

УДК 579.882.11:616

**РАЗРАБОТКА И ЛАБОРАТОРНОЕ
МАСШТАБИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ
АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ И
АНТИБИОТИКОВ**

**Гук И.А., Бочарова И.А., Дыль А.Д.,
Асмолова Н.Н., Штейнгарт М.В.
ООО Фарма Старт, г.Киев.**

Создание эффективных препаратов-генериков, антибиотиков в настоящее время является актуальной задачей. Целью нашей разработки было создание препарата генетика Кларитит, содержащего в качестве действующего вещества антибиотик группы макролидов, кларитромицин, с дозой 250 мг и 500 мг [1]. Оригинальным препаратом является Кладид фирмы Эббот. Кроме этого, нами была поставлена цель разработать препарат - генерик, в качестве действующего вещества содержащего антибиотик группы фторхинолонов - левофлоксацина гидрохлорид. Оригинальный препарат – Таваник фирмы Hoechst, Германия с дозой 250 мг и 500 мг, соответственно [1].

Характерным свойством для данных препаратов является большое содержание действующего вещества в количественном отношении. Свойства субстанции кларитромицина. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворим в ацетоне, мало растворим в этаноле, спирте метиловом, ацетонитриле, практически нерастворим в воде. Технологические свойства субстанции: насыпная плотность - 0,53 г/мл; обладает хорошей текучестью; прессуемость - 60 Н.

Свойства субстанции левофлоксацина полугидрата
Описание. Кристаллический порошок от почти белого до слегка желтоватого цвета. Растворим в метиле хлориде, кислоте уксусной, умеренно растворим в воде. Технологические свойства субстанции: насыпная плотность - 0,21 г/мл; не течет, прессуемость - 70 Н.

Исходя из того, что нам были неизвестны ни производители, ни свойства активных веществ, используемых для оригинальных препаратов, проведена большая работа по подбору вспомогательных веществ и технологических приемов приготовления таблеточных масс для достижения немедленного высвобождения и требуемых кривых высвобождения.

Трудность также заключалась в том, чтобы добиться необходимого растворения и профиля высвобождения активного вещества, применяя отличную от препаратов-сравнения форму таблеток. Препараты сравнения выпускаются в форме каплет.

Технология. Экспериментально установлено, что метод прямого прессования не пригоден для субстанции левофлоксацина полугидрата из-за ее технологических свойств (отсутствие текучести и высокое содержание в таблетке). В связи с этим нами была выбрана технология получения препарата ЛЕВОФЛОЦИН методом влажного гранулирования в малых загрузках. В качестве увлажнителя экспериментально была выбрана гидроксипропилметилцеллюлоза [2]. Нами было изучено влияние содержания гипромеллозы на распадаемость и твердость таблеток Левофлоцина и влияние гипромеллозы разных вязкостей на распадаемость и твердость таблеток. Эти зависимости представлены на рис. 1 и 2.

