

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

На правах рукописи

ЮРЬЕВА ИРИНА НИКОЛАЕВНА

**РАЗРАБОТКА ТВЕРДЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ФОРМ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ КАЛЬЦИИ И
АНТИДЕПРЕССАНТ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ**

14.04.01 – технология получения лекарств

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук,

профессор Г.П. Вдовина

Пермь – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 7 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 8 |
| ГЛАВА 1 Характеристика препаратов кальция и антидепрессантов, имеющих на фармацевтическом рынке России. Проблема оптимизации технологии твердых пероральных лекарственных форм..... | 17 |
| 1.1 Место препаратов кальция в лечении заболеваний ОДА. Фармакотерапевтические аспекты применения препаратов кальция..... | 17 |
| 1.2 Место антидепрессантов в психиатрической и общей медицинской практике. Современные антидепрессанты. Фармакотерапевтические аспекты применения флуоксетина как антидепрессантного средства | 25 |
| 1.3 Влияние фармацевтических факторов на биодоступность, терапевтическую активность и безопасность в области создания твердых пероральных лекарственных форм..... | 31 |
| Выводы по главе 1..... | 39 |
| ГЛАВА 2 Материалы и методы исследования..... | 40 |
| 2.1 Материалы исследования в области разработки состава и технологии твердых пероральных лекарственных форм препаратов, содержащих кальций и флуоксетин..... | 40 |
| 2.1.1 Физико-химические свойства активных ингредиентов..... | 40 |
| 2.1.2 Характеристика вспомогательных веществ..... | 41 |
| 2.1.3 Характеристика вспомогательных упаковочных материалов | 42 |
| 2.2 Методы исследования в области разработки состава и технологии твердых пероральных лекарственных форм препаратов, содержащих кальций и флуоксетин..... | 42 |
| 2.2.1 Определение технологических свойств..... | 42 |
| 2.2.2 Выбор состава и технологии лекарственных препаратов..... | 44 |
| 2.2.3 Стандартизация лекарственных препаратов..... | 44 |
| 2.2.4 Валидация технологического процесса производства препаратов | 47 |

| | | |
|----------------|---|-----------|
| 2.3 | Материалы и методы исследования в области проведения доклинических исследований..... | 48 |
| 2.3.1 | Сравнительное изучение специфической активности и общей токсичности лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» и препарата-аналога..... | 48 |
| 2.3.2 | Сравнительная оценка биодоступности в опытах «in vitro» лекарственного препарата Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг (ЗАО «Медисорб», Россия) и оригинального препарата..... | 52 |
| 2.4 | Материалы и методы исследования в области оценки конкурентоспособности по цене..... | 54 |
| 2.5 | Статистическая обработка результатов..... | 55 |
| ГЛАВА 3 | Маркетинговые исследования лекарственных препаратов..... | 56 |
| 3.1 | Цель и задачи маркетинговых исследований..... | 56 |
| 3.2 | Маркетинговые исследования препаратов кальция..... | 57 |
| 3.3 | Маркетинговые исследования СИОЗС..... | 62 |
| 3.4 | Выявление лидеров продаж в товарных рядах и определение отличительных преимущественных характеристик новых препаратов..... | 66 |
| | Выводы по главе 3..... | 67 |
| ГЛАВА 4 | Разработка состава и технологии капсул и порошков лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб», стандартизация и его доклинические исследования..... | 69 |
| 4.1 | Исследование в области разработки состава и технологии..... | 69 |
| 4.1.1 | Выбор активных ингредиентов и доз, изучение технологических свойств субстанций солей кальция и аскорбиновой кислоты..... | 69 |
| 4.1.2 | Выбор вспомогательных веществ..... | 74 |
| 4.1.3 | Изучение влияния остаточной влажности и фракционного состава на технологические показатели качества капсул и порошков, стандартизация и апробация технологии в производственных условиях..... | 82 |
| 4.2 | Изучение стабильности и определение срока годности..... | 90 |

| | |
|--|-----|
| 4.3 Изучение фармакологической активности на лабораторных животных..... | 91 |
| 4.3.1 Специфическая активность на фоне длительного введения глюкокортикоидных гормонов..... | 91 |
| 4.3.2 Специфическая активность на фоне беременности..... | 93 |
| 4.4 Изучение общей токсичности на лабораторных животных..... | 94 |
| Выводы по главе 4..... | 98 |
| ГЛАВА 5 Разработка состава и технологии лекарственного препарата Флуоксетин в таблетках и капсулах, стандартизация и его доклинические исследования..... | 100 |
| 5.1 Исследование в области разработки состава и технологии..... | 100 |
| 5.1.1 Изучение технологических свойств субстанции флуоксетина гидрохлорида..... | 100 |
| 5.1.2 Выбор вспомогательных веществ | 101 |
| 5.1.3 Изучение влияния технологических факторов на показатели качества таблеток и капсул, выбор способа и режима гранулирования, стандартизация и апробация технологии в производственных условиях..... | 110 |
| 5.2 Изучение стабильности и определение срока годности | 122 |
| 5.3 Сравнительная оценка безопасности в опытах «in vivo»..... | 123 |
| 5.4 Сравнительная оценка биодоступности в опытах «in vitro» | 123 |
| Выводы по главе 5..... | 127 |
| ГЛАВА 6 Затраты на производство, ценообразование и конкурентоспособность по цене разработанных лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин производства ЗАО «Медисорб», Россия..... | 129 |
| 6.1 Изучение затрат на производство..... | 129 |
| 6.2 Определение цены и конкурентоспособности по цене | 131 |
| Выводы по главе 6..... | 136 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 137 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 139 |

| | |
|--|-----|
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 156 |
| Приложение 1 Нормативная документация (проект ФСП «Кальций ДС – Медисорб» капсулы, проект ФСП «Кальций ДС – Медисорб» порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 1,0 г)..... | 157 |
| Приложение 2 Нормативная документация (проект ФСП Флуоксетин таблетки 10 мг и 20 мг, ФСП № ЛП-003118-290715 Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг)..... | 163 |
| Приложение 3 ОПР и акт апробации технологии капсул «Кальций ДС – Медисорб» | 171 |
| Приложение 4 ОПР и акт апробации технологии порошков для приготовления суспензии для приема внутрь «Кальций ДС – Медисорб»..... | 173 |
| Приложение 5 ОПР и акт апробации технологии таблеток Флуоксетина 10 мг и 20 мг..... | 175 |
| Приложение 6 ОПР и акт апробации технологии капсул Флуоксетина 10 мг и 20 мг..... | 177 |
| Приложение 7 Валидационные протоколы процесса производства..... | 179 |
| Приложение 8 Регистрационное удостоверение № ЛП-003118 от 29.07.2015 на лекарственный препарат Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг..... | 187 |
| Приложение 9 Акты о внедрении в учебный процесс..... | 189 |
| Приложение 10 Таблица 3.2 – Динамика объемов розничных продаж препаратов группы кальциево-фосфорного обмена регулятор за 2013-2015 гг..... | 191 |
| Приложение 11 Таблица 3.4 – Динамика объемов розничных продаж препаратов группы флуоксетина за 2011-2015 гг..... | 192 |
| Приложение 12 Таблицы 4.16-4.19 – Результаты анализа капсул и порошков «Кальций ДС – Медисорб» в процессе хранения..... | 193 |
| Приложение 13 Отчет по изучению специфической активности препарата «Кальций ДС – Медисорб»..... | 202 |

| | |
|---|-----|
| Приложение 14 Отчет по изучению общей токсичности препарата «Кальций ДС – Медисорб»..... | 204 |
| Приложение 15 Экспертное заключение № ЭЗ-31228 от 25.01.2011 г. по лекарственному препарату «Кальций ДС – Медисорб»..... | 207 |
| Приложение 16 Таблицы 5.16-5.23 – Результаты анализа таблеток и капсул Флуоксетина 10 мг и 20 мг в процессе хранения..... | 209 |
| Приложение 17 Отчет об экспериментальном сравнительном изучении токсичности лекарственной формы препарата «Флуоксетин, капсулы 10 мг и 20 мг» производства ЗАО «Медисорб» и зарегистрированного препарата-аналога..... | 225 |
| Приложение 18 Отчет по результатам клинического исследования лекарственного препарата Флуоксетин, капсулы 20 мг, ЗАО «Медисорб», Россия в сравнении с оригинальным препаратом..... | 227 |
| Приложение 19 Таблица 6.3 – Интегральные показатели конкурентоспособности (J) препаратов группы кальциево-фосфорного обмена регулятора и уровень конкурентоспособности (K) лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» (ЗАО «Медисорб», Россия) по отношению к препаратам-аналогам..... | 229 |
| Приложение 20 Таблица 6.4 – Интегральные показатели конкурентоспособности (J) препаратов флуоксетина и уровень конкурентоспособности (K) лекарственного препарата Флуоксетин (ЗАО «Медисорб», Россия) по отношению к препаратам-аналогам..... | 230 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БКС – биофармацевтическая классификационная система
- БП – банка полимерная
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ГФ – государственная фармакопея
- КЯУ – контурная ячейковая упаковка
- МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации
- МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза
- МНН – международное непатентованное наименование
- МПКТ – минеральная плотность костной ткани
- НД – нормативный документ
- ОДА – опорно-двигательный аппарат
- ОП – остеопороз
- ОПМЦ – оксипропилметилцеллюлоза
- ОПР – опытно-промышленный регламент
- ОФС – общая фармакопейная статья
- ПВП – поливинилпирролидон (повидон)
- ПТГ – паратиреоидный гормон
- РУ – регистрационное удостоверение
- СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СО – стандартный образец
- Сыпучесть – степень сыпучести порошков
- ФСП – фармацевтическая статья предприятия
- GLP – «Good Laboratory Practice» - «Надлежащая лабораторная практика»
- GCP – «Good Clinical Practice» - «Надлежащая клиническая практика»

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Последние десятилетия внесли существенные изменения в образ жизни человека и структуру его питания. Гиподинамия, неправильное питание, избыточный вес, механические травмы, нерациональные физические нагрузки, переохлаждения, заболевания желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы, а также периоды гормональных перестроек ведут к развитию дефицита кальция.

Заболевания, обусловленные нарушением обмена кальция в организме, составляют актуальную проблему практической медицины [8, 48, 73]. Согласно статистике ВОЗ здравоохранения, ОП как причина инвалидности и смертности занимает четвертое место после сердечно-сосудистых заболеваний, онкологической патологии и сахарного диабета [79]. Остеопоротические переломы снижают качество жизни людей, ведут к инвалидности, длительному лечению и сложной реабилитации [10, 48]. Частота переломов, связанных с ОП во всем мире имеет тенденцию к увеличению [6, 10]. Исходя из вышесказанного, не лечение, а профилактика ОП является актуальной задачей, решение которой способно значительно улучшить показатели продолжительности и качества жизни [62].

Установлено, что назначения одних препаратов кальция недостаточно при лечении ОП. Но при этом, ни одна терапевтическая программа не проводится без назначения солей кальция [89]. Как профилактические, так и лечебные программы борьбы с ОП обязательным компонентом имеют дотацию кальция и витамина D [8, 35, 62, 70, 71, 99].

Биодоступность представленных на фармацевтическом рынке монопрепаратов кальция (кальция глюконат, кальция глицерофосфат и др.) невелика, поэтому их лечебная эффективность недостаточна [35]. При этом многие из них обладают побочными эффектами и имеют противопоказания и ограничения к применению. На сегодняшний день в России зарегистрированы такие комбинированные препараты, как Кальций-Д₃ Никомед, таблетки жевательные (Такеда АС, Норвегия), Компливит® Кальций Д₃, таблетки жевательные (ОАО «Фармстандарт»-УфаВИТА, Россия) и др., которые имеют преимущества по биодоступности, однако по цене

являются достаточно дорогими. В связи с этим создание лекарственного препарата, содержащего кальций, качественного, эффективного, безопасного, доступного по цене, имеющего уникальное сочетание действующих компонентов, обновленный состав и вид лекарственной формы является актуальным.

Заболевания ОДА ассоциируются с большой частотой выявления депрессии на уровне первичного медицинского звена. Включение в процесс лечения антидепрессантов приводит к достоверному снижению не только уровня депрессии и тревоги, но и таких показателей, как интенсивность боли, продолжительность утренней тугоподвижности и индекс хронической нетрудоспособности [72].

Патогенез ОП и депрессивных расстройств тесно взаимосвязан. ОП и переломы, сопряженные с болью, физическими ограничениями, социальной изоляцией, приводят к развитию депрессии [47], а депрессия, в свою очередь, ассоциируется со снижением костной массы, приводит к увеличению костной резорбции, обсуждается как фактор риска для развития ОП и возникновения переломов [47, 137, 138, 172, 173]. Целенаправленное выявление и лечение депрессивных расстройств у пациентов с ОП, так же как выявление и лечение ОП у пациентов с депрессией, должны стать неотъемлемой частью общемедицинской практики [47].

Депрессия устойчиво распространяется в цивилизованном обществе, является одним из наиболее распространенных психических расстройств, при этом оказывает существенное влияние на психосоциальную адаптацию, трудоспособность, качество жизни, приверженность пациентов к лечению и их качества жизни [25, 33, 72].

Важную роль при лечении психических расстройств играют антидепрессанты. Терапия антидепрессантами в рамках депрессивных расстройств во врачебной психиатрической практике привлекает особое внимание и в качестве первой линии терапии назначают препараты группы СИОЗС [75]. Исследования последних десятилетий доказали неоспоримые преимущества антидепрессантов из группы СИОЗС [60]. В связи с этим создание качественного, эффективного, безопасного и доступного для населения воспроизведенного антидепрессанта из группы СИОЗС, является актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Механизм действия кальция проявляется при совместном присутствии витаминов D₃ и С [79, 85, 112]. В большинстве регионов России у населения отмечается гиповитаминоз в витамине С, то есть недостаточность этого витамина встречается очень часто [74]. Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств РФ отечественными производителями не выпускаются лекарственные препараты с такой комбинацией действующих веществ. На сегодняшний день в России разработано и зарегистрировано 4 отечественных лекарственных препарата, содержащих в своем составе кальция карбонат и витамин D₃: Компливит[®] Кальций D₃, таблетки жевательные, Компливит[®] Кальций D₃ форте, таблетки жевательные (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»), Компливит[®] Кальций D₃ для малышей, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконе (ОАО «Фармстандарт-Лексредства») и Кальций D₃ Классик, таблетки жевательные (ЗАО «ПФ»Оболенское») [32]. Вышеприведенные данные послужили основанием для создания твердых лекарственных форм нового комбинированного отечественного лекарственного препарата, содержащего кальций, в твердых желатиновых капсулах, а также в порошках для приготовления суспензии для приема внутрь, упакованных в пакеты типа саше.

В настоящее время отечественными производителями разработано и зарегистрировано в России 8 дженериков флуоксетина (ЗАО «АЛСИ Фарма», ЗАО «ЗиО-Здоровье», ЗАО «Биоком», ЗАО «Канонфарма продакшн», АО «Акрихин», ЗАО «ФП» Оболенское», ООО «Озон», ООО «Производство медикаментов») [32]. Все они выпускаются в твердых желатиновых капсулах. Лекарственный препарат Флуоксетин приобрел необычайную популярность и широкое распространение [12]. Это послужило мотивом к разработке состава и технологии твердых лекарственных форм отечественного воспроизведенного препарата Флуоксетин в соответствии с Государственной программой импортозамещения «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг. не только в твердых желатиновых капсулах, но и в таблетках.

Цель и задачи исследования

Цель работы – разработка состава, технологии твердых пероральных лекарственных форм и нормативной документации высокоэффективных, безопасных и доступных для населения отечественных лекарственных препаратов: комплексного препарата, содержащего кальций и антидепрессанта нового поколения Флуоксетин.

В соответствии с поставленной целью определены следующие задачи:

1. Провести маркетинговые исследования рынка отечественных и зарубежных препаратов аналогов, изучить динамику продаж препаратов кальция и препаратов группы СИОЗС в России.
2. Разработать состав и технологию лекарственного препарата, содержащего кальций, в капсулах и порошках и лекарственного препарата Флуоксетин в таблетках и капсулах.
3. Провести стандартизацию лекарственных препаратов и разработать нормативную документацию (ФСП) и ОПР, провести апробацию технологии в производственных условиях, изучить стабильность в процессе хранения и установить срок годности препаратов.
4. Принять участие в изучении специфической активности и токсичности препарата «Кальций ДС – Медисорб» в сравнении с его аналогом на лабораторных животных, провести исследование биоэквивалентности в опытах «in vitro» капсулированной лекарственной формы препарата Флуоксетин в сравнении с оригинальным препаратом.
5. Представить досье на разработанные лекарственные препараты в МЗ РФ с целью государственной регистрации.
6. Определить конкурентоспособность по цене разработанных лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин производства ЗАО «Медисорб».

Научная новизна

Впервые проведены комплексные исследования по разработке состава и технологии твердых пероральных лекарственных форм оригинального препарата, содержащего кальций (в капсулах и порошках) и воспроизведенного антидепрессанта нового поколения Флуоксетин (в таблетках и капсулах). В процессе исследования технологических свойств активных фармацевтических субстанций уста-

новлено, что для разработки твердых лекарственных форм вышеуказанных препаратов необходимо использование метода влажной грануляции и введение вспомогательных веществ (наполнителей, связующих и антифрикционных). С помощью математических методов планирования эксперимента выявлена закономерность влияния вспомогательных веществ на технологические свойства модельных таблеток, капсул и смесей, а также динамику растворения таблеток и капсул; определены ряды предпочтительности вспомогательных веществ. Выбраны оптимальные составы, включающие в качестве вспомогательных веществ: декстрозы (глюкозы) моногидрат, пектин, стеарат кальция и аэросил (для капсул и порошков «Кальций ДС – Медисорб»); лактозы моногидрат, ПВП, крахмал и стеарат кальция (для таблеток и капсул флуоксетина).

Разработана рациональная технология получения капсул, таблеток и порошков, подобран способ и режим гранулирования. Выбраны оптимальные условия для капсулирования, таблетирования и дозирования порошков:

1. Для капсул и порошков «Кальций ДС – Медисорб»

- смесь для капсулирования и наполнения пакетов типа саше должна содержать преимущественно гранулы крупной и средней фракции, при этом мелкой фракции и пыли (0,2 мм и менее) должно быть не более 30 %;

- остаточная влажность смеси должна быть от 0,5 % до 2,0 %.

2. Для таблеток и капсул флуоксетина

- фракционный состав гранулята должен содержать пылевидной фракции (0,16 мм и менее) – не более 20 %;

- остаточная влажность гранулята в смеси должна быть от 0,5 % до 1,5 %;

- давление прессования таблеток – в пределах от 60 МПа до 90 МПа.

Впервые представлена отсутствующая на фармацевтическом рынке России лекарственная форма препарата кальция – порошки для приготовления суспензии для приема внутрь, упакованные в пакеты типа саше.

Изучена стабильность разработанных твердых лекарственных форм в различных видах упаковки в естественных условиях при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности воздуха 60 %, установлен окончательный срок годности – 3 года.

Доказана высокая эффективность и эквитоксичность препарата «Кальций ДС – Медисорб» (ЗАО «Медисорб», Россия) в сравнении с его аналогом на лабораторных животных. Установлена биоэквивалентность капсулированной лекарственной формы Флуоксетина (ЗАО «Медисорб», Россия) и оригинального препарата в опытах «in vitro».

На основании маркетингового исследования, изучения конкурентоспособности по цене определена экономическая целесообразность производства твердых пероральных лекарственных форм препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин в условиях ЗАО «Медисорб».

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании экспериментального обоснования разработаны состав и технология твердых лекарственных форм препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин. По результатам проведенных исследований разработаны:

- нормативная документация (проект ФСП «Кальций ДС – Медисорб» капсулы; проект ФСП «Кальций ДС – Медисорб» порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 1,0 г; проект ФСП Флуоксетин таблетки 10 мг и 20 мг и ФСП № ЛП-003118-290715 Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг) (приложения 1, 2);
- ОПР (№ 24062052-107-2008, № 24062052-108-2008, № 24062052-110-2008, № 24062052-117-2008 (приложения 3-6).

На производственных площадках ЗАО «Медисорб» проведена апробация предлагаемых технологий (акты апробации от 17.01.2011 г. и от 24.01.2011 г.) (приложения 3-6). Проведена перспективная валидация процесса производства и оформлены валидационные протоколы (№ ПВ-PV-14.016-08, № ПВ-PV-14.017-08, № ПВ-PV-14.021-08, № ПВ-PV-06.009-09) (приложение 7).

Подготовлены и представлены в Департамент государственного регулирования и обращения лекарственных средств МЗ РФ регистрационные досье на «Кальций ДС – Медисорб» капсулы и Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологический подход базируется на выполнении комплекса физико-химических, технологических, математических, микробиологических, биофарма-

цветических, фармакологических и статистических методов исследования, позволяющих разработать качественные, эффективные и безопасные лекарственные препараты, содержащие кальций и антидепрессант нового поколения в твердых пероральных лекарственных формах.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты маркетинговых исследований препаратов кальция и препаратов группы СИОЗС в России.
2. Результаты экспериментального обоснования состава и технологии лекарственного препарата кальция в капсулах, порошках для приготовления суспензии для приема внутрь на основании технологических, биофармацевтических и фармакологических исследований, разработка нормативной документации.
3. Результаты экспериментального обоснования состава и технологии лекарственного препарата Флуоксетин в таблетках и капсулах на основании технологических и биофармацевтических исследований, разработка нормативной документации.
4. Конкурентоспособность по цене разработанных лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин производства ЗАО «Медисорб».

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность научных результатов диссертации подтверждается грамотным планированием и последовательным решением поставленных задач с использованием современных инструментальных методов, определенных источников информации, применением общепризнанных моделей фармакологических исследований, а также статистической обработкой полученных результатов.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на 68-ой и 69-ой научно-практических конференциях молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 2010 г. и 2011 г.), V Международной научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург, 2012 г.), IV съезде фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» (г. Казань, 2012 г.), II Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные науки сегодня» (г. Москва, 2013 г.), Международной

научно-практической конференции «Медицинская наука: достижения и перспективы» (г. Москва, 2014 г.), Международной научной конференции SCIENCE XXI CENTURY (Чехия, г. Карловы Вары – Россия, г. Москва, 2015 г.), Международной научной конференции «Наука молодых» (г. Москва, 2015 г.).

Внедрение результатов исследования

В результате проведенной экспертизы регистрационных досье в рамках государственной регистрации:

- на лекарственный препарат Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг получено РУ № ЛП-003118 от 29.07.2015 г. (приложение 8) и утвержденная нормативная документация № ЛП-003118-290715 (приложение 2).

Материалы диссертационной работы внедрены:

- в учебный процесс на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (акт внедрения от 18.01.2016 г.) (приложение 9);

- в учебный процесс на кафедре промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (акт внедрения от 30.09.2016 г.) (приложение 9);

- в производственные условия ЗАО «Медисорб» (акты апробации от 17.01.2011 г. и от 24.01.2011 г.) (приложения 3-6).

Личный вклад автора

Автором проведен научно-информационный и патентный поиск, осуществлен анализ литературных источников, выбор объектов исследования, сформулированы цель и задачи, а также пути их решения. Автор на 90 % является основным исполнителем исследований. Остальные 10 %, а именно, определение специфической активности и токсичности капсул препарата «Кальций ДС – Медисорб» проводилось на кафедре фармакологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России с частичным участием автора, изучение общей токсичности капсул препарата Флуоксетин выполнено в «Институте токсикологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург без непосредственного участия автора.

При выполнении работы автор освоил и самостоятельно выполнил все методики исследования (кроме исследований на животных), провел обработку данных с использованием современных статистических методов, написал публикации по теме диссертации.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (номер государственной регистрации – 115031920001).

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4, 6 паспорта специальности – технология получения лекарств.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 8 статей в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и международные базы цитирования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 232 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), экспериментальной части (главы 3-6), заключения, списка литературы, включающего 131 отечественных и 42 иностранных авторов, 20 приложений. Работа содержит 53 таблицы, 64 рисунка и 13 формул.

ГЛАВА 1 Характеристика препаратов кальция и антидепрессантов, имеющих на фармацевтическом рынке России. Проблема оптимизации технологии твердых пероральных лекарственных форм

1.1 Место препаратов кальция в лечении заболеваний ОДА.

Фармакотерапевтические аспекты применения препаратов кальция

Заболевания ОДА относят к числу наиболее распространенных среди населения нашей страны. Они приносят болевые ощущения, приводят к психоэмоциональным расстройствам, ограничивают двигательную активность и часто приводят к инвалидности [40, 48, 100].

По данным ВОЗ нарушения функций ОДА и позвоночника уже занимают по распространенности второе место после сердечно-сосудистых заболеваний, а до 2020 года могут выйти на 1 место. Общая динамика болезней ОДА в России с конца 20 века возрастает с каждым десятилетием приблизительно на 30 % [40]. Это связано с резким снижением физической активности человека из-за активного развития научно-технического прогресса. Гиподинамия приводит к дегенеративным заболеваниям суставов, так как ослабляется мышечный тонус, нарушаются обменные процессы в костной ткани, появляются благоприятные условия для развития в суставах воспаления, что разрушает структуру хрящевой ткани, приводит к деформации суставов и нарушению их функций [10].

К наиболее распространенным заболеваниям ОДА относятся: ОП, артриты и артрозы, остеохондроз позвоночника. К поражению позвоночного столба могут привести не только травмы, но и различные инфекции. Например, болезнь Бехтерева, которая провоцируется урогенитальной инфекцией, поражая при этом суставы позвоночника, может привести даже к полной неподвижности. Среди болезней обмена веществ, ведущих к поражению суставов, наиболее значимой является подагра [10, 100].

«Остеопороз (ОП) – это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности костной ткани и повышением риска развития переломов» [Цит. по: 71, С. 454].

Кость – живая ткань, которая постоянно обновляется, то есть подвергается резорбции и новому формированию. Этот процесс называется ремоделированием. Он обеспечивается остеобластами (отвечают за формирование кости) и остеокластами (специализируются на ее резорбции). Остеоциты образуются из остеобластов в процессе развития костной ткани и участвуют в поддержании гомеостаза в кости [62, 84]. Содержание кальция в крови – жесткая константа, при снижении поступления кальция или повышении его потребления (потери) кальций начинает извлекаться из своих главных депо, костей [62]. В результате происходит истончение кости (рис. 1.3) [73].

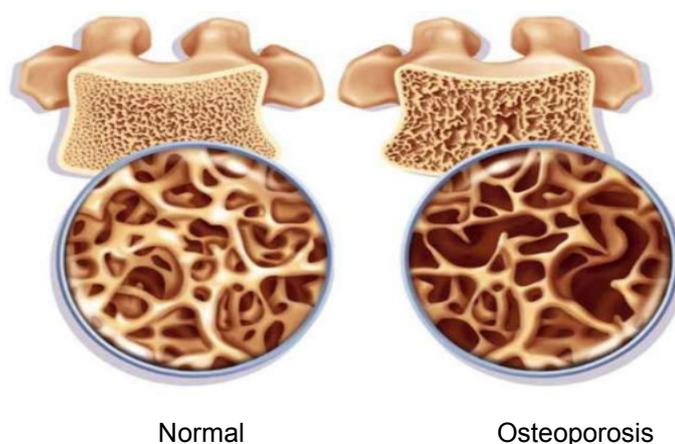


Рис. 1.3 – Нормальная кость и кость, пораженная ОП

По данным материалов IV Российского конгресса по ОП, в нашей стране около 14 млн. человек страдает ОП, что составляет примерно 10 % населения [76]. Заболевание опасно возникновением риска переломов, при этом прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: МПКТ и качества кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений, минерализация). Низкая МПКТ является наиболее значимым фактором риска ОП [95]. Наметилась четкая тенденция к увеличению частоты переломов на фоне ОП в возрастной группе 40-60 лет. Наиболее опасными зонами являются шейка бедренной кости, позвоночник, лучевая кость в области запястья [18].

Существует ряд причин и факторов, увеличивающих риск развития ОП [18, 65, 79, 113]. Недостаток кальция является причиной возникновения не только ОП, но и ряда других заболеваний - аллергия, бронхит, гепатит, замедление роста,

ослабление иммунитета, судороги, тахикардия и др. Кальций является одним из основных компонентов костной и хрящевой ткани, а также элементом, необходимым для поддержания осмотического и онкотического давления плазмы крови. Кальций находится в скелете в форме гидроксиапатита и 1% содержится в экстрацеллюлярной жидкости и мягких тканях. Именно 1 % кальция выполняет исключительно важную метаболическую регуляторную функцию. Он участвует в реализации межклеточных контактов, функционировании клеточных мембран, передаче нервных импульсов, сокращении мышц, регуляции сердечного ритма, способствует стабилизации тучных клеток, тормозя выделение гистамина и влияя на аллергические реакции, болевой синдром и воспаление. Ионы кальция принимают участие в процессе свертывания крови [35, 79].

Постоянство концентрации ионов кальция в сыворотке крови поддерживается функциональной системой кальциевого гомеостаза, в которой ключевую роль играет кальций-чувствительный рецептор [90]. Регуляция обмена кальция главным образом связана с ПТГ, который секретируется паращитовидными железами, кальцитонином, гормоном щитовидной железы и витамином D [84]. Секреция ПТГ максимальна при низком уровне ионизированного кальция, повышение уровня кальция снижает секрецию ПТГ [35, 90].

Метаболизм костной ткани также регулирует нервная система. Нервы костной ткани обладают высокой чувствительностью к раздражениям, особенно болевым [66]. В костной ткани присутствуют серотонин и его рецепторы, а также серотониновый транспортер, ферменты синтеза (триптофангидроксилаза) и окисления индоламина (МАО-А). Остеобласты и остециты могут синтезировать и захватывать серотонин, экспрессируют серотониновый транспортер (5-НТТ) и функциональные рецепторы серотонина [123]. Серотонин, возможно, непосредственно регулирует сопряжение резорбции и формирования новой кости в ремоделировании костной ткани [146].

Размер костей и масса костной ткани генетически запрограммированы. Однако нормальная масса кости может быть достигнута и сохранена рациональным питанием, адекватной физической активностью, отказом от некоторых

вредных привычек и добавками к рациону солей кальция [89]. Нормы потребления кальция в различные периоды жизни человека различны и зависят от пола, возраста и определенных особенностей. Рекомендуемое в РФ суточное потребление кальция для взрослых составляет в среднем 1000 мг/сутки, для лиц старше 60 лет – 1200 мг/сутки [89, 113]. Физиологическая потребность для детей – от 400 до 1200 мг/сутки [70, 89]. В период полового созревания процесс минерализации органической основы скелета ускоряется под влиянием нарастающей концентрации половых гормонов, поэтому именно в подростковый период наиболее важным фактором является адекватное потребление кальция [35, 70, 89, 116, 159].

Во время беременности и лактации у женщин увеличивается потребность в солях кальция, так как плод аккумулирует примерно 30 г кальция из материнского скелета, который в основном откладывается в скелет плода в третьем триместре беременности. Во время лактации 160 – 300 мг материнского кальция ежедневно теряется с молоком. Поэтому женщинам во время беременности и в период лактации рекомендуется 1200 – 1500 мг кальция в сутки [89, 154].

У женщин после наступления менопаузы потребность в солях кальция увеличивается, так как скорость резорбции костной ткани возрастает. Кишечная абсорбция кальция, как правило, снижается из-за дефицита половых стероидов и снижения продукции почками активного метаболита витамина D – кальцитриола. Большинство исследователей считает адекватным в постменопаузе потребление кальция 1500 мг, а при заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами – 1000 мг кальция в сутки [89, 158].

Эффективное и безопасное лечение заболеваний ОДА является одним из приоритетных направлений современной медицины [10].

Программы лечения ОП в России включают в себя [68, 95, 100]:

- препараты, замедляющие костную резорбцию: бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, золедроновая кислота, ризедронат), селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (ралоксифен, тамоксифен), женские половые гормоны (эстрогены, эстрадиол) и кальцитонин;

- препараты, преимущественно усиливающие костеобразование (ПТГ, фториды, анаболические стероиды, андрогены, гормон роста);
- средства, оказывающие многоплановое действие на костную ткань (комбинированные препараты кальция и витамина D, активные метаболиты витамина D, ранелат стронция, остеогенон);
- реабилитационные мероприятия (назначение обезболивающих, противовоспалительных препаратов, а также физиотерапевтические процедуры).

Наиболее оптимальным способом лечения пациентов с патологическими переломами на фоне снижения МПКТ является хирургический. Одним из вариантов хирургического лечения пациентов с патологическими переломами шейки бедра является эндопротезирование тазобедренного сустава, которое сопряжено с высоким риском повторных оперативных вмешательств [95].

Поэтому необходимо знать, что лечение заболеваний ОДА и реабилитация после травм ОДА – это возможность предотвратить серьезные последствия. Именно поэтому необходима ранняя диагностика, своевременная профилактика и адекватное лечение [18].

Предотвратить развитие ОП проще, чем его лечить. Успех современных методов терапии в большей степени определяется состоянием костной ткани на момент начала терапии [68]. Поэтому лекарственные средства, содержащие кальций, необходимы как для профилактики ОП, так и для его лечения. Это обусловлено гипокальциемическим действием большинства антирезорбтивных препаратов (кальцитонинов, бисфосфонатов, иприфлавона), возможными нарушениями минерализации костной ткани при использовании фторидов, бисфосфонатов первого поколения [140]. При этом необходимо учитывать низкую биодоступность кальция, поступающего из пищи, так как в составе продуктов он находится в виде плохо или совершенно нерастворимых в воде соединений [79].

Существенной проблемой для проведения наиболее эффективной и безопасной компенсации диетарного дефицита кальция является не только выбор вида лекарственной формы препарата, но и выбор фармакологической субстанции (соли кальция), из которой изготовлен лекарственный препарат. Препараты кальция бы-

вают неорганические (1-е поколение) и органические (2-е поколение). Большинство препаратов кальция 1-го поколения представлены карбонатом кальция. Органические препараты кальция 2-го поколения – это лактат кальция, глюконат кальция, цитрат кальция [38]. Поэтому для выбора препарата кальция и достижения оптимальной дозы необходимо знать содержание элементарного кальция в его соли (табл. 1.1.) [89].

Таблица 1.1 – Содержание элементарного кальция в фармацевтических субстанциях

| Название соли кальция | Содержание кальция (элемента), в мг на 1 г соли кальция |
|-----------------------|--|
| Кальция карбонат | 400 |
| Кальция трифосфат | 400 |
| Кальция хлорид | 270 |
| Кальция дифосфат | 230 |
| Кальция цитрат | 211 |
| Кальция глицерофосфат | 191 |
| Кальция лактат | 130 |
| Кальция глюконат | 90 |

По данным таблицы 1.1 больше всего элементарного кальция содержится в кальция карбонате и кальция трифосфате, наименьшее содержание кальция – в кальция глюконате [35, 89, 99].

Таблетки кальция карбоната или кальция цитрата чаще всего используют с целью профилактики и лечения ОП. Исследования демонстрируют, что кальция цитрат лучше усваивается, чем карбонат, хотя при нормальной кислотности желудочного сока данная зависимость наблюдается лишь при приеме их натощак [41, 62]. «В аналитическом обзоре, посвященном усвояемости кальция в условиях разной кислотности в желудке, показано, что у различных групп пациентов (больных, получающих высокие дозы противоязвенных препаратов, лиц пожилого возраста, у пациентов с ахлоргидрией) наиболее эффективная абсорбция ионов кальция происходит при условии его приема вместе с пищей, даже в отсутствие базальной секреции соляной кислоты в желудке» [Цит. по: 89, С. 239]. То есть кальция карбонат хорошо всасывается, если принимать его во время еды, а кальция цитрат имеет лучшие показатели всасываемости при приеме натощак, при этом их

фармакокинетика не отличается [62]. При приеме кальция цитрата следует обращать внимание на то, что он уменьшает усвоение организмом некоторых препаратов, в том числе бисфосфонатов (алендронат), которые назначают при ОП, а также антибиотиков тетрациклинового ряда, эстрамустина, левотироксина и хинолов. В некоторых случаях кальция цитрат может спровоцировать аллергические реакции в виде зуда, сыпи, может быть отек лица, сильное головокружение, проблемы с дыханием. Кальция цитрат способствует снижению возможного камнеобразования в почках и, более того, способствует растворению почечных камней [38].

Отмечено, что всасывание кальция карбоната уменьшается при назначении его в разовой дозе более 600 мг, поэтому его рекомендуют принимать дробно, малыми дозами [41, 85]. При увеличении дозы его потребления срабатывает защитный механизм, который понижает возможную интоксикацию кальцием. Если доза кальция превышает 4000 мг в день, то данный механизм может не сработать [159]. Также в проведенных исследованиях, в которых доза кальция не превышала 1500 – 2500 мг, не было обнаружено образования камней в почках и других осложнений [41, 140, 166]. Еще было показано, что если принимать соли кальция между приемами пищи, то возможно образование оксалатных камней, а если принимать кальция во время приема пищи, то образование оксалатов блокируется [139].

При выборе препарата кальция необходимо обращать внимание на высокую эффективность, качество препарата, хорошую переносимость, удобство при приеме и стоимость. Если соли кальция принимать в режиме монотерапии, то наблюдается слабая абсорбция и эффективность действия, поэтому рекомендуют сочетать соли кальция с витамином D для улучшения всасывания и потенцирования клинического эффекта. Витамин D регулирует активную абсорбцию кальция в организме, тем самым обеспечивает нормальное формирование костной ткани. Активные метаболиты витамина D участвуют в регуляции процессов ремоделирования костной ткани, всасывания кальция в тонком и толстом кишечнике и экскреции его почками [8, 35, 71]. «В физиологических условиях уровень кишечной абсорбции кальция не превышает 20-30 %, применение витамина D увеличивает ее до 60-80 %» [Цит. по: 112, С. 8].

Рекомендуемая доза витамина D составляет в сутки от 200 до 400 МЕ (у детей и взрослых), до 600 – 800 МЕ (у пожилых). У лиц, проживающих в районах Крайнего Севера, доза увеличивается до 1000 МЕ в сутки. Считается, что кратковременное облучение лица и открытых рук солнечными лучами (в течение 10-30 мин) эквивалентно приему примерно 200 МЕ витамина D [120].

За счет активного, D-витамин зависимого транспортного механизма кальций всасывается в ионизированной форме в проксимальном отделе тонкого кишечника, так как в желудочно-кишечном тракте образуются труднорастворимые фосфаты и кальциевые соли жирных кислот [57, 85, 120]. Концентрация основного метаболита витамина D (25(OH)D) в крови должна быть не менее 50 нмоль/л, она признана одним из важных клинических показателей для определения достатка поступления в организм витамина D. Дефицит витамина D встречается практически во всех популяциях независимо от времени года [164].

Также известно, что при дефиците аскорбиновой кислоты (витамина С) образование активных метаболитов витамина D снижается, поэтому даже при достаточном количестве последнего может наблюдаться нарушение кальциевого обмена [79]. Витамин С принимает участие в механизмах ремоделирования кости, образования костной матрицы, улучшает всасывание нутриентов и стимулирует гидроксигирование метаболитов витамина D [85].

Все лекарственные препараты, содержащие соли кальция, можно разделить на три группы:

1. монопрепараты, которые содержат только соль кальция;
2. комбинированные препараты, содержащие соли кальция, витамин D или витамин С, а некоторые – минеральные элементы.
3. поливитаминные средства, в сложный состав которых входят соли кальция.

