент 1,1, учитывающий потери в ходе технологического процесса.

Для расчета материального баланса загрузки 200 кг необходимо выбрать заданную массу единицы таблетки, выбираем «состав на одну таблетку, мг» из таблицы 23 и переводим его в граммы.

Далее необходимо рассчитать объем серии (количество единиц таблеток, штук) по следующей формуле:

$$O_p = \frac{m_{\text{я}}}{3} \cdot 1000, \quad (5)$$

где O_p – рассчитанный объем серии, количество единиц таблеток, штук;

$m_{\text{я}}$ – масса ядра, г;

3 – загрузка смеси, кг.

$$O_p = \frac{0,180}{200} \cdot 1000 = 1111111 \text{ шт.} \quad (6)$$

Для расчёта необходимой массы сырья для загрузки в кг используем формулы:

– толперизона гидрохлорида:

$$M_{p_{\text{АФС}}} = m_{\text{АФС}} \cdot O_p \cdot 1,03, \quad (7)$$

где $Mp_{A\Phi C}$ – рассчитанная масса сырья толперизона гидрохлорида, кг;
 $m_{A\Phi C}$ – заданная масса толперизона гидрохлорида для единицы таблетки, г.

– крахмала кукурузного:

$$Mp_{KK} = m_{KK} \cdot O_p \cdot 1,3, \quad (8)$$

где Mp_{KK} – рассчитанная масса сырья крахмала кукурузного, кг;
 m_{KK} – заданная масса крахмала кукурузного для единицы таблетки, г.

– других вспомогательных веществ:

$$Mp_{\text{вв}} = m_{\text{вв}} \cdot O_p, \quad (9)$$

где $Mp_{\text{вв}}$ – рассчитанная масса сырья вспомогательного вещества, кг;
 $m_{\text{вв}}$ – заданная масса вспомогательного вещества для единицы таблетки, г.

Для расчета массы сырья для смеси для приготовления ядра используем формулу:

$$Mp_{\text{я}} = Mp_{A\Phi C} + Mp_{KK} + \sum Mp_{\text{вв}}, \quad (10)$$

где $Mp_{\text{я}}$ – рассчитанная масса сырья для ядра, кг.

Необходимо также рассчитать массу сырья, затрачиваемую на оболочку согласно формуле:

$$Mp_{\text{вв0}} = m_{\text{вв0}} \cdot O_p \times 1,1, \quad (8)$$

где $Mp_{\text{обо}}$ – рассчитанная масса вспомогательного вещества оболочки, кг;

$m_{\text{обо}}$ – заданная масса вспомогательного вещества оболочки для единицы таблетки, г.

Также необходимо учесть воду очищенную, которая используется для стадии смешения.

При расчете воды очищенной необходимо принять следующие значения, указанные в таблице 40.

Таблица 40 – Вода очищенная на стадиях процесса

Наименование сырья	Расход, кг
Вода очищенная (для раствора лимонной к-ты)	4,316
Вода очищенная (на раствор А гипромеллозы)	15,011
Вода очищенная (на раствор Б гипромеллозы)	9,651
Вода очищенная на стадии покрытия оболочки	37,685

Для расчета необходимо суммировать воду, которая используется для приготовления раствора лимонной кислоты, раствора А и раствора Б, а также воду очищенную для стадии оболочки:

$$\sum BO = BO_{p-p \text{ л.к.}} + BO_{p-p A} + BO_{p-p B} + BO_{\text{обл.}} \quad (11)$$

где $\sum BO$ – сумма воды очищенной, кг;

$BO_{p-p \text{ л.к.}}$ – вода очищенная, используемая для приготовления раствора лимонной кислоты, кг;

$BO_{p-p A}$ – вода очищенная, используемая для приготовления раствора А, кг;

$BO_{p-p B}$ – вода очищенная, используемая для приготовления раствора Б, кг;

$BO_{обл.}$ – вода очищенная, используемая для приготовления оболочки, кг.

Рассчитанная масса сырья для таблетки п/п/о загрузки 200 в кг находится по формуле:

$$M_p = M_{p_я} + \sum M_{p_{\text{вво}}} + \sum BO, \quad (12)$$

где M_p – рассчитанная масса сырья для таблетки п/п/о, кг.

При расчете полученного значения необходимо принять следующие значения, указанные в таблице 41.

Таблица 41 – Потери на стадиях процесса

Стадия	Выход со стадии, %	Потери, %
Смешивание	99,0	1
Таблетирование	96,0	3
Покрывание оболочкой	95,0	1
Блистерование	94,0	1
Упаковка	94,0	0

Для нахождения полученного значения количества единиц таблеток используем формулу:

$$O_{п} = O_{р} \cdot P_{c} \cdot P_{m} \cdot P_{no} \cdot P_{б}, \quad (13)$$

где $O_{п}$ – полученный объем серии, количество единиц таблеток, штук;

P_{c} – потери на стадии смешения, %;

P_{m} – потери на стадии таблетирования, %;

P_{no} – потери на стадии покрытия оболочкой, %;

$P_{б}$ – потери на стадии блистерования, %.

Для нахождения полученного значения массы в кг компонентов смеси ядра (толперизона гидрохлорида, крахмала кукурузного и других вспомогательных веществ) используем формулу:

$$Mn_k = Mr_k \cdot P_c \cdot P_m \cdot P_{no} \cdot P_b, \quad (14)$$

где Mn_k – полученная масса компонента смеси ядра, кг;

Mr_k – рассчитанная масса компонента смеси ядра, кг.

Необходимо также рассчитать полученную массу сырья, затрачиваемую на оболочку согласно формуле:

$$Mn_{во} = Mr_{во} \cdot P_{no} \cdot P_b \quad (15)$$

При сушке крахмала на стадии приготовления смеси происходит потеря влаги в 3 кг.