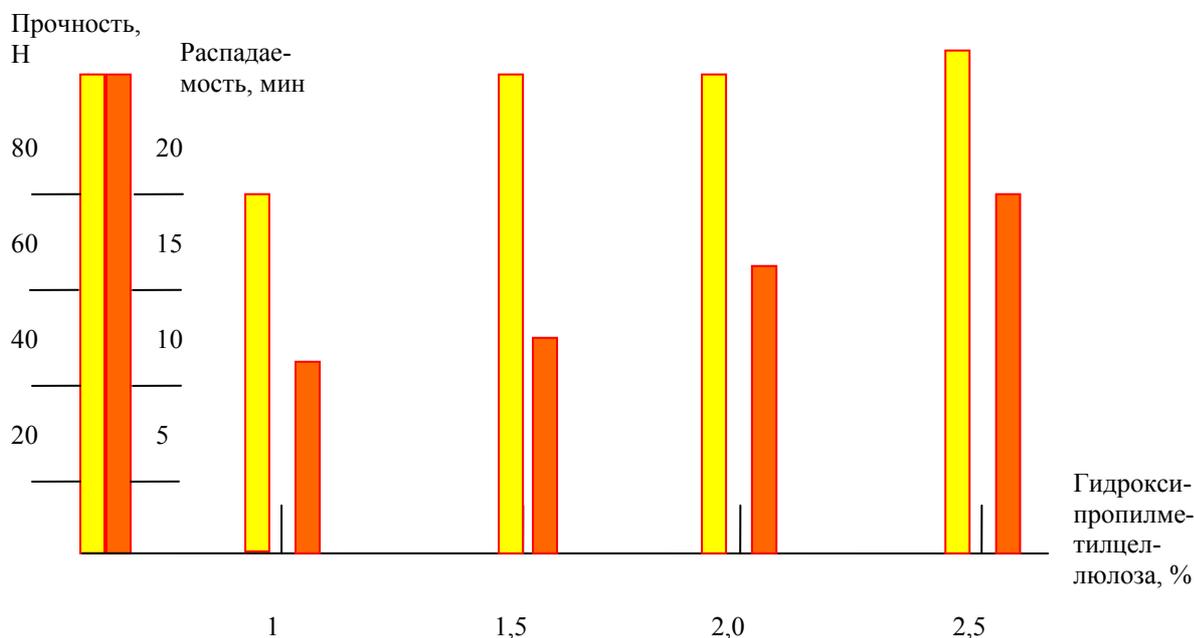


Рис. 1. Влияние содержания гипромеллозы на распадаемость и прочность таблеток Левофлоцина

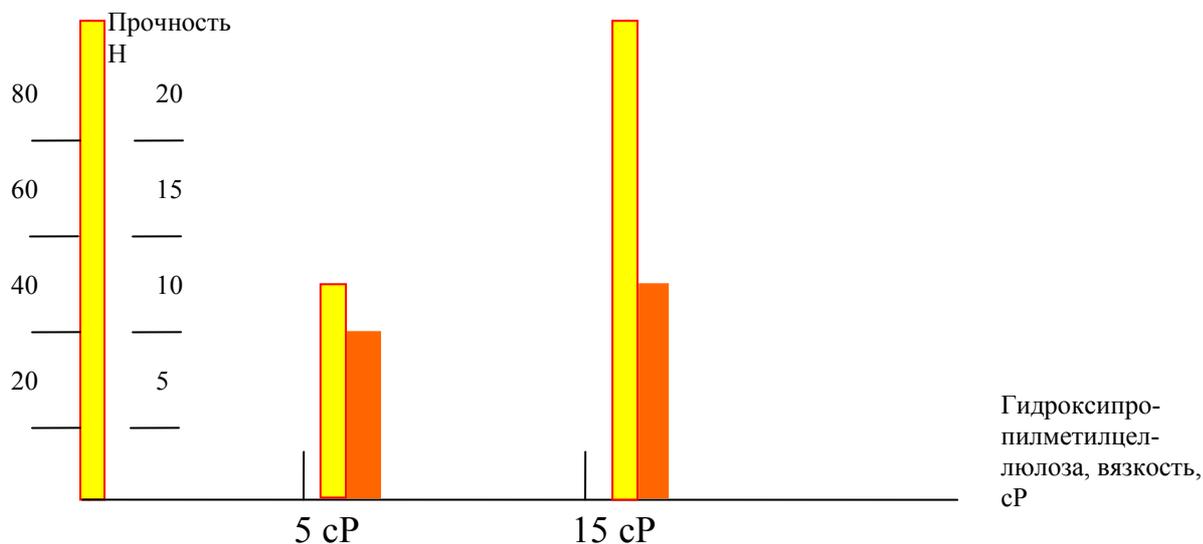


Рис.2. Влияние гипромеллозы разных вязкостей на распадаемость и прочность таблеток

При выбранном составе нами были получены профили растворения в средах с разными рН, сопоставимые с препаратом сравнения [3-4].

При разработке препарата Кларидит (250 мг и 500 мг) экспериментально было установлено, что метод прямого прессования был не пригоден для субстанции кларитромицина из-за ее физических свойств

в таблетке, в частности, способности подлипания к пуансону. Поэтому была выбрана технология влажного гранулирования. Во время применения технологии влажного гранулирования были испытаны различные виды увлажнителей [5-6]. Результаты исследований представлены на рис. 3.