При назначении соответствующего лечения при заболеваниях ОДА отдают предпочтение второй группе – комбинированным препаратам кальция. Монотерапия солями кальция или витамином D менее эффективна в качестве профилактики костных потерь и переломов, чем их комбинация [41, 35]. Поливитаминны с солями кальция не рассматривают в качестве лекарственных средств для профилактики

ОП, а особенно для его лечения, так как содержание кальция в них низкое [62]. При этом поступивший в организм кальций в составе многокомпонентного минерального или витаминно-минерального комплекса может взаимодействовать с его компонентами. Например, цинк конкурирует с кальцием за общие рецепторы в желудочно-кишечном тракте, уменьшает усвоение его в организме [52]. Также отмечена плохая совместимость с железом, натрием, фосфором, марганцем [11, 122]. При избытке витаминов А и Е в организме нарушается процесс всасывания в клетки витамина К, который помогает кальцию в создании костной ткани. После проведения исследований на животных было установлено, что повышение в рационах животных количества витаминов А и Е до 150 % приводит к уменьшению усвоения кальция [108].

Результаты проведенных клинических исследований демонстрируют положительный эффект назначения препаратов кальция в сочетании с витамином D. Было проведено множество рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучали влияние кальция в сочетании с витамином D. Также были выполнены эпидемиологические, проспективные наблюдательные исследования и метаанализы [71, 91, 112, 142, 143, 157, 162].

В связи с вышеизложенным создание новых комбинированных препаратов кальция имеет высокую социальную и экономическую значимость.

1.2 Место антидепрессантов в психиатрической и общемедицинской практике. Современные антидепрессанты. Фармакотерапевтические аспекты применения флуоксетина как антидепрессантного средства

Депрессия чаще встречается у пациентов с заболеваниями ОДА, а также с заболеваниями нервной, сердечно-сосудистой системы, злокачественными новообразованиями, ВИЧ/СПИДом, гепатитом С, сахарным диабетом и другими эндокринными расстройствами. Распространенность депрессии у пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями достигает 20-60 % [25, 44, 72]. Также депрессия может провоцировать соматическое заболевание, кроме того, лица с тяжелыми депрессивными расстройствами могут совершать суицидальные попытки. Хронические скелетно-мышечные боли могут приводить к развитию депрес-

сии, и наоборот: депрессия может стать причиной формирования хронической боли [25].

Депрессия может быть и ответом на лекарственную терапию, так как достаточно большое количество медикаментозных средств, влияя на нейромедиаторные процессы в ЦНС, приводят к развитию депрессивных состояний. Во многих случаях именно соматические дисфункции (нарушения сна, аппетита, вегетативная неустойчивость) выступают первыми признаками начинающейся депрессии [17, 25, 33].

Депрессия приводит к снижению костной массы и увеличению костной резорбции. Низкая МПКТ неоднократно была определена у пациентов с большим депрессивным расстройством, что объясняется появлением эндокринных и иммунных нарушений [137, 138, 172]. Данные современных исследований подтверждают факт распространенности остеопении и ОП, а также остеопоретических переломов костей у пациентов, страдающих психическими расстройствами [84].

В последние годы во всем мире отмечается рост числа больных, страдающих аффективными расстройствами, среди которых ведущее место занимают депрессии [17, 33]. Поэтому проблема депрессий становится одной из центральных в психиатрической и общемедицинской практике. Согласно материалам ВОЗ более 110 млн. человек в мире страдают депрессией. Риск развития депрессии у женщин в течение жизни составляет 40 %, а у мужчин - 25 % [58].

Несмотря на то, что депрессия широко распространена в обществе, в РФ она диагностируется врачами общемедицинской практики только у 40 % из пациентов, страдающих этим расстройством, из них лишь 10-15 % назначается терапия антидепрессантами. Диагностика депрессивных состояний для врачей общей практики, неврологов сложна, поскольку депрессия часто «замаскирована» хронической болезнью [17, 25, 72]. Недостаточная диагностика тревожных расстройств возможно связана с низкой частотой обращения к специалистам [75].

На протяжении нескольких десятилетий в качестве фармакотерапии депрессивных состояний применяют антидепрессанты с различными механизмами действия [25, 58]. Антидепрессанты – группа психотропных препаратов, воздейст-

вующих на депрессивный аффект. По частоте назначения и применения в медицинской практике среди всех психотропных лекарств в мире они занимают второе место после транквилизаторов [43]. Важной проблемой является подбор адекватной антидепрессивной терапии [59].

Современные антидепрессанты подразделяются на 8 групп [17, 32, 33, 87]:

1. Трициклические антидепрессанты: азафен, мелипрамин, триптизол, амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, анафранил, нортриптилин.
2. Ингибиторы моноаминооксидазы: фениузин, транилципромин и изокарбоксазид.
3. СИОЗС: флуоксетин (прозак, портал, продеп, флувал и др.), пароксетин (паксил, рексетин, плизил, адепресс и др.), циталопрам (опра, ципраamil, прам, циталон и др.), эсциталопрам (санципам, ципралекс, ленуксин, элицея и др.), сертралин (золофт, асентра, стимулотон и др.), флувоксамин (феварин, лювокс и др.).
4. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина: ребоксетин (эдронакс), атомоксетин (страттера, дисмаксин).
5. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: венлафаксин (эффексор), дулоксетин, милнаципран (иксел).
6. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина: бупропион (велбутрин, зибан).
7. Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты: миансерин (леривон, бонсерин) и мirtазапин (ремерон, мirtазонал).
8. Специфические серотонинергические антидепрессанты: тразодон (триттико), нефазодон (серзон).

Одним из подходов к лечению депрессий является выбор антидепрессантного препарата в зависимости от его влияния на клиническую симптоматику [58, 87]:

1. Антидепрессанты «стимулирующего» действия (повышают психическую и моторную заторможенность): мелипрамин, метралиндол, флуоксетин, имипрамин и др.
2. Антидепрессанты «седативного» действия (купируют чувство тревоги, психомоторное возбуждение, проявления инсомнии): пипофезин (азафен), фторацизин, герфонал, оксипидин, амитриптилин, флуацизин, мirtазапин, флувоксамин и др.
3. Антидепрессанты «сбалансированного» действия (обладают более широким

спектром активности и эффективны как при депрессиях с преобладанием тревоги и ажитации, так и при депрессиях с преобладанием заторможенности): мапротин, тианептин, сертралин, кломипрамин, циталопрам.

Существуют различные побочные эффекты, возникающие при приеме антидепрессантов и при взаимодействии их с другими препаратами [17, 25, 37, 87, 96, 163]. Основными критериями при выборе антидепрессантов, наряду с терапевтической эффективностью, являются безопасность, хорошая переносимость, отсутствие тяжелых побочных эффектов, минимальный риск нежелательных взаимодействий с соматотропными препаратами, предыдущий опыт лечения антидепрессантами, возраст пациента, а также фактор поведенческой токсичности. Поэтому к выбору антидепрессантов должен быть индивидуальный подход [44].

Исследования последних десятилетий доказали преимущества антидепрессантов из группы СИОЗС [60]. Серотонин (5-гидрокситриптамиин или 5-НТ) – это соединение, выполняющее функцию гормона и нейромедиатора.

СИОЗС оказывают влияние на серотонин, но при этом не затрагивают другие медиаторы, поэтому нежелательные эффекты при их применении минимальны. При сопоставимой эффективности имеют более благоприятный профиль безопасности, чем трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминооксидазы [17, 82]. Кроме того, СИОЗС минимально взаимодействуют с изоферментами системы цитохрома Р450 в печени, следовательно, эти антидепрессанты можно безопасно назначать совместно с другими препаратами, которые получает больной. Среди достоинств СИОЗС следует отметить и удобство их применения: возможность использования фиксированных доз, благоприятная фармакокинетика, позволяющая назначать лекарственный препарат однократно в сутки и таким образом повышать приверженность пациентов к лечению, отсутствие необходимости мониторировать концентрацию препарата в крови [39]. Они не вызывают кардиотоксического эффекта, не оказывают влияние на проводящую систему сердца и артериальное давление. Была доказана высокая клиническая эффективность СИОЗС в лечении депрессивных расстройств у пациентов кардиологического профиля [26]. Даже в высоких дозах они не влияют на сократительную функцию

сердца, а частота развития любых сердечно-сосудистых осложнений при назначении СИОЗС является крайне низкой [9, 171]. Они способствуют восстановлению сердечной деятельности у больных депрессией после перенесенного инфаркта миокарда [9]. Некоторые авторы считают, что необходимо профилактическое назначение антидепрессантов из группы СИОЗС с целью предотвращения развития депрессии после инсульта [161]. Существуют препараты из группы СИОЗС, которые кроме антидепрессивного действия обладают также противотревожным (анксиолитическим) действием, поэтому их назначают для лечения депрессивных больных при наличии у них сопутствующей тревожной симптоматики, панических атак, фобических синдромов [9, 26, 82]. За счет дополнительного выраженного противотревожного действия препарата флуоксетин, была доказана его эффективность лечения женщин в период климакса с различными формами фибрилляции предсердий [26].

Препарат Флуоксетин был разработан компанией Eli Lilly и в 1988 г. препарат вышел на рынок США под названием Прозак. К началу 2000-х годов количество рецептов на него и аналогичные по действию антидепрессанты составило порядка 70 млн. в год. Прозак приобрел необычайную популярность и невероятно широкое распространение [12].

Из всех представителей СИОЗС флуоксетин обладает также активизирующим свойством, это обусловлено его наиболее сильным ингибирующим действием на 5-HT_{2c}-рецепторы, что влияет на активность норадреналиновой и дофаминовой систем [87]. Флуоксетин прост в применении (20 мг = 1 доза в сутки), а пропуск однократной дозы не влияет на выраженность терапевтического эффекта. Он хорошо переносится пациентами. В случае прекращения приема препарата не возникает синдрома отмены. Препарат не вызывает психофизической зависимости. При использовании суточной дозы 40 мг редукция симптоматики наступает достаточно быстро и в дальнейшем увеличение дозировки не требуется. Поэтому флуоксетин можно рекомендовать и для применения в амбулаторной практике. Он применим для пациентов разных возрастных групп (за исключением детского возраста). У флуоксетина нет антихолинергических эффектов, он безопасен у па-

циентов с нарушениями сердечной проводимости, оказывает влияние на функциональную активность надсегментарных отделов вегетативной нервной системы, положительно действует на нейроэндокринно-обменные расстройства, прежде всего за счет анорексигенного действия, не провоцирует увеличение массы тела. Флуоксетин не влияет на дыхательную функцию во время сна. Кроме того, он хорошо совместим с антигипертензивными препаратами и усиливает эффект противодиабетических препаратов [17, 67, 152].

Флуоксетин способствует росту костной массы в норме и при воспалении, хотя и не предупреждает потерю массы кости, вызванную эстрогеновой недостаточностью [123, 149]. Прямое воздействие СИОЗС на увеличение костной массы наблюдалось в испытаниях на животных и на людях, что стоило бы исследовать в будущем для лечения депрессии при минимизации их побочных эффектов на костную ткань [173].

Доклинические и клинические исследования флуоксетина в целом были выполнены в том объеме, который предусмотрен действующими правилами GLP и GCP. К началу 2005 г. в мире было опубликовано более 6000 работ, связанных с различными аспектами применения флуоксетина, в настоящее время этот список существенно вырос. Результаты многочисленных доклинических и клинических исследований подтверждают, что флуоксетин хорошо переносится (особенно в дозировке 20 мг/сут), является безопасным и эффективным, его антидепрессивная эффективность и различные аспекты применения были доказаны в ряде исследований [59, 132, 134, 144, 148, 168].

Зарегистрированными показаниями для флуоксетина являются депрессия, булимический невроз, обсессивно-компульсивные расстройства, предменструальная дисфория. Однако положительные эффекты флуоксетина продемонстрированы и при метаболических расстройствах [147], при синдроме обструктивного апноэ во сне [150], при лечении пациентов с ожирением, тип II инсулиннезависимого сахарного диабета, булимии [133, 151, 153].

1.3 Влияние фармацевтических факторов на биодоступность, терапевтическую активность и безопасность в области создания твердых пероральных лекарственных форм

Одной из наиболее важных задач современной фармацевтической технологии является создание качественных лекарственных форм, способствующих повышению биологической доступности лекарственных средств и снижению побочного действия [107].

Наиболее удобным для пациента является пероральный прием лекарственных препаратов, хотя при этом доля лекарства, попавшего в кровь, то есть его биодоступность часто оказывается невысокой [15]. Множество работ в области создания лекарственных средств направлено на попытки повышения биодоступности перорально вводимых препаратов [15, 55, 111]. Исследования биодоступности лекарственных препаратов приобрели в последние годы важное значение с целью повышения эффективности лечения [15, 55].

Качество, биодоступность, терапевтическую эффективность и безопасность лекарств определяют ряд фармацевтических факторов: природа и физическое состояние фармацевтических субстанций, природа и количество вспомогательных веществ, вид лекарственной формы и путь введения, производственные процессы при получении лекарственных форм. Они имеют высокую важность и значимость при разработке новых лекарственных препаратов и совершенствовании составов, технологии [36, 55, 97, 111]. Изучение фармацевтических факторов имеет практическое значение и остается перспективным, поскольку способствует оптимизации фармацевтических и фармакокинетических свойств готовых твердых пероральных лекарственных форм и объясняет целесообразность выбранных составов и технологии многих препаратов с биофармацевтических позиций [97].

Повышение растворимости лекарственных средств является одной из важнейших проблем в фармации, поскольку около 40 % производимых фармацевтических субстанций имеют низкую растворимость в воде. Такие соединения относятся ко II и IV классам по БКС [16]. Для решения этой проблемы используется ряд методов, которые можно условно разделить на физические и химические ти-

пы модифицирования [156, 160]. Увеличение доли фармацевтической субстанции, переходящей в раствор, вызывает существенное повышение биодоступности лекарственного средства II класса БКС. Если фармацевтические субстанции, относящиеся ко II классу, сохранить в растворимом виде в кишечнике, то можно достигнуть такого профиля биодоступности, который характерен для соединений из I класса БКС. Данное правило не распространяется на III и IV классы, так как там затруднена проницаемость через биологические мембраны, следовательно, увеличение растворимости приведет к несущественному повышению биодоступности. Повысить их биодоступность можно, увеличив проницаемость через биологические мембраны [111].

Модификация структуры фармацевтических субстанций способна вызывать повышение растворимости и проницаемости через биологические мембраны. То есть используют фармацевтические субстанции в виде различных солей, кислот, оснований и других соединений. Этим на практике пользуются для изменения вкуса, запаха, улучшения растворимости и повышения стабильности [36, 63, 111]. Например, из исходной лекарственной формы ацикловира получили валиновый эфир ацикловира (Валтрекс), у которого биодоступность увеличилась сразу в несколько раз [111].

При производстве готовых лекарственных средств необходимо уделять внимание стереоизомерии. Правовращающий изомер хинина сульфата, имеющий название хинидин сульфат, в отличие от левовращающего аналога обладает более сильной антиаритмической активностью, поэтому его выпускают в виде таблеток пролонгированного действия. Правовращающий изомер - пахикарпина гидрохлорид стимулирует родовую деятельность, а его левовращающий изомер – спартеин оказывает антиаритмическое действие. Следовательно, недопустимо без соответствующего контроля менять поставщика активной фармацевтической субстанции [36].

Физическое состояние фармацевтической субстанции, из которой получен лекарственный препарат, влияет на его стабильность в процессе хранения, терапевтическую эффективность, а также на скорость всасывания, проницаемости и выведения его из организма [36]. Под физическим состоянием понимают степень

измельчения (микронизация), полиморфизм, огранку кристаллов, температуру плавления, электропроводность. Использовать методы механической активации для модифицирования свойств фармацевтических субстанций было впервые предложено в 70-ых годах прошлого столетия [141]. Дисперсность фармацевтических субстанций имеет непосредственное отношение к терапевтическому эффекту. Если ацетилсалициловую кислоту измельчить в 30 раз больше, чем товарный образец, получаемый с завода, анальгетический эффект возрастет в 2 раза. Кальциферол способен оказывать лечебное действие, если размер частиц не превышает 10 мкм [36, 55]. Таким образом, с помощью механических воздействий можно увеличить биодоступность плохо растворимых препаратов, что позволяет уменьшить терапевтическую дозу и, соответственно, частоту побочных эффектов [119]. Степень измельчения имеет также технологическое значение, обеспечивая однородность смешения ингредиентов, стабильность препарата, его реакционную способность. Важно учитывать при этом появление на измельченном материале электростатического заряда, что приводит к его комкованию, потере сыпучести, плохой смачиваемости, понижению химической стабильности, уменьшению сроков годности. Поэтому выбор степени измельчения порошка должен быть научно обоснован. Однако микронизация не всегда увеличивает скорость растворения и абсорбцию лекарственного средства вследствие плохой смачиваемости трудно-растворимых веществ, поэтому для повышения биодоступности плохо растворимых веществ в состоянии сверхтонкого измельчения предложен метод введения фармацевтических субстанций в твердые дисперсии [36, 55, 111]. В качестве носителей могут выступать вспомогательные вещества. Чаще всего, это полимерные соединения (ПВП, полиэтиленгликоль, сополимеры акриловой кислоты, эфиры целлюлозы), но могут использоваться и нерастворимые органические и неорганические вещества, такие как МКЦ, хитозан, тальк и др. [121, 170].

Правильное использование явления полиморфизма в процессе фармацевтической разработки и хранения в течение срока годности препарата является гарантией его надлежащего качества, а также теоретической основой для оптимизации технологий и составов уже производимой продукции. Например, аморфная

форма ранитидина гидрохлорида нестабильна, но обладает более высоким терапевтическим действием, а кристаллическая форма – стабильна и используется при изготовлении таблеток. В виде правовращающего изомера лекарственный препарат Талидомид оказался токсичным, а именно, обнаружено его тератогенное свойство, поэтому он был снят с производства. Таким образом, результаты исследования полиморфизма фармацевтических субстанций необходимо использовать для повышения эффективности лекарственной терапии, безопасности и избежания ошибок при производстве и оценке качества лекарств [36, 98].

Вспомогательные вещества, их природа и количество оказывают значительное и сложное влияние на качество твердых лекарственных форм. Вспомогательные вещества должны не только обеспечивать точность дозирования, механическую прочность таблеток, распадаемость и растворимость таблеток и капсул, стабильность в процессе хранения, высокую биодоступность, изменять органолептические характеристики препарата, но и удовлетворять качеству, согласно фармакопейным требованиям, нормам микробиологической чистоты. Главная функция вспомогательных веществ – способствовать обеспечению требуемого терапевтического эффекта, не проявлять токсического, в том числе и аллергизирующего действия на организм человека. Вспомогательные вещества не должны взаимодействовать между собой и действующими веществами, во избежание снижения эффективности лекарственного соединения или же возникновения побочных реакций. Однако установлено, что вспомогательные вещества могут усиливать или снижать действие лекарственных веществ или изменять их характер [55, 102, 115].

Большое значение для качества и биодоступности таблеток имеют наполнители – вещества, используемые для увеличения массы таблетки, массы содержимого капсулы или порошка при малой дозировке действующего вещества [45]. Данная группа вспомогательных веществ может значительно повлиять на процесс высвобождения и растворения действующего вещества из готовой лекарственной формы. Каждый из используемых в фармацевтическом производстве наполнителей обладает совокупностью специфических технологических и биофармацевтических характеристик. Например, лактоза (марки Fast-Flo и безводная) характери-

зуется значительно лучшей распадаемостью и растворимостью по сравнению с МКЦ или дикальция фосфатом [97]. В сочетании с ацетилсалициловой кислотой лактоза резко угнетает процессы её всасывания, что приводит к снижению терапевтической активности. Лактоза усиливает всасывание препарата фенитоин (дифенин) противоэпилептического действия и за счет резкого повышения его концентрации в крови возможен летальный исход. В России таблетки дифенина изготавливают с добавлением натрия гидрокарбоната с целью улучшения его растворимости за счет образования натриевой соли дифенина. Присутствие лактозы в имплантационных таблетках с тестостероном увеличивает скорость всасывания тестостерона, но уменьшает скорость всасывания пентабарбитала и снижает активность изониазида [36, 55]. При изучении влияния различных наполнителей на биодоступность таблеток папаверина гидрохлорида и димедрола установлено, что биодоступность таблеток с сахарозой, глюкозой, лактозой на 10-20 % ниже, чем тех же таблеток с кальция глицерофосфатом, кристаллами целлюлозы, маннитом и магния карбонатом основным [56].

Связующие вещества вводятся в сухом виде или в гранулирующем растворе и служат для повышения прочности гранул, таблеток и улучшения структурных свойств (размера частиц, насыпной плотности, сыпучести). Вид и концентрация связующих веществ оказывает существенное влияние на качество гранулятов и таблеток, а также их биодоступность [135, 136, 145, 169]. В присутствии ПВП резко снижается антимикробная активность левомецетина. Однако введение ПВП в состав таблеток с преднизолоном, гризеофульвином повышает их всасывание и эффективность. Избыточное количество склеивающих веществ может явиться одной из причин цементации таблеток при хранении и незначительного уменьшения их биологической доступности [36].

Большое влияние на качество таблеток оказывает введение разрыхляющих веществ. Они могут существенно улучшить распадаемость таблетки, что повлияет на высвобождение и последующее всасывание фармацевтической субстанции с оказанием необходимого терапевтического эффекта [97]. Исторически для улучшения дезинтеграции таблеток использовались такие компоненты, как крахмалы,

альгинаты, ионообменные смолы, пектины и т.д. Дальнейшее развитие привело к внедрению в практику супердезинтеграторов, что дает возможность существенно улучшить биодоступность плохо растворимых фармацевтических субстанций и сохранить высокий уровень качества, истираемость и прочность таблеток на раздавливание [103]. Было изучено влияние различных разрыхлителей на свойства таблеток ацетилсалициловой кислоты и установлено, что высвобождение действующего вещества из таблеток с комбинированным разрыхлителем (3 % крахмала, 3 % карбоксиметилкрахмала и 3 % двуокиси кремния) происходит значительно быстрее, чем из таблеток с крахмалом [155].

Для улучшения смачиваемости и водопроницаемости используют солюбилизаторы. Например, введение твина-80 в количестве до 0,5 % от общей массы таблетки ускоряет всасывание противосудорожных средств, однако при увеличении концентрации твина-80 до 3 % возможно снижение прочности и стабильности таблеток [36]. Твин-80 усиливает абсорбцию витаминов А, D и Е. Преднизолон, гризеофульвин, салициламид в сочетании с ПВП характеризуются высокой степенью растворения и биодоступности [55].

В целях снижения прилипаемости таблеточных масс к пресс-инструменту, повышения текучести, что в свою очередь определяет точность дозирования, в таблеточном производстве используют антифрикционные вещества. Вид и количество антифрикционных веществ могут влиять на прочность и распадаемость таблеток, а также на биологическую доступность [165, 167]. Скользящие вещества гидрофобного характера (тальк, стеараты, углеводороды) затрудняют проникновение пищеварительных жидкостей в пористую систему таблетки, ухудшая её распадаемость и всасываемость. Чем выше содержание скользящего вещества, тем хуже распадаемость и резорбция [36, 55, 97]. В ряде случаев скользящие вещества могут вступать во взаимодействие с действующими веществами. Например, стеариновая кислота и её соли кальция и магния реагируют с ацетилсалициловой кислотой с образованием кислот салициловой и уксусной. Полиэтиленоксид 4000 образует комплексное соединение с фенобарбиталом в таблетках и препятствует его резорбции в организме. В то же время присутствие полиэтиленоксида не мешает

проявлению терапевтического эффекта для других противоэпилептических средств [36].

Одно и то же вспомогательное вещество может выполнять различные функции в составе таблеток. Например, МКЦ используют в качестве наполнителя, в то же время она может улучшать распадаемость и снижать силу выталкивания таблеток [86]. Крахмал выступает в качестве наполнителя, в то же время он также обладает свойствами разрыхлителя и улучшает скольжение таблеточной массы, в качестве раствора используется как связующее вещество [61]. Аэросил используют в качестве антифрикционного вещества, но он может служить осушителем, так как способен стабилизировать хранение лекарственных препаратов, в состав которых входит аскорбиновая кислота, предохраняя ее от окисления [80].

В создании условий для производства конкурентоспособных твердых пероральных дозированных лекарственных форм существенное значение имеет научно-обоснованный подбор качественных вспомогательных веществ, который должен быть строго индивидуальным с точки зрения биодоступности и терапевтической эффективности лекарственного средства [103]. В настоящее время химической промышленностью выпускается достаточно широкий ассортимент современных вспомогательных веществ для фармацевтического производства твердых лекарственных форм. Например, в качестве наполнителей используют несколько сортов МКЦ под торговой маркой Avicel[®], в качестве связующих – Плаздон, Коллидон, в качестве разрыхляющих – Полиплаздон XL, Коллидон CL и др. [45]. Использование новых высокомолекулярных соединений дает возможность создавать кишечнорастворимые таблетки без использования в технологии органических растворителей [104].

Скорость и полнота абсорбции фармацевтической субстанции в значительной степени определяется видом лекарственной формы. Например, капсулы распадаются быстрее, чем таблетки или драже, а неспрессованное содержимое капсул и порошков быстрее и легче абсорбируется в организме человека. Оболочка капсул быстро набухает и растворяется, активное вещество всасывается в желудочно-кишечном тракте, фармакологическое действие проявляется через 4-5 ми-

нут. В некоторых случаях лекарственная форма в виде капсул помогает выявить новые виды фармакологической активности, которые не проявлялись при одинаковых дозах в других лекарственных формах [23]. Помимо традиционных твердых пероральных лекарственных форм, характеризующихся немедленным и неконтролируемым высвобождением, существуют лекарственные формы с модифицированным высвобождением (с контролируемым или замедленным высвобождением, с пульсирующим и отсроченным высвобождением, предназначенные для целенаправленной доставки лекарственных средств и др.) [104]. С целью повышения терапевтической эффективности, переносимости и безопасности лекарственных препаратов проводятся работы по разработке новых систем и средств доставки лекарственных средств. Наибольшее внимание уделяется использованию нанотехнологий для пероральных систем доставки [101].

Качество твердых пероральных дозированных лекарственных форм, их биодоступность и безопасность зависят от процесса производства, который представляет собой сложный многофакторный процесс, при нем масса активных и вспомогательных веществ подвергается множественному воздействию. В настоящее время большая часть твердых лекарственных форм производится с применением в ходе технологического процесса этапа гранулирования, хотя имеется тенденция к более широкому использованию метода прямого прессования [97]. Например, при изучении современной технологии производства таблеток кислоты ацетилсалициловой выявлено, что часто используется метод влажного гранулирования. При этом субстанция контактирует с влагой, что способствует ее гидролизу с образованием более агрессивной кислоты салициловой, повышающей ульцерогенное действие препаратов. Появление современных вспомогательных веществ позволяет предложить метод прямого прессования для совершенствования технологии таблеток и уменьшения местнораздражающего действия кислоты ацетилсалициловой на слизистую оболочку желудка [104].

Способы и режимы гранулирования, методы прессования и параметры процесса прессования (давление и скорость прессования) оказывают непосредственное воздействие на ряд характеристик готовой таблетированной формы: насып-

ную плотность таблеточной смеси, распадаемость таблеток, прочность таблеток на раздавливание, растворимость и др., которые могут оказывать определенное воздействие на параметры биодоступности [97].

Фармацевтические факторы, определяющие биоэквивалентность, эффективность и безопасность лекарственных препаратов, в настоящее время являются основой в разработке твердых пероральных лекарственных форм [36].

Выводы по главе 1

Анализ данных литературы позволяет сделать следующие выводы:

1. Препараты кальция в лечении заболеваний ОДА играют важную роль. Из солей кальция наиболее востребованными считаются карбонаты и цитраты, при этом у каждой из них имеются свои преимущества. Но карбонат кальция, соль природного происхождения и является несомненным лидером по содержанию элементарного кальция. Исходя из механизма действия установлено, что соли кальция, целесообразно сочетать с витаминами D₃ и С.

2. Несмотря на многообразие представленных на рынке антидепрессантов, в настоящее время значительно возрастает частота использования СИОЗС при лечении депрессий. Данная группа антидепрессантов имеет меньшее число побочных эффектов. Лекарственный препарат флуоксетин является высокоэффективным антидепрессантом нового поколения.

3. Качество лекарственных препаратов, их биодоступность и безопасность зависят от целого ряда фармацевтических факторов, в большей степени от вида вспомогательных веществ и технологии. Так как влияние данных факторов неоднозначно, необходимо индивидуальное изучение их для каждого, вновь разрабатываемого препарата в определенной лекарственной форме.

ГЛАВА 2 Материалы и методы исследования

2.1 Материалы исследования в области разработки состава и технологии твердых пероральных лекарственных форм препаратов, содержащих кальций и флуоксетин

2.1.1 Физико-химические свойства активных ингредиентов

При разработке состава и технологии лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» в капсулах и порошках и лекарственного препарата Флуоксетин в таблетках и капсулах использовались следующие субстанции:

Кальция карбонат осажденный производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия (серия № 11022007), контроль качества проводился по ФСП 42-0550-7545-06 и производства ОАО «Марбиофарм», Россия (серии № 20408 и 110813), контроль качества проводился в соответствии с ФСП ЛСР-009613/09-301109.

Кальция глюконат производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия (серия № 28062007), контроль качества субстанции проводился в соответствии с ФСП 42-0550-0045-06.

Кальция глицерофосфат производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия (серия № 19052007), контроль качества субстанции проводился в соответствии с ФСП Р N001099/01-200307.

Аскорбиновая кислота производства ООО «Полисинтез», Россия (серии № 041106 и № 110909), контроль качества субстанции проводился в соответствии с ФСП 42-0275-3268-02 и ФСП 42-3268-08; производства ОАО «Марбиофарм», Россия (серия № 2020908), контроль качества субстанции проводился в соответствии с ФСП ЛСР-006666/08-150808; производства СиЭсПиСи Вейшинг Фармасеутикал (Шийяжуаньг) Ко. Лтд, Китай (серия №1100970096), контроль качества субстанции проводился в соответствии с ФСП ЛСР-001713/07-100810.

Витамин D₃ dry 100 GPF (витамин D₃ сухой порошок) производства «БАСФ А/С», Дания (серии № 86052464A0). Контроль качества субстанции проводился в соответствии с НД 42-13874-05.

Флуоксетина гидрохлорид производства «Кимика Синтетика С.А.», Испания (серии № 4800571001 и № FX0A1004), контроль качества субстанции проводился в соответствии с НД 42-12604-02 и П N014984/01-280613.

2.1.2 Характеристика вспомогательных веществ

При разработке состава и технологии лекарственных препаратов, содержащих кальций и флуоксетин, использовались вспомогательные вещества (корректирующие вкус, наполнители, связующие и антифрикционные), разрешенные к применению в фармацевтической промышленности и отвечающие требованиям соответствующей нормативной документации (табл. 2.1)

Таблица 2.1 – Перечень используемых вспомогательных веществ

| Наименование вспомогательного вещества | НД |
|---|--------------------------------------|
| Шиповника плодов экстракт сухой | ФСП 42-0356-7080-05 |
| Солодки корней экстракт сухой | ФСП 42-0356-2390-02 |
| Декстрозы (глюкозы) моногидрат | ЕР, USP |
| Лактозы моногидрат (сахар молочный) | USP |
| Сорбит | ФСП 42-0035-3941-05 |
| Лудипресс | НД 42-8803-05 |
| Пектин | ФСП 42-0349-1928-01 |
| Натрия альгинат | ФСП 42-0372-3392-06 |
| ОПМЦ | ЕР |
| ПВП среднемолекулярный (повидон) | ФС 42-2238-98, ФСП 42-03454369-03 |
| МКЦ | USP |
| Крахмал картофельный | ГОСТ 7699-78 сорт «Экстра» |
| Кальция стеарат | ТУ 6-09-17-317-96, ЕР |
| Кремния диоксид коллоидный (аэросил) | ГОСТ 14922-77 |
| Капсулы твердые желатиновые «Кони Снеп»: - № 0 желтого цвета с крышечками желтого цвета; - № 2 белого цвета с крышечками зеленого цвета; - № 4 белого цвета с крышечками белого цвета. | НД 42-10132-05 |

2.1.3 Характеристика вспомогательных упаковочных материалов

Для упаковки капсул и таблеток в работе использовали:

- пленку поливинилхлоридную марки ЭП-73 по ГОСТ 25250-88;
- фольгу алюминиевую печатную лакированную по ГОСТ 745-2003 и ТУ 9467-013-49621624-12;
- банки полимерные по ТУ 9464-001-20670820-2008 и ТУ 9464-001-50770708-2008;
- этикетки из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86.

Для упаковки порошков для приготовления суспензии для приема внутрь использовали термосвариваемые пакеты из бумаги с полимерным покрытием по ТУ 1811-002-03296260-06.

2.2 Методы исследования в области разработки состава и технологии твердых пероральных лекарственных форм препаратов, содержащих кальций и флуоксетин

Исследования в области разработки состава и технологии твердых пероральных лекарственных форм препаратов, содержащих кальций и антидепрессант флуоксетин, проводили в лабораторных и производственных помещениях компании ЗАО «Медисорб», г. Пермь.

2.2.1 Определение технологических свойств

Определение технологических свойств фармацевтических субстанций, гранулятов, смесей, таблеток, капсул и порошков проводили по известным методам и методикам [13, 20, 27, 28, 30, 31, 106].

Фракционный (гранулометрический) состав порошков и гранулятов определяли по методике ГФ XI изд., вып. 2 ситовым анализом, просеиванием 100,0 г порошка или гранулята через систему сит с различным диаметром отверстий [13, 28, 30].

Остаточную влажность определяли экспрессным методом на анализаторе влажности HR-73 фирмы «Mettler Toledo» при температуре 100 °С [27].

Насыпную плотность определяли стандартным методом путем свободной засыпки и засыпки с уплотнением вибрацией материала (с помощью устройства

для вибрационного уплотнения порошков) в определенный объем с последующим взвешиванием [20].

Сыпучесть оценивали по скорости высыпания порошка, гранулята из виброворонки серийного прибора ВП-12А с диаметром выпускаемого отверстия 12 мм с вибрацией и без вибрации [13, 20, 31, 46].

Угол естественного откоса определяли с помощью угломера после высыпания материала из виброворонки серийного прибора ВП-12А. При интерпретации результатов экспериментов учитывали то, что угол естественного откоса для хорошо сыпучих материалов должен изменяться в пределах от 25° до 30° , для связных материалов от 60° до 70° [46].

Истираемость таблеток определяли на приборе для определения прочности твердых лекарственных форм при истирании ТАР-10 «Эрвека» по методике ГФ XI изд., вып. 2 [28, 31, 92].

Прочность таблеток на раздавливание определяли с помощью прибора фирмы «Эрвека» ТАР-10, работающего по принципу пружинного динамометра, нагрузку выражали в ньютонах [13, 31, 92].

Прессуемость порошков оценивали по прочности таблеток на раздавливание в ньютонах нагрузки [13].

Силу выталкивания оценивали в ньютонах, используя прессовки массой 0,3 г диаметром 9 мм, определяли выталкиванием таблетки из матрицы нижним пуансоном, регистрируя усилие с помощью манометра.

Геометрические размеры таблеток. Замеры диаметра и высоты проводили микрометром по ОСТ 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры» [2].

Распадаемость таблеток и капсул определяли на лабораторном идентификаторе процесса – приборе «Качающаяся корзинка» фирмы «Эрвека» по методике испытаний ГФ XI изд., вып. 2. Дезинтеграционной средой для таблеток и капсул флуоксетина служила очищенная вода с температурой $(37\pm 2)^{\circ}\text{C}$, для капсул «Кальций ДС – Медисорб» – 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной с температурой $(37\pm 2)^{\circ}\text{C}$ [28, 31, 92].

2.2.2 Выбор состава и технологии лекарственных препаратов

Для выбора состава и технологии лекарственных препаратов было использовано математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата [34, 81]. В качестве факторов были взяты определенные группы вспомогательных веществ, выбор которых осуществляли исходя их технологических характеристик активных фармацевтических субстанций. В зависимости от показателя сыпучести активных фармацевтических субстанций выбирали метод получения таблеток, капсул и порошков. Также были определены параметры оптимизации.

Выявление закономерности влияния вспомогательных веществ на технологические свойства смесей, таблеток и капсул, динамику растворения таблеток и капсул, а также установление рядов предпочтительности выбранных вспомогательных веществ осуществляли с помощью статистического и дисперсионного анализа, с использованием критериев Фишера, Дункана. Выбор оптимального состава и рациональной технологии проводили на основании анализа результатов функции желательности [34, 81]. В таблице 2.2 приведены данные для построения графика функции желательности.

Таблица 2.2 – Данные для построения графика функции желательности

| Y_U | a | d | d округл. |
|-------|----------|----------|-----------|
| -2 | 7,389056 | 0,000618 | 0 |
| -1 | 2,718282 | 0,065988 | 0,07 |
| 0 | 1 | 0,367879 | 0,37 |
| 1 | 0,367879 | 0,692201 | 0,70 |
| 2 | 0,135335 | 0,873423 | 0,87 |
| 3 | 0,049787 | 0,951432 | 0,95 |
| 4 | 0,018316 | 0,981851 | 0,98 |

Данный метод математического планирования эксперимента позволяет провести качественный технологический эксперимент и дать объективную оценку его результатам [34].

2.2.3 Стандартизация лекарственных препаратов

Стандартизацию таблеток, капсул и порошков лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин 10 мг и 20 мг проводили по предложенным известным методам и методикам ГФ XI, вып. 1 и 2, ГФ XII, ч. 1, ОФС 42-

0003-04 и др. Известные методики были модифицированы, а некоторые вновь разработаны сотрудниками компании ЗАО «Медисорб» и предложены для контроля качества лекарственных препаратов [13, 20, 27, 28, 29, 106].

Описание. Проводили визуально. По внешнему виду таблетки, капсулы и порошки должны соответствовать требованиям ГФ XI изд., вып. 2, ОФС «Таблетки», ОФС «Капсулы» и ОФС «Порошки» [28].

Средняя масса таблеток, средняя масса содержимого капсул и однородность по массе, средняя масса порошков и отклонения от средней массы проводили по методикам ГФ XI изд., вып. 2, ОФС «Таблетки», ОФС «Капсулы» и ОФС «Порошки» [28].

Подлинность. Кальций. Должен выдерживать испытание на качественную реакцию А на ионы кальция согласно ГФ XI изд., вып. 1 [27].

Аскорбиновая кислота. Качественная реакция с раствором серебра нитрата согласно ГФ XII изд., ч. 1. В результате должен образоваться темный осадок [29].

Колекальциферол (витамин D₃). С помощью метода ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО колекальциферола [27].

Флуоксетина гидрохлорид. 1. УФ-спектро-фотометрия. Ультрафиолетовые спектры поглощения раствора стандартного образца (СО) флуоксетина гидрохлорида и испытуемого раствора в области от 240 нм до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы поглощения при одних и тех же длинах волн [27].

2. ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения методом ВЭЖХ, должно соответствовать времени удерживания пика флуоксетина на хроматограмме раствора СО флуоксетина гидрохлорида [27].

3. Качественная реакция с раствором серебра нитрата. В результате должен образоваться белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной кислоте азотной и растворимый в растворе аммиака [27].