Для нахождения полученной массы для загрузки 200 в кг используем формулу:

$$Mn = \sum Mn_k + \sum Mn_{во} + \sum BO + BO_{суш.кр.} + M_n, \quad (16)$$

где Mn – полученная масса для загрузки 200 кг, кг;

$BO_{суш.кр.}$ – вода очищенная, удаленная при сушке крахмала, кг;

M_n – механические неучтенные потери таблетной массы (таблеток), кг;

Для нахождения полученной массы сырья, необходимой для изготовления таблеток п/п/о для загрузки 200 в кг используем формулу:

$$Mn_я = \sum Mn_k + \sum Mn_{во} - \sum BO - BO_{суш.кр.} - M_n, \quad (17)$$

где $Mn_{я}$ – полученная масса сырья для изготовления таблеток для загрузки 200 кг, кг.

Полученные данные материального баланса занесены в таблицу 42 (для дозировки 50 мг) и таблицу 43 (для дозировки 150 мг).

Таблица 42 – Материальный баланс. Толперизон таблетки п/п/о 50 мг (200 кг)

Наименование сырья и полупродуктов	Заданная масса единицы таблетки, г.	Загружено		Получено		
		Рассчитанный объем серии (количество единиц таблеток, шт.)	Рассчитанная масса сырья, кг	Количество единиц таблеток, шт.	Масса, кг	
А. Сырье:		Б. Готовый продукт:				
Толперизона гидрохлорид	0,05000	1111111	57,222	1045767	52,288	
Лактозы моногидрат (сахар молочный)	0,50800		56,444		53,125	
Лимонной кислоты моногидрат	0,00074		0,822		0,774	
Кислота стеариновая	0,00200		2,222		2,092	
Гипромеллоза бсПз	0,00193		2,144		2,018	
Кремния диоксид коллоидный	0,00098		1,089		1,025	
Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)	0,06095		67,722		63,739	
Тальк	0,00360		4,000		3,765	
Крахмал кукурузный	0,00900		13,000		9,412	
Для оболочки:						
Гипромеллоза бсПз	0,00300		3,667		3,594	
Макрогол 4000	0,00075		0,917		0,898	
Титана диоксид	0,00125		1,528		1,497	
Вода очищенная					66,663	
В. Потери:						
1. Влага, удаленная при сушке					69,663	
2. Механические неучтенные потери: таблетная масса (таблетки)				65344	13,550	
Итого	0,185	1111111	277,441	1111111	277,441	

Таблица 43 – Материальный баланс. Толперизон таблетки п/п/о 150 мг (200 кг)

Наименование сырья и полупродуктов	Заданная масса единицы таблетки, г.	Загружено		Получено		
		Рассчитанный объем серии (количество единиц таблеток, шт.)	Рассчитанная масса сырья, кг	Количество единиц таблеток, шт.	Масса, кг	
А. Сырье:		Б. Готовый продукт:				
Толперизона гидрохлорид	0,15000	370370	57,222	348589	52,288	
Лактозы моногидрат (сахар молочный)	0,15240		56,444		53,125	
Лимонной кислоты моногидрат	0,00222		0,822		0,774	
Кислота стеариновая	0,00600		2,222		2,092	
Гипромеллоза 6сПз	0,00579		2,144		2,018	
Кремния диоксид коллоидный	0,00294		1,089		1,025	
Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)	0,18285		67,722		63,739	
Тальк	0,01080		4,000		3,765	
Крахмал кукурузный	0,02700		13,000		9,412	
Для оболочки:						
Гипромеллоза 6сПз	0,00900		3,667		3,594	
Макрогол 4000	0,00225		0,917		0,898	
Титана диоксид	0,00375		1,528		1,497	
Вода очищенная			66,663			
В. Потери:						
1. Влага, удаленная при сушке					69,663	
2. Механические неучтенные потери: таблетная масса (таблетки)				21781	13,550	
Итого	0,555	370370	277,441	370370	277,441	

3.2 Экономическая эффективность

В результате работы предложена оптимизация процесса за счет исключения кроскармеллозы натрия, магния стеарата и включения в состав

крахмала кукурузного, кремния диоксида коллоидного, талька и стеариновой кислоты.

В результате предлагаемой оптимизации ожидаются:

– увеличение себестоимости продукции в виду изменения вспомогательных веществ и необходимости проведения регистрации препарата заново;

– уменьшение количества бракованной продукции за счет снижения содержания примесей в виду наличия антиадгезива – талька, глиданта – кремния диоксида коллоидного.

На данный момент себестоимость 1 кг таблеток составляет 7000 руб., то есть вся загрузка имеет стоимость в соответствии с формулой 18:

$$\text{Стоимость} = G_{\text{табл}} \cdot Ц, \quad (18)$$

где Стоимость – себестоимость полученного продукта, руб;

$G_{\text{табл}}$ – выход готового продукта, кг;

Ц – себестоимость 1 кг продукции, руб.

$$\text{Стоимость} = 194,829 \cdot 7000 = 1363803 \text{ руб} \quad (19)$$

Таким образом, при забраковке готовой продукции производство понесет потери в размере 1,4 млн руб.

При добавлении в состав кремния диоксида коллоидного себестоимость увеличится на стоимость необходимого количества кислоты по формуле 20:

$$Ц_{\text{к.д.к. 2}} = G_{\text{к.д.к.}} \cdot Ц_{\text{к.д.к.}}, \quad (20)$$

где $Ц_{\text{к.д.к. 2}}$ – стоимость необходимого количества кремния диоксида коллоидного, руб.;

$G_{\text{к.д.к.}}$ – количество кремния диоксида коллоидного для загрузки, кг;

$Ц_{\text{к.д.к.}}$ – стоимость 1 кг кремния диоксида коллоидного, руб.

$$C_{\text{к.д.к. 2}} = 1,089 \cdot 5000 = 5445 \text{ руб} \quad (21)$$

При добавлении в состав талька себестоимость увеличится на стоимость необходимого количества кислоты по формуле 22:

$$C_{\text{тал 2}} = G_{\text{тал}} \cdot C_{\text{тал}}, \quad (22)$$

где $C_{\text{тал 2}}$ – стоимость необходимого количества талька, руб.;