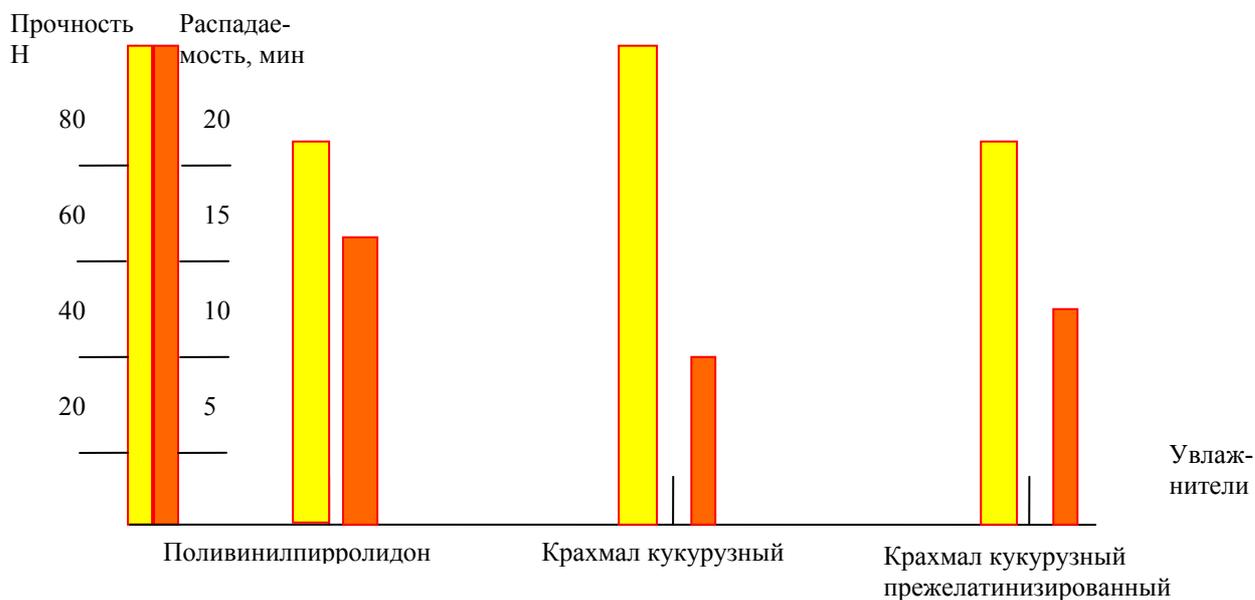


Рис. 3. Влияние различных увлажнителей на твердость и распадаемость таблеток

При выбранном составе нами были получены профили растворения в средах с разными рН, сопоставимые с препаратом сравнения [3].

После выбора оптимального состава препарата и изучения его свойств была проведена наработка препарата на опытно-промышленном оборудовании. Параметры оборудования и показатели качества в процессе производства представлены в таблицах 1-

4. Вывод: В результате проведенных исследований была проведена разработка препаратов в ступке, масштабирована на современном оборудовании, и получены сопоставимые результаты по показателям качества исследуемых препаратов с препаратами сравнения.

Таблица 1. Масштабирование из ступки в высокоскоростной смеситель - гранулятор препарата ЛЕВО-ФЛОЦИН

	Ступка Загрузка от 30 до 300 г	Смеситель-гранулятор Загрузка от 1 кг до 1,5 кг
Время смешивания, мин	5	10
Время увлажнения, мин	2-3	7-10
Время сушки, мин	60	30
Остаточная влажность, % по массе	2,5-3,0	2,5-3,0

Таблица 2. Масштабирование из ступки в высокоскоростной смеситель-гранулятор препарата КЛАРИЦИТ

	Ступка Загрузка от 3 до 300 г	Смеситель-гранулятор Загрузка от 1 кг до 1,5 кг
Время смешивания, мин	5	10
Время увлажнения, мин	2	5
Время сушки, мин	60	120
Остаточная влажность, % по массе	3,0-4,0	3,0-4,0

Таблица 3. Показатели качества таблеток-ядер Левофлоцин из ступки и лабораторного смесителя-гранулятора

	Ступка	Смеситель-гранулятор
Внешний вид	Соответствует	Соответствует
Твердость, Н	80-120	80-120
Распадаемость, мин	10	13
Истираемость, %	0,1	0,16

Таблица 4. Показатели качества таблеток-ядер Кларицит из ступки и лабораторного смесителя-гранулятора

	Ступка	Смеситель-гранулятор
Внешний вид	Соответствует	Соответствует
Твердость, Н	100-150	100-150
Распадаемость, мин	5-6	6-7
Истираемость, %	0,14	0,13

Препараты Левофлоцин 250 и Левофлоцин 500 (таблетки покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг) и КЛАРИЦИТ 500 и КЛАРИЦИТ 250 (таблетки покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг) в настоящее время внедрены в производство и выпускаются ООО «Фарма Старт».