Аэросил в капсулах и порошках «Кальций ДС – Медисорб» определяли по методике определения талька ГФ XI, вып. 2 [28].

Растворение капсул «Кальций ДС – Медисорб» проводили в соответствии с требованиями ОФС 42-0003-04 на аппарате "Erweka DT-720", тип «вращающаяся корзинка» титриметрическим (комплексометрическим) методом по высвобождению кальция. Среда растворения – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, объем среды растворения – 500 мл, температура – $(37 \pm 0,5)$ °С, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения – 45 мин [28, 92].

Растворение таблеток и капсул флуоксетина проводили в соответствии с требованиями ОФС 42-0003-04 на аппарате "Erweka DT-720", тип «вращающаяся корзинка» методом ВЭЖХ. Среда растворения – вода очищенная, объем среды растворения – 500 мл (для дозировки 10 мг) и 1000 мл (для дозировки 20 мг), температура – $(37 \pm 0,5)$ °С, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения – 45 мин [28, 92].

Однородность дозирования проводили в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2 титриметрическим (йодатометрическим) методом по количественному содержанию аскорбиновой кислоты (для капсул и порошков «Кальций ДС – Медисорб») и методом УФ-спектрофотометрии или методом ВЭЖХ (для таблеток и капсул флуоксетина) [27, 28, 29].

Количественное определение. В лекарственном препарате «Кальций ДС – Медисорб» содержание кальция определяли титриметрическим (комплексометрическим) методом с использованием индикатора хромового темно-синего, содержание аскорбиновой кислоты - йодатометрическим методом и содержание витамина D₃ – методом ВЭЖХ. В лекарственном препарате Флуоксетин содержание флуоксетина гидрохлорида определяли методом УФ-спектрофотометрии или методом ВЭЖХ [27, 28, 29].

Посторонние примеси. Определение проводили методом ВЭЖХ [27, 29].

Микробиологическая чистота. Испытания проводили в соответствии с требованиями ГФ XII, ч. 1 по категории 3 Б (для капсул и порошков «Кальций ДС – Медисорб») и по категории 3 А (для таблеток и капсул флуоксетина) [29].

Размер частиц порошка лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб», упакованного в пакеты типа саше, изучали с помощью ситового анализа по методике ГФ XI изд., вып. 2 [28].

2.2.4 Валидация технологического процесса производства препаратов

Валидацию технологического процесса производства лекарственных препаратов проводили с целью доказательства и предоставления документального свидетельства, что процесс (в пределах установленных параметров) обладает повторяемостью, приводит к ожидаемым результатам и обеспечивает однородность получаемой продукции. Принцип метода заключается в контроле процесса производства лекарственных препаратов по контрольным точкам в соответствии с ОПР. Был определен перечень критических параметров процесса (контрольных точек):

- для капсул «Кальций ДС – Медисорб» и флуоксетина: влажность гранулята, средняя масса содержимого капсул и однородность по массе, растворение, количественное определение кальция, аскорбиновой кислоты и витамина D₃ (для «Кальций ДС – Медисорб»), количественное определение флуоксетина гидрохлорида (для Флуоксетина);
- для порошков «Кальций ДС – Медисорб»: влажность гранулята, средняя масса одного порошка и отклонения от средней массы, количественное определение кальция и аскорбиновой кислоты, количественное определение витамина D₃;
- для таблеток флуоксетина: влажность гранулята, средняя масса таблеток, количественное определение флуоксетина гидрохлорида, растворение и прочность на истирание.

В качестве критерия приемлемости работы процесса и оценки однородности продукции при наличии двух пределов допуска (USL – максимально допустимое значение параметра и LSL – минимально допустимое значение параметра) использовали правило 3 сигм (δ – стандартное отклонение генеральной совокупности) при вероятности $p < 0,05$ для нормального распределения величин. То есть, при управляемом процессе 99,73 % средних должны попасть внутрь верхних и нижних пределов колебания параметров процесса, установленных в размере трех стандартных отклонений контролируемого параметра [77].

2.3 Материалы и методы исследования

в области проведения доклинических исследований

2.3.1 Сравнительное изучение специфической активности и общей токсичности лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» и препарата-аналога

Изучение фармакологической активности и общей токсичности лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» в сравнении с препаратом-аналогом было проведено на кафедре фармакологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России под руководством В.П. Категова с частичным участием автора.

Организация доклинических исследований проводилась в соответствии с правилами доклинической оценки безопасности фармакологических средств и национальными и международными стандартами и принципами GLP [19, 114].

Расчет дозы препаратов проводили следующим образом:

- Препарат «Кальций ДС – Медисорб» содержит в 1 капсуле 300 мг кальция и назначается 3 раза в сутки, его суточная доза для людей составляет, таким образом, 900 мг. С учетом коэффициента пересчета, равного 0,018, для крысы массой 200 г абсолютная суточная доза препарата составит 16 мг, а относительная – 80 мг/кг, 5-кратная суточная – 400 мг/кг, 10-кратная – 800 мг/кг.

- Препарат «Кальций-Д₃ Никомед» содержит в 1 жевательной таблетке 500 мг кальция и назначается 2 раза в сутки. Его суточная доза для людей составляет, таким образом, 1000 мг. С учетом коэффициента пересчета, равного 0,018, для крысы массой 200 г абсолютная суточная доза препарата составит 18 мг, а относительная – 90 мг/кг, 5-кратная суточная – 450 мг/кг, 10-кратная – 900 мг/кг.

Объекты исследований. Тестируемый препарат: капсулы «Кальций ДС – Медисорб» (владелец РУ и производитель: ЗАО «Медисорб», Россия) серии 03012008, сроком годности до 01.2011 г. Препарат сравнения: «Кальций-Д₃ Никомед», жевательные таблетки (владелец РУ и производитель: Никомед Фарма АС, Норвегия) серии 10259324, сроком годности до 06.2010 г.

Содержимое капсул препарата «Кальций ДС – Медисорб» и препарата

сравнения растирали в порошок, из которого готовили водно-крахмальные взвеси для внутрижелудочного введения, которое осуществляли перорально через металлический атравматичный зонд.

Животные (тест-система) и их содержание. Эксперименты выполнялись на самках нелинейных белых крыс со средней массой 200-210 г (при изучении специфической активности) и белых нелинейных крысах обоего пола со средней массой 180-200 г (при изучении общей токсичности), которые поступили из питомника РАМН «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в соответствии с руководством [114].

Изучение специфической активности. Сравнительное изучение специфической активности проводили на двух экспериментальных моделях [50]:

1 модель - глюкокортикоидная гипокальциемия (каталитическое действие глюкокортикоидов на костную ткань). ОП является одним из основных показаний к применению лекарственного препарата. В условиях клиники ОП часто встречается при длительной терапии глюкокортикоидами. Животным в течение 15 суток ежедневно внутрибрюшинно инъецировали дексаметазон-фосфат из расчета 100 мкг/кг. Одновременно им в течение 21 суток через рот в средней суточной дозе вводили сравниваемые препараты: «Кальций ДС – Медисорб» из расчета 80 мг/кг и «Кальций -D₃ Никомед» из расчета 90 мг/кг.

Животные были разделены на 4 группы по 6 крыс в каждой:

- 1 группа – «Кальций ДС – Медисорб» по 80 мг/кг;
- 2 группа – «Кальций-D₃ Никомед» по 90 мг/кг;
- 3 группа - контроль Д (крысы со стероидным диабетом, получавшие дексаметазон, а вместо препаратов кальция - эквивалентное количество 5% крахмальной слизи);
- 4 группа - контроль И (крысы интактные, не получавшие дексаметазон, вместо препаратов кальция им вводили эквивалентное количество 5% крахмальной слизи).

В конце эксперимента у животных оценивали динамику массы тела, выраженность метаболических изменений, характер гемограммы. Глюкокортикоиды оказывают катаболическое и анаболическое действие, что выражается изменениями со сто-

роны белкового обмена (похудение, разрушение белковой матрицы костей), углеводного обмена (гипергликемия, снижение толерантности к углеводам и чувствительности к инсулину) и жирового обмена (повышение содержания холестерина, триглицеридов, атерогенных липопротеидов в крови). Чтобы определить характеристику выраженности данных биологических изменений у крыс после 3-недельного опыта проводили пероральный глюкозотолерантный тест и изучали чувствительность к экзогенному инсулину. Инсулин инъецировали внутривентрально по 1,0 ЕД/кг, раствор глюкозы вводили однократно per os из расчета 2 г/кг. В дискретные интервалы времени в крови животных с использованием глюкозооксидазного метода определяли концентрацию глюкозы. Кроме того, одновременно в их крови определяли содержание триглицеридов, общего холестерина, β -липопротеидов, молочной кислоты и общего кальция. В конце эксперимента при помощи камеры Гаяржева у крыс контролировали также функциональное состояние системы кроветворения, а именно, определяли количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарную формулу [51].

2 модель - беременность (физиологическое повышение потребности в кальции). Беременность является важным показанием к применению лекарственного препарата. Исследование проводили на забеременевших животных. Сравнимые лекарственные препараты вводили с первого дня беременности крыс на протяжении трех недель в средней суточной дозе: «Кальций ДС – Медисорб» из расчета 80 мг/кг и «Кальций-Д₃ Никомед» из расчета 90 мг/кг.

Животные были разделены на 4 группы по 6 крыс в каждой:

- 1 группа – «Кальций ДС – Медисорб» по 80 мг/кг;
- 2 группа – «Кальций-Д₃ Никомед» по 90 мг/кг;
- 3 группа - контроль Б (беременные крысы, получавшие вместо препаратов кальция эквивалентное количество 5% крахмальной слизи);
- 4 группа - контроль И (крысы интактные, без беременности, получавшие вместо препаратов кальция эквивалентное количество 5% крахмальной слизи).

В конце эксперимента у беременных крыс определяли содержание в крови общего кальция, форменных элементов и лейкоформулу.

Изучение общей токсичности. Исследуемые препараты вводили ежедневно внутрижелудочно однократно в течение 28 суток из расчета суточной, 5-кратной и 10-кратной суточной терапевтической дозы. Общая продолжительность наблюдения – 28 дней [49].

Чтобы оценить биологический эффект аскорбиновой кислоты, входящей в состав препарата «Кальций ДС – Медисорб», в опыте была изучена лекарственная форма препарата без витамина С, которую в аналогичном режиме применения вводили по 80 мг/кг.

Животные были разделены на 8 групп по 16 крыс (8 самцов и 8 самок) в каждой: 1 группа – «Кальций ДС – Медисорб» по 80 мг/кг; 2 группа – «Кальций Д – Медисорб» по 80 мг/кг; 3 группа – «Кальций ДС – Медисорб» по 400 мг/кг; 4 группа – «Кальций ДС – Медисорб» по 800 мг/кг; 5 группа – «Кальций-Д₃ Никомед» по 90 мг/кг; 6 группа – «Кальций-Д₃ Никомед» по 450 мг/кг; 7 группа – «Кальций-Д₃ Никомед» по 900 мг/кг; 8 группа – Контроль (эквивалентное количество 5% крахмальной слизи).

По ходу эксперимента учитывали: общее состояние, внешний вид, поведение и динамику массы тела животных; функциональное состояние центральной нервной системы (с помощью метода «открытого поля», при котором определяли двигательную, исследовательскую и ориентировочную активность); функциональное состояние почек (с помощью определения диуреза за 18 часов после «водной нагрузки» физиологическим раствором хлорида натрия, рН мочи и уровня креатинина в крови); функциональное состояние печени (с помощью определения в крови активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансферазы, содержания глюкозы, общего холестерина и триглицеридов, общего белка и альбуминов); минеральный обмен (с помощью определения в крови щелочной фосфатазы, общего кальция и неорганического фосфора); функциональное состояние системы кроветворения (с помощью определения в крови количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы (камера Горяева) [21, 22, 49].

Биохимические исследования проводили используя биохимический анализатор «Stat Fax 1904+».

По завершении эксперимента подопытных животных под легким эфирным наркозом забивали декапитацией и вскрывали для проведения патоморфологических исследований внутренних органов.

Для проведения гистологического исследования были выбраны следующие органы: сердце, легкие, печень, поджелудочная железа, желудок, тонкий кишечник, селезенка, тимус, почки и надпочечники. Материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафине, готовили гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином.

2.3.2 Сравнительная оценка биодоступности в опытах «in vitro» лекарственного препарата Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг (ЗАО «Медисорб», Россия) и оригинального препарата

Изучение сравнительной кинетики растворения проводилось в лаборатории физико-химических методов анализа компании ЗАО «Медисорб» в соответствии с руководством по инструментальным методам исследований, методическими указаниями «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», а также в соответствии с требованиями ВОЗ, European Medicines Agency (EMA) и «Руководством по экспертизе лекарственных средств» [78, 92, 94]. В исследовании использовали три буферных среды растворения с рН 1,2 (солянокислый буфер); рН 4,5 (ацетатный буфер); рН 6,8 (фосфатный буфер). Четвертой средой растворения являлась вода, как среда растворения, включенная в проект нормативной документации. Все буферные растворы готовили по методикам Американской Фармакопеи [130].

Объекты исследований: лекарственный препарат Флуоксетин капсулы 10 мг серии 01012014 сроком годности до 01.2017 г. и капсулы 20 мг серии 01032014 сроком годности до 03.2017 г. (владелец РУ и производитель: ЗАО «Медисорб», Россия) и Прозак[®] капсулы 20 мг серии 3430С, сроком годности до 03.2016 г. (владелец РУ: Эли Лилли Восток С.А., Швейцария; производитель: Патеон Франс С.а.С., Франция).

Условия проведения теста «Растворение»: аппарат – "Erweka DT-720", тип «вращающаяся корзинка», температура – $(37 \pm 0,5)$ °С, скорость вращения корзинки –

100 об/мин, объем среды растворения – 500 мл (для дозировки 10 мг) и 1000 мл (для дозировки 20 мг), точки отбора проб: 10, 15, 20, 30, 45 мин по 20 мл раствора, восполняя отобранный объем соответствующей средой растворения. Пробы охлаждали до температуры $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$, к 7 мл полученного раствора прибавляли 3 мл ацетонитрила для жидкостной хроматографии, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата (испытуемый раствор). Аналогичным образом проводили исследование препарата сравнения. Для получения статистически достоверных результатов исследование проводили 12 раз. Параллельно готовили раствор стандартного образца (СО) флуоксетина гидрохлорида [130].

Испытание проводили в соответствии с требованиями ОФС 42-0003-04 методом ВЭЖХ. Хроматографические условия: колонка: $250 \times 4,6$ мм, Zorbax SB-C₁₈, 5 мкм, Agilent Technologies, подвижная фаза: ацетонитрил для жидкостной хроматографии – фосфатный буферный раствор pH $7,5 \pm 0,1$ (33:67), скорость потока: 1,1 мл/мин, температура колонки: $+30^\circ\text{C}$, детектор: спектрофотометрический, длина волны 215 нм [130].

Хроматографировали раствор СО флуоксетина гидрохлорида, получая не менее 5 хроматограмм. Последовательно хроматографировали испытуемые растворы.

Количество флуоксетина, перешедшего в раствор, в процентах (X), для дозировки 10 мг рассчитывали по формулам (1-5):

$$X_{10} = \frac{S_{10} \times a_0 \times 1 \times 7 \times 500 \times 10 \times 0,8944 \times 100 \times P}{S_0 \times 25 \times 100 \times 10 \times 1 \times 7 \times 0,010 \times 100} = \frac{S_{10} \times a_0 \times 17,89 \times P}{S_0} \quad (1)$$

$$X_{15} = \frac{(S_{15} + 0,04S_{10}) \times a_0 \times 17,89 \times P}{S_0} \quad (2)$$

$$X_{20} = \frac{(S_{20} + 0,04(S_{15} + 0,04S_{10})) \times a_0 \times 17,89 \times P}{S_0} \quad (3)$$

$$X_{30} = \frac{(S_{30} + 0,04(S_{20} + 0,04(S_{15} + 0,04A_{10}))) \times a_0 \times 17,89 \times P}{S_0} \quad (4)$$

$$X_{45} = \frac{(S_{45} + 0,04(S_{30} + 0,04(S_{20} + 0,04(S_{15} + 0,04S_{10})))) \times a_0 \times 17,89 \times P}{S_0} \quad (5)$$

Количество флуоксетина, перешедшего в раствор, в процентах (X) для дозировки 20 мг рассчитывали по формулам (6-10):

$$X_{10} = \frac{S_{10} \times a_0 \times 1 \times 7 \times 1000 \times 10 \times 0,8944 \times 100 \times P}{S_0 \times 25 \times 100 \times 10 \times 1 \times 7 \times 0,020 \times 100} = \frac{S_{10} \times a_0 \times 17,89 \times P}{S_0} \quad (6)$$

$$X_{15} = \frac{(S_{15} + 0,02S_{10}) \times a_0 \times 17,89 \times P}{S_0} \quad (7)$$

$$X_{20} = \frac{(S_{20} + 0,02(S_{15} + 0,02S_{10})) \times a_0 \times 17,89 \times P}{S_0} \quad (8)$$

$$X_{30} = \frac{(S_{30} + 0,02(S_{20} + 0,02(S_{15} + 0,02S_{10}))) \times a_0 \times 17,89 \times P}{S_0} \quad (9)$$

$$X_{45} = \frac{(S_{45} + 0,02(S_{30} + 0,02(S_{20} + 0,02(S_{15} + 0,02S_{10})))) \times a_0 \times 17,89 \times P}{S_0} \quad (10)$$

S_1 - площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь основного пика на хроматограмме раствора СО флуоксетина гидрохлорида;

a_0 - навеска СО флуоксетина гидрохлорида, в граммах;

0,8944 - коэффициент пересчета флуоксетина гидрохлорида на флуоксетин;

P - содержание основного вещества в СО флуоксетина гидрохлорида, в %.

По результатам количественного анализа были построены профили высвобождения исследуемого препарата Флуоксетин в двух дозировках и препарата сравнения, проведена их оценка в различных средах растворения [130].

Временная точка в 15 мин является определяющей, так как именно на этом этапе можно сделать заключение о том, что кинетика растворения является эквивалентной без математической оценки, если более 85 % лекарственного средства перейдет из лекарственной формы в раствор. Для каждой временной точки рассчитывали относительное стандартное отклонение (RSD, %) [130].

2.4 Материалы и методы исследования в области оценки конкурентоспособности по цене

Объектами исследования конкурентоспособности по цене являлись разработанные лекарственные препараты компании ЗАО «Медисорб»: «Кальций ДС – Медисорб», Флуоксетин и препараты-аналоги других производителей.

Для оценки конкурентоспособности по цене определяли интегральный показатель конкурентоспособности (J) разработанных препаратов компанией ЗАО «Медисорб» и препаратов-аналогов по отношению комплексного показателя качества (U), отражающего полезность продукции к цене потребления или предельной цене (C_{Σ}) [14, 64] по следующей формуле (11):

$$J=U / C_{\Sigma}. \quad (11)$$

Уровень конкурентоспособности товара (K) отражает в рассматриваемый период времени отличие товара от товара-конкурента[64], который определяли по формуле (12):

$$K=J_0 / J_a, \text{ где} \quad (12)$$

J_0 – интегральный показатель оцениваемой продукции;

J_a – интегральный показатель продукции-аналога.

Если $K > 1$, то оцениваемая продукция превосходит продукцию-аналог.

Использование интегральных показателей при определении конкурентоспособности позволяет получить количественную оценку представленной экономической категории, что помогает более точно идентифицировать рыночную привлекательность объектов [14].

2.5 Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку экспериментальных данных при разработке состава и технологии, а также при проведении стандартизации, валидации технологического процесса производства, биофармацевтических исследований и изучении стабильности разработанных твердых лекарственных форм проводили в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 1, с. 199 с помощью компьютерной программы Microsoft Excel [27, 30].

Обработку материалов доклинических исследований препарата «Кальций ДС – Медисорб» по изучению специфической активности и общей токсичности осуществляли с помощью статистического метода по Стьюденту, вычисляя среднее арифметическое значение (M) и среднюю квадратическую ошибку средней арифметической (m) с использованием 95% уровня достоверности отличий ($p \leq 0,05$) [88, 114].

ГЛАВА 3 Маркетинговые исследования лекарственных препаратов

3.1 Цель и задачи маркетинговых исследований

Для получения информации, необходимой для планирования разработки и выпуска продукта, была изучена потребность покупателей с помощью маркетинговых исследований.

Цель маркетинговых исследований состояла из двух этапов:

- выявить приоритеты в выборе лекарственных препаратов;
- сформировать и исследовать товарные ряды препаратов аналогов по действию.

Задачей первого этапа исследования являлось изучение современных приоритетных подходов к лечению заболеваний ОДА, а также тревожных состояний и депрессий. Задачей второго этапа исследования являлось изучение состояния фармацевтического рынка по препаратам, которые можно рассматривать как аналоги по фармакотерапевтическому действию, изучение динамики продаж товарных рядов препаратов, планируемых к исследованию [24].

Таким образом, было запланировано оценить привлекательность рынка для разработки лекарственных препаратов и выбрать стратегию разработки и сформировать проект отличительных преимущественных характеристик новых лекарственных препаратов, придерживаясь схемы, представленной на рис. 3.1 [24].



Рис. 3.1 – Схема проведения маркетинговых исследований препаратов, планируемых к разработке и регистрации

3.2 Маркетинговые исследования препаратов кальция

На основании данных при изучении современных приоритетных подходов к лечению заболеваний ОДА, в том числе ОП, определено, что любая профилактическая или лечебная программа лечения включает в себя обязательный прием препаратов кальция и витамина D с целью наращивания костной массы (раздел 1.1 главы 1) [35, 95, 100].

Для определения товарного ряда препаратов кальция, синонимов и аналогов объекта исследования был проведен анализ ассортимента зарегистрированных в

России наименований лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах по исследуемой фармакотерапевтической группе, используя Государственный реестр лекарственных средств РФ [32, 127]. Данные представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1 – Анализ ассортимента препаратов, содержащих кальций, в твердых лекарственных формах, зарегистрированных в России

| МНН | Торговые наименования | Количество отечественных/ импортных производителей |
|--|--|--|
| 1 | 2 | 3 |
| Кальция карбонат+ Колекальциферол | Кальций-Д ₃ Никомед Кальций-Д ₃ Никомед Форте Натекаль Д ₃ Компливит® Кальций Д ₃ Компливит® Кальций Д ₃ Форте Компливит® Кальций Д ₃ для малышей Кальций Д ₃ Классик Кальций-Д ₃ -МИК Натемилле | 3/4 |
| Кальция глюконат | Кальция глюконат Кальция глюконат Экстратаб Кальция глюконат-ЛекТ и др. | 11/1 |
| Кальция глицерофосфат | Кальция глицерофосфат | 0/1 |
| Аскорбиновая кислота+ Кальция карбонат | Кальций+витамин С | 0/2 |
| Кальция карбонат+ Кальция лактоглюконат | Кальций Сандоз® форте | 0/1 |
| - | Кальцемин, Кальцемин Адванс | 0/1 |

На основании результатов проведенного анализа установлено, что производителями кальция глюконата являются преимущественно отечественные производители, комбинированные препараты с МНН Кальция карбонат+Колекальциферол производят 3 отечественных производителя, остальные представители данной фармакотерапевтической группы в твердых лекарственных формах производятся за рубежом.

На рис. 3.2 и 3.3 представлены наибольшие объемы розничных продаж лекарственных препаратов, содержащих кальций, их доля в натуральном и стоимостном выражении от объема продаж представителей всей группы препаратов, а также динамика изменения этих показателей в течение 5 лет – с 2011 г. по 2015 г. Данные рассчитывали с помощью программы *imshealth*TM «Аудит розничных продаж лекарственных средств в РФ». Данное исследование охватывало только лекарственные препараты в твердых пероральных лекарственных формах.

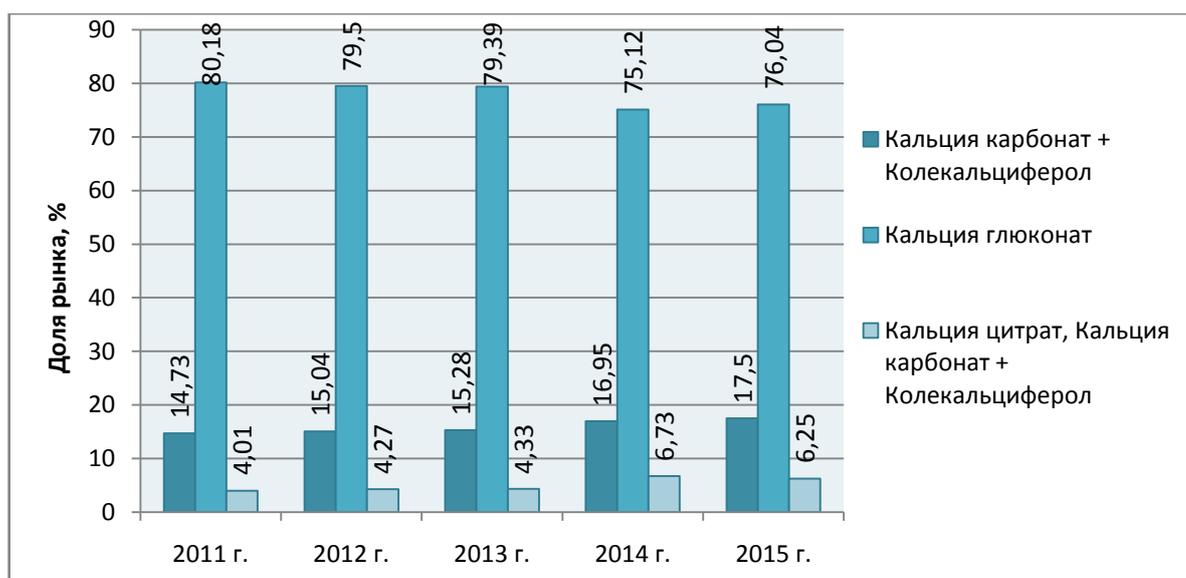


Рис. 3.2 – Анализ динамики наибольших объемов розничных продаж лекарственных препаратов, содержащих кальций, в натуральном выражении (количество упаковок, шт.)

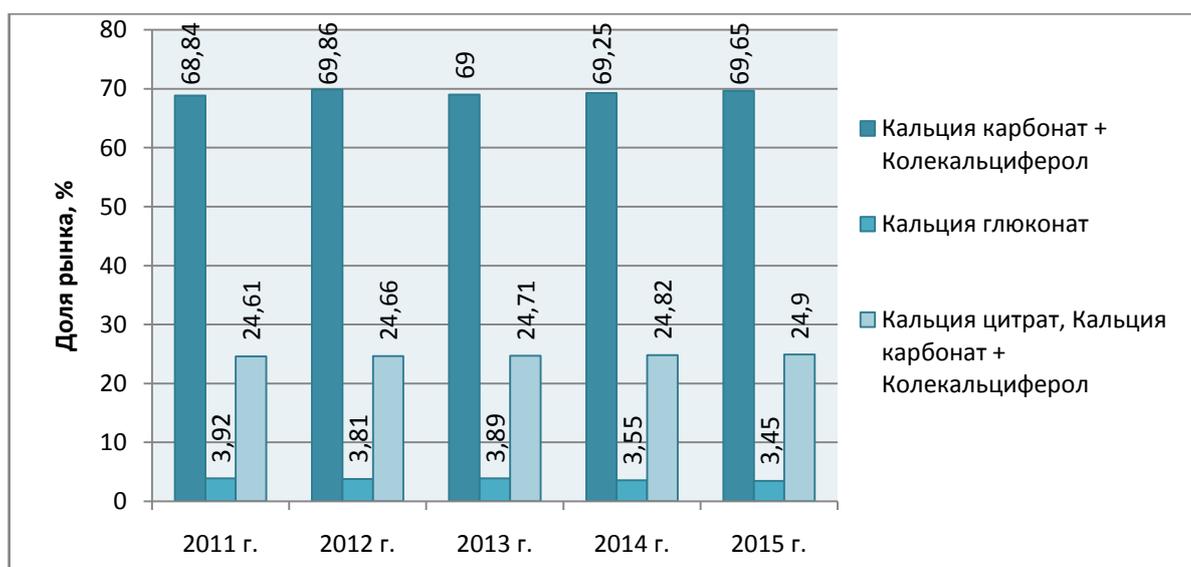


Рис. 3.3 – Анализ динамики наибольших объемов розничных продаж лекарственных препаратов, содержащих кальций, в стоимостном выражении (руб.)

Проведенные исследования показали, что наибольшие объемы продаж в стоимостном выражении имеют лекарственные препараты с комбинацией Кальция карбонат+Колекальциферол (68,84 % – 69,86 %), а также лекарственные препараты с комбинацией Кальция цитрат, Кальция карбонат+Колекальциферол (24,61 % – 24,90 %); в натуральном выражении - препараты Кальция глюконат (75,12 % – 80,18 %), препараты с комбинацией Кальция карбонат+Колекальциферол (14,73 % – 17,50 %).

Изучение динамики изменения этих показателей выявило следующую картину: натуральный и стоимостный объемы продаж препаратов с комбинацией Кальция карбонат+Колекальциферол имеют тенденцию к увеличению (в среднем 0,69 % и 0,42 % в год соответственно).

Объемы продаж препаратов кальция, относящиеся к группе кальциево-фосфорного обмена регулятор были изучены более подробно за период с 2013 г. по 2015 г. Данные рассчитывали с помощью программы *imshealth*TM «Аудит розничных продаж лекарственных средств в РФ», которые представлены в табл. 3.2 (приложение 10).

Анализ результатов исследования выявил, что препараты группы кальциево-фосфорного обмена регулятор представлены на фармацевтическом рынке России в упаковках по 10, 20, 30, 50, 60, 100 и 120 таблеток жевательных, таблеток для рассасывания и капсул. Также с 2011 года в продаже появилась новая лекарственная форма препарата кальция для детей с 3 лет - Компливит[®] Кальций Д₃ порошок для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконе с мерной ложечкой.

Наибольшую долю продаж в натуральном выражении имеют препараты Компливит[®] Кальций Д₃ таблетки жевательные № 30 (в среднем 19,57 % в год), Кальций-Д₃ Никомед таблетки жевательные № 20, № 50, № 100 (в среднем 16,36 %, 11,56 %, 8,41 % в год соответственно). В стоимостном выражении наибольшую долю продаж показали Кальций-Д₃ Никомед таблетки жевательные № 50 и № 100, Кальций-Д₃ Никомед форте таблетки жевательные № 120 (в среднем 12,82 %, 15,66 %, 16,00 % в год соответственно) и Компливит[®] Кальций Д₃ таблетки жевательные № 30 (в среднем 9,62 % в год).

Стоимостный и натуральный объемы продаж лекарственной формы для детей с 3-х лет Компливит® Кальций Д₃ порошок для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконе невелики - (в среднем 1,83 % и 2,50 % соответственно), но при этом имеют тенденцию к увеличению.

Таким образом, проведенные исследования показали, что препараты кальция с комбинацией Кальция карбонат+Колекальциферол занимают первое место по объему продаж в стоимостном выражении (в среднем 69,32 % в год) и второе место по объему продаж в натуральном выражении (в среднем 15,90 % в год), при этом имеют тенденцию к увеличению. Лидирующую позицию в натуральном выражении занимают лекарственные препараты Кальция глюконата, но при этом имеют объем продаж в стоимостном выражении очень низкий.

При анализе объемов продаж препаратов кальция, относящихся к группе кальциево-фосфорного обмена регулятор, отмечалось преобладание объемов продаж лекарственных средств, упакованных по 20, 30, 50 штук в натуральном выражении и препаратов, упакованных по 50, 100, 120 штук в стоимостном выражении.

Следовательно, препараты кальция с комбинацией Кальция карбонат+Колекальциферол пользуются спросом на фармацевтическом рынке России и являются препаратами выбора для лечения ряда заболеваний ОДА.

С помощью данных Государственного реестра лекарственных средств РФ [32] проведен анализ вида твердых лекарственных форм препаратов с МНН Карбонат кальция+Колекальциферол, зарегистрированных в России (рис. 3.4).

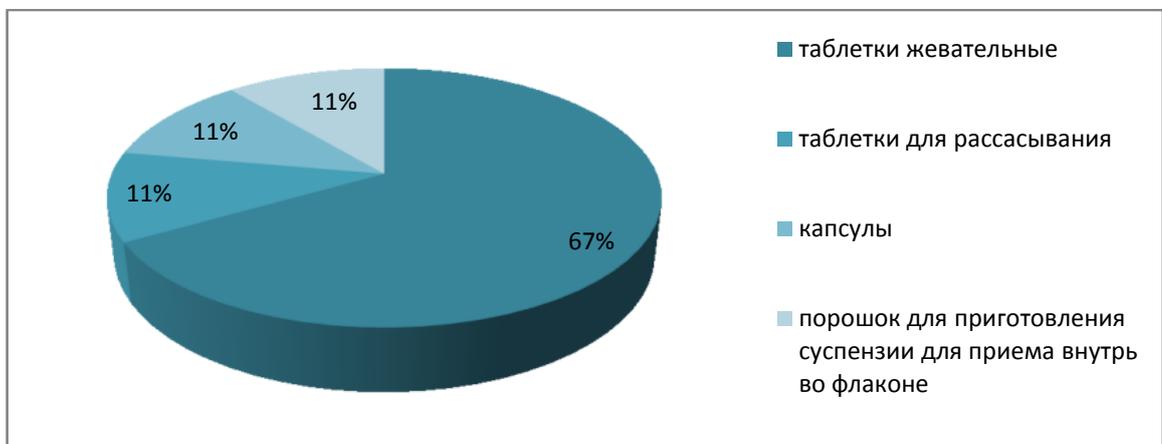


Рис. 3.4 – Виды твердых лекарственных форм препаратов с МНН Карбонат кальция+Колекальциферол, зарегистрированных в России

Анализ вида твердых лекарственных форм показал, что в настоящее время лекарственные препараты с МНН Кальция карбонат+Колекальциферол, зарегистрированные в России, выпускают в основном в виде таблеток жевательных.

3.3 Маркетинговые исследования СИОЗС

СИОЗС являются современной и сравнительно легко переносимой группой антидепрессантов и может быть рекомендована для применения в общей медицинской практике (раздел 1.2 главы 1). СИОЗС применяется в амбулаторных условиях, что предполагает целесообразность рассмотрения вопроса о разработке препарата этой группы. Большое количество исследований демонстрируют, что СИОЗС имеют высокую стоимость. Но система, по которой использование СИОЗС становится еще более возможным – это применение существенно более дешевых дженериков [109]. В соответствии с Государственной программой импортозамещения «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг. (Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 305) в последние годы на фармацевтическом рынке России значительно вырос интерес к дженерическим препаратам отечественного производства. Они при этом должны соответствовать тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, которым соответствуют оригинальные лекарственные средства [110].

Проведен анализ ассортимента зарегистрированных в России наименований лекарственных препаратов по исследуемой фармакотерапевтической группе и определен товарный ряд препаратов, синонимов и аналогов объекта исследования, используя Государственный реестр лекарственных средств РФ [32, 127] (табл. 3.3).

Таблица 3.3 – Анализ ассортимента препаратов группы СИОЗС, зарегистрированных в России

| МНН | Торговые наименования | Количество отечественных/импортных производителей |
|------------|--|---|
| 1 | 2 | 3 |
| Флуоксетин | Прозак [®] , Профлузак, Флуоксетин Ланнахер, Флуоксетин-Канон, Апо-Флуоксетин, Флуоксетин-OBL, Флувал и др. | 8/5 |

Продолжение таблицы 3.3

| 1 | 2 | 3 |
|--------------|---|-----|
| Циталопрам | Циталопрам, ПРАМ [®] , Опра, Ципрамил, Цитол, Сиозам и др. | 4/9 |
| Пароксетин | Пароксетин, Рексетин, Паксил [®] , Адепресс, Плизил Н, Плизил, Апо-Пароксетин и др. | 4/8 |
| Сертралин | Серената, Серлифт, Золофт, Торин, Асентра, Стимулотон, Алевал, Сералин и др. | 2/7 |
| Флувоксамин | Феварин [®] | 0/1 |
| Эсциталопрам | Эсциталопрам, Эсциталопрам Сандоз, Эсциталопрам –Тева, Эйсипи, Ленуксин [®] , Ципралекс, Селектра, Элицея [®] , Мирацитол и др. | 5/8 |

На основании результатов проведенного анализа установлено, что производителями данной группы препаратов являются преимущественно зарубежные производители (38 – зарубежных и 23 – отечественных).

На рис. 3.5 и 3.6 представлены объемы розничных продаж препаратов группы СИОЗС, их доля в натуральном и стоимостном выражении, а также динамика изменения этих показателей в течение 5 лет – с 2011 по 2015 гг. Данные рассчитывали с помощью программы *imshealth*[™] «Аудит розничных продаж лекарственных средств в РФ».

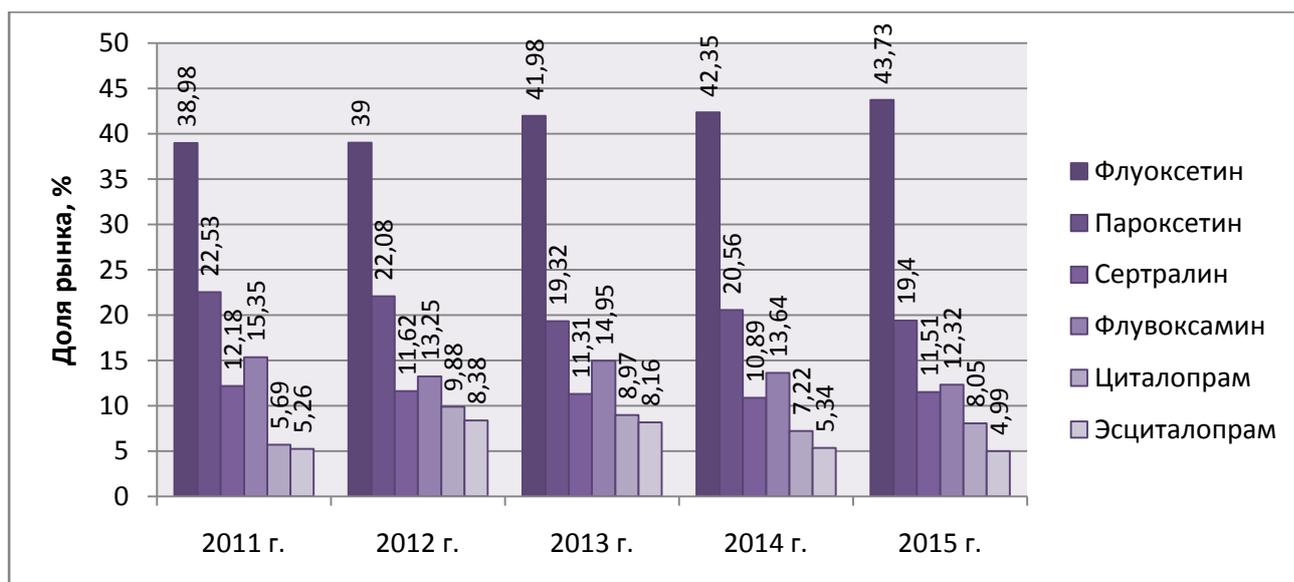


Рис. 3.5 – Анализ динамики объемов розничных продаж лекарственных препаратов группы СИОЗС в натуральном выражении (количество упаковок, шт.)