$G_{\text{тал}}$ – количество талька для загрузки, кг;

$C_{\text{тал}}$ – стоимость 1 кг талька, руб.

$$C_{\text{тал 2}} = 4,400 \cdot 6350 = 27940 \text{ руб} \quad (23)$$

При добавлении в состав стеариновой кислоты себестоимость увеличится на стоимость необходимого количества кислоты по формуле 24:

$$C_{\text{стеар к-та 2}} = G_{\text{стеар к-та}} \cdot C_{\text{стеар к-та}}, \quad (24)$$

где $C_{\text{стеар к-та 2}}$ – стоимость необходимого количества стеариновой кислоты, руб.;

$G_{\text{стеар к-та}}$ – количество стеариновой кислоты для загрузки, кг;

$C_{\text{стеар к-та}}$ – стоимость 1 кг стеариновой кислоты, руб.

$$C_{\text{стеар к-та 2}} = 2,222 \cdot 4980 = 11065,56 \text{ руб} \quad (25)$$

При удалении в составе кроскармеллозы натрия себестоимость увеличится на стоимость необходимого количества кислоты по формуле 26:

$$C_{\text{крос.нат. 2}} = G_{\text{крос.нат.}} \cdot C_{\text{крос.нат.}}, \quad (26)$$

где $C_{\text{крос.нат. 2}}$ – стоимость необходимого количества кроскармеллозы натрия, руб.;

$G_{\text{крос.нат.}}$ – количество кроскармеллозы натрия для загрузки, кг;

$C_{\text{крос.нат.}}$ – стоимость 1 кг кроскармеллозы натрия, руб.

$$C_{\text{крос.нат. 2}} = 9,100 \cdot 3350 = 30485 \text{ руб} \quad (27)$$

При удалении в составе стеарата магния себестоимость увеличится на стоимость необходимого количества кислоты по формуле 28:

$$C_{\text{стеар.маг. 2}} = G_{\text{стеар.маг.}} \cdot C_{\text{стеар.маг.}} \quad (28)$$

где $C_{\text{стеар.маг. 2}}$ – стоимость необходимого количества стеарата магния, руб.;

$G_{\text{стеар.маг.}}$ – количество стеарата магния для загрузки, кг;

$C_{\text{стеар.маг.}}$ – стоимость 1 кг стеарата магния натрия, руб.

$$C_{\text{стеар.маг. 2}} = 1,740 \cdot 4300 = 7482 \text{ руб} \quad (29)$$

Стоимость одной серии составит по формуле 30:

$$\begin{aligned} \text{Стоим.}_2 = & G_{\text{табл}} \cdot C + C_{\text{к.д.к.2}} + C_{\text{тал 2}} + C_{\text{стеар к-та 2}} - C_{\text{крос.нат.2}} \\ & - C_{\text{стеар.маг. 2}}, \end{aligned} \quad (30)$$

где Стоим._2 – себестоимость полученного продукта;

$G_{\text{табл}}$ – выход готового продукта;

C – себестоимость 1 кг продукции;

$C_{\text{к.д.к. 2}}$ – стоимость необходимого количества кремния диоксида коллоидного, руб.;

$C_{\text{тал 2}}$ – стоимость необходимого количества талька, руб.;

$C_{\text{стеар к-та 2}}$ – стоимость необходимого количества стеариновой кислоты, руб.;

$C_{\text{крос.нат. 2}}$ – стоимость необходимого количества кроскармеллозы натрия, руб.;

$C_{\text{стеар.маг. 2}}$ – стоимость необходимого количества стеарата магния, руб.;

$$\begin{aligned} \text{Стоим.}_2 &= 1363803 + 5445 + 27940 + 11065,56 - 30485 - 7482 = \\ &= 1370286,56 \end{aligned} \quad (31)$$

При внесении изменения в состав препарата «необходимо заново регистрировать препарат на территории России, то есть получать регистрационное удостоверение. Общая стоимость пошлин, не включая этап работ, составляет 325000 рублей» [36].

Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что внесение изменения в состав является достаточно затратным решением, но при этом уменьшается количество брака продукции за счет стабилизации действующего вещества посредством кислотного стабилизатора. Данное решение должно привести к положительному экономическому эффекту за счет снижения количества забракованных серий по показателю «Примеси».

Вывод по разделу: в расчетной части работы приведен расчет материального баланса для каждого этапа производства таблеток и проведен анализ экономической эффективности решения. Поскольку при изменении состава необходима новая регистрация препарата для получения регистрационного удостоверения, то оптимизация будет являться достаточно затратным процессом. Но при использовании антиадгезива – талька, глиданта – кремния диоксида коллоидного увеличивается качество конечного продукта по показателю «Примеси» при выпуске продукции и при ее хранении, что снижает потери производства при забраковке серий препарата.

Заключение

В исследовании систематизированы данные по свойствам и стабильности действующего вещества – толперизона, с помощью анализа литературных источников. В результате обнаружили, что субстанция достаточно нестабильна в щелочной среде.

Проведен анализ зарегистрированных составов препарата толперизона, при котором видно, что большинство составов идентичны оригинальному препарату и выявлены отличия в комбинации вспомогательных веществ.

Также проведен патентный обзор производства аналогов твердой готовой формы толперизона, в результате чего приведена таблица сравнения технологий производства с действующим технологическим процессом (Таблица 18). Сделан вывод о идентичности процессов, отличие в которых наблюдается в смешении на первой стадии дополнительно других вспомогательных веществ.