Литература

1. Компендиум. Лекарственные препараты 2005. – Киев: Морион, 2006.-1442 с.
2. Chowhan Z.T. Role of binders in moisture-induced hardness increase in compressed tablets and its effect on in vitro disintegration and dissolution. //J.Pharm Sci.- 1980.-Vol.5.- P. 69.
3. Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER).- 1997 (<http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>).
4. Государственная фармакопея Украины, 1 издание, Харьков: РИРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Handbook of Pharmaceutical Excipients. The sixth edition/ Edited by Ainley Wade and Paul J Weller. American Pharmaceutical Association, Washington//The Pharmaceutical Press, London.- 2006 – 651 p.

6. Callahan JC, Cleary GW, Elefant M, Kaplan G, Kensler T, Nash RA. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients.// Drug Dev. Ind. Pharm.- 1982.-Vol.7.- P.8.

УДК 579.882.11:616

РАЗРАБОТКА И ЛАБОРАТОРНОЕ МАСШТАБИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ И АНТИБИОТИКОВ

**Гук И.А., Бочарова И.А., Дыль А.Д.,
Асмолова Н.Н., Штейнгарт М.В.
ООО Фарма Старт, г.Киев**

На основе изучения технологических свойств противомикробных препаратов Левофлоксацина полугидрата и Кларитромицина разработана технология получения таблеток-ядер методом влажного гранулирования с использованием полимерных гранулирующих веществ. Показано, что рН независимое высвобождение действующих веществ в этих препаратах может быть достигнуто при строгом соблюдении технологических режимов влажной грануляции, как в ступке, так и на оборудовании опытно-промышленного производства. Основными технологическими режимами, которые меняются при масштабировании в опытно-промышленном оборудовании, являются условия перемешивания, температура продукта, время сушки. Выбор концентрации увлаж-

нителю обуславлює різницю в поведінці таблеточної маси при зволоженні, впливає на технологічні властивості маси.

Ключевые слова: Левофлоксацин, Кларитромицин, технологія, гранулювання.

УДК 579.882.11:616

РОЗРОБКА ТА ЛАБОРАТОРНЕ МАСШТАБУВАННЯ ДЕЯКИХ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ І АНТИБІОТИКІВ

Гук І.А., Бочарова І.А., Диль А.Д.,

Асмолова Н.Н., Штейнгарт М.В.

ТОВ Фарма Старт, м.Київ.

На підставі вивчення технологічних властивостей протимікробних препаратів Левофлоксацину напівгідрату та Кларитромицину розроблена технологія одержання таблеток-ядер методом вологого гранулювання з використанням полімерних гранулюючих речовин. Показано, що рН незалежно вивільнення діючих речовин в цих препаратах може бути одержано при строгому дотриманні технологічних режимів вологого гранулювання, як у ступці, так і в дослідно-промисловому обладнанні. Основні технологічні режими, які змінюються при масштабуванні на дослідно-промисловому обладнанні є умови змішування, температура продукту, час сушки. Вибір концентрації зволожувача обумовлює різницю у поведінці таблеткової маси при зволоженні, впливає на технологічні властивості маси.

Ключові слова: Левофлоксацин, Кларитромицин, технологія, гранулювання.

UDC 579.882.11:616

DEVELOPMENT AND LABORATORY SCALING OF SOME ANTIMICROBIAL PREPARATIONS AND ANTIBIOTICS

Guk I.A., Bocharova I.A., Dil A.D. Asmolova N.N.,

Shteyngart M.V.

Farma Start Ltd Kiyv

Technology of core tablets based on study antimicrobial drugs of Levofloxacin hemihydrate and Claritromicine technological behaviour was conducted by wetting granulating with polymer granulated excipients. The release being insensitive to variations in the pH of the dissolution medium can be obtain thanks to district maintenance of wet granulation conditions both in mortar as in pilot equipment. The main technological conditions what can change in scale up are conditions of blending, the temperature of product, time of drying. The choice of moisturizer concentration determines the difference of tablet mass behavior during wetting and influence on technological behavior of mass.

Key words : Levofloxacin, Claritromicine, technology, granulation.