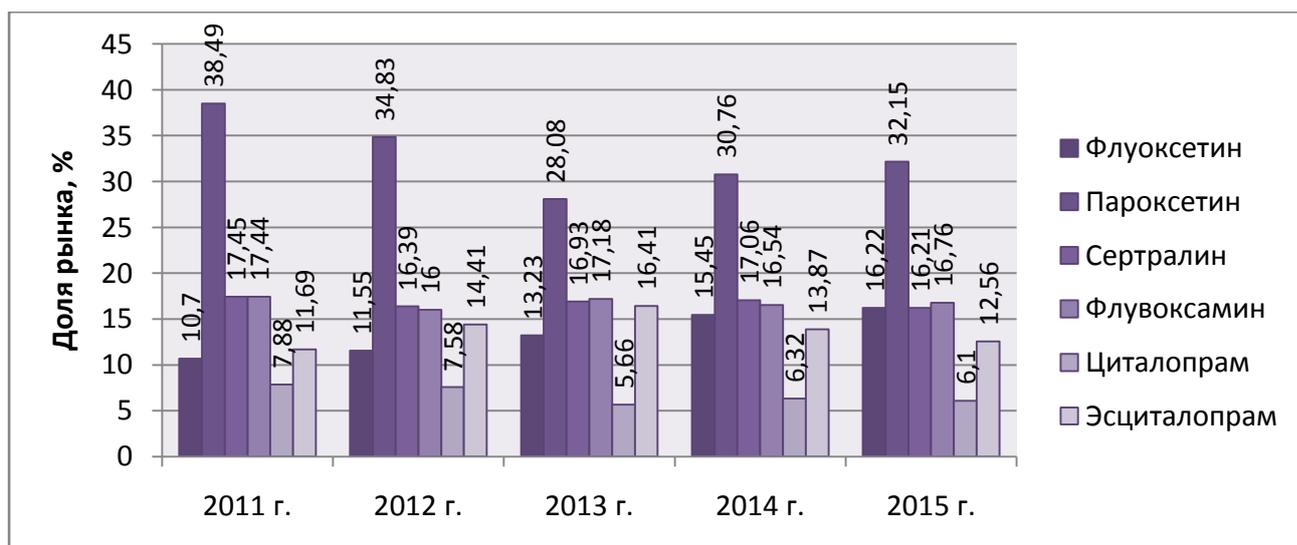


Рис. 3.6 – Анализ динамики объемов розничных продаж лекарственных препаратов группы СИОЗС в стоимостном выражении (руб.)

Проведенные исследования показали, что наибольшие объемы продаж в натуральном выражении имеют препараты флуоксетина (38,98 % - 43,73 %), пароксетина (19,32 % - 22,53 %), флувоксамина (12,32 % - 15,35 %) и сертралина (10,89 % - 12,18 %); в стоимостном выражении - препараты пароксетина (28,08 % - 38,49 %), сертралина (16,21 % - 17,45 %), флуоксетина (10,70 % - 16,22 %), флувоксамина (16,00 % - 17,18 %).

Изучение динамики изменения этих показателей выявило следующую картину: выраженного прироста или снижения натурального и стоимостного объемов всех представленных препаратов не наблюдается. Однако натуральный и стоимостный объемы продаж препаратов флуоксетина имеют тенденцию к увеличению (средний годовой прирост – 1,19 % и 1,38 % соответственно).

Объемы продаж препаратов группы флуоксетина были изучены более подробно за период с 2011 г. по 2015 г. Данные рассчитывали с помощью программы *imshealth*[™] «Аудит розничных продаж лекарственных средств в РФ», которые представлены в табл. 3.4 (приложение 11).

Анализ результатов исследования выявил, что препараты флуоксетина представлены на фармацевтическом рынке России в дозировках: 10 мг в упаковках по 14, 20, 28 штук и 20 мг в упаковках по 14, 20, 21, 28, 30 и 60 штук.

В результате проведенных исследований можно отметить, что наибольшую долю продаж в натуральном и стоимостном выражении имеют препараты флуоксетина в дозировке 20 мг № 20 (66,20 % - 82,13 % и 50,25 % - 55,45 % соответственно). Изучение динамики изменения этих показателей выявило следующую картину: натуральный и стоимостный объемы препаратов флуоксетина 20 мг № 20 имеют тенденцию к увеличению (в среднем 3,98 % и 1,7 % в год соответственно).

Натуральный объем препаратов флуоксетина 20 мг № 20 превосходит в 5,5 раз объем продаж препаратов флуоксетина 10 мг № 20 (в среднем 76,14 % и 13,77 % в год соответственно). Стоимостный объем препаратов флуоксетина 20 мг № 20 превышает в 7,4 раз объем продаж препаратов флуоксетина 10 мг № 20 (в среднем 53,55 % и 7,21 % в год соответственно).

Натуральный и стоимостный объемы продаж флуоксетина в дозе 20 мг № 14 в среднем составили 6,79 % и 33,08 % в год соответственно. Низкими считаются стоимостные и натуральные объемы продаж у препаратов флуоксетина 10 мг, упакованных по 14, 28 штук и препаратов флуоксетина 20 мг, упакованных по 21, 28, 30, 60 штук.

Таким образом, проведенные исследования показали, что среди препаратов группы СИОЗС лидирующую позицию по объемам продаж в натуральном выражении занимают препараты флуоксетина (в среднем 41,21 %) и имеют тенденцию к увеличению, а в стоимостном выражении - препараты пароксетина, сертралина, флуоксетина и флувоксамина.

При анализе объемов продаж препаратов группы флуоксетина отмечалось преобладание лекарственных средств в дозировке 20 мг, упакованных по 20 штук.

Следовательно, препараты флуоксетина пользуются спросом на фармацевтическом рынке России и являются препаратами выбора для лечения психических расстройств.

На основании данных Государственного реестра лекарственных средств РФ [32] проведен анализ вида твердых лекарственных форм препаратов с МНН Флуоксетин, зарегистрированных в России (рис. 3.7).

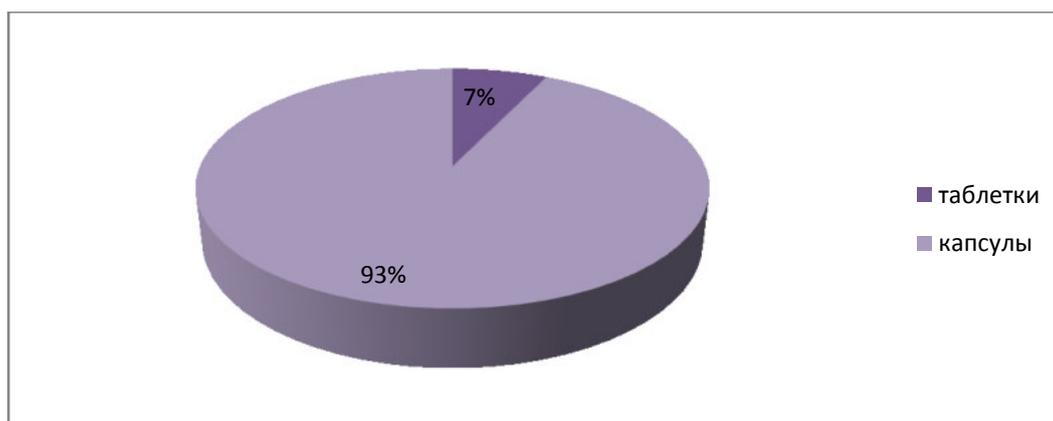


Рис. 3.7 – Виды твердых лекарственных форм препаратов с МНН Флуоксетин, зарегистрированных в России

Анализ вида твердых лекарственных форм показал, что в настоящее время лекарственные препараты с МНН Флуоксетин, зарегистрированные в России, выпускаются в основном в виде капсулированной лекарственной формы.

3.4 Выявление лидеров продаж в товарных рядах и определение отличительных преимущественных характеристик новых препаратов

Искусство менеджеров по продажам заключается в том, чтобы представить отличительные и очень важные для потребителей лекарственных средств характеристики своих препаратов. Нужно, чтобы препарат выделялся среди сходных лекарственных средств, легко обнаруживал свои благоприятные особенности, в идеале получил сильный бренд [42].

Используя имеющиеся данные, по объемам продаж и доле рынка, а также программу *imshealth*[™] «Аудит розничных продаж лекарственных средств в РФ», были выявлены лидеры продаж:

- Кальций-Д₃ Никомед таблетки жевательные (Такеда Никомед АС, Норвегия), доля рынка которого за 2015 г. в товарном ряду в натуральном объеме составляла 43,06 %, в стоимостном – 44,75 %.
- Компливит[®] Кальций Д₃ таблетки жевательные (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА, Россия), доля рынка которого за 2015 г. в товарном ряду в натуральном объеме составляла 26,39 %, в стоимостном – 15,50 %.
- Прозак[®] капсулы (Патеон Франс С.а.С., Франция), доля рынка которого за 2015 г. в товарном ряду в натуральном объеме составляла 6,80 %, в стоимостном – 30,93 %.

- Флуоксетин капсулы (Озон ООО, Россия), доля рынка которого за 2015 г. в товарном ряду в натуральном объеме составляла 30,77 %, в стоимостном – 13,96 %.

Оценивая полученные данные и выявленных лидеров продаж, как потенциальных конкурентов новых лекарственных препаратов, была выбрана стратегия разработки новых препаратов, основанная на снижении затрат на производство, внедрении элементов обновления состава и ассортимента лекарственных форм. Определена возможность создания некоторых отличительных преимущественных характеристик препаратов, планируемых в дальнейшем к выпуску компанией ЗАО «Медисорб» [127]:

- **«Кальций ДС – Медисорб»** – обновленный состав (уникальное сочетание действующих компонентов), имеющий высокое качество, безопасность и эффективность, доступный по цене, дополнительная лекарственная форма – дозированные порошки для приготовления суспензии для приема внутрь, упакованные в пакеты типа саше.

- **Флуоксетин** – состав, отличный от других, при сохранении высокого качества, безопасности и эффективности, доступный по цене, дополнительная лекарственная форма – таблетки.

Результаты проведенных маркетинговых исследований показали, что препараты кальция и препараты флуоксетина пользуются спросом на фармацевтическом рынке РФ и отвечают требованиям Государственной программы импортозамещения «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг., основным направлением которой является обеспечение населения доступными, безопасными и эффективными отечественными лекарственными препаратами [7].

Следует также отметить, что лекарственный препарат Флуоксетин входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Ведь препараты, включенные в данный перечень, для компаний-производителей всегда представляли высокий интерес [7].

Выводы по главе 3

Комплекс полученных данных позволил сделать выводы о привлекательности рынка для новых лекарственных препаратов:

1. Проведенный анализ объемов розничных продаж в России препаратов кальция и препаратов группы СИОЗС за период с 2011 по 2015 гг. позволил оценить долю каждого препарата в товарном ассортименте ряда, а также темпы их роста в натуральном и суммовом выражении:

- лекарственные препараты с МНН Кальция карбонат+Колекальциферол занимают первое место по объемам продаж в стоимостном выражении и второе место по объемам продаж в натуральном выражении после препарата кальция глюконат и имеют тенденцию к увеличению; отмечено преобладание объемов продаж лекарственных средств с МНН Кальция карбонат+Колекальциферол, упакованных по 20, 30, 50 штук в натуральном выражении и по 50, 100, 120 штук в стоимостном выражении;

- лекарственные препараты флуоксетина занимают лидирующую позицию по объемам продаж в натуральном выражении и имеют тенденцию к увеличению; отмечено преобладание объемов продаж флуоксетина в дозировке 20 мг № 20.

Установлено, что препараты кальция и препараты флуоксетина пользуются спросом на фармацевтическом рынке России.

2. Проведенный анализ вида твердых лекарственных форм с помощью данных Государственного реестра лекарственных средств РФ показал, что в настоящее время лекарственные препараты с МНН Кальция карбонат+Колекальциферол выпускают преимущественно в виде таблеток жевательных, а лекарственные препараты с МНН Флуоксетин - в твердых желатиновых капсулах.

3. Оценивая полученные данные и выявленных лидеров продаж, как потенциальных конкурентов была выбрана стратегия разработки новых препаратов и предложена выборка проекта отличительных преимущественных характеристик препаратов кальция и флуоксетина производства ЗАО «Медисорб».

4. Важность разработки лекарственных препаратов кальция и флуоксетина отечественного производства имеет высокое значение в соответствии с Государственной программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг., так как после введения экономических санкций со стороны ряда западных стран импортозамещение стало особенно актуальным.

ГЛАВА 4 Разработка состава и технологии капсул и порошков лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб», стандартизация и его доклинические исследования

На основании анализа фармацевтического рынка рациональными лекарственными формами препарата, содержащего кальций, выбраны твердые желатиновые капсулы и порошки для приготовления суспензии для приема внутрь, упакованные в пакеты типа саше. Учитывая меньшее влияние фармацевтических факторов на технологический процесс, они обеспечивают более быстрое высвобождение активных компонентов. Кроме того, изготовление препаратов в данных лекарственных формах упрощает технологический процесс, что приводит к сокращению трудозатрат и снижению себестоимости продукции. Твердые желатиновые капсулы защищают сухие экстракты, входящие в состав лекарственного препарата, от факторов внешней среды, так как оболочка капсул обеспечивает высокую герметичность. Порошки для приготовления суспензии для приема внутрь, упакованные в пакеты типа саше удобны при приеме, транспортировке и хранении. Готовую суспензию предусмотрено использовать на один прием, поэтому можно приобрести именно столько доз, сколько нужно на курс.

4.1 Исследование в области разработки состава и технологии

4.1.1 Выбор активных ингредиентов и доз, изучение технологических свойств субстанций солей кальция и аскорбиновой кислоты

Для создания нового препарата кальция были выбраны определенные действующие вещества (соли кальция, колекальциферол (витамин D₃) и аскорбиновая кислота), подобрано торговое наименование «Кальций ДС – Медисорб». Исходя из фармакологических свойств действующих веществ, были теоретически рассчитаны дозы для двух лекарственных форм, которые представлены в сравнении с препаратами-лидерами в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Сравнительные данные количественного содержания активных ингредиентов и некоторых вспомогательных веществ препарата «Кальций ДС – Медисорб» в двух лекарственных формах и аналогичных препаратов-лидеров

| Наименование лекарственного препарата, лекарственная форма (производитель, страна) | Активные ингредиенты и некоторые вспомогательные вещества, количественное содержание их в лекарственной форме | | | | |
|---|---|---|--|---------------------------------|-------------------------------|
| | Соль кальция (в пересчете на кальций) | Колекальциферол (витамин D ₃) | Аскорбиновая кислота (с учетом её содержания в экстракте плодов шиповника) | Шиповника плодов экстракт сухой | Солодки корней экстракт сухой |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Новый лекарственный препарат | | | | | |
| 1. «Кальций ДС – Медисорб», капсулы (ЗАО «Медисорб», Россия) 2. «Кальций ДС – Медисорб», порошок для приготовления суспензии для приема внутрь по 1,0 г (ЗАО «Медисорб», Россия) | Соль кальция (300 мг) | 100 МЕ | 50 мг | 40 мг | 20 мг |
| Аналогичные препараты-лидеры | | | | | |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные (Никомед Фарма АС, Норвегия) | 1250 мг (500 мг) | 200 МЕ | – | – | – |
| Компливит [®] Кальций Д ₃ , таблетки жевательные (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия) | 1250 мг (500 мг) | 200 МЕ | – | – | – |

Примечание: « – » отсутствие ингредиента

В отличие от ингредиентного состава активных веществ аналогичных препаратов-лидеров, препарат «Кальций ДС – Медисорб» дополнительно содержит аскорбиновую кислоту, шиповника плодов экстракт сухой и солодки корней экстракт сухой. Аскорбиновая кислота и витамин D₃ введены в состав препарата для высокого проявления терапевтического эффекта, которые способствуют высокому усвоению и полному использованию кальция в организме [79, 85, 112]. Аскорбиновая кислота и шиповника плодов экстракт сухой добавлены в состав препарата в качестве источника витамина С для организма, так как недостаточность этого витамина встречается чаще всего [74]. Солодки корней экстракт сухой в малых дозах проявляет иммуностимулирующее действие [105]. Шиповника плодов экстракт сухой и солодки корней экстракт сухой улучшают вкусовые качества порошков.

С целью разработки состава и технологии капсул и порошков для приготовления суспензии для приема внутрь лекарственного препарата, содержащего кальций, были изучены технологические свойства субстанций солей кальция и аскорбиновой кислоты разных производителей, оценка которых необходима для научно-обоснованного подхода к выбору оптимального состава, рациональной технологии и условий для капсулирования и дозирования порошков. У модельных капсул, заполненных исследуемыми субстанциями, была определена распадаемость [129]. Результаты представлены в табл. 4.2, 4.3.

Таблица 4.2 – Технологические характеристики субстанций солей кальция разных производителей

| Характеристики, единицы измерения | Субстанции солей кальция, результаты (среднее 5-ти определений) | | | |
|--|--|--|---|---|
| | Кальция глюконат (ОАО «Фармстан- дарт-Лексредства», Россия) | Кальция глицерофосфат (ОАО «Фармстандарт- Лексредства, Россия) | Кальция карбонат осажденный | |
| | | | ОАО «Фармстан- дарт-Лексредства», Россия | ОАО «Марбиофарм», Россия |
| Описание | Кристаллический порошок белого цвета, без запаха и вкуса | Мелкокристаллический порошок белого цвета, без запаха | Мелкокристаллический порошок белого цвета, без запаха и вкуса | Мелкокристаллический порошок белого цвета, без запаха и вкуса |
| Молекулярная масса, г/моль | 430,37 | 210,14 | 100,08 | |
| Остаточная влажность, % | 0,40±0,05 | 0,50±0,05 | 0,21±0,02 | 0,30±0,02 |
| Сыпучесть, г/сек - без вибрации - с вибрацией | 0,00 0,00 | 0,00 0,00 | 0,00 0,00 | 0,00 0,00 |
| Насыпная плотность, г/см ³ - без уплотнения - с уплотнением | 0,250±0,009 0,456±0,012 | 0,280±0,020 0,360±0,015 | 0,384±0,025 0,479±0,026 | 0,315±0,013 0,410±0,012 |
| Распадаемость модель- ных капсул, с | 720±8,25 | 700±5,45 | 700±4,12 | 750±5,40 |

Таблица 4.3 – Технологические характеристики субстанции аскорбиновой кислоты разных производителей

| Характеристики, единицы измерения | Субстанция аскорбиновой кислоты, результаты (среднее 5-ти определений) | | |
|--|---|--|---|
| | ООО «Полисинтез», Россия | ОАО «Марбифарм», Россия | СиЭсПиСи Вейшинг Фарма- сеутикал (Шийя- жуаньг) Ко. Лтд., Китай |
| Описание | Белый кристаллический порошок, без запаха, кислого вкуса | Белый кристаллический порошок, без запаха, кислого вкуса | Белый кристаллический порошок, без запаха, кислого вкуса |
| Остаточная влажность, % | 0,06±0,04 | 0,98±0,08 | 0,10±0,06 |
| Сыпучесть, г/сек - без вибрации - с вибрацией | 0,00 5,377±0,37 | 0,00 4,500±0,30 | 0,00 4,450±0,25 |
| Насыпная плотность, г/см ³ - без уплотнения - с уплотнением | 0,905±0,027 1,104±0,013 | 0,912±0,030 1,110±0,011 | 0,853±0,026 0,983±0,023 |
| Распадаемость модельных капсул, с | 51,0±2,00 | 56,0±3,80 | 65,0±4,65 |

Установлено, что у субстанций солей кальция отсутствует сыпучесть, они имеют низкие показатели насыпной плотности и удовлетворительную распадаемость модельных капсул. У субстанции аскорбиновой кислоты отсутствует сыпучесть без вибрации, сыпучесть с вибрацией – удовлетворительная, модельные капсулы имеют очень хорошую распадаемость.

Учитывая показатели насыпной плотности, а также высокую массовую долю кальция в соли (за счет низкой молекулярной массы) для дальнейших исследований был выбран кальция карбонат осажденный. По данным таблицы 1.1 главы 1, карбонат кальция является лидером по содержанию элементарного кальция в 1 грамме соли (400 мг), то есть 40 % в отличие от глюконата кальция (9 % кальция) и глицерофосфата кальция (19 % кальция).

Для устранения выявленных недостатков субстанций и получения качественных капсул и порошков необходимо использование метода влажной грануляции и добавление вспомогательных веществ.

4.1.2 Выбор вспомогательных веществ

С целью улучшения вкусовых качеств лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» при приеме порошков, предназначенных для приготовления суспензии, были использованы в качестве вспомогательных веществ коррегирующие вещества. На основании технологических свойств кальция карбоната и аскорбиновой кислоты в состав твердых лекарственных форм вводились связующие вещества – для улучшения сыпучести и скользящие (антифрикционные) вещества – для снятия электростатического заряда с частиц и улучшения сыпучести смеси.

Для выбора наиболее оптимального состава нами было использовано математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата 3х3 и проведен дисперсионный анализ [34, 53, 81, 128, 129]. В качестве факторов были взяты:

Фактор А – коррегирующие вещества:

a_1 – декстрозы (глюкозы) моногидрат;

a_2 – лактозы моногидрат;

a_3 – сорбит.

Фактор В – связующие вещества:

v_1 – вода очищенная;

v_2 – 10 % раствор ПВП;

v_3 – 3 % раствор пектина.

Фактор С – антифрикционные (скользящие) вещества:

c_1 – кальция стеарат 1 %;

c_2 – аэросил 1 %;

c_3 – кальция стеарат (1 %) + аэросил (1 %).

Параметрами оптимизации служили: сыпучесть с вибрацией и без вибрации, насыпная плотность с уплотнением и без уплотнения (для смесей), распадаемость и растворение (для капсул). Матрица планирования эксперимента и результаты исследования представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Матрица планирования эксперимента и результаты исследования по влиянию вспомогательных веществ на технологические свойства модельных капсул и смесей лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб»

| № п/п | Составы | Влажность, % | Сыпучесть, г/с | | Насыпная плотность, г/см ³ | | Распадаемость капсул, с | Растворение капсул, % |
|----------|--|-----------------|----------------|-----------------|--|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | | | с вибрацией | без вибрации | с уплотнением | без уплотнения | | |
| 1 | a ₁ b ₁ c ₁ | 0,62±0,31 | 2,65±0,32 | 2,98±0,25 | 0,982±0,02 | 0,854±0,03 | 2700±8,13 | 83,22±2,10 |
| 2 | a ₁ b ₂ c ₂ | 1,01±0,15 | 3,71±0,37 | 4,29±0,42 | 0,999±0,05 | 0,886±0,03 | более 3600 | 79,89±1,33 |
| 3 | a ₁ b ₃ c ₃ | 1,20±0,20 | 11,19±0,24 | 15,30±0,33 | 1,022±0,03 | 0,870±0,02 | 60±13,41 | 89,17±1,12 |
| 4 | a ₂ b ₁ c ₂ | 0,89±0,11 | 2,83±0,13 | 3,43±0,54 | 0,943±0,03 | 0,864±0,05 | 100±3,06 | 88,06±1,52 |
| 5 | a ₂ b ₂ c ₃ | 0,99±0,23 | 5,91±0,20 | 6,17±0,19 | 0,885±0,01 | 0,703±0,03 | более 3600 | 85,67±1,86 |
| 6 | a ₂ b ₃ c ₁ | 1,05±0,10 | 3,38±0,31 | 4,55±0,76 | 0,924±0,04 | 0,831±0,02 | 40±12,53 | 78,40±3,05 |
| 7 | a ₃ b ₁ c ₃ | 1,47±0,21 | 4,13±0,21 | 5,38±0,14 | 0,827±0,02 | 0,740±0,04 | 1920±7,51 | 77,45±1,54 |
| 8 | a ₃ b ₂ c ₁ | 1,30±0,14 | 1,56±0,20 | - | 0,520±0,021 | 0,480±0,021 | более 3600 | 76,98±2,04 |
| 9 | a ₃ b ₃ c ₂ | 0,77±0,20 | 4,94±0,18 | 5,65±0,82 | 0,795±0,01 | 0,642±0,03 | 900±5,13 | 73,13±3,14 |

Примечание: « – » отсутствует

Для получения модельных капсул использовали следующую технологию приготовления смеси: гранулят получали путем увлажнения смеси кальция карбоната, экстракта солодки сухого и корректирующих веществ. Увлажненную массу протирали через сито с размером ячеек 2,0 мм и сушили в стерилизаторе воздушном медицинском ГП-80-ПСЗ при температуре 60 °С. Подсохший гранулят повторно протирали через сито с размером ячеек 1,0 мм и снова сушили до остаточной влажности – 1 % и менее. К готовому грануляту добавляли витамин D₃, аскорбиновую кислоту, экстракт шиповника сухой и скользящие вещества.

Для определения влияния каждого фактора на технологические свойства модельных капсул и смесей, динамику растворения модельных капсул был проведен дисперсионный анализ полученных экспериментальных данных. Табличное значение критерия Фишера (F) равно 19,00 при $P=0,95$; $\alpha=0,05$; $f_1=2$; $f_2=2$ [81]. Установление рядов предпочтительности видов вспомогательных веществ осуществляли с использованием рангового критерия Дункана.

Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных по изучению влияния факторов на параметры оптимизации модельных капсул и смесей лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» представлены в табл. 4.5-4.10.

Таблица 4.5 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения сыпучести (с вибрацией) модельных смесей «Кальций ДС – Медисорб»

| Источник дисперсии | Сумма квадратов | Число степеней свободы f | Средняя сумма квадратов | Fэкс. |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| Фактор А | 8,843489 | 2 | 2,94783 | 8,367942 |
| Фактор В | 18,87376 | 2 | 6,291252 | 17,85884 |
| Фактор С | 32,91602 | 2 | 10,97201 | 31,14601 |
| Остаточная дисперсия | 3,170489 | 2 | 0,352277 | |
| Общая сумма квадратов | 63,80376 | 8 | | |

Из данных табл. 4.5 видно, что расчетное значение критерия Фишера для фактора С (Fэкс.=31,14601) больше табличного значения критерия Фишера (F=19,00). Таким образом, антифрикционные вещества оказались наиболее определяющим фактором по влиянию на сыпучесть (с вибрацией). Корректирующие вещества и связующие вещества не оказывают существенного влияния на данный показатель. При использовании рангового критерия Дункана антифрикционные вещества по влиянию на сыпучесть (с вибрацией) расположились в следующий ряд предпочтительности: кальция стеарат + аэросил (1 : 1) > аэросил > стеарат кальция.

Таблица 4.6 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения сыпучести (без вибрации) модельных смесей «Кальций ДС – Медисорб»

| Источник дисперсии | Сумма квадратов | Число степеней свободы f | Средняя сумма квадратов | Фэкс. |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| Фактор А | 23,75582 | 2 | 7,918607 | 17,75699 |
| Фактор В | 46,21496 | 2 | 15,40499 | 34,54472 |
| Фактор С | 65,45316 | 2 | 21,81772 | 48,92488 |
| Остаточная дисперсия | 4,013489 | 2 | 0,445943 | |
| Общая сумма квадратов | 139,4374 | 8 | | |

Установлено, что расчетные значения критерия Фишера для факторов В и С (Фэкс.=34,54472 и Фэкс.=48,92488 соответственно) больше табличного ($F=19,00$), поэтому на сыпучесть (без вибрации) существенное влияние оказывают связующие и антифрикционные вещества, которые расположились в следующие ряды предпочтительности:

- 3 % раствор пектина > вода очищенная > 10 % раствор ПВП;
- кальция стеарат + аэросил (1 : 1) > аэросил > стеарат кальция.

Таблица 4.7 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения насыпной плотности (с уплотнением) модельных смесей «Кальций ДС – Медисорб»

| Источник дисперсии | Сумма квадратов | Число степеней свободы f | Средняя сумма квадратов | Фэкс. |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| Фактор А | 0,130714 | 2 | 0,043571 | 32,29031 |
| Фактор В | 0,026088 | 2 | 0,008696 | 6,444601 |
| Фактор С | 0,021288 | 2 | 0,007096 | 5,258852 |
| Остаточная дисперсия | 0,012144 | 2 | 0,001349 | |
| Общая сумма квадратов | 0,190234 | 8 | | |

На основании полученных результатов видно, что расчетное значение критерия Фишера для фактора А (Фэкс.=32,29031) больше табличного ($F=19,00$). Таким образом, наиболее определяющим фактором по влиянию на насыпную плот-

ность (с уплотнением) являются коррегирующие вещества, которые расположились в следующий ряд предпочтительности: глюкоза > лактоза > сорбит.

Таблица 4.8 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения насыпной плотности (без уплотнения) модельных смесей «Кальций ДС – Медисорб»

| Источник дисперсии | Сумма квадратов | Число степеней свободы f | Средняя сумма квадратов | Фэкс. |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| Фактор А | 0,050905 | 2 | 0,016968 | 14,22248 |
| Фактор В | 0,04258 | 2 | 0,014193 | 11,89662 |
| Фактор С | 0,031342 | 2 | 0,010447 | 8,756617 |
| Остаточная дисперсия | 0,010738 | 2 | 0,001193 | |
| Общая сумма квадратов | 0,135564 | 8 | | |

Согласно полученным результатам коррегирующие вещества, вид связующих веществ и вид антифрикционных веществ не оказывают значимого влияния на насыпную плотность (без уплотнения), так как расчетные значения критерия Фишера меньше табличного ($F=19,00$) для всех факторов.

Таблица 4.9 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения распадаемости модельных капсул «Кальций ДС – Медисорб»

| Источник дисперсии | Сумма квадратов | Число степеней свободы f | Средняя сумма квадратов | Фэкс. |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| Фактор А | 4272267 | 2 | 1424089 | 11,00343 |
| Фактор В | 8333867 | 2 | 2777956 | 21,46429 |
| Фактор С | 2765067 | 2 | 921688,9 | 7,121566 |
| Остаточная дисперсия | 1164800 | 2 | 129422,2 | |
| Общая сумма квадратов | 16536000 | 8 | | |

Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных, представленные в табл. 4.9, показали, что расчетное значение критерия Фишера для фактора В (Фэкс.=21,46429) больше табличного ($F=19,00$). Таким образом, связующие вещества оказывают влияние на распадаемость капсул. Виды связующих веществ по влиянию на распадаемость капсул расположились в следующий ряд предпочтительности: 3 % раствор пектина > вода очищенная > 10 % раствор ПВП.

Таблица 4.10 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения теста «Растворение» модельных капсул «Кальций ДС – Медисорб»

| Источник дисперсии | Сумма квадратов | Число степеней свободы f | Средняя сумма квадратов | Fэкс. |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| Фактор А | 134,9762 | 2 | 44,99207 | 6,886861 |
| Фактор В | 11,79807 | 2 | 3,932689 | 0,60197 |
| Фактор С | 35,47007 | 2 | 11,82336 | 1,809781 |
| Остаточная дисперсия | 58,79727 | 2 | 6,53303 | |
| Общая сумма квадратов | 241,0416 | 8 | | |

Из табл. 4.10 видно, что расчетные значения критерия Фишера меньше табличного ($F=19,00$) для всех факторов. Следовательно, выбранные для эксперимента вспомогательные вещества не оказывают статистически значимого влияния на растворение капсул «Кальций ДС – Медисорб».

Согласно ОФС 42-0003-04 в раствор должно высвобождаться не менее 70 % (Q) через 45 мин от заявленного количества кальция (рис. 4.1).

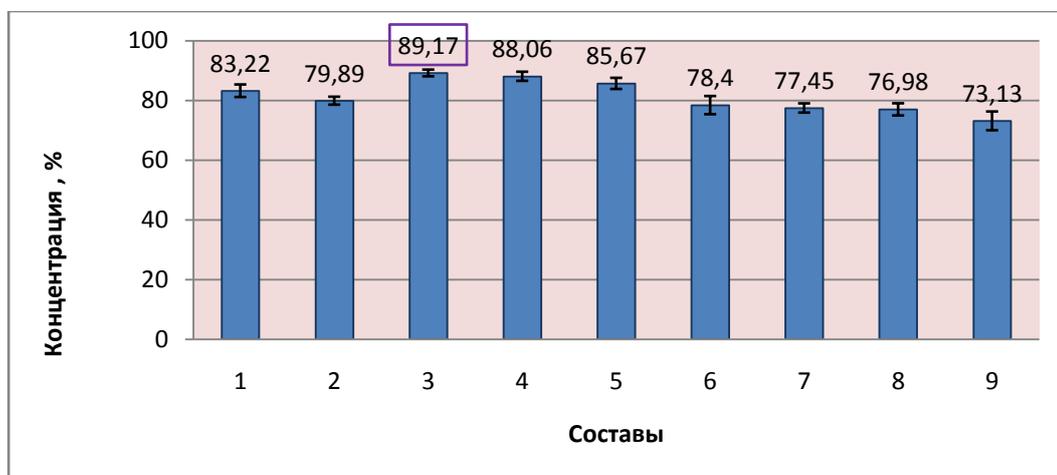


Рис. 4.1 – Высвобождение кальция из капсул «Кальций ДС – Медисорб» различных изучаемых составов

Таким образом, изучение теста «Растворение» всех составов показало, что из капсул «Кальций ДС – Медисорб» за 45 минут высвобождается в среднем 73,13 % – 89,17 % от заявленного содержания кальция и выявлено, что самое высокое высвобождение кальция - у состава № 3.

При изучении влияния вспомогательных веществ на технологические свойства с помощью дисперсионного анализа установлено, что антифрикционные ве-

щества оказывают влияние на сыпучесть модельных смесей, связующие вещества – на сыпучесть (без вибрации) и распадаемость капсул, коррегирующие вещества – на насыпную плотность модельных смесей (с уплотнением). Коррегирующие, связующие и антифрикционные вещества не оказывают существенного влияния на растворение капсул и насыпную плотность модельных смесей (без уплотнения) [128].

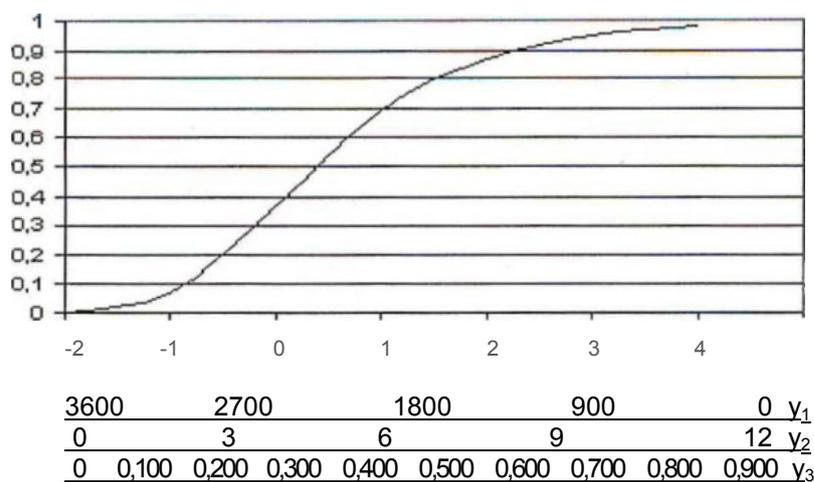
Оптимальными вспомогательными веществами для получения лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» в виде капсул и порошков являются:

- коррегирующие вещества: глюкоза, наименее предпочтительны лактоза и сорбит;
- связующие вещества: 3 % раствор пектина, наименее предпочтительны вода очищенная, 10 % раствор ПВП;
- антифрикционные вещества: стеарат кальция + аэросил в соотношении (1 : 1), наименее предпочтительны аэросил, стеарат кальция.

Обобщенную оценку качества модельных капсул и смесей лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» проводили с помощью функции желательности. Базовые отметки шкалы желательности обозначены в табл. 4.11. Функция желательности для каждого показателя представлена на рис. 4.2.

Таблица 4.11 – Шкала желательности показателей качества капсул и смесей

| Количественная оценка по шкале желательности | Желательность значения отклика | Сыпучесть, г/с | Насыпная плотность, г/см ³ | Распадаемость капсул, с |
|--|--------------------------------|----------------|---------------------------------------|-------------------------|
| 0,80-1,00 | очень хорошо | 7-12 | 0,600-0,900 | 0-300 |
| 0,63-0,80 | хорошо | 6-7 | 0,500-0,600 | 300-600 |
| 0,37-0,63 | удовлетворительно | 4-6 | 0,300-0,500 | 600-900 |
| 0,20-0,37 | плохо | 3-4 | 0,200-0,300 | 900-1800 |
| 0,00-0,20 | очень плохо | 0-3 | 0-0,200 | 1800-3600 |



y_1 – распадаемость капсул;
 y_2 – сыпучесть смесей;
 y_3 – насыпная плотность смесей.

Рис. 4.2 – Функция желательности

Для выявления состава с высоким обобщенным показателем желательности (D) составлена матрица планирования эксперимента, в которой представлены результаты исследования технологических показателей модельных капсул и смесей «Кальций ДС-Медисорб» с учетом функции желательности (табл. 4.12).

Таблица 4.12 – Матрица планирования эксперимента и результаты исследования технологических показателей модельных капсул и смесей «Кальций ДС-Медисорб»

| № п/п | Составы | Сыпучесть смесей | | Насыпная плотность смесей | | Распадаемость капсул | | D |
|----------|-------------------------------|------------------|-------------|---------------------------|-------------|----------------------|-------------|-------------|
| | | г/с | d_1 | г/см ³ | d_2 | c | d_3 | |
| 1 | $a_1b_1c_1$ | 2,65 | 0,20 | 0,982 | 1,00 | 2700 | 0,05 | 0,42 |
| 2 | $a_1b_2c_2$ | 3,71 | 0,44 | 0,999 | 1,00 | 3600 | 0,00 | 0,48 |
| 3 | $a_1b_3c_3$ | 11,19 | 0,99 | 1,022 | 1,00 | 60 | 0,98 | 0,99 |
| 4 | $a_2b_1c_2$ | 2,83 | 0,25 | 0,943 | 1,00 | 100 | 0,97 | 0,74 |
| 5 | $a_2b_2c_3$ | 5,91 | 0,79 | 0,885 | 0,99 | 3600 | 0,00 | 0,59 |
| 6 | $a_2b_3c_1$ | 3,38 | 0,35 | 0,924 | 1,00 | 40 | 0,98 | 0,78 |
| 7 | $a_3b_1c_3$ | 4,13 | 0,52 | 0,827 | 0,99 | 1920 | 0,18 | 0,56 |
| 8 | $a_3b_2c_1$ | 1,56 | 0,12 | 0,520 | 0,91 | 3600 | 0,00 | 0,34 |
| 9 | $a_3b_3c_2$ | 4,94 | 0,65 | 0,795 | 0,98 | 900 | 0,37 | 0,67 |

Из данных табл. 4.12 следует, что состав № 3 можно оценить как «очень хороший» ($D=0,80-1,00$), составы № 4, 6, 9 можно считать как «хорошие»

($D=0,63-0,80$), остальные составы № 1, 2, 5, 7 и 8 «удовлетворительные» ($D=0,37-0,63$). Состав № 3 имеет самый высокий обобщенный показатель желательности ($D=0,99$) [128].

На основании проведенных исследований для приготовления капсул и порошков лекарственного препарата «Кальций ДС-Медисорб» выбран оптимальный состав № 3, в котором в качестве коррегирующего вещества выбрана глюкоза, в качестве связующего вещества – 3 % раствор пектина, а в качестве скользящих веществ – смесь стеарата кальция и аэросила в соотношении (1 : 1).