Показано, что предложенные изменения в составе не оказывают влияния на биодоступность фармакологически активного вещества из готовой лекарственной формы, что подтверждено при проведении технологического контроля качества готового лекарственного препарата методом проведения исследования *in vitro* – теста сравнительной кинетики растворения. Целью проведенных тестов сравнительной кинетики растворения было, с одной стороны, подтверждение правильности выбора нового состава и пригодности процесса производства, а с другой стороны, подтверждение сопоставимости профиля растворения лекарственного препарата Толперизон, подвергшегося изменению, с лекарственным препаратом до указанных изменений. Подтверждение эквивалентности профиля кинетики растворения исследуемого препарата Толперизон по отношению к референтному препарату Мидокалм[®] также было предусмотрено дизайном проведенных тестов сравнительной кинетики растворения.

При ускоренном исследовании стабильности (при температуре 40 ± 2 °С и влажности $75 \pm 5\%$) негативные тенденции и значительные изменения в процессе изучения не выявлены. Лекарственный препарат сохраняет химические, физические и микробиологические свойства в течение 270 суток.

При долгосрочном исследовании стабильности (при температуре 25 ± 2 °С и влажности $60 \pm 5\%$) негативные тенденции и значительные изменения в процессе изучения не выявлены. Лекарственный препарат сохраняет химические, физические и микробиологические свойства в течение 12 месяцев в пределах, установленных спецификацией при соблюдении условий хранения (при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке)). Необходимо продолжить изучение стабильности в следующих контрольных точках на протяжении заявленного срока годности.

По результатам проведенных исследований в экспериментальной части можно сделать вывод, что вносимые изменения не оказывают влияния на безопасность, эффективность, качество исследуемого лекарственного препарата, а также функциональные характеристики лекарственной формы.

В расчетной части работы приведен расчет материального баланса для каждого этапа производства таблеток и проведен анализ экономической эффективности решения. Поскольку при изменении состава необходима новая регистрация препарата для получения регистрационного удостоверения, то оптимизация будет являться достаточно затратным процессом. Но при использовании антиадгезива – талька, глиданта – кремния диоксида коллоидного увеличивается качество конечного продукта по показателю «Примеси» при выпуске продукции и при ее хранении, что снижает потери производства при забраковке серий препарата.

В результате показано, что предложенная оптимизация процесса производства лекарственного препарата толперизона представляет собой материально затратное решение, но с точки зрения проблемы с показателем «Примеси» данное решение является оптимальным решением возникающей проблемы.

Список используемой литературы и используемых источников

1. Determination of tolperisone enantiomers in plasma and their disposition in rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1992 Jan;40(1):272-4. doi: 10.1248/cpb.40.272.
2. Development and Validation of a Precise, Single HPLC Method for the Determination of Tolperisone Impurities in API and Pharmaceutical Dosage Forms. *Sci Pharm*. 2013 Jan-Mar;81(1):123-38. doi: 10.3797/scipharm.1209-17. Epub 2012 Nov 5.
3. Effect of compression force and corn starch on tablet disintegration time. *J Pharm Sci*. 1976 Nov;65(11):1694-7. doi: 10.1002/jps.2600651134.
4. Eurasian Patent Office № EA018536B1 // 2013. С. 1–15.
5. Gohel, N.R., Patel, B.K., Parmar, V.K, “Chemometrics assisted UV spectrophotometric and RP-HPLC methods for the simultaneous determination of tolperisone hydrochloride and diclofenac sodium in their combined pharmaceutical formulation,” *Scientia Pharmaceutica*, 81 (4), 983-1001. Dec. 2013.
6. Goodman & Gilman, Фармакологические основы терапии, 9-е издание, Hardman, J. G., Gilman, A.G., Limbird, L.E. (ред.), Макгроу-Хилл, Нью-Йорк, 1995.
7. Kohne-Volland R. RGD: 53669/G. The study performed in Germany investigating the efficacy and tolerability of tolperisone on 5130 patients suffering in painful muscle spasm, 1999.
8. Laszlo Czollner, Beate Kalz, Jan Rothenburger, Stefan Welzig. US2006/0041141A1.
9. Martindale. The Extra Pharmacopeia (30th edition). 1993; 1211.
10. Nador K, Porszasz J. Pharmakologische und pharmakochemische Studien über beta-Aminoketone [Pharmacological and pharmacochemical studies on beta-aminoketones]. *Arzneimittelforschung*. 1958;8(6):313-9 (In Germ.)]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13546091/>.
11. Porszasz J, Nador K, Gibiszer K, Barankay T. The pharmacology of Mydeton (Mydocalm1-piperidino-2-methyl-3-p-tolyl-propanone-3), a new

interneurone blocking compound. *Acta Physiol Hung*, 1960;18:149-70. Available at: <https://www.wikigenes.org/e/chem/e/5511.html>.

12. Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, et al. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:33-37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751662/>.

13. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*, 1996, 67 (2-3): 417-425.

14. Rao R, Panghate A, Chandanwale A, et al. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J*. 2012;6(2):115-22. doi: 10.4184/asj.2012.6.2.115.

15. Rumiko T, Noriaki H. Structure of Tolperisone hydrochloride. *Anal Sci*. 2007; 23: x85.

16. Sansho Co. Elsay Co. EP-0295411-B.

17. Takashi Ishibashi, Hiroaki Kubo, Hiroyuki Yoshino, Masakazu Mizobe. US6638534B1.

18. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J*. 2014; 8: 17-22. doi: 10.2174/1874104501408010017.

19. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014 May;39(5):501-10. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2014.05.011.

20. Zsila, F., Holl-si, M., and Gergely, A., Stereochemical study of tolperisone, a muscle relaxant agent, by circular dichroism and ultraviolet spectroscopy. *Chirality*, 12, 720–726 (2000).

21. Алексенко П.В., Большаков Д.Н. RU2022116936A.

22. Бондегтайх Ангелика, Пирих Эберхард, Бекманн Йозеф, Фантзитс

Вернер. WO2005/094825.

23. Воробьева О.В. БОЛЕЗНЕННЫЙ МЫШЕЧНЫЙ СПАЗМ: ДИАГНОСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. Медицинский Совет. 2017;(5):24-27.