4.1.3 Изучение влияния остаточной влажности и фракционного состава на технологические показатели качества капсул и порошков, стандартизация и апробация технологии в производственных условиях

Так как дозирование является важнейшей операцией, поэтому особое значение имеют такие технологические свойства материала для наполнения твердых желатиновых капсул и пакетов типа саше, как содержание влаги, фракционный (гранулометрический) состав, сыпучесть, насыпная плотность, угол естественного откоса, однородность дозирования.

Были приготовлены модельные смеси выбранного состава с различной остаточной влажностью и проведены исследования по изучению влияния остаточной влажности на сыпучесть и насыпную плотность смесей для наполнения капсул и пакетов типа саше [128]. Результаты представлены на рис. 4.3, 4.4.

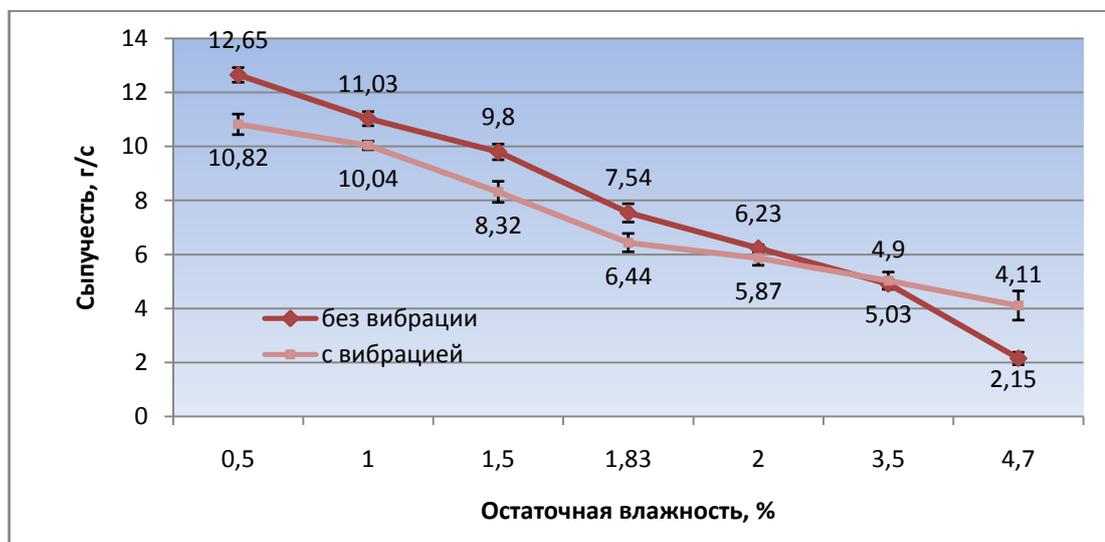


Рис. 4.3 – Влияние остаточной влажности на сыпучесть смесей

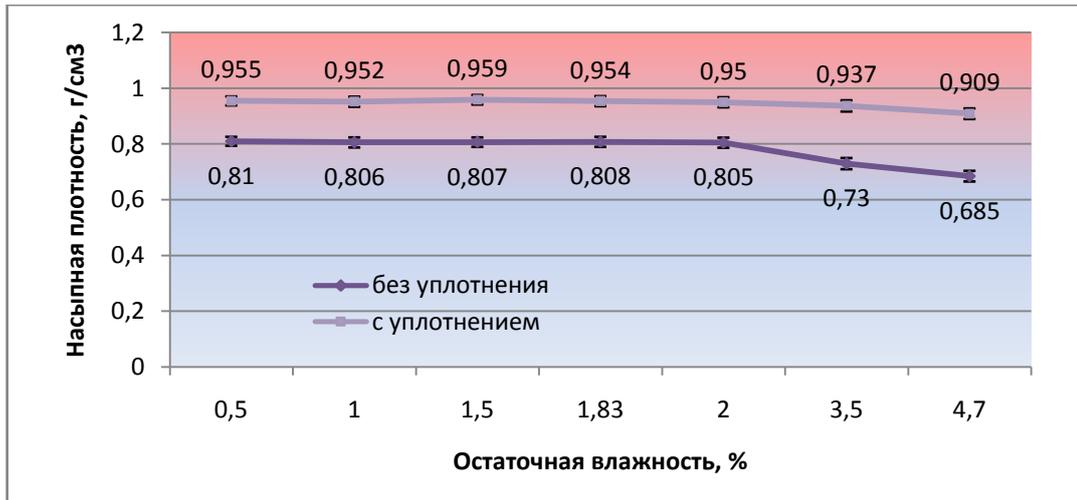


Рис. 4.4 – Влияние остаточной влажности на насыпную плотность смесей

Анализ экспериментальных данных показал, что с увеличением остаточной влажности сыпучесть смесей уменьшается и снижаются показатели насыпной плотности при влажности более 2,0 %. Установлено, что оптимальной является остаточная влажность смеси от 0,5 % до 2,0 %.

Дальнейшие исследования были посвящены изучению влияния фракционного состава на технологические показатели качества смесей и капсул [128]. Были приготовлены модельные смеси с различным фракционным составом и влажностью не более 2,0 % (табл. 4.13).

Таблица 4.13 – Фракционный состав модельных смесей

| Модельные смеси | Размер частиц, мм | Содержание, % | Распределение фракций | |
|-----------------|-------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| | | | вид фракции | содержание, % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Смесь А | > 1,0 < 2,0 | 19,10 | крупная | 49,47 |
| | > 0,7 < 1,0 | 30,37 | | |
| | > 0,5 < 0,7 | 18,23 | | |
| | > 0,315 < 0,5 | 20,20 | средняя | 38,43 |
| | > 0,2 < 0,315 | 6,30 | | |
| | > 0,16 < 0,2 | 3,69 | | |
| | < 0,16 | 2,11 | | |
| Смесь В | > 1,0 < 2,0 | 3,14 | крупная | 15,14 |
| | > 0,7 < 1,0 | 12,00 | | |
| | > 0,5 < 0,7 | 30,50 | средняя | 54,80 |
| | > 0,315 < 0,5 | 24,36 | | |
| | > 0,2 < 0,315 | 16,12 | | |
| | > 0,16 < 0,2 | 12,36 | мелкая | 30,06 |
| | < 0,16 | 1,58 | | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------|-----------------|-------|---------|--------------|
| Смесь С | $> 1,0 < 2,0$ | 3,60 | крупная | 14,02 |
| | $> 0,7 < 1,0$ | 10,42 | | |
| | $> 0,5 < 0,7$ | 15,30 | средняя | 33,50 |
| | $> 0,315 < 0,5$ | 18,20 | | |
| | $> 0,2 < 0,315$ | 22,30 | мелкая | 52,48 |
| | $> 0,16 < 0,2$ | 17,90 | | |
| $< 0,16$ | 12,28 | | | |

Результаты эксперимента по изучению влияния фракционного состава на сыпучесть, насыпную плотность, угол естественного откоса смесей и однородность дозирования капсул представлены на рис. 4.5, 4.6 и в табл. 4.14.

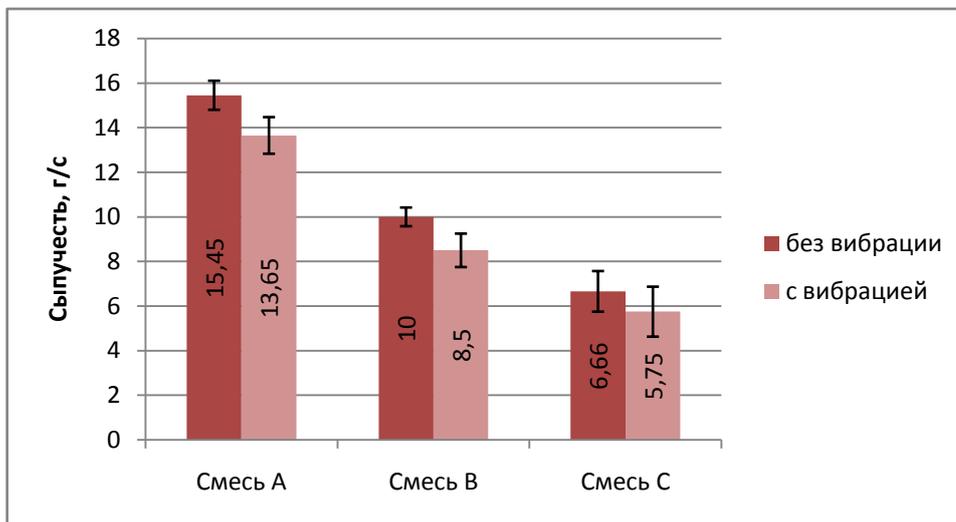


Рис. 4.5 – Влияние фракционного состава на сыпучесть смесей

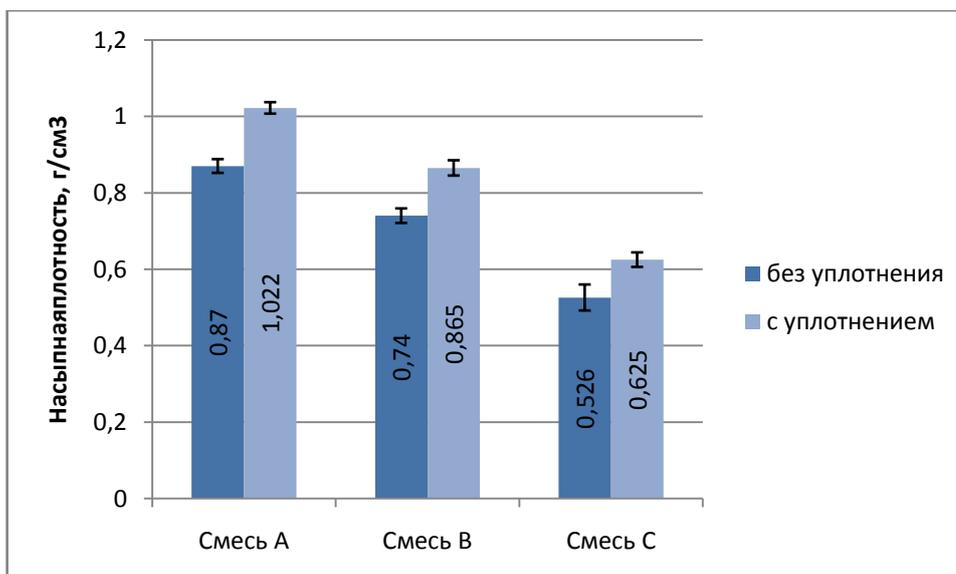


Рис. 4.6– Влияние фракционного состава на насыпную плотность смесей

Таблица 4.14 – Влияние фракционного состава на угол естественного откоса смесей и однородность дозирования капсул

| Наименование показателя | Результаты (n=5) | | |
|------------------------------------|------------------|-----------|-----------|
| | Смесь А | Смесь В | Смесь С |
| Остаточная влажность смеси, % | 0,97±0,10 | 0,89±0,14 | 0,95±0,05 |
| Угол естественного откоса смеси, ° | 29±1,50 | 32±1,00 | 40±2,50 |
| Однородность дозирования капсул, % | -2,12 | -2,74 | -14,03 |
| | +3,98 | +1,03 | +11,12 |

Смесь С содержит много гранул мелкой фракции и пыли (0,2 мм и менее) – 52,48 % и при этом имеет наименьшую сыпучесть и насыпную плотность, что влияет на однородность дозирования капсул и угол естественного откоса. Поэтому технологичными считаются смеси А и В.

В результате проведенных исследований установлено, что с увеличением количества мелкой фракции и пыли (0,2 мм и менее) более 30 % уменьшается сыпучесть и насыпная плотность смеси, увеличивается угол естественного откоса и показатели однородности дозирования, что может повлиять на другие показатели качества капсул и порошков. Таким образом, фракционный состав должен иметь преимущественно размер частиц от 1,0 мм до 0,315 мм, которые в сумме должны составлять не менее 70 %, а мелкой фракции и пыли (0,2 мм и менее) – не более 30 % [128].

Выбор размера твердых желатиновых капсул с целью наполнения их смесью для капсулирования выбранной прописи сначала осуществляли исходя из средней вместимости капсул по таблице ГФ XI изд., вып. 2 ОФС «Капсулы» [28], используя массу капсулируемой смеси 1,0 г, а также показатели насыпной плотности смесей с уплотнением $1,022 \pm 0,015$ г/см³ и $0,865 \pm 0,02$ г/см³, приготовленных из смесей А и В соответственно (рис. 4.6).

Вместимость капсулы рассчитывали по формуле (13):

$$V = \frac{m}{\rho}, \text{ где} \quad (13)$$

V – средняя вместимость капсулы, мл;

m - масса капсулируемой смеси, г;

ρ – объемная плотность капсулируемой смеси, г/см³.

Результаты по выбору номера твердых желатиновых капсул для капсулирования выбранной прописи представлены в таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Выбор номера твердых желатиновых капсул

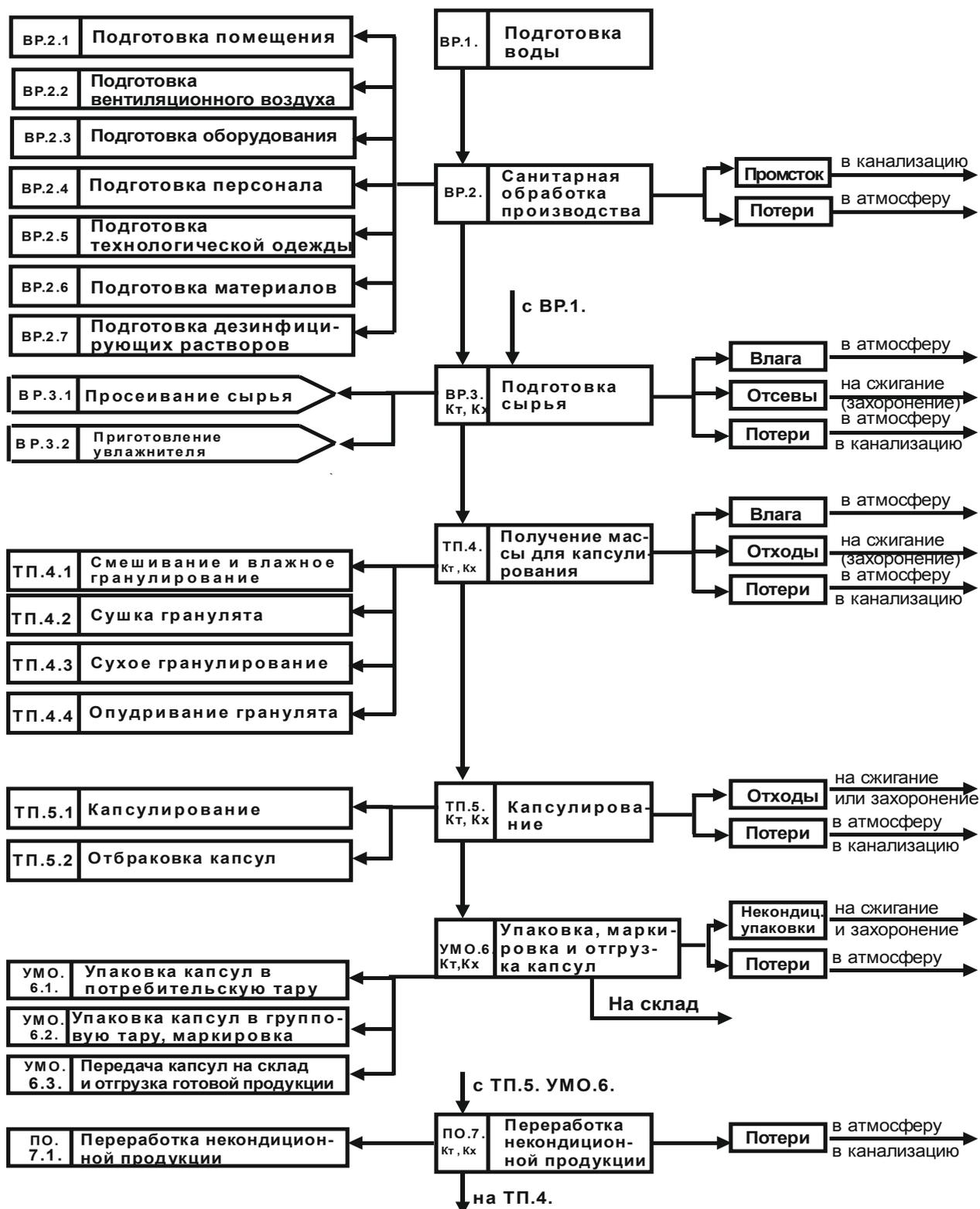
| № капсулы | Средняя вместимость капсулы, мл | Объем смеси выбранного состава | | Свободный объем капсулы, % |
|-----------|---------------------------------|--------------------------------|-------|----------------------------|
| | | мл | % | |
| 000 | 1,37 | для смеси А | | 28,61 |
| | | 0,978 | 71,39 | |
| | | для смеси В | | 15,62 |
| | | 1,156 | 84,38 | |
| 00 | 0,95 | – | – | – |
| 0 | 0,68 | – | – | – |
| 1 | 0,5 | – | – | – |
| 2 | 0,37 | – | – | – |
| 3 | 0,3 | – | – | – |
| 4 | 0,21 | – | – | – |
| 5 | 0,13 | – | – | – |

Примечание: «–» показатель не определялся.

Расчеты показали, что для наполнения капсул смесью для капсулирования массой 1,0 г подходит размер твердых желатиновых капсул № 000. Далее при апробации в производственных условиях, используя 3-х или 4-х кратную подпрессовку, подобран размер твердых желатиновых капсул № 0.

Была проведена стандартизация капсул и порошков для приготовления суспензии для приема внутрь препарата «Кальций ДС – Медисорб» по предложенным известным методам и методикам (раздел 2.2.3 главы 2). На основании полученных данных были составлены спецификации, которые были положены в основу разработки и оформления нормативной документации (проектов ФСП) (приложение 1) в соответствии с ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» [3].

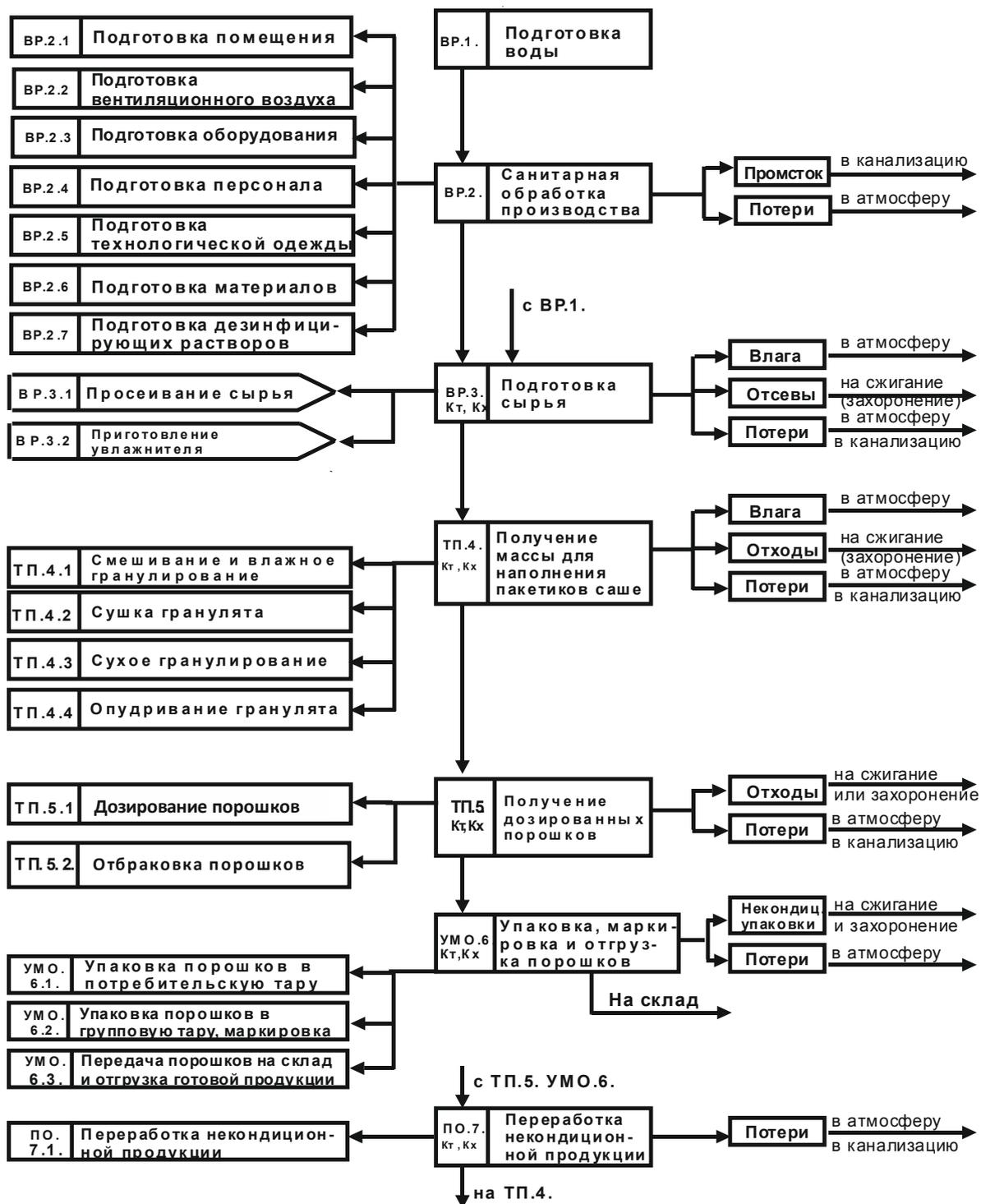
Результаты исследований положены в основу разработки ОПР (приложения 3, 4). Технологические схемы получения содержат все традиционные этапы изготовления капсул и порошков для приготовления суспензии для приема внутрь и представлены на рисунках 4.7 и 4.8.



"ВР" - стадии вспомогательных работ; "ТП" - стадии основного технологического процесса; "ПО" - стадии переработки используемых отходов; "УМО" - стадии упаковывания, маркирования и отгрузки готового продукта.

K_T – технологический контроль, K_X – химический контроль.

Рис. 4.7 – Технологическая схема производства «Кальций ДС – Медисорб» капсул



"ВР" - стадии вспомогательных работ; "ТП" - стадии основного технологического процесса; "ПО" - стадии переработки используемых отходов; "УМО" - стадии упаковывания, маркирования и отгрузки готового продукта.

K_t – технологический контроль, K_x – химический контроль.

Рис. 4.8 – Технологическая схема производства «Кальций ДС – Медисорб», порошков для приготовления суспензии для приема внутрь по 1,0 г

Условия приготовления смеси в лабораторных условиях и значения полученных результатов, представленных в таблицах 4.13, 4.14 и на рис. 4.3-4.6, использовали для апробации технологии капсул и порошков в производственных условиях на участке № 5 цеха № 2 предприятия ЗАО «Медисорб».

Для приготовления массы для капсулирования и дозирования порошков лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» на производстве использовали следующее оборудование: аквадистиллятор ДЭ-25, котел пищеварочный КПЭ-60, вибросито LS-800-2S (для подготовки сырья); миксер-гранулятор МГ-100, шкаф сушильный ШК-2, мельница РМ-5 и миксер-опудриватель DCB-100 (для получения массы для капсулирования и дозирования порошков).

Процесс наполнения твердых желатиновых капсул смесью для капсулирования был успешно апробирован в производственных условиях на аппарате NJP-800. Определение средней массы содержимого капсул и однородности по массе определяли в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 144 [28]. Для упаковки капсул в КЯУ использовали автомат блистерной упаковки DPP 2500DII. В банки полимерные капсулы упаковывали с помощью фасовочной машины AI-AU4-T.

Получение дозированных порошков осуществляли с помощью автомата упаковочного настольного АУН-2-01. Для упаковки использовали пакеты типа саше. Процесс наполнения пакетов типа саше смесью был успешно апробирован в производственных условиях. Определение средней массы и отклонения от средней массы порошков определяли в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 150 [28].

Было изготовлено три опытно-промышленные серии капсул и порошков лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» по вышеописанным технологическим схемам в соответствии с требованиями ГОСТ 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [1]. Опытно-промышленные серии капсул и порошков «Кальций ДС – Медисорб», полученные в условиях производства, соответствовали требованиям спецификации по всем анализируемым показателям. Результаты анализа представлены в табл. 4.16-4.19 (приложение 12).

Проведена перспективная валидация технологического процесса производства и подготовлены валидационные протоколы процесса производства (приложение 7). На основании полученных результатов установлено, что процессы изготовления капсул и порошков лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» в производственных условиях ЗАО «Медисорб» (цех № 2, участок № 5) следует считать валидированными, которые позволяют получать продукцию, соответствующую требованиям нормативной документации, и обеспечивают однородность серий продукции.

4.2 Изучение стабильности и определение срока годности

Определение сроков годности осуществляли в естественных условиях в соответствии с ГФ XII, ч. 1, Методическими указаниями МУ 09140.07-2004 «Изучение стабильности и установление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств» и в соответствии с ОСТ 42-2-72 «Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности» [4, 5, 29].

Для установления срока годности лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» проводилось изучение стабильности в зависимости от вида лекарственной формы, вида упаковки, условий и срока хранения [53, 126, 129]. Вид упаковки и условия хранения (температурный режим, свет, влажность) были подобраны с учетом физико-химических свойств и условий хранения, представленных в НД активных субстанций.

Капсулы, упакованные в КЯУ из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной и в БП, а также порошки для приготовления суспензии для приема внутрь, упакованные по 1,0 г в термосвариваемые пакеты из бумаги упаковочной с полимерным покрытием, хранились в сухом, защищенном от света месте при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности воздуха 60 % в течение 3,5 лет.

В процессе естественного хранения каждые 0,5 года проводили анализ экспериментальных образцов капсул и порошков трех серий по всем показателям качества, включенным в проекты нормативной документации. Результаты проведенных испытаний представлены в табл. 4.16-4.19 (приложение 12). Из данных

таблиц видно, что в течение 3,5 лет естественного хранения произошло незначительное уменьшение количества кальция, высвободившегося в процессе растворения капсул, и уменьшение количественного содержания кальция, аскорбиновой кислоты и витамина D₃ в капсулах и порошках. По микробиологическим показателям за 3,5 года естественного хранения незначительно увеличилось количество аэробных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов в капсулах и порошках, а энтеробактерии, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* в капсулах и порошках отсутствуют. Имеющиеся отклонения находятся в пределах ошибки опыта.

На основании проведенных исследований установлено, что капсулы «Кальций ДС – Медисорб», упакованные в КЯУ и в БП, а также порошки для приготовления суспензии для приема внутрь, упакованные по 1,0 г в термосвариваемые пакеты, хранящиеся в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С и относительной влажности воздуха 60 % сохраняют свое качество в течение 3,5 лет. Определен окончательный срок годности – 3 года, который был введен в проекты нормативной документации [53, 129].

4.3 Изучение фармакологической активности на лабораторных животных

4.3.1 Специфическая активность на фоне длительного введения

глюкокортикоидных гормонов

Было проведено изучение эффективности капсулированного препарата, содержащего кальций, на модели катаболического действия глюкокортикоидов на костную ткань крыс в сравнении с препаратом-аналогом Кальций Д₃-Никомед (раздел 2.3.1 главы 2) [50, 51]. Установлено, что введение дексаметазона с самого начала эксперимента замедляет темпы роста тела подопытных животных. На этом фоне применение «Кальций ДС – Медисорб» на 4-е, 18-е и 21-е сутки наблюдения нивелирует данный метаболический эффект. У препарата сравнения такая способность выражена слабее и отмечалась лишь на протяжении первых четырех дней исследования (рис. 4.9).

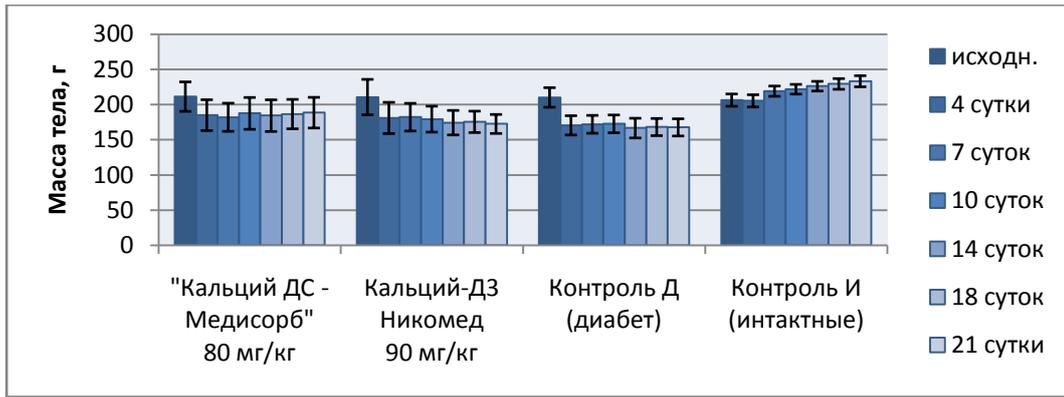


Рис. 4.9 – Влияние 21-суточного введения сравниваемых препаратов на динамику массы тела крыс со стероидным диабетом

В результате длительного введения дексаметазона у крыс отмечено снижение уровня кальциемии на 24,4%. Регулярное применение при этом сравниваемых препаратов практически в равной мере восполняет отрицательный баланс кальция в крови животных (рис. 4.10) [51].

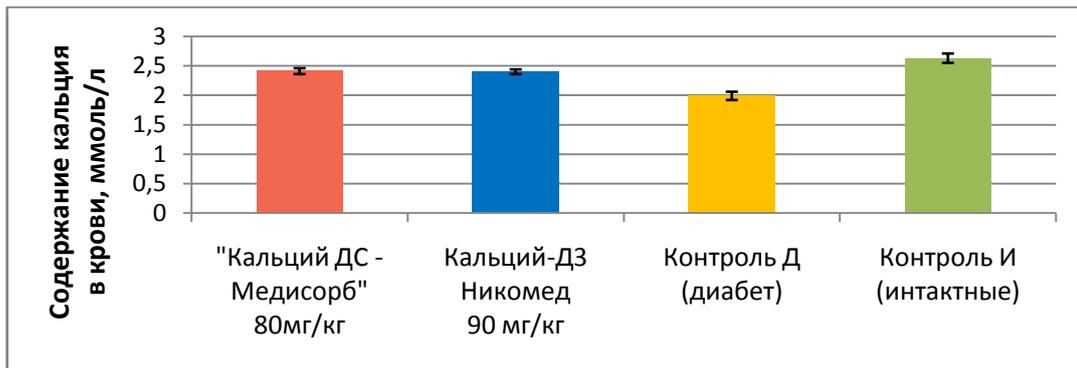


Рис. 4.10 – Влияние 21-суточного введения сравниваемых препаратов на содержание кальция в сыворотке крови крыс со стероидным диабетом

Специфический эффект глюкокортикоидов проявляется также и в отношении системы кроветворения. При длительном введении глюкокортикоидов в крови животных отмечается повышение содержания эритроцитов и тромбоцитов, снижение – лейкоцитов. Препарат сравнения Кальций-Д₃ Никомед при этом практически не влияет на кроветворение животных, тогда как «Кальций ДС – Медисорб» существенно изменяет его состояние, так как отмечено его стимулирующее действие на эритропоэз и лимфопоэз крыс. Данные эффекты изучаемого препарата могут быть обусловлены биологической активностью входящих в его состав компонентов.

В результате проведенных исследований отмечено, что на фоне длительного введения дексаметазона препарат «Кальций ДС – Медисорб» восстанавливает баланс кальция в организме животных. Выраженность его специфического эффекта при этом аналогична таковой препарата сравнения. Кроме того, «Кальций ДС – Медисорб» оказывает стимулирующее влияние на эритропоэз и лейкопоэз крыс, превосходя в этом отношении Кальций-Д₃ Никомед [50, 51].

4.3.2 Специфическая активность на фоне беременности

Проведено изучение эффективности препарата, содержащего кальций на крысах в период беременности (раздел 2.3.1) [50]. Установлено, что в крови крыс к концу срока беременности отмечено снижение уровня кальция на 20,2 %. Оба препарата при этом восстанавливают уровень кальциемии (рис. 4.11).

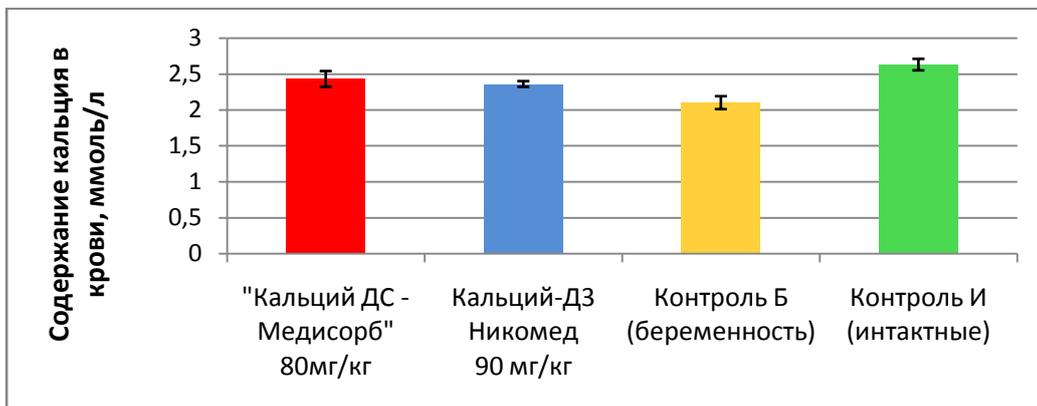


Рис. 4.11 – Влияние 21-суточного введения сравниваемых препаратов на содержание кальция в сыворотке крови беременных крыс

На фоне беременности изменяется и картина периферической крови животных. У самок крыс снижается содержание эритроцитов и лейкоцитов, отмечается агранулоцитопения (лимфопения и моноцитопения), а также палочкоядерный сдвиг влево.

В результате проведенных исследований отмечено, что на фоне беременности препарат «Кальций ДС – Медисорб» восстанавливает баланс кальция в организме животных. Выраженность его специфического эффекта при этом аналогична таковой препарата сравнения. Кроме того, «Кальций ДС – Медисорб» оказывает стимулирующее влияние на эритропоэз и лейкопоэз крыс, повышая в крови животных уровень эритроцитов и лимфоцитов, превосходя в этом отношении

Кальций-Д₃ Никомед. Кроме того, нормализует содержание палочкоядерных нейтрофилов, а Кальций-Д₃ Никомед – сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов. Данные эффекты изучаемого препарата обусловлены биологической активностью входящих в его состав дополнительных компонентов: аскорбиновой кислоты и экстракта шиповника [50].

4.4 Изучение общей токсичности на лабораторных животных

При исследовании общей токсичности препарата «Кальций ДС – Медисорб» в сравнении с препаратом-аналогом Кальций-Д₃ Никомед изучали их влияние на общее состояние, внешний вид, поведение, массу тела, а также на состояние основных органов и функциональных систем лабораторных животных (раздел 2.3.1 главы 2) [49].

Влияние на общее состояние, внешний вид, поведение и динамику массы тела крыс. Общее состояние, внешний вид, поведение животных, а также динамику массы тела оценивали через каждые 7 дней введения сравниваемых препаратов. Общее состояние животных, получавших сравниваемые препараты в минимальных и средних дозах, во время эксперимента оставалось удовлетворительным, шерстный покров – блестящим и гладким, корм поедали активно. Животные, получавшие сравниваемые препараты в максимальных дозах имели свалявшийся, тусклый шерстный покров и неопрятный внешний вид, отказывались от пищи [21].

В контрольной группе эксперимента у самок крыс отмечалась стабильная положительная динамика массы тела: через 1 неделю опыта они прибавляли в весе на 6,4 %, через 2 недели – на 11,6 %, спустя 3 недели – на 15,2 % и к концу 4-й недели исследования – на 18,3 %. Препарат «Кальций ДС – Медисорб» и его аналог без витамина С в минимальной апробированной дозе не оказали влияние на динамику массы тела и состояние животных, а препарат сравнения у самок незначительно замедлял прирост их массы через 2 и 3 недели наблюдения (рис. 4.12).

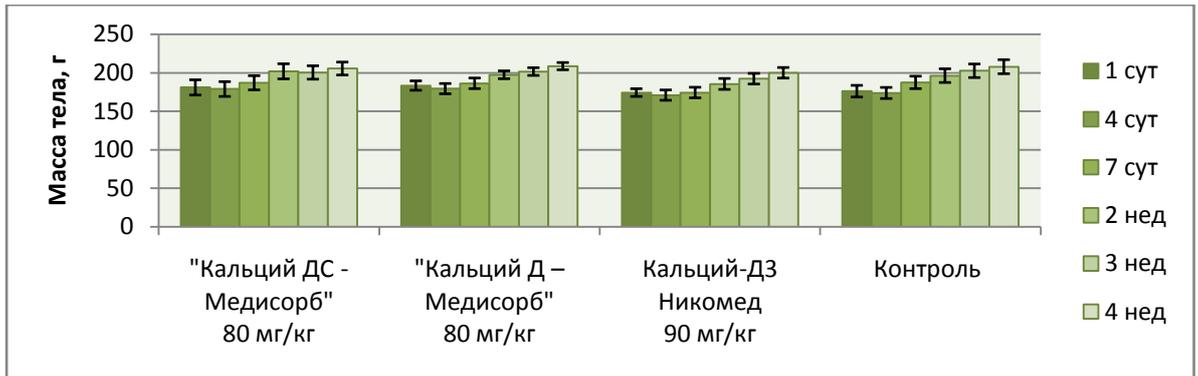


Рис. 4.12 – Влияние сравниваемых препаратов в минимальной апробированной дозе на динамику массы тела самок крыс

В средних и максимальных дозах «Кальций ДС – Медисорб» и Кальций Д₃-Никомед задерживали рост массы тела животных практически в равной степени (рис. 4.13).

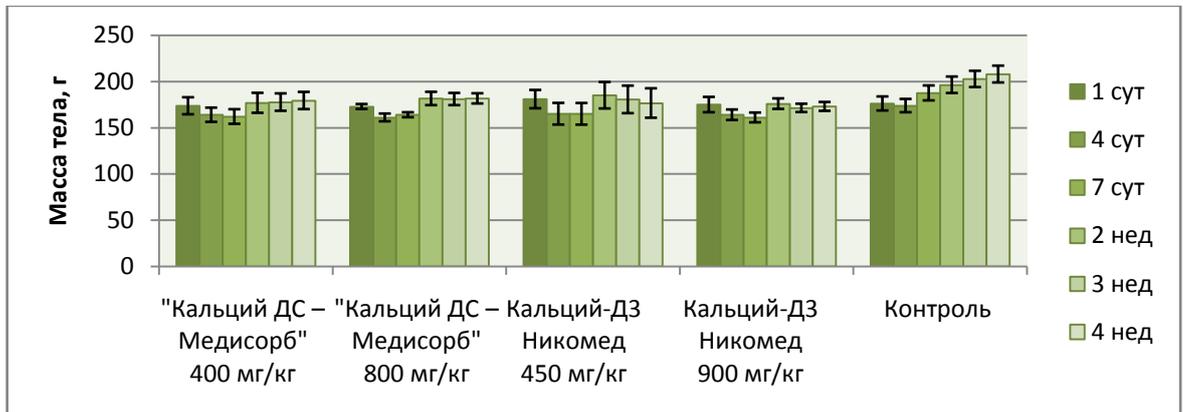


Рис. 4.13 – Влияние сравниваемых препаратов в средних и максимальных дозах на динамику массы тела самок крыс

В контрольной группе опыта динамика массы тела у самцов была сопоставима с таковой у самок: через 1 неделю они прибывали в весе на 5,0 %, через 2 недели – на 8,4 %, к концу 3-й недели – на 11,8 % и по истечении 3-х недель – на 16,7 %. Кальций Д₃-Никомед и «Кальций ДС – Медисорб» в минимальных дозах не оказывали влияния на состояние крыс, тогда как аналог последнего без витамина С в течение первой недели наблюдения замедлял динамику массы их тела. Самцы оказались более устойчивыми, чем самки, к эффекту введения «Кальций ДС – Медисорб» и Кальций Д₃-Никомед в средних дозах, поскольку задержка их роста при этом отмечалась только через 7 дней введения. «Кальций ДС – Медисорб» в максимальных

дозах задерживает прирост массы тела лишь на 1-2 недели эксперимента, тогда как препарат сравнения – на протяжении 1-3 недель [21].