24. Вспомогательные вещества в технологии готовых лекарственных форм: учеб. пособие/ Г.Р. Березина; под ред. Г.П. Шапошникова; ФГБОУ ВО Иван. гос. хим.-технол. ун-т. – Иваново, 2016. – 80 с.

25. Гаэта Федерико, Гердес Клаус, Вельциг Штефан, Кельц Беате, Ротенбургер Ян, Гунгл Йожеф. WO2008/133937.

26. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

27. Ито Хироси. JP-A-53-40779.

28. Като Ито. JP-A-3277239.

29. Леонтьев В.Н., Лазовская О.И., «Показатели качества магния стеарата для оценки его антифрикционных свойств», Вестник фармации №1 (91), 2021 Технология получения лекарств УДК 615.

30. Липин А.В. Контроль технологических параметров многокомпонентных смесей в псевдоожиженном слое. Барнаул. 2006.

31. Основы и клиническая фармакология, 18-е издание, Катцунг Б. Г. (ред.), Эпплтон и Ланге, Норуолк, Си-Эн-Эн, 2001.

32. ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента».

33. ОФС.1.2.1.1.0003 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях».

34. Петухова Н.Н., Крохин И.П., Малкова Т.Л. ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТОЛПЕРИЗОНА // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. ; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20235> (дата обращения: 22.04.2024).

35. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25

октября 2022 г. N 150 "О внесении изменений в Фармакопею Евразийского экономического союза".

36. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. – 328 с.

37. Справочник по фармацевтическим производственным препаратам, С. К. Ниази (ред.), CRC Press, 2004.

38. Такахаси Ямато. JP-51091315-A.

39. Технологическая инструкция на производство лекарственного средства Толперизон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг и 150 мг. ТИ.08.206, г. Жигулевск, с. – 16.

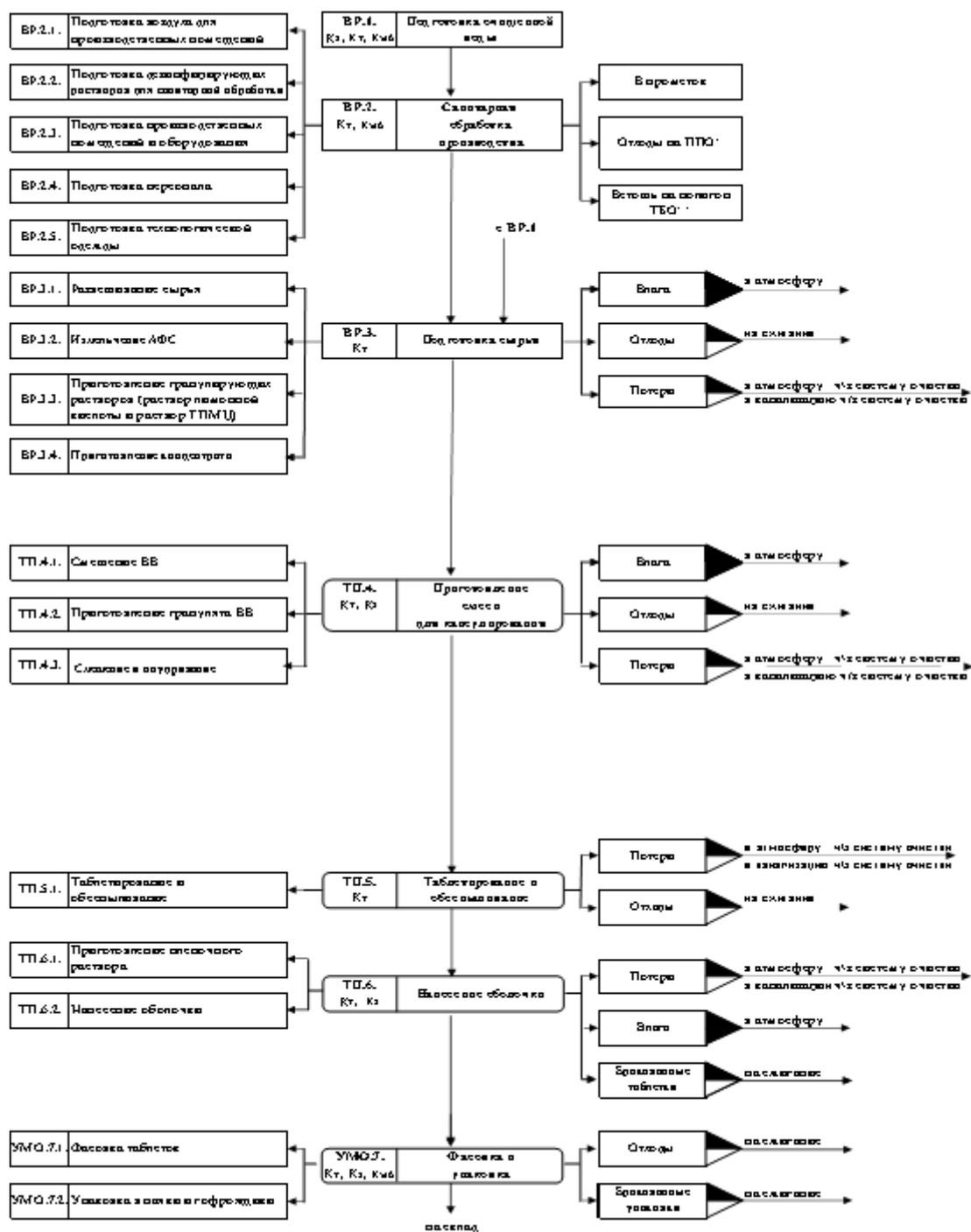
40. Титова Н.В. Терапевтический потенциал толперизона (Мидокалм) в лечении неспецифической боли в нижней части спины. Клиническая фармакология и терапия 2022;31(1):14-19.

41. Франтситс Вернер. RU2223098C2.

42. Франтситс Вернер. WO-A-00/59508.