Влияние на состояние центральной нервной системы крыс. «Кальций ДС – Медисорб» и препарат сравнения вызывают у животных однонаправленные изменения со стороны центральной нервной системы. У самок в средних дозах они уменьшают ориентировочную и познавательную активность, в токсических дозах – кроме того, и спонтанную двигательную активность. У самцов лишь в максимальных использованных дозах отмечено уменьшение спонтанной двигательной активности. В минимальных апробированных дозах состояние центральной нервной системы животных препараты не изменяют [22].

Влияние на функциональное состояние почек крыс. В терапевтических дозах оба сравниваемых препарата не изменяют функциональное состояние почек животных. В дозах, превышающих их в 5 раз, они увеличивают в крови уровень креатинина, снижают удельную массу мочи, вызывают полиурию. При введении их в дозах, превышающих терапевтические в 10 раз, оба они вызывают у самок крыс олигурию.

Влияние на функциональное состояние печени крыс. Грубых изменений функционального состояния печени при введении животным сравниваемых препаратов не отмечено. Лишь в дозах, превышающих среднюю суточную дозу в 5 и 10 раз, оба они повышали активность аспарагинаминотрансферазы. Препарат сравнения в максимальной дозе способствовал при этом развитию у крыс гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

Влияние на фосфорно-кальциевый обмен крыс. Повышение содержания кальция в крови здоровых животных было отмечено лишь при введении обоих препаратов в 5- и 10-кратной суточной дозе. В средних дозах они повышали фосфатемию, в максимальных дозах - понижали. На фоне явной передозировки препаратов снижалась активность щелочной фосфатазы.

Влияние на состояние периферического кроветворения крыс. В минимальных испытанных дозах сравниваемые препараты увеличивают содержание эритроцитов в крови животных, в максимальных – понижают, вызывая одновременно и лейкопению.

Самки крыс проявили большую устойчивость к гематотоксическому действию обоих препаратов в высоких дозах. У самцов же крыс в средних дозах оба они вызывали сегментоядерный сдвиг вправо, а в токсических – снижали, кроме того, уровень агранулоцитов. В целом эталонный препарат вызывал более выраженные гематологические изменения.

Влияние на морфологическую структуру внутренних органов крыс. Исследование морфологических особенностей внутренних органов у животных контрольной и экспериментальных групп показало следующее:

- повторное введение сравниваемых препаратов в минимальных дозах практически не отражалось на структуре изучаемых органов. Основная часть имеющихся изменений носила компенсаторный характер, либо отражала реакцию на умерщвление животных путем декапитации;
- введение сравниваемых препаратов в максимальных дозах вызывало ряд существенных проявлений, которые с патоморфологической точки зрения не являлись определяющими изменениями основных морфофункциональных характеристик изученных органов.

На основании полученных результатов доказана безопасность и эквитоксичность комбинированного лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» в сравнении с препаратом-аналогом Кальций Д₃-Никомед.

Анализ данных доклинических исследований на животных показал, что препарат «Кальций ДС – Медисорб» является высокоэффективным, малотоксичным и может быть рекомендован для проведения клинического исследования (приложения 13, 14).

Таким образом, на основании проведенных технологических, биофармацевтических, фармакологических исследований и стандартизации разработанного лекарственного препарата подготовлено досье на лекарственный препарат «Кальций ДС – Медисорб» капсулы и представлено в МЗ РФ. В результате проведенной экспертизы в рамках государственной регистрации на лекарственный препарат «Кальций ДС – Медисорб» капсулы получено экспертное заключение ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России № ЭЗ-31228 от 25.01.2011 г. (приложение 15).

Выводы по главе 4

1. Для создания нового препарата кальция были выбраны определенные действующие вещества (кальция карбонат осажденный, колекальциферол (витамин D₃) и аскорбиновая кислота). Исходя из фармакологических свойств действующих веществ, были теоретически рассчитаны дозы для двух лекарственных форм: капсул и порошков для приготовления суспензии для приема внутрь. Подобрано торговое наименование «Кальций ДС – Медисорб».

2. При изучении технологических свойств субстанций кальция карбоната осажденного и аскорбиновой кислоты установлено, что у субстанции кальция карбоната осажденного отсутствует сыпучесть, она имеет низкую насыпную плотность; у субстанции аскорбиновой кислоты отсутствует сыпучесть без вибрации. Для устранения выявленных недостатков субстанций и получения качественных капсул и порошков необходимо использование метода влажной грануляции и добавление вспомогательных веществ.

3. С помощью математического планирования эксперимента методом латинского квадрата, статистического и дисперсионного анализа полученных результатов с использованием критериев Фишера, Дункана и функции желательности определена закономерность влияния вспомогательных веществ на технологические свойства смесей и капсул, динамику растворения капсул; установлены ряды предпочтительности вспомогательных веществ; выбраны оптимальный состав (включающий в качестве вспомогательных веществ декстрозы (глюкозы) моногидрат, пектин, стеарат кальция, аэросил) и рациональная технология капсул и порошков «Кальций ДС – Медисорб».

4. При изучении влияния остаточной влажности и фракционного состава на технологические показатели качества капсул и порошков установлено, что у смеси для капсулирования и дозирования порошков должны преобладать гранулы крупной и средней фракции, при этом мелкой фракции (0,2 мм и менее) должно быть не более 30 %, остаточная влажность смеси должна быть от 0,5 % до 2,0 %. На производственном оборудовании определен размер твердых желатиновых капсул – № 0. Проведена стандартизация лекарственного препарата в капсулах и по-

рошках и установлено, что они соответствуют требованиям спецификаций по всем показателям, включенным в нормативную документацию (ФСП). Технология капсул и порошков апробирована в производственных условиях ЗАО «Медисорб» с положительным результатом. Проведенная перспективная валидация подтвердила, что процесс производства капсул и порошков «Кальций ДС – Медисорб» следует считать воспроизводимым.

5. Изучение стабильности капсул и порошков в условиях естественного хранения при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности воздуха 60 % в сухом, защищенном от света месте помогло установить окончательный срок годности – 3 года.

6. Изучение специфической активности и токсичности лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» (ЗАО «Медисорб», Россия) в сравнении с препаратом-аналогом Кальций Д₃-Никомед (Никомед Фарма АС, Норвегия) в опытах «in vivo» подтвердили его высокую эффективность и эквитоксичность, что позволило рекомендовать его для проведения клинических исследований.

7. В соответствии с требованиями подготовлено и представлено в Департамент государственного регулирования и обращения лекарственных средств МЗ РФ регистрационное досье на лекарственный препарат «Кальций ДС – Медисорб» капсулы с целью государственной регистрации. На основании результатов экспертизы получено заключение, что качество и безопасность препарата доказаны, требуется проведение клинического исследования, чтобы доказать эффективность препарата как оригинального.

ГЛАВА 5 Разработка состава и технологии лекарственного препарата Флуоксетин в таблетках и капсулах, стандартизация

и его доклинические исследования

5.1 Исследование в области разработки состава и технологии

5.1.1 Изучение технологических свойств субстанции

флуоксетина гидрохлорида

С целью разработки состава и технологии таблеток и капсул лекарственного препарата Флуоксетин были изучены технологические свойства субстанции флуоксетина гидрохлорида производства «Кимика Синтетика С.А.», Испания, оценка которых необходима для научно-обоснованного подхода к выбору оптимального состава, рациональной технологии и условий для таблетирования и капсулирования. Модельные таблетки прессовали на лабораторном гидравлическом прессе при стандартных условиях (давление прессования 120 МПа, масса таблетки 0,3 г, диаметр – 9 мм), у которых были определены прочность на раздавливание, истираемость и распадаемость. У модельных капсул определяли распадаемость. Результаты представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Технологические свойства субстанции флуоксетина гидрохлорида производства «Кимика Синтетика С.А.», Испания

| Характеристики, единицы измерения | Результаты (n = 5) |
|---|---|
| Внешний вид | Кристаллический порошок белого или почти белого цвета |
| Остаточная влажность, % | 0,22±0,03 |
| Сыпучесть, г/с: - без вибрации - с вибрацией | отсутствует 0,11±0,08 |
| Насыпная плотность, г/см ³ : - без уплотнения - с уплотнением | 0,300±0,015 0,450±0,006 |
| Угол естественного откоса, ° | 59,80±1,05 |
| Прочность модельных таблеток на раздавливание, Н | 27,30±2,7 |
| Истираемость модельных таблеток, % | 97,15±0,09 |
| Сила выталкивания, Н | 549,00±165,30 |
| Распадаемость модельных таблеток, с | 92,00±4,5 |
| Распадаемость модельных капсул, с | 78,20±3,2 |

Установлено, что у субстанции флуоксетина гидрохлорида отсутствует сыпучесть, она имеет низкую насыпную плотность, очень плохую прочность на раздавливание и плохую истираемость модельных таблеток. Прессуемость субстанции недостаточная, наблюдаются большая сила выталкивания, сколы, налипание субстанции на пуансонах, сильное затирание. Остальные показатели удовлетворяют требованиям технологичности прессования и капсулирования.

На основании анализа полученных технологических свойств субстанции флуоксетина гидрохлорида для устранения выявленных недостатков и получения качественных таблеток и капсул необходимо использование метода влажной грануляции и добавление вспомогательных веществ.

5.1.2 Выбор вспомогательных веществ

Учитывая, что разовая терапевтическая доза флуоксетина гидрохлорида составляет 10 мг и 20 мг, то для точного дозирования и для достижения заданной массы таблеток необходимо введение в состав наполнителей. Для корректировки технологических свойств флуоксетина гидрохлорида в состав разрабатываемых таблеток вводились связующие вещества – для улучшения сыпучести, прессуемости смеси и повышения прочностных свойств таблеток, а также скользящие (антифрикционные) вещества – для улучшения сыпучести смеси, уменьшения силы выталкивания таблеток и предотвращения налипания массы на части таблеточной машины, пресс-инструмента.

Для выбора наиболее рационального состава нами было использовано математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата 4x4 и проведен дисперсный анализ [34, 81].

В качестве факторов были взяты:

Фактор А – наполнители:

a_1 – лактозы моногидрат;

a_2 – лудипресс;

a_3 – декстрозы (глюкозы) моногидрат;

a_4 – МКЦ + лактозы моногидрат (1 : 5).

Фактор В – связующие вещества:

В₁ – 5 % раствор натрия альгината;

В₂ – 5 % раствор ОПМЦ;

В₃ – 10 % раствор ПВП;

В₄ – без связующего.

Фактор С – антифрикционные (скользящие) вещества:

С₁ – стеарат кальция (1%);

С₂ – аэросил (3%) + стеарат кальция (1%) (3 : 1);

С₃ – крахмал (3%) + стеарат кальция (1%) (3 : 1);

С₄ – аэросил (3%) + крахмал (3%) + стеарат кальция (1%) (3 : 3 : 1).

Параметрами оптимизации служили:

- сыпучесть с вибрацией и без вибрации, насыпная плотность без уплотнения и с уплотнением (для смесей);
- прочность на раздавливание, распадаемость и растворение (для таблеток).

Для получения модельных таблеток использовали следующую технологию приготовления смеси: субстанцию флуоксетина гидрохлорида смешивали с наполнителем; если есть связующее, то увлажняли; протирали через сито с размером ячеек 2,0 мм и сушили при температуре 60 °С; подсохший гранулят протирали через сито с размером ячеек 1,0 мм и опудривали скользящими веществами.

Матрица планирования эксперимента и результаты исследования по влиянию вспомогательных веществ на технологические свойства модельных смесей и таблеток флуоксетина приведены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Матрица планирования эксперимента и результаты исследования по влиянию вспомогательных веществ на технологические свойства модельных смесей и таблеток флуоксетина

| № п/п | Составы | Влажность, % | Сыпучесть, г/с | | Насыпная плотность, г/см ³ | | Прочность таблеток на раздавливание, Н | Распадаемость таблеток, с | Растворение таблеток, % |
|-------|--|--------------|----------------|--------------|---------------------------------------|----------------|--|---------------------------|-------------------------|
| | | | с вибрацией | без вибрации | с уплотнением | без уплотнения | | | |
| 1 | a ₁ b ₁ c ₁ | 2,62±0,31 | 6,81±0,32 | 7,05±0,19 | 0,640±0,02 | 0,505±0,03 | 21,70±3,92 | 55±14,13 | 89,34±1,09 |
| 2 | a ₁ b ₂ c ₂ | 1,64±0,15 | 8,34±0,24 | 9,14±0,33 | 0,725±0,05 | 0,622±0,03 | 20,83±2,73 | 39±12,20 | 85,92±2,76 |
| 3 | a ₁ b ₃ c ₃ | 1,32±0,20 | 6,74±0,37 | 7,40±0,40 | 0,617±0,03 | 0,565±0,02 | 89,00±1,82 | 180±10,41 | 84,39±3,13 |
| 4 | a ₁ b ₄ c ₄ | 0,66±0,16 | 0,60±0,33 | - | 0,518±0,02 | 0,433±0,04 | 20,80±2,19 | 33±11,36 | 78,26±2,14 |
| 5 | a ₂ b ₁ c ₂ | 3,25±0,11 | 7,32±0,13 | 7,93±0,16 | 0,774±0,03 | 0,672±0,05 | 32,80±1,52 | 76±3,06 | 81,90±0,85 |
| 6 | a ₂ b ₂ c ₃ | 3,12±0,23 | 4,44±0,20 | 5,00±0,30 | 0,660±0,01 | 0,560±0,03 | 62,50±2,33 | 175±7,20 | 81,60±3,28 |
| 7 | a ₂ b ₃ c ₄ | 2,75±0,10 | 3,85±0,31 | 3,99±0,19 | 0,625±0,04 | 0,540±0,02 | 30,00±4,73 | 100±12,53 | 85,28±2,07 |
| 8 | a ₂ b ₄ c ₁ | 1,20±0,34 | 5,83±0,30 | 6,11±0,12 | 0,550±0,02 | 0,448±0,01 | 29,00±2,72 | 235±13,20 | 80,64±1,56 |
| 9 | a ₃ b ₁ c ₃ | 2,57±0,21 | 6,35±0,21 | 9,60±0,14 | 0,579±0,02 | 0,477±0,04 | 31,50±2,63 | 47±3,51 | 78,44±2,02 |
| 10 | a ₃ b ₂ c ₄ | 1,66±0,14 | 4,88±0,20 | 5,73±0,21 | 0,637±0,02 | 0,500±0,02 | 84,50±1,73 | 1100±21,20 | 76,49±2,98 |
| 11 | a ₃ b ₃ c ₁ | 1,77±0,20 | 5,98±0,18 | 6,92±0,30 | 0,578±0,01 | 0,472±0,03 | 130,00±1,56 | 365±20,13 | 75,32±0,98 |
| 12 | a ₃ b ₄ c ₂ | 1,03±0,12 | 0,23±0,17 | - | 0,856±0,02 | 0,707±0,03 | 25,00±4,13 | 55±14,48 | 77,81±3,11 |
| 13 | a ₄ b ₁ c ₄ | 2,22±0,11 | 3,92±0,23 | 4,90±0,13 | 0,587±0,02 | 0,385±0,01 | 63,30±3,41 | 545±25,20 | 72,96±2,51 |
| 14 | a ₄ b ₂ c ₁ | 2,31±0,25 | 5,95±0,13 | 6,07±0,16 | 0,614±0,01 | 0,525±0,02 | 42,50±2,65 | 125±10,55 | 72,59±2,12 |
| 15 | a ₄ b ₃ c ₂ | 1,46±0,13 | 8,14±0,25 | 9,96±0,20 | 0,612±0,03 | 0,496±0,02 | 50,00±3,22 | 125±11,30 | 78,97±3,01 |
| 16 | a ₄ b ₄ c ₃ | 1,31±0,20 | 0,67±0,34 | - | 0,590±0,02 | 0,400±0,04 | 31,00±2,98 | 65±19,43 | 80,35±0,56 |

Примечание: « - » отсутствует

Для определения влияния каждого фактора на технологические свойства модельных смесей и таблеток, динамику растворения модельных таблеток был проведен дисперсионный анализ полученных экспериментальных данных. Табличное значение критерия Фишера (F) равно 4,76 при $P=0,95$; $\alpha=0,05$; $f_1=3$; $f_2=6$ [81]. Установление рядов предпочтительности вспомогательных веществ осуществляли с использованием рангового критерия Дункана.

Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных по изучению влияния факторов на параметры оптимизации модельных смесей и таблеток флуоксетина представлены в таблицах 5.3-5.9.

Таблица 5.3 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения сыпучести (с вибрацией) модельных смесей флуоксетина

| Источник дисперсии | Сумма квадратов | Число степеней свободы f | Средняя сумма квадратов | Фэкс. |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| Фактор А | 4,142269 | 3 | 1,380756 | 0,581947 |
| Фактор В | 53,77612 | 3 | 17,92537 | 7,555005 |
| Фактор С | 21,48192 | 3 | 7,16064 | 3,017994 |
| Остаточная дисперсия | 21,35384 | 6 | 2,372649 | |
| Общая сумма квадратов | 100,7541 | 15 | | |

Таблица 5.4 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения сыпучести (без вибрации) модельных смесей флуоксетина

| Источник дисперсии | Сумма квадратов | Число степеней свободы f | Средняя сумма квадратов | Фэкс. |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| Фактор А | 2,9841 | 3 | 0,9947 | 0,284795 |
| Фактор В | 81,75975 | 3 | 27,25325 | 7,802942 |
| Фактор С | 26,40695 | 3 | 8,802317 | 2,520212 |
| Остаточная дисперсия | 31,4342 | 6 | 3,492689 | |
| Общая сумма квадратов | 142,585 | 15 | | |

На основании полученных результатов, представленных в табл. 5.3 и 5.4, выявлено, что определяющим фактором по влиянию на сыпучесть (с вибрацией и без вибрации) являются связующие вещества, так как расчетные значения

критерия Фишера для фактора В ($F_{\text{экс.}} = 7,555005$ и $F_{\text{экс.}} = 7,802942$) больше табличного значения критерия Фишера ($F = 4,76$). Связующие вещества по влиянию на сыпучесть (с вибрацией и без вибрации) расположились в следующие ряды предпочтительности:

- 10 % раствор ПВП > 5 % раствор ОПМЦ > 5 % раствор натрия альгината;
- 10 % раствор ПВП > 5 % раствор натрия альгината > 5 % раствор ОПМЦ.

Таблица 5.5 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения насыпной плотности (с уплотнением) модельных смесей флуоксетина

| Источник дисперсии | Сумма квадратов | Число степеней свободы f | Средняя сумма квадратов | Fэкс. |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| Фактор А | 0,009307 | 3 | 0,003102 | 0,837799 |
| Фактор В | 0,005789 | 3 | 0,00193 | 0,521079 |
| Фактор С | 0,061514 | 3 | 0,020505 | 5,537252 |
| Остаточная дисперсия | 0,033328 | 6 | 0,003703 | |
| Общая сумма квадратов | 0,109938 | 15 | | |

Таблица 5.6 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения насыпной плотности (без уплотнения) модельных смесей флуоксетина

| Источник дисперсии | Сумма квадратов | Число степеней свободы f | Средняя сумма квадратов | Fэкс. |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| Фактор А | 0,025609 | 3 | 0,008536 | 2,60067 |
| Фактор В | 0,00657 | 3 | 0,00219 | 0,66723 |
| Фактор С | 0,061529 | 3 | 0,02051 | 6,248497 |
| Остаточная дисперсия | 0,029541 | 6 | 0,003282 | |
| Общая сумма квадратов | 0,123248 | 15 | | |

На основании данных табл. 5.5 и 5.6 определено, что насыпная плотность (с уплотнением и без уплотнения) зависит от антифрикционных веществ, так как расчетные значения критерия Фишера для фактора С ($F_{\text{экс.}} = 5,537252$ и $F_{\text{экс.}} = 6,248497$) больше табличного ($F = 4,76$). Антифрикционные вещества по влиянию на насыпную плотность (с уплотнением и без уплотнения) расположились в сле-

дующий ряд предпочтительности: крахмал + стеарат кальция (3 : 1) > аэросил + стеарат кальция (3 : 1) > стеарат кальция > аэросил + крахмал + стеарат кальция (3 : 3 : 1).

Таблица 5.7 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения прочности на раздавливание модельных таблеток флуоксетина

| Источник дисперсии | Сумма квадратов | Число степеней свободы f | Средняя сумма квадратов | Фэкс. |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| Фактор А | 2314,963 | 3 | 771,6544 | 1,276908 |
| Фактор В | 5258,883 | 3 | 1752,961 | 2,900741 |
| Фактор С | 1378,393 | 3 | 459,4642 | 0,760306 |
| Остаточная дисперсия | 5438,833 | 6 | 604,3148 | |
| Общая сумма квадратов | 14391,07 | 15 | | |

Таблица 5.8 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения распадаемости модельных таблеток флуоксетина

| Источник дисперсии | Сумма квадратов | Число степеней свободы f | Средняя сумма квадратов | Фэкс. |
|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| Фактор А | 219283,5 | 3 | 73094,5 | 1,720347 |
| Фактор В | 202428,5 | 3 | 67476,17 | 1,588115 |
| Фактор С | 327614 | 3 | 109204,7 | 2,570234 |
| Остаточная дисперсия | 382394 | 6 | 42488,22 | |
| Общая сумма квадратов | 1131720 | 15 | | |

Согласно полученным данным выбранные для эксперимента вспомогательные вещества не оказывают статистически значимого влияния на прочность таблеток на раздавливание и распадаемость таблеток, так как расчетные значения критерия Фишера меньше табличного ($F=4,76$) для факторов А, В и С.

Таблица 5.9 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных изучения теста «Растворение» модельных таблеток флуоксетина

| Источник дисперсии | Сумма квадратов | Число степеней свободы f | Средняя сумма квадратов | Фэкс. |
|--------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Фактор А | 167,217 | 3 | 55,73901 | 8,517958 |

Продолжение табл. 5.9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------|----------|----|----------|----------|
| Фактор В | 9,984475 | 3 | 3,328158 | 0,508605 |
| Фактор С | 78,52093 | 3 | 26,17364 | 3,99982 |
| Остаточная дисперсия | 58,89335 | 6 | 6,543706 | |
| Общая сумма квадратов | 314,6158 | 15 | | |

Установлено, что наполнители оказывают значимое влияние на растворение таблеток, поскольку расчетное значение критерия Фишера для фактора А ($F_{\text{экс.}}=8,517958$) больше табличного ($F=4,76$). Наполнители по влиянию на растворение таблеток расположились в следующий ряд предпочтительности: лактоза > лудипресс > глюкоза > МКЦ : лактоза (1 : 5).

Согласно ОФС 42-0003-04 в раствор должно высвобождаться не менее 70 % (Q) через 45 мин от заявленного количества флуоксетина гидрохлорида. Результаты исследований приведены на рис. 5.1.

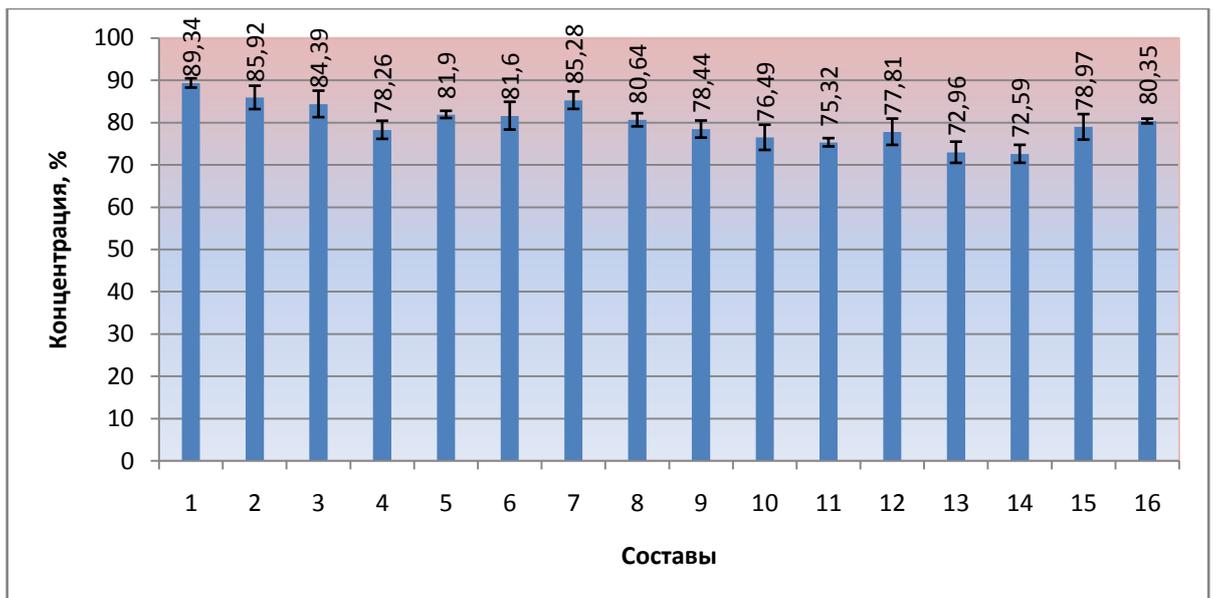


Рис. 5.1 – Высвобождение флуоксетина из таблеток различных изучаемых составов через 45 минут

Таким образом, изучение теста «Растворение» всех составов показало, что из таблеток флуоксетина всех составов за 45 минут высвобождается в среднем 72,59 % – 89,34 % действующего вещества.

При изучении влияния вспомогательных веществ на технологические свойства с помощью дисперсионного анализа установлено, что наполнители оказывают

влияние на растворение таблеток, связующие вещества – на сыпучесть смесей, антифрикционные вещества – на насыпную плотность смесей. Наполнители, связующие и антифрикционные вещества не оказывают существенного влияния на распадаемость и прочность таблеток на раздавливание.

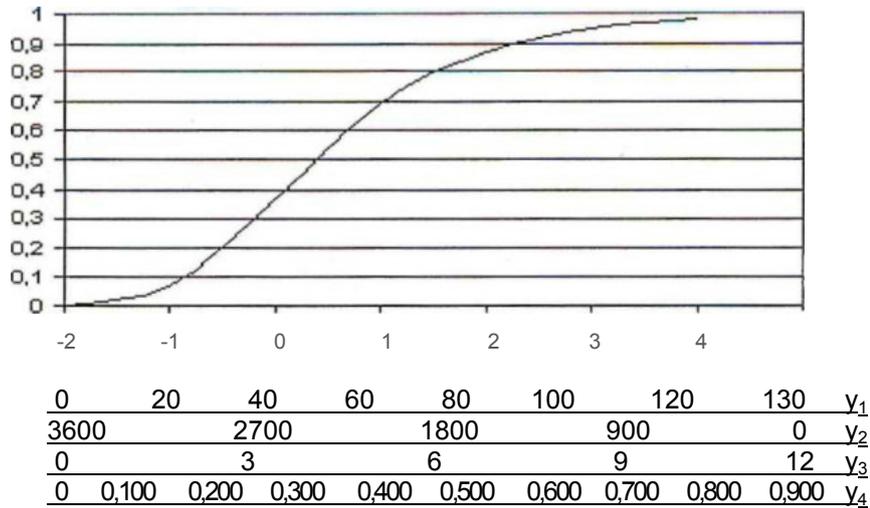
Оптимальными вспомогательными веществами для получения качественных таблеток флуоксетина являются:

- наполнители: лактоза, лудипресс, наименее предпочтительны глюкоза, МКЦ : лактоза (1 : 5);
- связующие вещества: 10 % раствор ПВП; наименее предпочтительны 5 % раствор ОПМЦ, 5 % раствор натрия альгината, отсутствие связующего;
- антифрикционные вещества: крахмал (3 %) + стеарат кальция (1 %), аэросил (3 %) + стеарат кальция (1 %), наименее предпочтительны стеарат кальция и аэросил (3 %) + крахмал (3 %) + стеарат кальция (1 %).

Обобщенную оценку качества модельных смесей и таблеток флуоксетина проводили с помощью функции желательности. Базовые отметки шкалы желательности обозначены в табл. 5.10. Функция желательности для каждого показателя представлена на рис. 5.2.

Таблица 5.10 – Шкала желательности показателей качества таблеток и смесей

| Количественная оценка по шкале желательности | Желательность значения отклика | Сыпучесть, г/с | Насыпная плотность г/см ³ | Распадаемость таблеток, с | Прочность таблеток на раздавливание, Н |
|--|--------------------------------|----------------|--------------------------------------|---------------------------|--|
| 0,80-1,00 | очень хорошо | 7-12 | 0,600-0,900 | 0-300 | 60-130 |
| 0,63-0,80 | хорошо | 6-7 | 0,500-0,600 | 300-600 | 50-60 |
| 0,37-0,63 | удовлетворительно | 4-6 | 0,300-0,500 | 600-900 | 30-50 |
| 0,20-0,37 | плохо | 3-4 | 0,200-0,300 | 900-1800 | 20-30 |
| 0,00-0,20 | очень плохо | 0-3 | 0-0,200 | 1800-3600 | 0-20 |



y_1 – прочность таблеток на раздавливание;

y_2 – распадаемость таблеток;

y_3 – сыпучесть смесей;

y_4 – насыпная плотность смесей.

Рис.5.2 – Функция желательности

Для выявления состава с высоким обобщенным показателем желательности (D) составлена матрица планирования эксперимента, в которой представлены результаты исследования технологических показателей модельных смесей и таблеток флуоксетина с учетом функции желательности (табл. 5.11).

Таблица 5.11 – Матрица планирования эксперимента и результаты исследования технологических показателей модельных смесей и таблеток флуоксетина

| № п/п | Составы | Сыпучесть смесей | | Насыпная плотность смесей | | Распадаемость таблеток | | Прочность таблеток на раздавливание | | D |
|----------|-------------------------------|------------------|-------------|---------------------------|-------------|------------------------|-------------|-------------------------------------|-------------|-------------|
| | | г/с | d_1 | г/см ³ | d_2 | c | d_3 | H | d_4 | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| 1 | $a_1b_1c_1$ | 6,81 | 0,87 | 505 | 0,90 | 55 | 0,99 | 21,70 | 0,1 | 0,72 |
| 2 | $a_1b_2c_2$ | 8,34 | 0,94 | 622 | 0,95 | 180 | 0,95 | 20,83 | 0,09 | 0,73 |
| 3 | $a_1b_3c_3$ | 6,74 | 0,87 | 565 | 0,93 | 39 | 0,99 | 89,00 | 0,94 | 0,93 |
| 4 | $a_1b_4c_4$ | 0,60 | 0,06 | 433 | 0,83 | 33 | 0,99 | 20,80 | 0,09 | 0,49 |
| 5 | $a_2b_1c_2$ | 7,32 | 0,90 | 672 | 0,97 | 76 | 0,98 | 32,80 | 0,28 | 0,78 |
| 6 | $a_2b_2c_3$ | 4,44 | 0,56 | 560 | 0,92 | 175 | 0,95 | 62,50 | 0,76 | 0,79 |
| 7 | $a_2b_3c_4$ | 3,85 | 0,46 | 540 | 0,91 | 100 | 0,97 | 30,00 | 0,23 | 0,64 |
| 8 | $a_2b_4c_1$ | 5,83 | 0,78 | 648 | 0,96 | 235 | 0,98 | 29,00 | 0,22 | 0,74 |

Продолжение таблицы 5.11

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|----|--|------|------|-----|------|------|------|--------|------|------|
| 9 | a ₃ B ₁ C ₃ | 6,35 | 0,83 | 477 | 0,87 | 47 | 0,99 | 31,50 | 0,26 | 0,74 |
| 10 | a ₃ B ₂ C ₄ | 4,88 | 0,64 | 500 | 0,90 | 1100 | 0,69 | 84,50 | 0,92 | 0,79 |
| 11 | a ₃ B ₃ C ₁ | 5,98 | 0,80 | 472 | 0,87 | 365 | 0,90 | 130,00 | 1,00 | 0,89 |
| 12 | a ₃ B ₄ C ₂ | 0,23 | 0,01 | 707 | 0,98 | 55 | 0,99 | 25,00 | 0,15 | 0,53 |
| 13 | a ₄ B ₁ C ₄ | 3,92 | 0,62 | 385 | 0,77 | 545 | 0,85 | 63,33 | 0,77 | 0,75 |
| 14 | a ₄ B ₂ C ₁ | 5,95 | 0,80 | 625 | 0,95 | 125 | 0,96 | 42,50 | 0,43 | 0,79 |
| 15 | a ₄ B ₃ C ₂ | 8,14 | 0,94 | 496 | 0,89 | 125 | 0,96 | 50,00 | 0,61 | 0,85 |
| 16 | a ₄ B ₄ C ₃ | 0,67 | 0,06 | 400 | 0,80 | 65 | 0,98 | 31,00 | 0,25 | 0,52 |

Из данных табл. 5.11 следует, что состав № 3, 11 и 15 можно оценить как «очень хорошие» ($D=0,80-1,00$), составы № 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14 можно считать как «хорошие» ($D=0,63-0,80$), остальные составы № 4, 12 и 16 «удовлетворительные» ($D=0,37-0,63$). Состав № 3 имеет самый высокий обобщенный показатель желательности ($D=0,93$).

На основании полученных данных для дальнейших исследований выбран состав № 3, включающий в качестве наполнителя – лактозу, в качестве связующего вещества – 10 % раствор ПВП, а в качестве скользящих веществ – смесь крахмала и стеарата кальция в соотношении (3 : 1).

5.1.3 Изучение влияния технологических факторов на показатели качества таблеток и капсул, выбор способа и режима гранулирования, стандартизация и апробация технологии в производственных условиях

Остаточная влажность гранулятов и давление прессования являются важными технологическими факторами для таблетирования и капсулирования, оптимизация которых позволяет увеличить производительность оборудования, повысить качество готовой продукции и снизить ее стоимость. В связи с этим нами изучено влияние остаточной влажности на технологические показатели качества таблеток, смесей для таблетирования и капсулирования, а также влияние давления прессования на показатели качества таблеток флуоксетина [124].

Были приготовлены модельные смеси выбранного состава с различной остаточной влажностью гранулята, напрессованы модельные таблетки на лабораторном гидравлическом прессе (давление прессования 90 МПа, масса таблетки 0,3 г, диаметр – 9 мм) и определены прочность таблеток на раздавливание, сыпучесть и насыпная плотность смесей. Полученные результаты представлены на рис. 5.3-5.5.

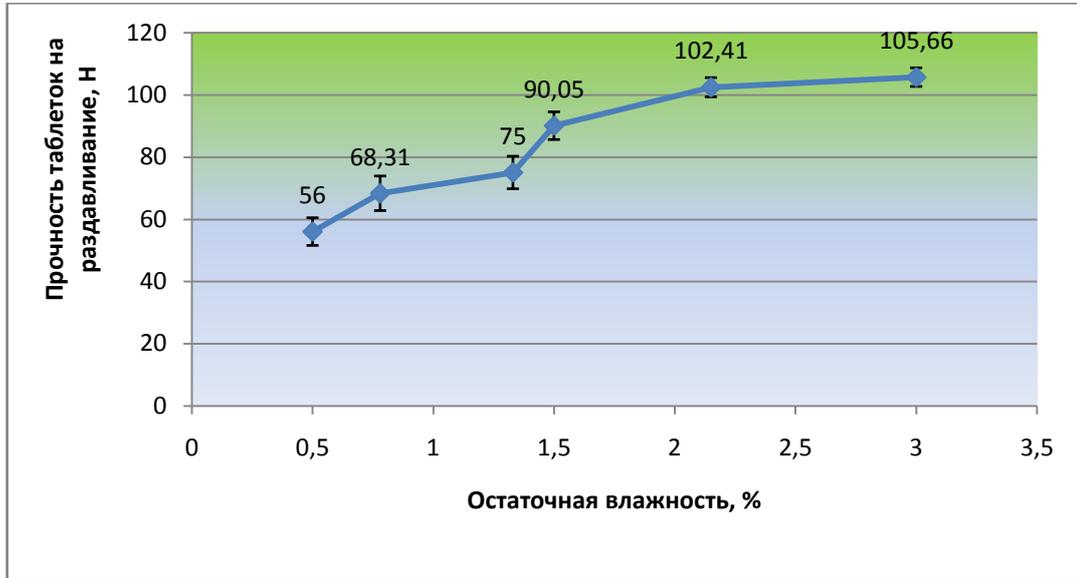


Рис. 5.3 – Влияние остаточной влажности гранулята флуоксетина на прочность таблеток на раздавливание

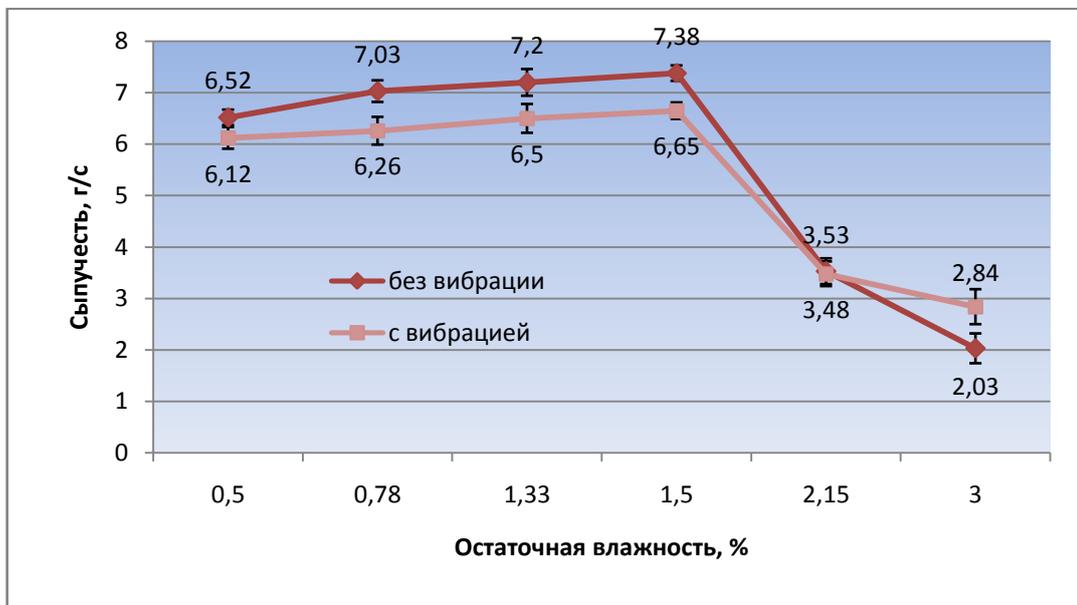


Рис. 5.4 – Влияние остаточной влажности гранулята флуоксетина на сыпучесть смесей

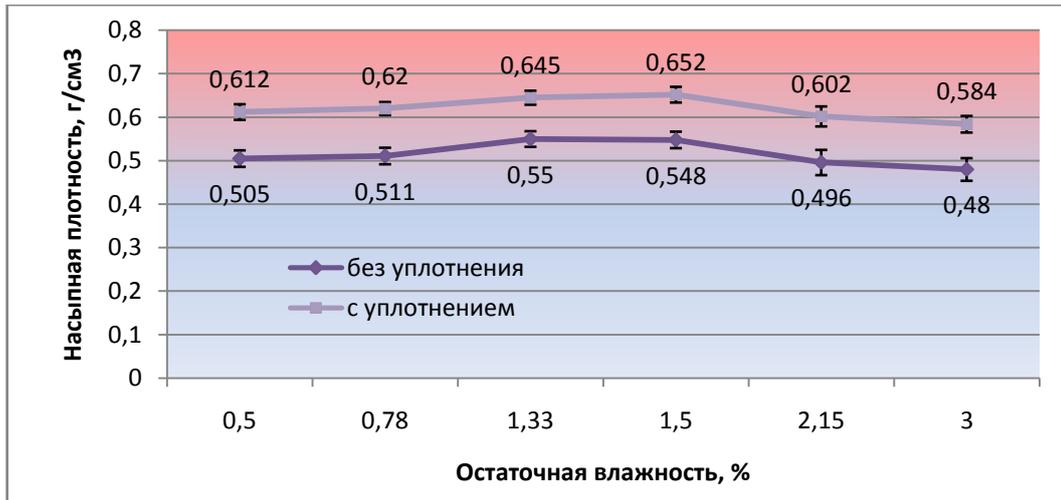


Рис. 5.5 – Влияние остаточной влажности гранулята флуоксетина на насыпную плотность смесей

Анализ экспериментальных данных показал, что с увеличением остаточной влажности в грануляте до 3,00 % прочность таблеток на раздавливание остается высокой и имеет тенденцию к увеличению. Однако при остаточной влажности гранулята более 1,5 % у смесей начинает теряться свойство сыпучести, при этом наблюдается незначительное уменьшение у них насыпной плотности. Установлено, что остаточная влажность гранулята у смеси для таблетирования и капсулирования должна быть от 0,5 % до 1,5 % [124].