Приложение А

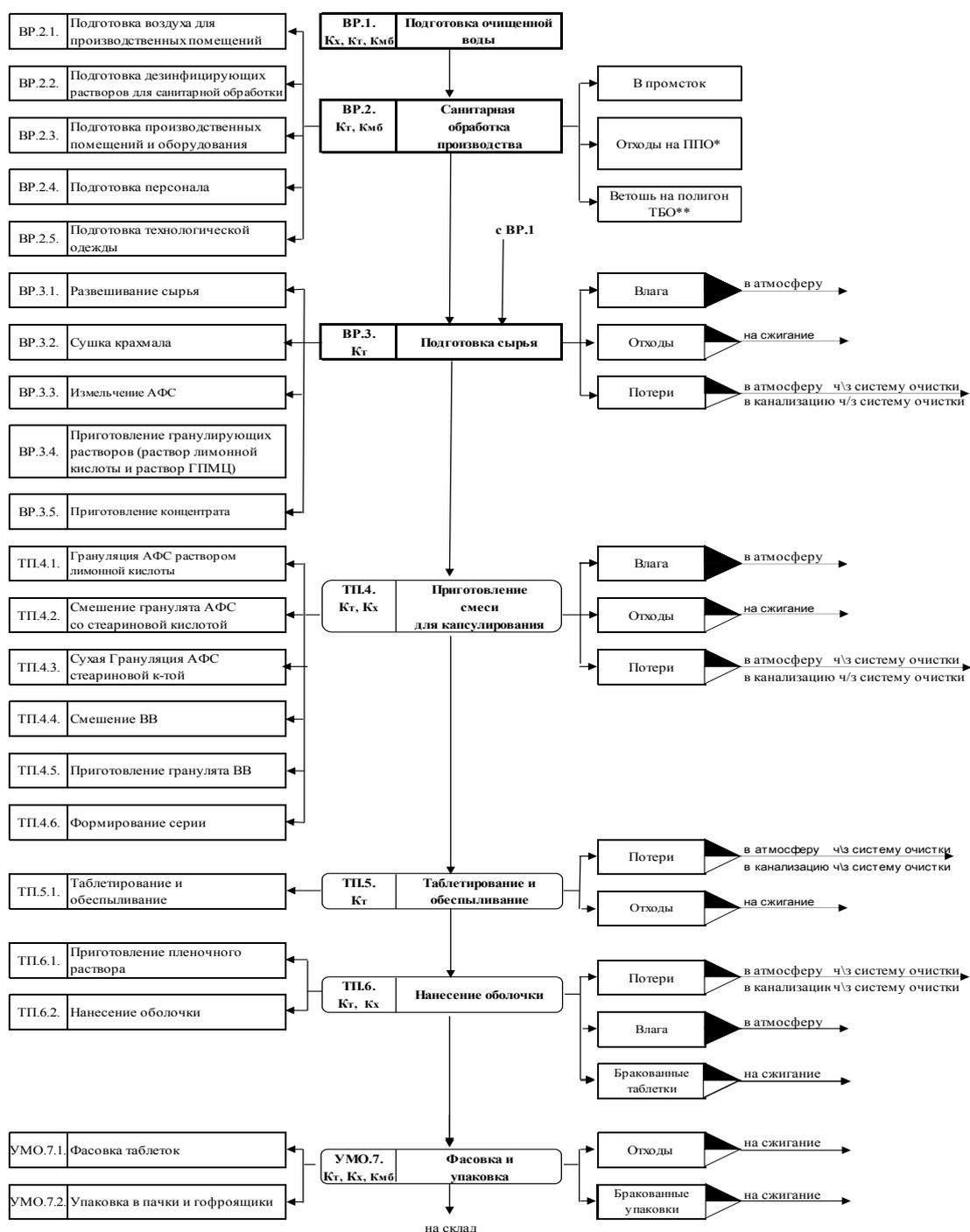
Технологическая схема действующего процесса производства лекарственного препарата толперизона



- пакеты и промышленные отходы
- влажность и отходы

Приложение Б

Технологическая схема нового процесса производства лекарственного препарата толперизона