Из модельной смеси выбранного состава с остаточной влажностью 1,5 % были напрессованы модельные таблетки на лабораторном гидравлическом прессе при разном давлении. Результаты представлены в таблице 5.12.

Таблица 5.12 – Технологические характеристики таблеток флуоксетина при различном давлении прессования

| Удельное давление прессования, МПа | Прочность таблеток на раздавливание, Н | Истираемость таблеток, % | Распадаемость таблеток, с |
|------------------------------------|--|--------------------------|---------------------------|
| 30 | 42,67±3,85 | 99,70±0,08 | 110,00±11,65 |
| 60 | 69,33±4,91 | 99,86±0,09 | 165,00±19,30 |
| 90 | 90,05±4,45 | 99,80±0,03 | 205,00±12,09 |
| 120 | 112,23±5,63 | 99,82±0,05 | 335,00±27,00 |

Полученные результаты свидетельствуют, что повышение давления прессования на лабораторном гидравлическом прессе от 30 до 120 МПа увеличивает

время распадаемости и прочность таблеток на раздавливание, не оказывая влияния на истираемость таблеток. При этом по показателю «Распадаемость» таблетки укладываются в допустимые пределы. Установлено, что оптимальное давление прессования составляет от 60 до 90 МПа. Дальнейшее увеличение давления прессования нежелательно из-за увеличения экономических затрат.

Отрабатывали получение гранулята в лабораторных условиях двумя способами:
1 способ: влажного гранулирования с последующим протиранием полученной массы через сито с размером ячеек 2,0 мм, высушиванием в сушильном шкафу при температуре 60 °С и протиранием сухого гранулята через сито с размером ячеек 1,0 мм.

2 способ: «псевдооживленный» с использованием лабораторной сушилки – гранулятора «Аврофарм» (СГ «Аврофарм») в «кипящем» слое при разных режимах, с последующим протиранием через сито с размером ячеек 1,0 мм.

Были приготовлены модельные грануляты выбранного состава с остаточной влажностью от 0,5 % до 1,5 %, двумя способами и при разных режимах. У полученных гранулятов определяли фракционный состав. Данные по фракционному составу модельных гранулятов представлены в табл. 5.14.

Таблица 5.13 – Фракционный состав модельных гранулятов, полученных в лабораторных условиях

| Модельные грануляты | Режим гранулирования | Фракционный состав | |
|-----------------------------------|--|--------------------|---------------|
| | | Размер частиц, мм | Содержание, % |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 способ (влажное гранулирование) | | | |
| Гранулят 1А | Режим № 1 Количество связующего: 120 г (на 1000 г смеси) Температура сушки: 60 °С | > 1,0 < 2,0 | 1,45 |
| | | > 0,7 < 1,0 | 8,20 |
| | | > 0,5 < 0,7 | 15,02 |
| | | > 0,315 < 0,5 | 32,35 |
| | | > 0,2 < 0,315 | 24,08 |
| | | > 0,16 < 0,2 | 10,3 |
| | | < 0,16 | 8,60 |

Продолжение таблицы 5.13

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---------------|--------------|
| Гранулят 1В | Режим № 2 Количество связующего: 30 г (на 1000 г смеси) Температура сушки: 60 °С | > 1,0 < 2,0 | 1,08 |
| | | > 0,7 < 1,0 | 8,26 |
| | | > 0,5 < 0,7 | 15,70 |
| | | > 0,315 < 0,5 | 14,40 |
| | | > 0,2 < 0,315 | 15,18 |
| | | > 0,16 < 0,2 | 4,82 |
| | | < 0,16 | 40,56 |
| 2 способ (в СГ «Аврофарм» в псевдоожигенном слое) | | | |
| Гранулят 2А | Режим № 1 Температура сушки: 70 °С Положение открытия заслонки: 80 % → 60 % Количество связующего: 220 г (на 1000 г смеси) Продолжительность гранулирования: 17 мин Давление воздуха: 2 атм. | > 1,0 < 2,0 | 0,80 |
| | | > 0,7 < 1,0 | 1,42 |
| | | > 0,5 < 0,7 | 18,55 |
| | | > 0,315 < 0,5 | 23,20 |
| | | > 0,2 < 0,315 | 20,90 |
| | | > 0,16 < 0,2 | 17,13 |
| | | < 0,16 | 18,00 |
| Гранулят 2В | Режим № 2 Температура сушки: 60 °С Положение открытия заслонки: 65 % → 50% Количество связующего: 340 г (на 1000 г смеси) Продолжительность гранулирования: 22 мин. Давление воздуха: 1,5 атм. | > 1,0 < 2,0 | 1,11 |
| | | > 0,7 < 1,0 | 5,60 |
| | | > 0,5 < 0,7 | 16,65 |
| | | > 0,315 < 0,5 | 27,70 |
| | | > 0,2 < 0,315 | 34,00 |
| | | > 0,16 < 0,2 | 12,34 |
| | | < 0,16 | 2,60 |
| Гранулят 2С | Режим № 3 Температура сушки: 60 °С Положение открытия заслонки: 60 % → 35 % Количество связующего: 280 г (на 1000 г смеси) Продолжительность гранулирования: 20 мин. Давление воздуха: 1 атм. | > 1,0 < 2,0 | 9,6 |
| | | > 0,7 < 1,0 | 12,3 |
| | | > 0,5 < 0,7 | 28,4 |
| | | > 0,315 < 0,5 | 22,7 |
| | | > 0,2 < 0,315 | 8,0 |
| | | > 0,16 < 0,2 | 7,0 |
| | | < 0,16 | 13,0 |

Анализ полученных данных таблицы 5.13 показал, что от режима гранулирования зависит состояние фракционного состава, который влияет на технологические показатели качества таблеток и капсул. С целью изучения влияния фракционного состава гранулятов на технологические показатели качества смесей, таблеток и капсул были определены остаточная влажность, сыпучесть, насыпная плотность смесей, истираемость и прочность таблеток на раздавливание, однородность дозирования, распадаемость таблеток и капсул [124]. Результаты эксперимента представлены на рис. 5.6-5.8 и в табл. 5.14.

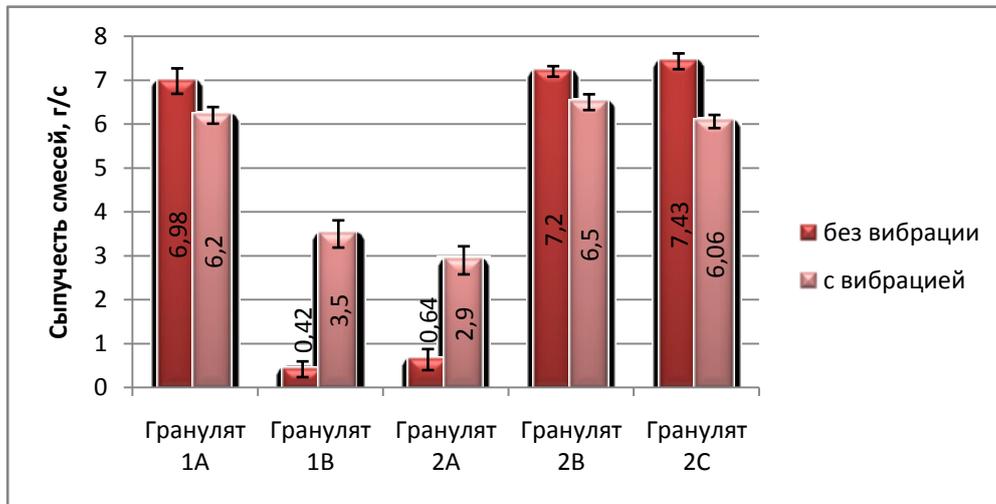


Рис. 5.6 – Влияние фракционного состава гранулятов флуоксетина на сыпучесть смесей

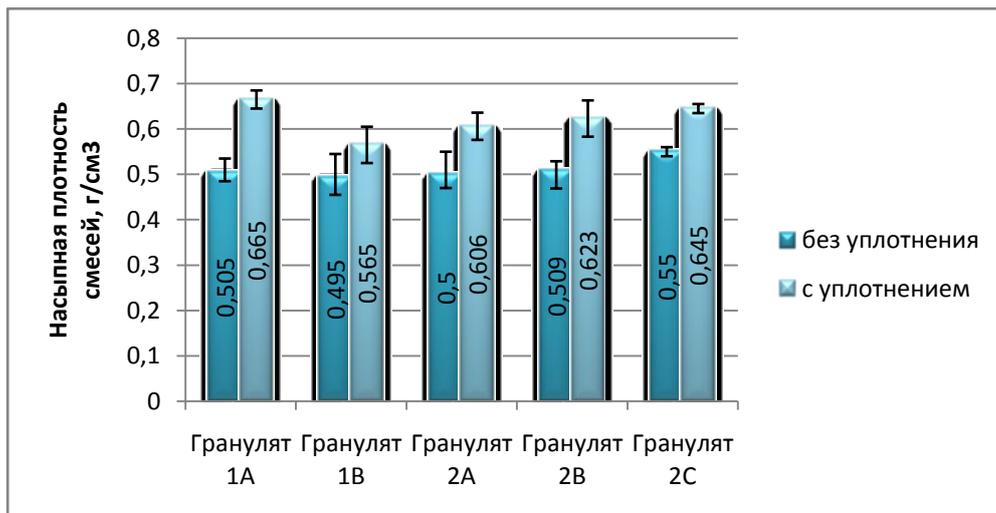


Рис. 5.7 – Влияние фракционного состава гранулятов флуоксетина на насыпную плотность смесей

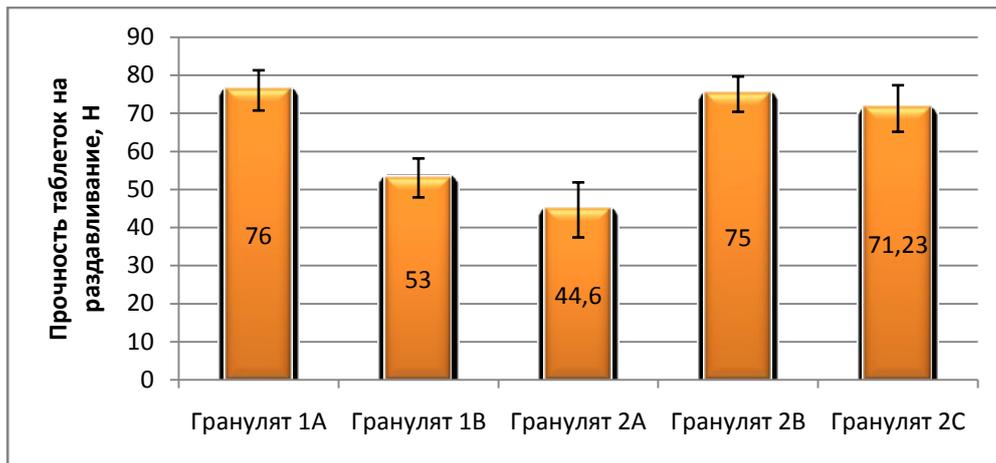


Рис. 5.8 – Влияние фракционного состава гранулятов флуоксетина на прочность таблеток на раздавливание

Таблица 5.14 – Влияние фракционного состава гранулятов на истираемость таблеток, распадаемость, однородность дозирования таблеток и капсул

| Наименование показателя | Результаты (n=5) | | | | |
|---|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Гранулят 1А | Гранулят 1В | Гранулят 2А | Гранулят 2В | Гранулят 2С |
| Влажность гранулята, % | 0,60±0,93 | 0,3±0,53 | 0,98±0,13 | 1,33±0,43 | 1,11±0,23 |
| Истираемость таблеток, % | 99,2±0,23 | 97,80±0,75 | 99,98±0,02 | 99,60±0,12 | 99,68±0,23 |
| Распадаемость таблеток, с | 180±25,00 | 215±5,00 | 111±21,00 | 224±41,00 | 210±35,00 |
| Распадаемость капсул, с | 165±15,00 | 230±6,00 | 102±11,00 | 213±31,00 | 242±9,00 |
| Однородность дозирования в таблетках, % | -4,76 | -7,98 | -9,12 | -4,33 | -5,12 |
| | +3,17 | +11,4 | +10,28 | +2,78 | +3,23 |
| Однородность дозирования в капсулах, % | -3,54 | -9,09 | -7,18 | -3,98 | -3,64 |
| | +4,28 | +10,24 | +12,55 | +1,24 | +4,21 |

Анализируя данные проведенных исследований, определено, что у гранулятов 1В и 2А, имеющих пылевидную фракцию (0,16 мм и менее) – 45,38 % и 35,00 % соответственно, наблюдается уменьшение сыпучести, насыпной плотности смеси и прочности таблеток на раздавливание, не оказывая влияние на другие показатели. Все остальные грануляты содержат в своем составе пылевидной фракции от

14,94 % до 20 %, при этом фракционный состав не оказывает влияние на все технологические показатели качества смесей, таблеток и капсул. Поэтому установлено, что фракционный состав гранулята, полученного в лабораторных условиях, должен содержать пылевидной фракции (0,16 мм и менее) - не более 20 % [124].

На основании проведенных исследований для получения качественного гранулята подобраны оптимальные условия и режимы гранулирования для лабораторных условий (табл. 5.13):

- при влажном гранулировании количество связующего раствора должно быть достаточным (режим № 1), сушка при температуре 60 °С;
- при псевдооживленном гранулировании в СГ «Аврофарм» подходят режимы № 2 и № 3.

Анализ данных по технологическим показателям смесей, таблеток и капсул позволил сделать заключение о том, что для апробации технологии таблеток и капсул в производственных условиях можно рекомендовать оба способа получения гранулята [124].

В соответствии с ОСТ 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры» [2] для прессования таблеток флуоксетина с дозировкой 10 мг на роторной таблеточной машине был определен плоскоцилиндрический пресс инструмент с фаской диаметром 7 мм, при массе одной таблетки 0,100 г ($\pm 10\%$) и высоте таблеток 2,4 мм ($\pm 0,4$). Для прессования таблеток флуоксетина с дозировкой 20 мг на роторной таблеточной машине определен плоскоцилиндрический пресс инструмент с фаской и риской диаметром 9 мм, при массе одной таблетки 0,200 г ($\pm 7,5\%$) и высоте таблеток 3,6 мм ($\pm 0,4$).

С целью наполнения твердых желатиновых капсул смесью для капсулирования выбранной прописи подбирали размер капсул, исходя из их средней вместимости по таблице ГФ XI изд., вып. 2 ОФС «Капсулы» [28]. При этом использовали массу капсулируемой смеси 0,1 г (для дозировки 10 мг) и 0,2 г (для дозировки 20 мг), а также показатели насыпной плотности смесей для капсулирования с уплотнением, приготовленных из гранулятов 1А, 2В, 2С (рис.5.7). Вместимость капсулы рассчитывали по формуле, указанной в главе 4 (раздел 4.1.3).

Результаты по подбору номера твердых желатиновых капсул для лекарственного препарата Флуоксетин дозировкой 10 мг и 20 мг представлены в таблице 5.15.

Таблица 5.15 – Выбор номера твердых желатиновых капсул

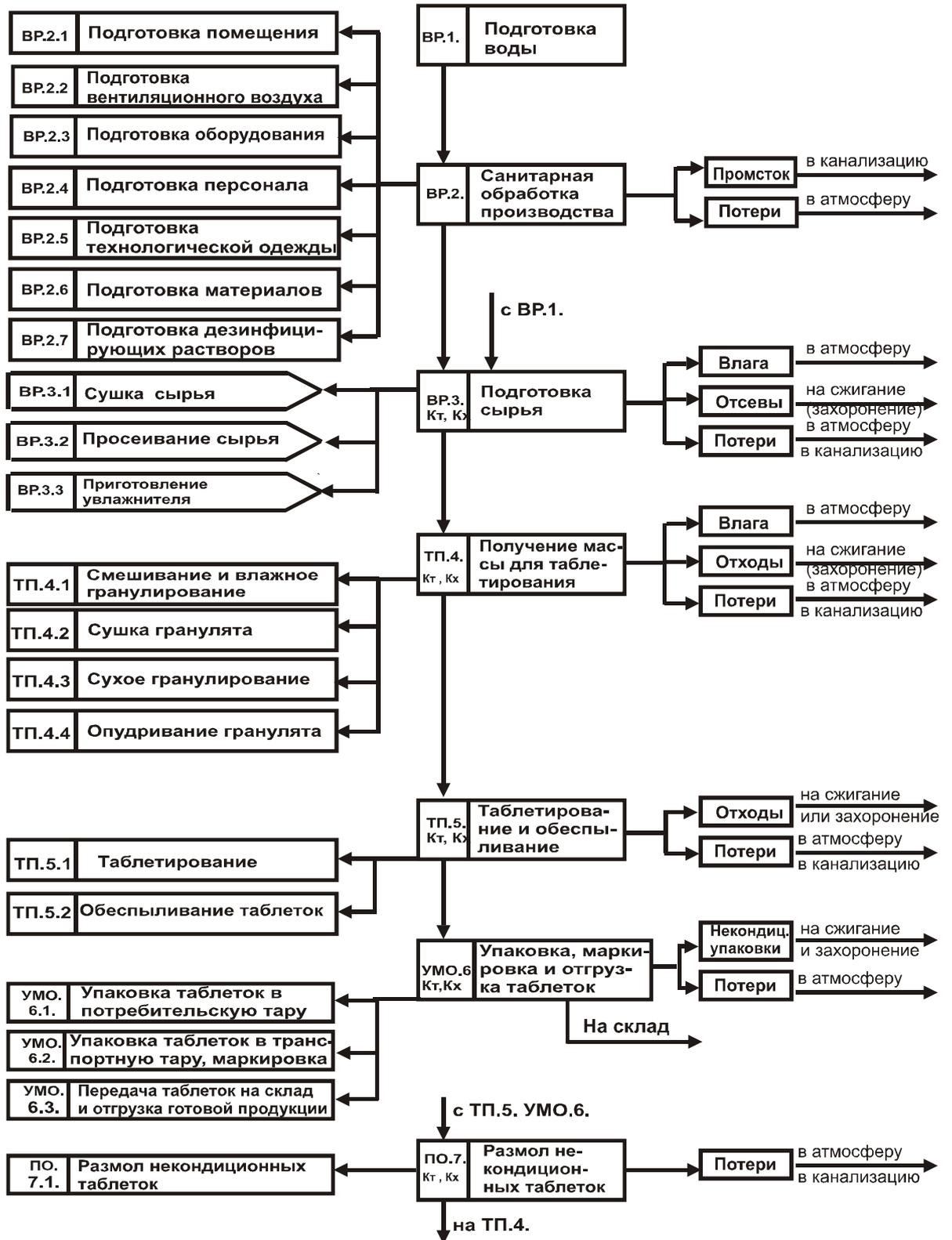
| № капсулы | Средняя вместимость капсулы, мл | Объем выбранного состава | | Свободный объем капсулы, % |
|-----------|---------------------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|
| | | мл | % | |
| 000 | 1,37 | – | – | – |
| 00 | 0,95 | – | – | – |
| 0 | 0,68 | – | – | – |
| 1 | 0,5 | – | – | – |
| 2 | 0,37 | от 0,301 до 0,321 | от 81,35 до 86,76 | 18,65 - 13,24 |
| 3 | 0,3 | – | – | – |
| 4 | 0,21 | от 0,150 до 0,160 | от 71,43 до 76,19 | 28,57 - 23,81 |
| 5 | 0,13 | – | – | – |

Примечание: «–» показатель не определялся

Расчеты показали, что для наполнения капсул смесью для капсулирования был подобран определенный размер твердых желатиновых капсул № 2 белого цвета с крышечками зеленого цвета (для дозировки 20 мг) и № 4 белого цвета с крышечками белого цвета (для дозировки 10 мг).

Была проведена стандартизация таблеток и капсул Флуоксетина по предложенным известным методам и методикам (раздел 2.2.3 главы 2). На основании полученных данных были составлены спецификации, которые были положены в основу разработки нормативной документации на таблетки и капсулы Флуоксетина 10 мг и 20 мг (приложение 2) в соответствии с ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» и Руководством по экспертизе лекарственных средств [3, 93].

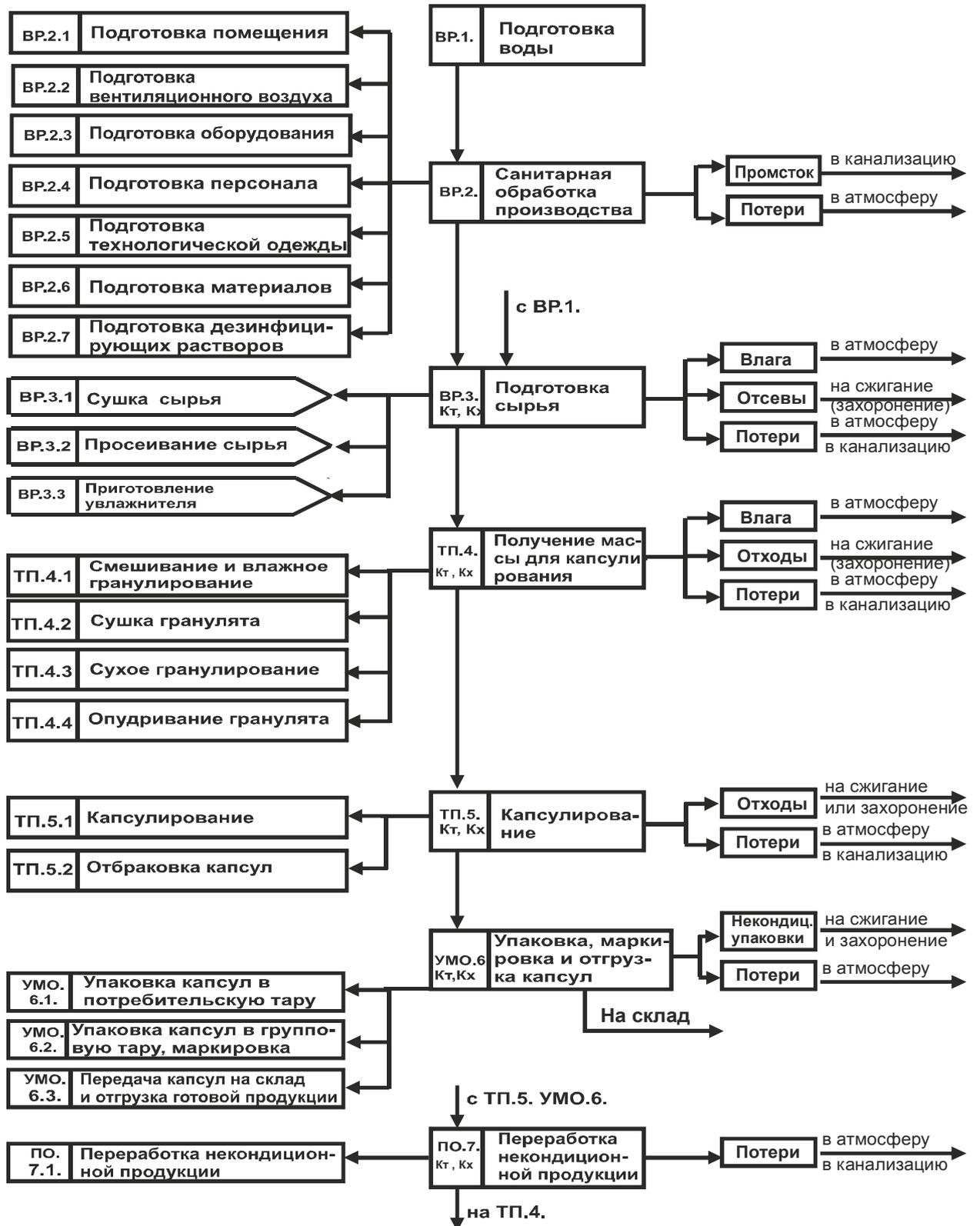
Результаты исследований положены в основу разработки ОПР на производство таблеток и капсул лекарственного препарата Флуоксетин (приложения 5, 6). Технологические схемы получения содержат все традиционные этапы изготовления таблеток и капсул и представлены на рисунках 5.9 и 5.10.



"ВР" - стадии вспомогательных работ; "ТП" - стадии основного технологического процесса; "ПО" - стадии переработки используемых отходов; "УМО" - стадии упаковывания, маркирования и отгрузки готового продукта.

К_Т – технологический контроль, К_Х – химический контроль.

Рис. 5.9 – Технологическая схема производства Флуоксетина таблеток 10 мг и 20 мг



"ВР" - стадии вспомогательных работ; "ТП" - стадии основного технологического процесса; "ПО" - стадии переработки используемых отходов; "УМО" - стадии упаковывания, маркирования и отгрузки готового продукта.

K_T – технологический контроль, K_X – химический контроль.

Рис. 5.10 – Технологическая схема производства Флуоксетина капсул 10 мг и 20 мг

Экспериментальные данные, полученные в лабораторных условиях и значения результатов, представленных в таблицах 5.12-5.15 и на рис. 5.3-5.8, использовали для апробации технологии таблеток и капсул флуоксетина в производственных условиях на участке № 5 цеха № 2 предприятия ЗАО «Медисорб».

Для приготовления массы для таблетирования и капсулирования на производстве использовали следующее оборудование: аквадистиллятор ДЭ-25, котел пищеварочный КПЭ-60, шкаф сушильный ШК-2, вибросито LS-800-2S (для подготовки сырья); сушилка-гранулятор СГ-120, Мельница РМ-5, миксер-опудриватель DСВ-100 (для получения массы для таблетирования и капсулирования).

Апробация технологии таблеток флуоксетина на роторной таблеточной машине показала технологичность прессования и качество таблеток. Среднюю массу таблеток и однородность дозирования определяли в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154 [28].

Процесс наполнения твердых желатиновых капсул смесью для капсулирования лекарственного препарата Флуоксетин был успешно апробирован сначала на лабораторном устройстве для наполнения капсул, а затем в производственных условиях на аппарате NJP-800 без использования подпрессовки. Определение средней массы содержимого капсул и однородности по массе определяли в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 144 [28].

Для упаковки таблеток и капсул в контурную ячейковую упаковку использовали автомат блистерной упаковки DPP 2500DII. В банки полимерные таблетки и капсулы упаковывали с помощью фасовочной машины AI-AУ4-T.

Было изготовлено три опытно-промышленные серии таблеток и капсул флуоксетина по вышеописанным технологическим схемам в соответствии с требованиями ГОСТ 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [1]. Опытно-промышленные серии таблеток и капсул флуоксетина, полученные в условиях производства, соответствовали требованиям спецификации по всем анализируемым показателям. Результаты анализа представлены в табл. 5.16-5.23 (приложение 16).

Проведена перспективная валидация технологического процесса производства и подготовлены валидационные протоколы процесса производства (приложение 7). На основании полученных результатов установлено, что процессы изготовления таблеток и капсул лекарственного препарата Флуоксетин 10 мг и 20 мг в производственных условиях ЗАО «Медисорб» (цех № 2, участок № 5) следует считать валидированными, которые позволяют получать продукцию, соответствующую требованиям нормативной документации, и обеспечивают однородность серий продукции.

5.2 Изучение стабильности и определение срока годности

Определение сроков годности осуществляли в естественных условиях в соответствии с ГФ XII, ч. 1, Методическими указаниями МУ 09140.07-2004 «Изучение стабильности и установление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств» и в соответствии с ОСТ 42-2-72 «Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности» [4, 5, 29].

Для установления срока годности таблеток и капсул лекарственного препарата Флуоксетин дозировкой 10 мг и 20 мг проводилось изучение стабильности в зависимости от вида упаковки, условий и срока хранения [118]. Вид упаковки и условия хранения (температурный режим, свет, влажность) были подобраны с учетом физико-химических свойств субстанции и условий хранения, представленных в НД на субстанцию флуоксетина гидрохлорида.

Таблетки и капсулы, упакованные в КЯУ из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной, а так же в БП, хранились в сухом, защищенном от света месте, при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности воздуха 60 % в течение 3,5 лет.

В процессе естественного хранения каждые 0,5 года проводили анализ экспериментальных образцов таблеток и капсул трех серий по всем показателям качества, включенным в проекты нормативной документации. Результаты проведенных испытаний представлены в табл. 5.16-5.23 (приложение 16). Из данных таблиц видно, что в течение 3,5 лет естественного хранения произошло незначительное уменьшение количества флуоксетина гидрохлорида, высвободившегося в

процессе растворения, и уменьшение его количественного содержания в таблетках и капсулах. По микробиологическим показателям за 3,5 года естественного хранения незначительно увеличилось количество аэробных бактерий в таблетках и капсулах, а дрожжевые и плесневые грибы и *Escherichia coli* в таблетках и капсулах отсутствуют. Имеющиеся отклонения находятся в пределах ошибки опыта.

На основании проведенных исследований установлено, что таблетки и капсулы лекарственного препарата Флуоксетин 10 мг и 20 мг, упакованные в КЯУ и в БП, хранящиеся в сухом, защищенном от света месте при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности воздуха 60 % сохраняют свое качество в течение 3,5 лет. Определен окончательный срок годности – 3 года, который был введен в проекты нормативной документации [118].

5.3 Сравнительная оценка безопасности в опытах «in vivo»

Безопасность препарата Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг (ЗАО «Медисорб», Россия) была подтверждена результатами изучения острой, подострой токсичности и цитотоксического эффекта в сравнении с оригинальным препаратом Прозак® капсулы 20 мг (Патеон Франс С.а.С., Франция) на нелинейных белых мышах, крысах, а также лягушках и кроликах в «Институте токсикологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург без непосредственного участия автора [54, 117].

Результаты токсикометрии, данные наблюдений за экспериментальными животными на протяжении 14 дней после острого введения, а также данные некропсии позволяют отнести препарат Флуоксетин (ЗАО «Медисорб») к IV классу малотоксичных лекарственных веществ.

При сравнительном изучении общей токсичности на животных показано отсутствие различий по показателям острой, подострой токсичности и местно-раздражающего действия между препаратами (приложение 17) [54].

5.4 Сравнительная оценка биодоступности в опытах «in vitro»

Тест «Растворение» является важнейшим показателем твердых лекарственных форм в биофармации, который позволяет изучить, насколько быстро произойдет высвобождение действующего вещества из лекарственной формы в организме, и предположить теоретически, через какое время начнет проявляться его

терапевтическое действие [69]. Оценка биоэквивалентности в опытах «in vitro» возможна для лекарственных средств, содержащих действующие вещества из I, II и III классов БКС [16, 110]. Флуоксетин относится к I классу БКС, то есть имеет высокую растворимость, высокую проницаемость [16]. Следовательно, проведение сравнительного теста кинетики растворения в опытах «in vitro» лекарственных препаратов Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг производства ЗАО «Медисорб», Россия и Прозак® капсулы 20 мг производства Патеон Франс С.а.С., Франция позволило дать оценку и сравнить профили растворения [130].

Результаты теста сравнительной кинетики растворения исследуемого препарата и препарата сравнения в воде очищенной, в солянокислом буферном растворе pH 1,2, в ацетатном буферном растворе pH 4,5 и в фосфатном буферном растворе pH 6,8 представлены на рис. 5.11-5.14.