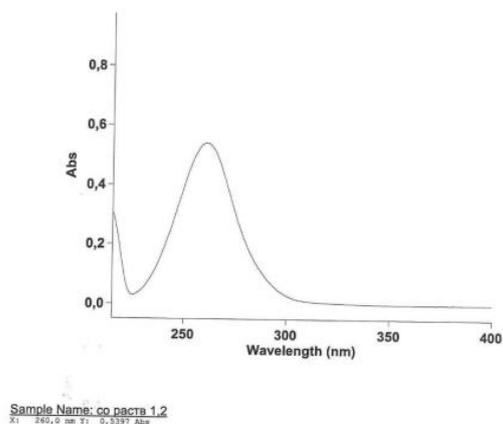
*-полигон промышленных отходов

**--технические и бытовые отходы

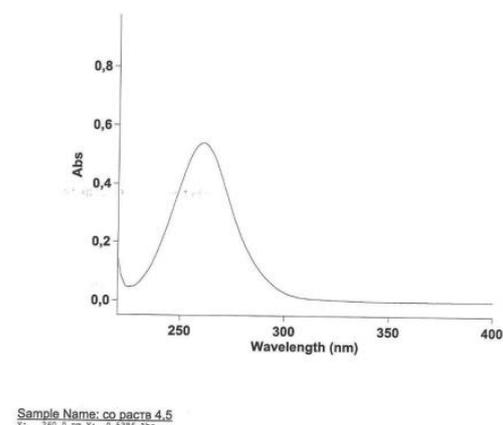
Приложение В

Спектры стандартных растворов

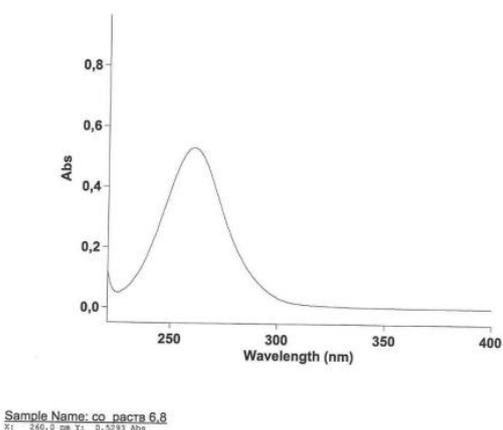
Спектр стандартного раствора рН=1,2



Спектр стандартного раствора рН=4,5

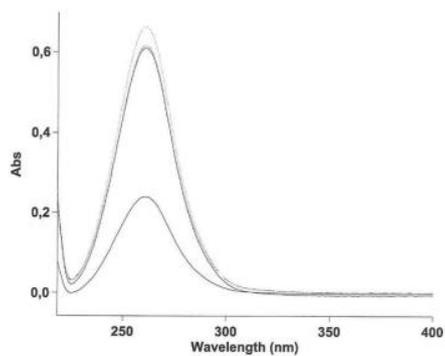


Спектр стандартного раствора рН=6,8

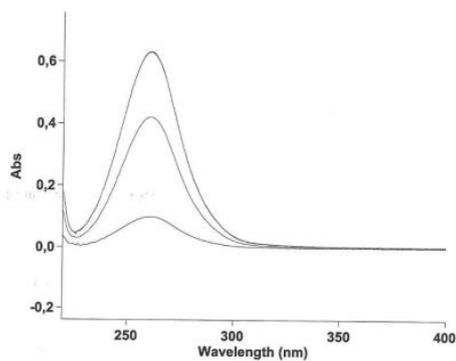


Приложение Г

Спектры растворов исследуемого препарата (Толперизон таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 010123) в каждой временной точке

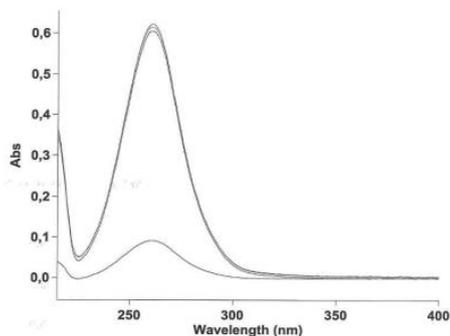


Sample Name: 5' 1,2 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,2152 Abs
Sample Name: 15' 1,2 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,4243 Abs
Sample Name: 30' 1,2 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,5313 Abs
Sample Name: 45' 1,2 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,5184 Abs



pH 4,5

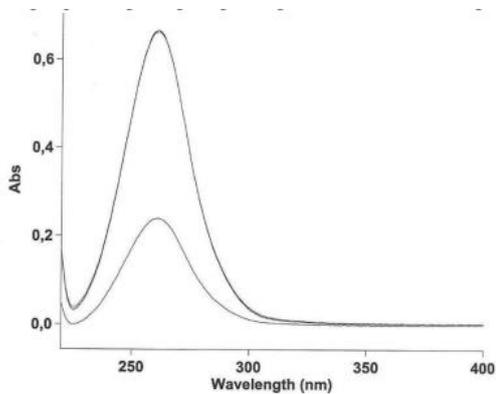
Sample Name: 5' исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,1506 Abs
Sample Name: 15' исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,4323 Abs
Sample Name: 30' исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,5294 Abs
Sample Name: 45' исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,5230 Abs



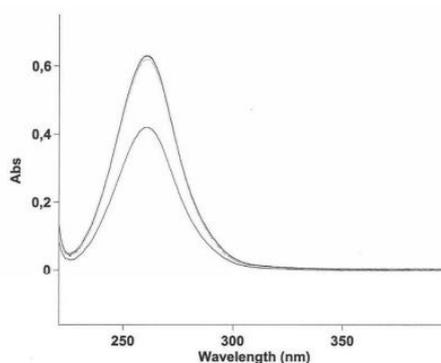
Sample Name: 5' 6,8 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,1422 Abs
Sample Name: 15' 6,8 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,4578 Abs
Sample Name: 30' 6,8 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,4909 Abs
Sample Name: 45' 6,8 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,5019 Abs

Приложение Д

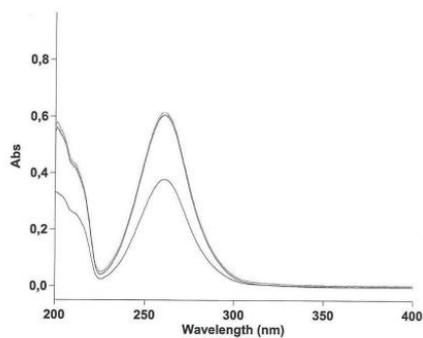
Спектры растворов препарата сравнения (Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, серия 120123) в каждой временной точке



Sample Name: 5' 1.2 сравн
X: 260,0 nm Y: 0,3252 Abs
Sample Name: 15' 1.2 сравн
X: 260,0 nm Y: 0,4151 Abs
Sample Name: 30' 1.2 сравн
X: 260,0 nm Y: 0,5335 Abs
Sample Name: 45' 1.2 сравн
X: 260,0 nm Y: 0,5542 Abs



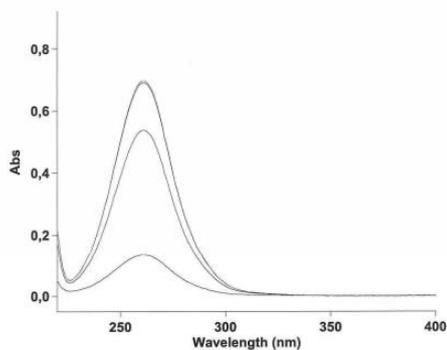
pH 4.5
Sample Name: 5' сравн
X: 260,0 nm Y: 0,3238 Abs
Sample Name: 15' сравн
X: 260,0 nm Y: 0,4127 Abs
Sample Name: 30' сравн
X: 260,0 nm Y: 0,5279 Abs
Sample Name: 45' сравн
X: 260,0 nm Y: 0,5368 Abs



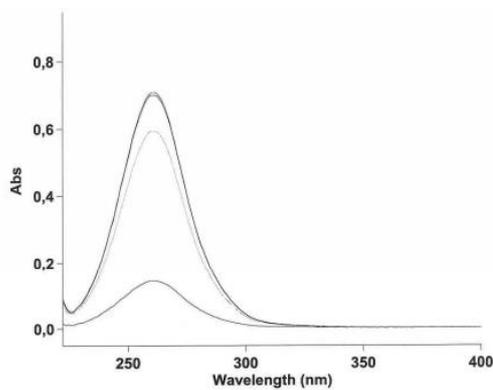
Sample Name: 5' pH 6.8 сравн
X: 260,0 nm Y: 0,5193 Abs
Sample Name: 15' pH 6.8 сравн
X: 260,0 nm Y: 0,5024 Abs
Sample Name: 30' pH 6.8 сравн
X: 260,0 nm Y: 0,5244 Abs
Sample Name: 45' pH 6.8 сравн
X: 260,0 nm Y: 0,5324 Abs

Приложение Е

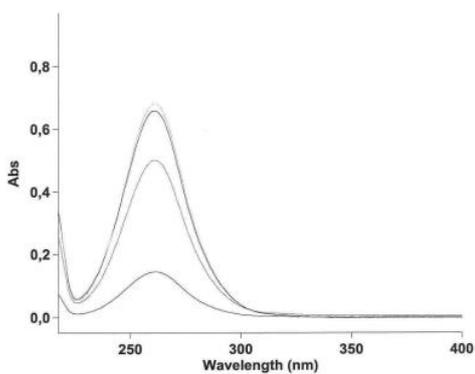
Спектры растворов исследуемого препарата (Толперизон таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 010123) в каждой временной точке



Sample Name: 5' 1 2 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,1205 Abs
Sample Name: 15' 1 2 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,4605 Abs
Sample Name: 30' 1 2 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,6898 Abs
Sample Name: 45' 1 2 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,6937 Abs



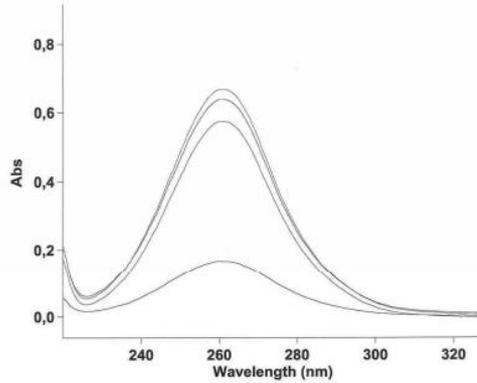
Sample Name: 5 4.5 исп.
C1: 260,0 nm Y1: 0,1269 Abs
Sample Name: 15 4.5 исп.
C1: 260,0 nm Y1: 0,5490 Abs
Sample Name: 30 4.5 исп.
C1: 260,0 nm Y1: 0,6953 Abs
Sample Name: 45 4.5 исп.
C1: 260,0 nm Y1: 0,7087 Abs



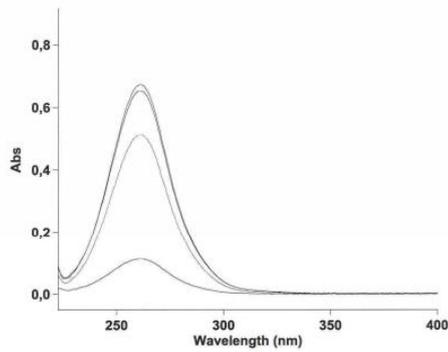
Sample Name: 5 6.8 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,1688 Abs
Sample Name: 15 6.8 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,5288 Abs
Sample Name: 30 6.8 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,6584 Abs
Sample Name: 45 6.8 исп.
X1: 260,0 nm Y1: 0,6918 Abs

Приложение Ж

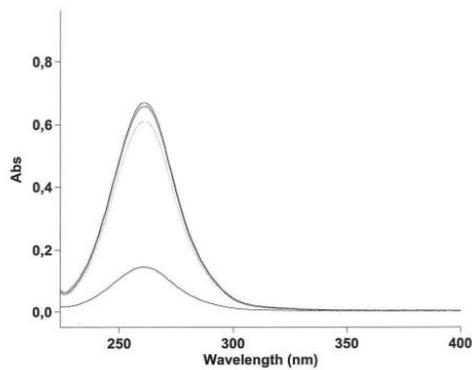
Спектры растворов препарата сравнения (Мидокалм® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, серия 970123) в каждой временной точке



Sample Name: 5' 1 2 сравн.
X: 260,0 nm Y: 0,1463 Abs
Sample Name: 15' 1 2 сравн.
X: 260,0 nm Y: 0,5740 Abs
Sample Name: 30' 1 2 сравн.
X: 260,0 nm Y: 0,6300 Abs
Sample Name: 45' 1 2 сравн.
X: 260,0 nm Y: 0,6797 Abs



Sample Name: 5 4,5 сравн.
X: 260,0 nm Y: 0,1811 Abs
Sample Name: 15 4,5 сравн.
X: 260,0 nm Y: 0,5443 Abs
Sample Name: 30 4,5 сравн.
X: 260,0 nm Y: 0,6580 Abs
Sample Name: 45 4,5 сравн.
X: 260,0 nm Y: 0,6804 Abs



Sample Name: 5 6,8 сравн.
X: 260,0 nm Y: 0,1558 Abs
Sample Name: 15 6,8 сравн.
X: 260,0 nm Y: 0,5133 Abs
Sample Name: 30 6,8 сравн.
X: 260,0 nm Y: 0,6476 Abs
Sample Name: 45 6,8 сравн.
X: 260,0 nm Y: 0,6583 Abs