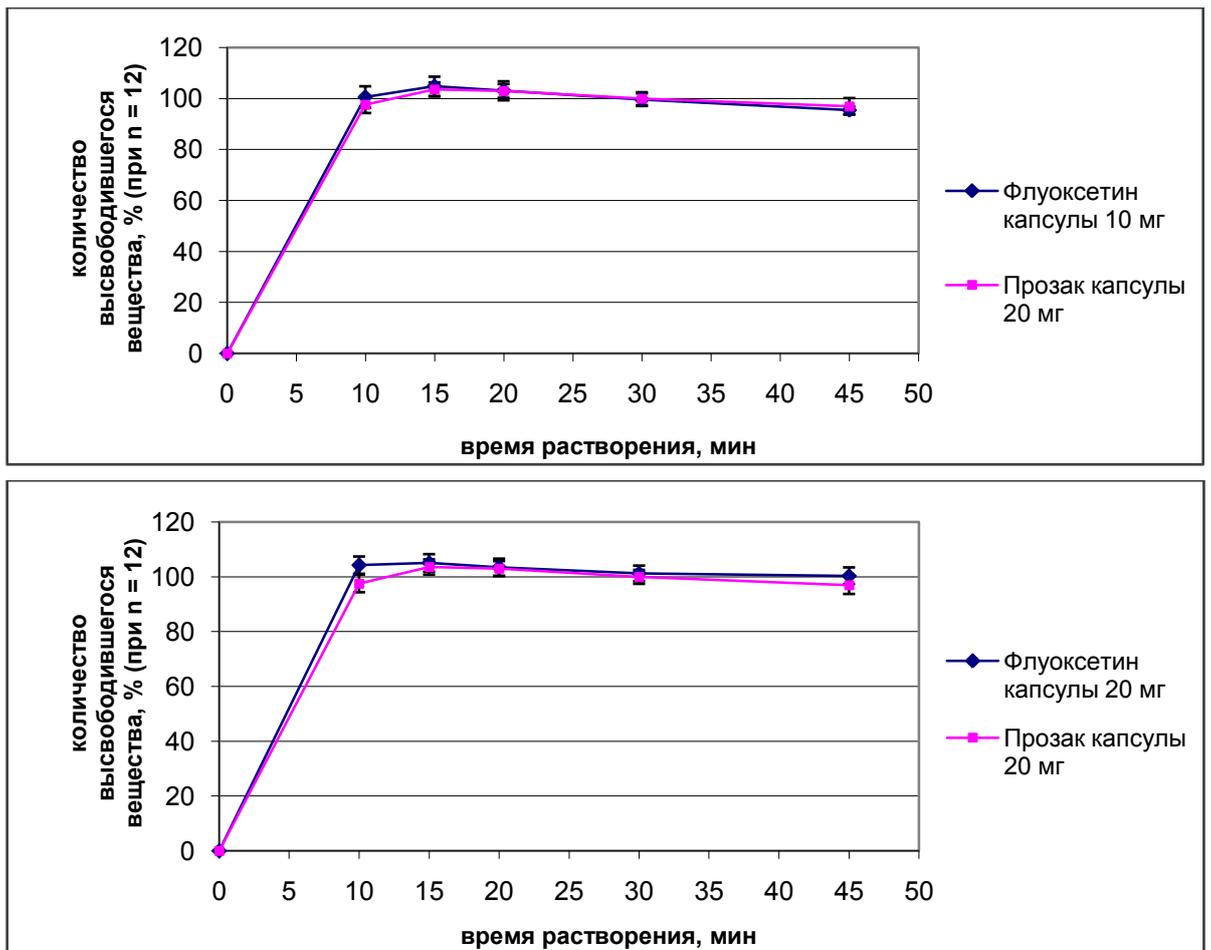


Рис. 5.11 – Профили растворения флуоксетина в воде очищенной

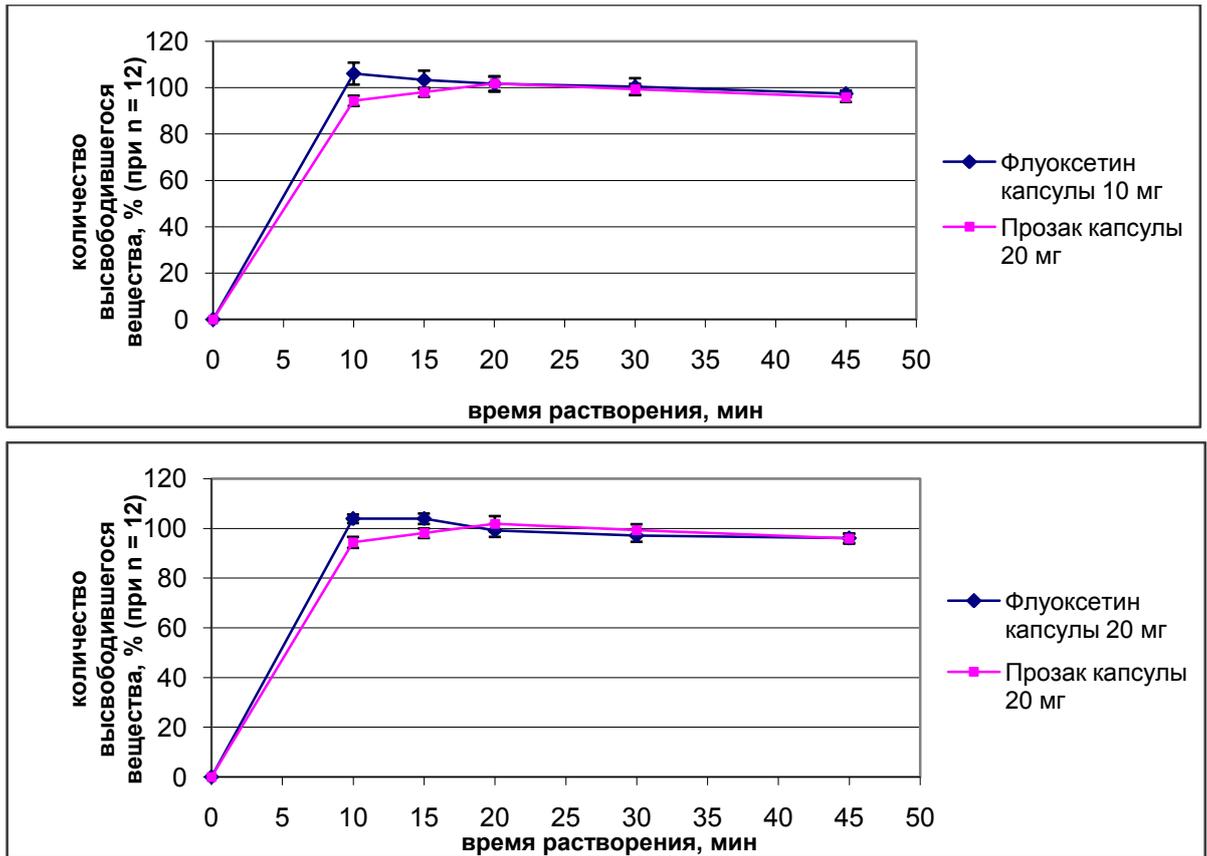


Рис. 5.12 – Профили растворения флуоксетина в растворе pH 1,2

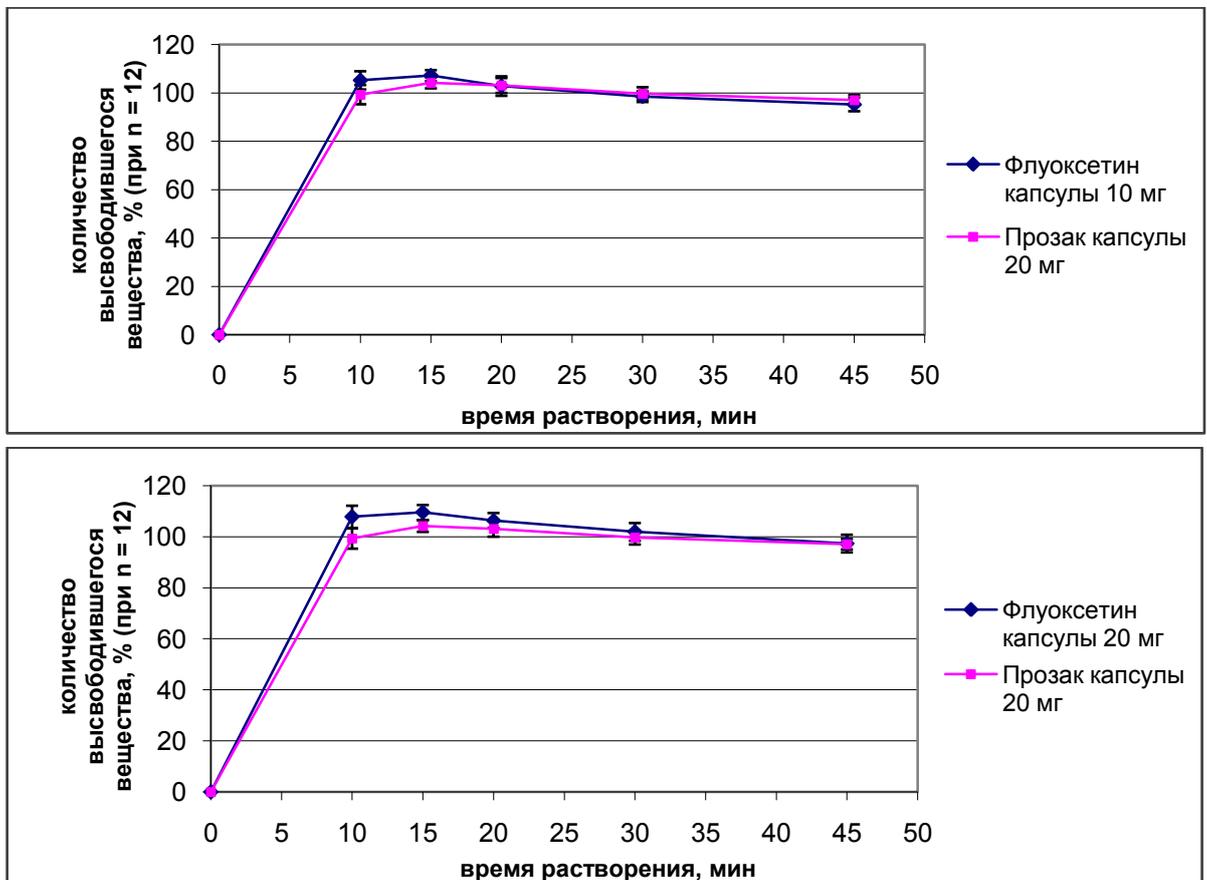


Рис. 5.13 – Профили растворения флуоксетина в растворе pH 4,5

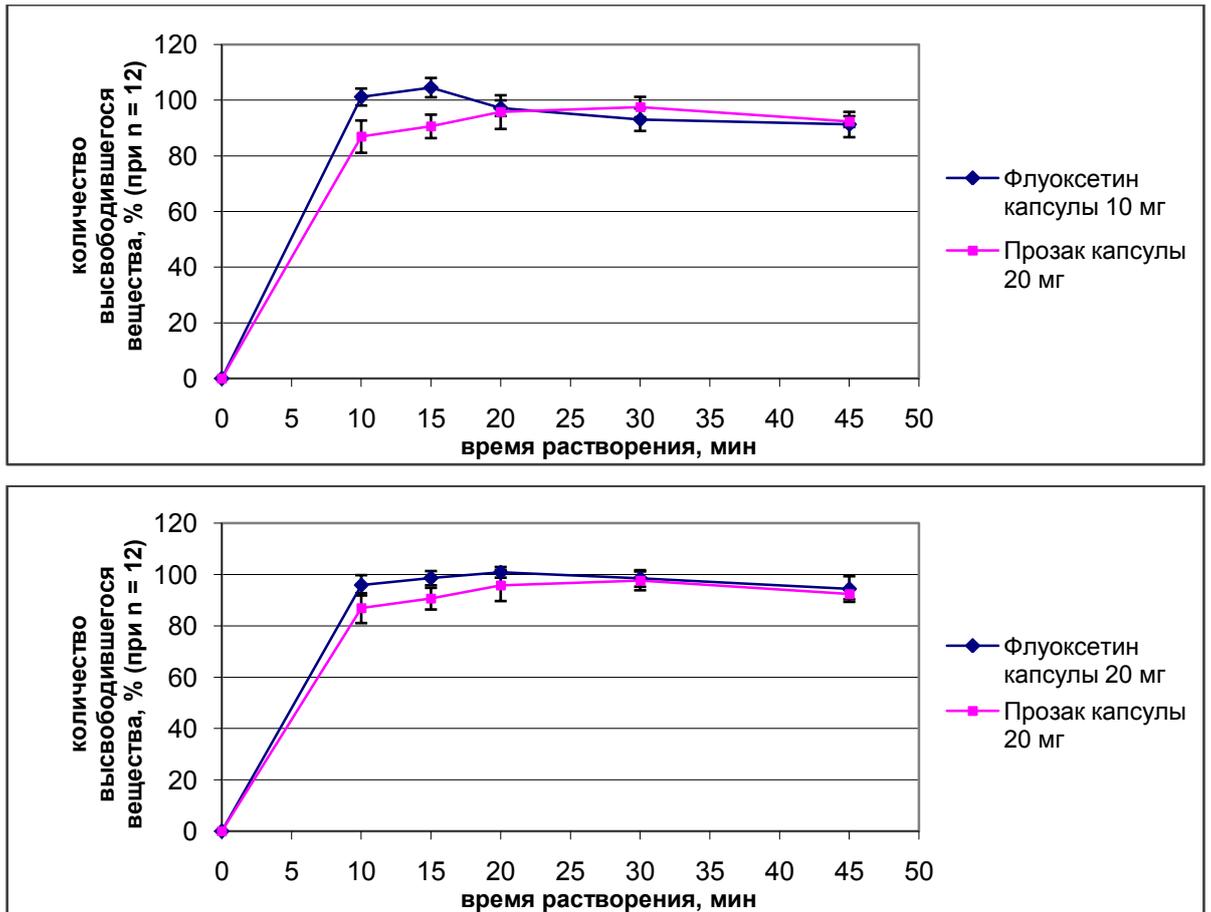


Рис. 5.14 – Профили растворения флуоксетина в растворе pH 6,8

Среднее значение количества флуоксетина (Q), высвободившегося в течение 15 мин из лекарственного препарата Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг в воде очищенной, в солянокислом буферном растворе pH 1,2, в ацетатном буферном растворе pH 4,5 и в фосфатном буферном растворе pH 6,8 составило более 85 %, что позволяет считать кинетику растворения препарата эквивалентной без математической оценки [78, 130]. Показатели величины относительного стандартного отклонения (RSD, %) в ходе проведенных исследований составили менее 10 % для всех временных точек во всех средах растворения [78, 130].

Полученные экспериментальные данные по биодоступности в опытах «in vitro» были подтверждены сравнительным клиническим исследованием фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата Флуоксетин капсулы 20 мг (ЗАО «Медисорб», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом на 18 добровольцах в Московском научно-практическом центре медицинской реабили-

тации, восстановительной и спортивной медицины с оформлением соответствующего отчета (приложение 18) [131].

Таким образом, на основании проведенных технологических, биофармацевтических, фармакологических исследований и стандартизации разработанного лекарственного препарата подготовлено досье на Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг и представлено в МЗ РФ. В результате проведенной экспертизы в рамках государственной регистрации получено заключение, что качество, эффективность и безопасность лекарственного препарата подтверждены, ожидаемая польза превышает возможный риск применения, в соответствии с чем, медицинское применение возможно. Получены регистрационные документы (приложения 2, 8).

Выводы по главе 5

1. При изучении технологических свойств субстанции флуоксетина гидрохлорида установлено, что у нее отсутствует сыпучесть, она имеет низкую насыпную плотность, очень плохую прочность на раздавливание и плохую истираемость модельных таблеток, прессуемость субстанции недостаточная и наблюдается большая сила выталкивания. Для устранения выявленных недостатков субстанции и получения качественных таблеток и капсул необходимо использование метода влажной грануляции и добавление вспомогательных веществ.

2. С помощью математического планирования эксперимента методом латинского квадрата, статистического и дисперсионного анализа полученных результатов с использованием критериев Фишера, Дункана и функции желательности определена закономерность влияния вспомогательных веществ на технологические свойства смесей и таблеток, динамику растворения таблеток; установлены ряды предпочтительности вспомогательных веществ; выбраны оптимальный состав (включающий в качестве вспомогательных веществ лактозы моногидрат, ПВП, крахмал, стеарат кальция) и рациональная технология таблеток и капсул лекарственного препарата Флуоксетин 10 мг и 20 мг.

3. Подобраны способ и режим гранулирования. Установлено, что фракционный состав гранулята должен содержать пылевидной фракции (0,16 мм и менее) – не более 20 %, остаточная влажность гранулята смеси для таблетирова-

ния и капсулирования должна быть от 0,5 % до 1,5 %, давление прессования таблеток – в пределах от 60 МПа до 90 МПа, размер пресс-инструмента для прессования таблеток (диаметром 7 мм - для дозировки 10 мг и диаметром 9 мм – для дозировки 20 мг), оптимальный размер твердых желатиновых капсул № 4 (для дозировки 10 мг) и № 2 (для дозировки 20 мг). Проведена стандартизация лекарственного препарата в таблетках и капсулах и установлено, что они соответствуют требованиям спецификаций по всем показателям, включенным в нормативную документацию (ФСП). Технология таблеток и капсул флуоксетина апробирована в производственных условиях ЗАО «Медисорб» с положительным результатом. Проведенная перспективная валидация подтвердила, что процесс производства таблеток и капсул флуоксетина следует считать воспроизводимым.

4. Изучение стабильности таблеток и капсул лекарственного препарата Флуоксетин 10 мг и 20 мг в условиях естественного хранения при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности воздуха 60 % в сухом, защищенном от света месте помогло установить окончательный срок годности – 3 года.

5. Проведенные исследования сравнительного изучения общей токсичности лекарственного препарата Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг (ЗАО «Медисорб», Россия) и оригинального препарата Прозак[®], капсулы 20 мг (Патеон Франс С.а.С., Франция) в опытах на животных свидетельствуют об отсутствии различий по показателям острой, подострой токсичности и местно-раздражающего действия между препаратами.

6. Сравнительные фармакокинетические исследования лекарственного препарата Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг (ЗАО «Медисорб», Россия) и оригинального препарата Прозак[®], капсулы 20 мг (Патеон Франс С.а.С., Франция) в опытах «in vitro» подтвердили биоэквивалентность сравниваемых препаратов.

7. В соответствии с требованиями подготовлено и представлено в Департамент государственного регулирования и обращения лекарственных средств МЗ РФ регистрационное досье на лекарственный препарат Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг с целью государственной регистрации. Получено РУ № ЛП-003118 от 29.07.2015 г. и утвержденная нормативная документация № ЛП-003118-290715.

ГЛАВА 6 Затраты на производство, ценообразование и конкурентоспособность по цене разработанных лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин производства ЗАО «Медисорб», Россия

Важнейшей задачей отечественных производителей является освоение и производство качественных, эффективных, безопасных и доступных по цене лекарственных препаратов, которые успешно выдерживают конкуренцию с зарубежными аналогами. При этом цена определяет выбор покупателя, оказывает очень большое влияние на рыночное положение, а также прибыль предприятия.

6.1 Изучение затрат на производство

Главный ценообразующий фактор – себестоимость. Она входит в общую стоимость лекарственного препарата и показывает, во что обходится его производство для предприятия. Чем больше себестоимость, тем выше цена при прочих равных условиях. Себестоимость продукции возможно снизить за счет более интенсивного использования предприятием производственных ресурсов, эффективных технических средств, технологий, правильной организации производства, а также за счет высокой производительности труда. Разница между ценой и себестоимостью составляет прибыль предприятия. Для предприятия особенно актуальна проблема оптимизации затрат, связанных с производством лекарственных препаратов. Кроме того, оптимизация затрат на производство и реализация фармацевтической продукции позволяет спокойно снижать цену, тем самым повышает ее конкурентоспособность, что способствует увеличению объемов продаж и повышению прибыли [83].

Для определения затрат на производство лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин по разработанным лекарственным формам, составам и технологиям (описанным в гл. 4 и 5 настоящей работы) была рассчитана полная себестоимость одной потребительской упаковки препаратов в 2014 году [125]. Данные представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Затраты на производство лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин

| Наименование препарата, лекарственная форма, дозировка (вид потребительской упаковки) | Количество доз в потребительской упаковке | Затраты на производство, руб. | | Себестоимость 1 потребительской упаковки, руб. |
|---|---|-------------------------------|-------------------|--|
| | | Основные затраты | Остальные затраты | |
| «Кальций ДС – Медисорб» капсулы, 300 мг +100 МЕ (БП в пачке картонной) | № 20 | 15,29 | 11,07 | 26,36 |
| | № 30 | 20,56 | 14,89 | 35,45 |
| | № 50 | 31,11 | 22,53 | 53,64 |
| | № 100 | 57,48 | 41,62 | 99,10 |
| «Кальций ДС – Медисорб» порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 300 мг +100 МЕ (пакеты саше в пачке картонной) | № 20 | 8,80 | 13,40 | 22,20 |
| | № 50 | 19,98 | 30,48 | 50,46 |
| | № 100 | 34,18 | 52,12 | 86,30 |
| Флуоксетин капсулы 10 мг (КЯУ в пачке картонной) | № 14 | 15,48 | 13,19 | 28,67 |
| | № 20 | 18,47 | 15,73 | 34,20 |
| | № 28 | 22,88 | 19,50 | 42,38 |
| | № 30 | 24,07 | 20,51 | 44,58 |
| Флуоксетин капсулы 20 мг (КЯУ в пачке картонной) | № 14 | 29,84 | 16,09 | 45,93 |
| | № 20 | 33,70 | 18,15 | 51,85 |
| | № 28 | 42,84 | 23,07 | 65,91 |
| | № 30 | 45,33 | 24,41 | 69,74 |
| Флуоксетин таблетки 10 мг (КЯУ в пачке картонной) | № 14 | 7,43 | 16,50 | 20,07 |
| | № 20 | 8,85 | 15,08 | 23,93 |
| | № 28 | 10,98 | 18,69 | 29,67 |
| | № 30 | 11,54 | 19,65 | 31,19 |
| Флуоксетин таблетки 20 мг (КЯУ в пачке картонной) | № 14 | 15,43 | 16,72 | 32,15 |
| | № 20 | 22,98 | 24,90 | 47,88 |
| | № 28 | 24,95 | 27,02 | 51,97 |
| | № 30 | 26,23 | 28,42 | 54,65 |

Примечание: к основным затратам относятся сырье и основные материалы, а к остальным - затраты на вспомогательные материалы, энергозатраты, заработная плата, накладные цеховые и общефирменные расходы.

Из данных таблицы 6.1 видно, что себестоимость зависит от вида лекарственной формы, дозировки и количества доз препарата в потребительской упаковке. Вид потребительской упаковки также будет влиять на себестоимость.

У препарата «Кальций ДС – Медисорб» в капсулах себестоимость одной потребительской упаковки составила от 26,36 руб. до 99,10 руб., «Кальций ДС – Медисорб», порошок для приготовления суспензии от 22,20 руб. до 86,30 руб. Себестоимость одной потребительской упаковки лекарственного препарата флуоксетин 10 мг в капсулах составила от 28,67 руб. до 44,58 руб., флуоксетин 20 мг в капсулах от 45,93 руб. до 69,74 руб., флуоксетин 10 мг в таблетках от 20,07 руб. до 31,19 руб., флуоксетин 20 мг в таблетках от 32,15 до 54,65 руб.

Проведенный анализ экономической эффективности производства разработанных препаратов показал, что основные затраты на их производство составили 56 % (для капсул «Кальций ДС – Медисорб»), 30 % (для порошков «Кальций ДС – Медисорб»), 54 – 65 % (для капсул флуоксетина), 37 – 48 % (для таблеток флуоксетина) от себестоимости.

6.2 Определение цены и конкурентоспособности по цене

Конкурентоспособность продукции - это способность продукции отвечать требованиям данного рынка в рассматриваемый период по сравнению с аналогами-конкурентами. К критериям конкурентоспособности продукции в зависимости от вида удовлетворяемых потребностей относятся: уровень качества, социальная адресность, подлинность, безопасность, потребительская новизна, имидж, информативность, цена потребления. Критерии «качество» и «цена» можно считать приоритетными [64].

Цена является одним из важнейших факторов, определяющих выбор покупателя. Она означает сумму денег и представляет собой экономическую категорию, за которую продавец желает продать, а покупатель готов купить товар. Чтобы продать свой товар на рынке, производитель должен назначить на него приемлемую цену для покупателей, иначе его невозможно будет удачно продать. Цена оказывает очень большое влияние на рыночное положение и прибыль предприятия и является традиционным элементом конкурентной политики [125].

Согласно теории экономического закона спроса, потребитель обычно приобретает больше товаров по низкой цене, чем по высокой. Поэтому цена на препарат не должна превышать цену на тот же самый препарат фирм конкурентов. Для оценки конкурентоспособности лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» в 2014 году определена его ориентировочная отпускная цена и проведен сравнительный анализ стоимости суточной дозы при терапии препаратами группы кальциево-фосфорного обмена регулятора [125], в том числе препаратами лидерами продаж (указанными в гл. 3 настоящей работы). При формировании цены на лекарственный препарат «Кальций ДС – Медисорб» исходили из себестоимости продукции, отражающей затраты предприятия на производство, среднего уровня рентабельности предприятия и налога на добавленную стоимость. Для препаратов-аналогов среднюю розничную цену рассчитывали за 2014 год с помощью программы *imshealth*TM «Аудит розничных продаж лекарственных средств в РФ».

Проектные данные отпускной цены лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» и результаты сравнительного анализа стоимости суточной дозы при терапии препаратами группы кальциево-фосфорного обмена регулятора представлены в табл. 6.2.

Таблица 6.2 – Стоимость суточного лечения препаратами группы кальциево-фосфорного обмена регулятор разных производителей

| Наименование препарата, лекарственная форма, дозировка кальция карбоната и витамина D, количество доз в упаковке | Страна, производитель | Цена упаковки, руб. | Суточная доза, (количество капсул/порошков), шт. | | Стоимость лечения (диапазон цен на суточную дозу), руб. | |
|--|----------------------------|---------------------|--|-----|---|------|
| | | | min | max | min | max |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| «Кальций ДС – Медисорб», капсулы № 20 | Россия (ЗАО «Медисорб») | 34,80 | 1 | 4 | 1,74 | 6,96 |
| «Кальций ДС – Медисорб», капсулы № 30 | | 46,80 | 1 | 4 | 1,56 | 6,24 |
| «Кальций ДС – Медисорб», капсулы № 50 | | 70,81 | 1 | 4 | 1,42 | 5,66 |
| «Кальций ДС – Медисорб», капсулы № 100 | | 130,82 | 1 | 4 | 1,31 | 5,23 |
| | 300 мг +100 МЕ | | | | | |

Продолжение таблицы 6.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--|-------------------------------------|--------|---|---|-------|-------|
| «Кальций ДС – Медисорб», порошок для приготовления суспензии для приема внутрь по 1,0 г, № 20 | Россия (ЗАО «Медисорб») | 29,31 | 1 | 4 | 1,46 | 5,84 |
| «Кальций ДС – Медисорб», порошок для приготовления суспензии для приема внутрь по 1,0 г, № 50 | | 66,61 | 1 | 4 | 1,33 | 5,32 |
| «Кальций ДС – Медисорб», порошок для приготовления суспензии для приема внутрь по 1,0 г, № 100 | | 113,93 | 1 | 4 | 1,14 | 4,56 |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные № 20 | Норвегия (Никомед Фарма АС) | 190,33 | 1 | 3 | 9,52 | 28,56 |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные № 30 | | 259,82 | 1 | 3 | 8,66 | 25,98 |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные № 50 | | 359,95 | 1 | 3 | 7,20 | 21,60 |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные № 100 | | 544,70 | 1 | 3 | 5,45 | 16,35 |
| Кальций-Д ₃ Никомед форте таблетки жевательные № 30 | Норвегия (Никомед Фарма АС) | 376,46 | 1 | 2 | 12,55 | 25,10 |
| Кальций-Д ₃ Никомед форте таблетки жевательные № 60 | | 619,20 | 1 | 2 | 10,32 | 20,64 |
| Кальций-Д ₃ Никомед форте таблетки жевательные № 120 | | 796,53 | 1 | 2 | 6,64 | 13,27 |
| Компливит® Кальций Д ₃ табл. жевательные № 30 | Россия (ОАО «Фармстандарт»-УфаВИТА) | 136,85 | 1 | 3 | 4,56 | 13,68 |
| Компливит® Кальций Д ₃ табл. жевательные № 100 | | 475,00 | 1 | 3 | 4,75 | 14,25 |

Продолжение таблицы 6.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--|-------------------------------------|--------|---|---|-------|-------|
| Компливит® Кальций Д ₃ форте табл. жевательные № 30 | Россия (ОАО «Фармстандарт»-УфаВИТА) | 260,50 | 1 | 3 | 8,68 | 26,04 |
| Компливит® Кальций Д ₃ форте табл. жевательные № 100 | | 470,00 | 1 | 3 | 4,7 | 14,10 |
| Компливит® Кальций Д ₃ , порошок для приготовления суспензии 43 г (20 доз) во флаконе | Россия (ОАО «Фармстандарт»-УфаВИТА) | 260,00 | 1 | 2 | 13,00 | 26,00 |

Примечание: цена представлена на «Кальций ДС – Медисорб» капсулы, упакованные в БП и пачку картонную и «Кальций ДС – Медисорб» порошок, упакованный в пакеты типа саше и пачку картонную.

На основании проведенного сравнительного анализа установлено, что стоимость препаратов группы кальциево-фосфорного обмена регулятора зависит от ряда факторов: наименования производителя, лекарственной формы, дозировки, количества единиц в упаковке. Чем больше дозировка и количество единиц в упаковке, тем выше цена препарата. Однако стоимость лечения с увеличением количества единиц в упаковке препарата снижается. Лекарственная форма препарата «Кальций ДС – Медисорб» – порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, упакованный в пакеты типа саше имеет особенно выгодную стоимость лечения.

Соотношением качество/цена широко оперируют потребительские организации не только в нашей стране, но и за рубежом, выявляя рейтинг товаров исходя из их конкурентоспособности. «Качество» и «конкурентоспособность» термины не тождественные, а «интегральный показатель» – это «мостик» между ними [64].

Определены интегральные показатели конкурентоспособности препаратов группы кальциево-фосфорного обмена регулятора и уровень конкурентоспособности лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» в капсулах по отношению к препаратам-аналогам. Данные представлены в табл. 6.3 (приложение 19).

Результаты проведенных исследований показали, что лекарственный препарат «Кальций ДС – Медисорб» конкурентоспособен по цене в сравнении с аналогичными препаратами других производителей. Уровень конкурентоспособности (K) > 1 , поэтому оцениваемая продукция превосходит продукцию препаратов-аналогов.

Лекарственный препарат Флуоксетин входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, поэтому необходима государственная регистрация предельных отпускных цен, которая осуществляется в порядке, установленном Правительством РФ в соответствии с Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

При формировании предельной отпускной цены на препарат исходили из себестоимости продукции, отражающей затраты предприятия на производство и среднего уровня рентабельности предприятия. Проектные данные предельной отпускной цены твердых лекарственных форм препарата Флуоксетин производства ЗАО «Медисорб», упакованного в КЯУ и пачку картонную, были рассчитаны в 2014 году на момент представления его на государственную регистрацию и приведены в табл. 6.4 (приложение 20).

Для оценки конкурентоспособности по цене с помощью Государственного реестра предельных отпускных цен РФ [32] проведен сравнительный анализ проектной предельной отпускной цены лекарственного препарата Флуоксетин производства ЗАО «Медисорб» и зарегистрированных предельных отпускных цен препаратов-аналогов, в том числе препаратов лидеров продаж (указанными в гл. 3 настоящей работы). Для сравнения взяты препараты-аналоги, предельные отпускные цены которых зарегистрированы до 2015 года. Интегральные показатели конкурентоспособности препаратов флуоксетина и уровень конкурентоспособности лекарственного препарата Флуоксетин (ЗАО «Медисорб», Россия) по отношению к препаратам-аналогам представлены в табл. 6.4 (приложение 20).

Результаты проведенных исследований показали, что лекарственный препарат Флуоксетин производства ЗАО «Медисорб» конкурентоспособен по предельной отпускной цене в сравнении с аналогичными препаратами других производи-

телей. Уровень конкурентоспособности (K) > 1 , поэтому оцениваемая продукция превосходит продукцию препаратов-аналогов.

Выводы по главе 6

1. При изучении затрат на производство лекарственных препаратов определена себестоимость одной потребительской упаковки в рублях и установлено, что она зависит от вида лекарственной формы, дозировки, количества доз препарата в потребительской упаковке и вида потребительской упаковки.

2. Исходя из себестоимости продукции, отражающей затраты предприятия на производство, среднего уровня его рентабельности и налога на добавленную стоимость была рассчитана ориентировочная отпускная цена лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб»:

- капсулы (дозировка кальция и витамина D₃ 300 мг + 100 МЕ) – от 34,8 руб. до 130,82 руб.;

- порошки для приготовления суспензии для приема внутрь (дозировка кальция и витамина D₃ 300 мг + 100 МЕ) – от 29,31 руб. до 113,93 руб.

3. Исходя из себестоимости продукции, отражающей затраты предприятия на производство и среднего уровня его рентабельности была рассчитана проектная предельная отпускная цена лекарственного препарата Флуоксетин: для капсул 10 мг – от 34,40 руб. до 53,49 руб.; для капсул 20 мг – от 55,12 руб. до 83,69 руб.; для таблеток 10 мг – от 24,08 руб. до 37,43 руб.; для таблеток 20 мг – от 38,58 руб. до 65,58 руб.

4. Установлено, что «Кальций ДС – Медисорб» (капсулы, порошки) и Флуоксетин (капсулы и таблетки) конкурентоспособны по цене в сравнении с аналогичными препаратами других производителей, поэтому их производство экономически целесообразно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Маркетинговые исследования рынка отечественных и зарубежных препаратов-аналогов по изучению динамики продаж в России с 2011 по 2015 гг. позволили установить, что препараты кальция с комбинацией Кальция карбонат+Колекальциферол и препараты флуоксетина из группы СИОЗС пользуются спросом на фармацевтическом рынке России.

2. С помощью математического планирования эксперимента методом латинского квадрата, статистического и дисперсионного анализа полученных результатов с использованием критериев Фишера, Дункана и функции желательности разработаны оптимальные составы и рациональная технология лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» (в капсулах и порошках) и Флуоксетин дозировкой 10 мг и 20 мг (в таблетках и капсулах).

3. Проведена стандартизация твердых лекарственных форм и разработаны нормативная документация (ФСП) и ОПР. Лекарственные формы соответствуют требованиям спецификаций по всем показателям, включенным в нормативную документацию. Технология таблеток, капсул и порошков разработанных препаратов была успешно апробирована в производственных условиях ЗАО «Медисорб». Процесс производства твердых лекарственных форм следует считать валидированным. Изучена стабильность в процессе естественного хранения в сухом, защищенном от света месте, при температуре (25 ± 2) °С, относительной влажности воздуха 60 % и установлен окончательный срок годности – 3 года.

4. Доказана высокая эффективность и эквитоксичность комбинированного лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» (ЗАО «Медисорб», Россия) в сравнении с его аналогом на лабораторных животных при частичном участии автора. Установлена биоэквивалентность капсулированной лекарственной формы препарата Флуоксетин (ЗАО «Медисорб», Россия) и оригинального препарата в опытах «in vitro».

5. Подготовлены и представлены в Департамент государственного регулирования и обращения лекарственных средств МЗ РФ регистрационные досье на

«Кальций ДС – Медисорб» капсулы и Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг.

В результате проведенной экспертизы в рамках государственной регистрации:

- на «Кальций ДС – Медисорб» капсулы получено экспертное заключение, что качество и безопасность лекарственного препарата подтверждены, эффективность необходимо доказать проведением клинического исследования как оригинального препарата;

- на Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг получено экспертное заключение, что качество, эффективность и безопасность лекарственного препарата подтверждены, ожидаемая польза превышает возможный риск применения, в соответствии с чем, медицинское применение возможно. Получено РУ № ЛП-003118 от 29.07.2015 и утвержденная нормативная документация № ЛП-003118-290715.

6. Изучение затрат на производство, а также расчеты ориентировочной отпускной цены лекарственного препарата «Кальций ДС - Медисорб» в капсулах и порошках и предельной отпускной цены лекарственного препарата Флуоксетин в таблетках и капсулах производства ЗАО «Медисорб» по сравнению с ценами других производителей показали конкурентоспособность по цене и экономическую целесообразность их производства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ГОСТ Р 52249–2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. – Введ. 2010–01–01. – Москва, 2010. – 139 с.
2. ОСТ 64–072–89. Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры. – Введ. 1989–07–01 ; взамен ОСТ 64–7–170–75. – [Б. м., б. г.]. – 10 с.
3. ОСТ 91 500.05.001–00. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. – Москва, 2000. – 55 с.
4. ОСТ 42–2–72. Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности. – Введ. 1974–07–01. – [Б. м., б. г.]. – 10 с.
5. МУ 09140.07–2004. Изучение стабильности и установление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств : метод. указания. – Минск, 2004. – 57 с.
6. Абишева, С. Т. Минеральная плотность костной ткани у женщин с остеоартрозом в зависимости от индекса массы тела [Электронный ресурс] / С. Т. Абишева // Здоровье семьи – 21 век : электрон. периодич. изд. – 2011. – № 2. – Режим доступа : <http://fh-21.perm.ru/download/2011-2-1.pdf> (дата обращения: 15.04.2016) .
7. Айтян, Т. В. Оценка современного состояния системы государственного регулирования фармацевтической отрасли в России / Т. В. Айтян // Инновационное развитие экономики. – 2017. – № 2 (38). – С. 47–60.
8. Алешечкина, Е. Е. Патогенетические аспекты нарушения костного ремоделирования у пациентов с вибрационной болезнью, пути фармакологической коррекции / Е. Е. Алешечкина, С. И. Богословская, М. М. Алешечкина // Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. – 2014. – Т. 2, № 3-1(8-1). – С. 23–27.
9. Антидепрессанты в терапии тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в раннем постинфарктном периоде / Стаценко М. Е. [и др.] // Лекарственный вестник. – 2013. – Т. 7, № 3 (51). – С. 3–7.
10. Артёменкова, Н. В. Интегративная терапия в практической медицине. Лечение, реабилитация и профилактика заболеваний суставов / Н. В. Артёменкова // Поликлиника. – 2015. – № 3. – С. 84–89.

11. Ахрарова, Н. А. Ингибирующее влияние железа на биодоступность кальция у новорожденных / Н. А. Ахрарова, Ф. М. Ахрарова // Молодой ученый. – 2015. – № 10 (90). – С. 393–396.
12. Бардина, С. М. Психофармакологическое конструирование эмоций: Prozac против дуализма сознания и тела / С. М. Бардина // Социология власти. – 2017. – Т. 29, № 3. – С. 41–58.
13. Белоусов, В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер. – Москва : Медицина, 1980. – 216 с.
14. Береговая, И. Б. Оценка конкурентоспособности товаров с использованием интегрального показателя / И. Б. Береговая, Б. А. Береговой // Интеллект. Инновации. Инвестиции. – 2010. – № 3. – С. 32–37.
15. Биодоступность пероральных лекарственных форм и способы ее повышения / О. М. Ипатова [и др.] // Биомед. химия. – 2010. – Т. 56, № 1. – С. 101–119.
16. Биофармацевтическая классификация жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств / Г. В. Раменская [и др.] // Фармация. – 2011. – № 5. – С. 3–11.
17. Боголепова, А. Н. Депрессивные расстройства в неврологической клинике / А. Н. Боголепова // Лечеб. дело. – 2007. – № 1. – С. 64–68.
18. Булгакова, С. В. Ранняя диагностика и лечебно–профилактические мероприятия у лиц старших возрастных групп для предотвращения остеопоротических переломов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.30 : 14.01.15 / Булгакова С. В. – Самара, 2011. – 45 с.
19. Буров, Ю. В. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP): РД 64-126-91 / Ю. В. Буров, И. В. Березовская, Г. Н. Золотарева. – 2-е изд. – Москва : Центр по биотехнологии, медицине и фармации, 2000. – 78 с.
20. Вальтер, М. Б. Постадийный контроль в производстве таблеток / М. Б. Вальтер, О. Л. Тютенков, Н. А. Филиппин. – Москва : Медицина, 1982. – 208 с.
21. Влияние капсулированного препарата кальция на общее состояние, внешний вид и динамику массы тела крыс при изучении общей токсичности [Электронный ресурс] / И. Н. Шайхутдинова [и др.] // Здоровье семьи – 21 век: электрон. период.

изд. – 2012. – № 2. – Режим доступа : <http://fh-21.perm.ru/download/2012-2-19.pdf> (дата обращения: 05.06.2017).

22. Влияние лекарственного препарата «Кальций ДС-Медисорб», капсулы на функциональное состояние центральной нервной системы крыс при изучении токсичности / И. Н. Шайхутдинова [и др.] // Фармация и общественное здоровье : материалы V междунар. науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 2012. – С. 65–66.

23. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул / К. В. Алексеев [и др.] // Фармация. – 2009. – № 5. – С. 31–36.

24. Ганичева, Л. М. Методологические подходы к разработке лекарственных препаратов для коррекции некоторых патологий кровообращения, дефицита магния и фтора : автореф. дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.01 / Ганичева Л. М. – Пермь, 2007. – 43 с.

25. Головачева, В. А. Депрессия в неврологической практике: распространенность, диагностика, стандарты лечения и новые возможности фармакотерапии / В. А. Головачева, В. А. Парфенов // Мед. совет. – 2015. – № 5. – С. 55–61.

26. Горенков, Р. В. Оценка эффективности применения антидепрессанта флуоксетина у женщин в климактерическом периоде при различных формах фибрилляции предсердий / Р. В. Горенков, О. Г. Дворина, Ю. П. Зинченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 7. – С. 49–55.

27. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 1: Общие методы анализа / ред. кол. : Ю. Г. Бобков [и др.]. – 11-е изд. – Москва : Медицина, 1987. – 336 с.

28. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2 : Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / М. Д. Машковский [и др.]. – 11-е изд., доп. – Москва : Медицина, 1990. – 138 с.

29. Государственная Фармакопея Российской Федерации. Ч. 1. – 12-е изд. – Москва : Науч. центр средств мед. применения, 2008. – 704 с.

30. Государственная фармакопея Российской Федерации. Т. 1. – 13-е изд. [Электронный ресурс] – Москва, 2015. – Режим доступа : <http://femb.ru/feml> (дата обращения: 15.05.2018).

31. Государственная фармакопея Российской Федерации. Т. 2. – 13-е изд. [Электронный ресурс] – Москва, 2015. – Режим доступа : <http://femb.ru/feml> (дата обращения: 15.05.2018).
32. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] : офиц. изд. – Режим доступа : <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 10.05.2018).
33. Грехов, Р.А. Медико-биологические аспекты депрессии / Р.А. Грехов // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11: Естественные науки. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 35–43.
34. Грошовый, Т. А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии (Планы дисперсионного анализа) / Т. А. Грошовый, Е. В. Маркова, В. А. Головкин. – Киев : Вища шк., 1992. – 187 с.
35. Дедух, Н. В. Костная ткань в норме и при остеопорозе: препараты кальция и витамин D (обзор литературы) / Н. В. Дедух, Е. А. Побел // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 3 (592). – С. 92–98.
36. Демина, Н. Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств / Н. Б. Демина // Разработка и регистрация лекарств. средств. – 2013. – № 2(2). – С. 8–13.
37. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии / Ю. А. Васюк [и др.]. – 2-е изд. – Москва : Анахарсис, – 2009. – 199 с.
38. Дифференцированный подход к выбору растворимых кальциевых препаратов второго поколения / О. А. Громова [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 11. – С. 60–66.
39. Долженко, М. Н. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии: возможности комбинированной терапии антидепрессантом и антигипоксантом / М. Н. Долженко // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 14 (465). – С. 10–12.
40. Долотникова, С. А. Психологическая составляющая качества жизни пациентов с патологиями опорно-двигательного аппарата / С. А. Долотникова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 744.
41. Древаль, А. В. Современный взгляд на роль кальция и витамина D в профилактике и лечении остеопороза / А. Древаль, Л. Марченкова, О. Лесняк // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2009. – № 4 (576). – С. 123–127.

42. Дремова, Н. Б. Особенности формирования торговых названий лекарственных средств – брендов XX века / Н. Б. Дремова, Р. Е. Березникова, Э. А. Коржавых // Ремедиум. – 2005. – № 12. – С. 9–15.
43. Дроговоз, С. М. Антидепрессанты в фокусе лекарственной токсикологии / С. М. Дроговоз, В. Д. Лукьянчук, Б. С. Шейман // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 2 (57). – С. 90–94.
44. Евсюков, А. А. Сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с депрессивными расстройствами, критерии выбора антидепрессантов / А. А. Евсюков // Сиб. мед. обозрение. – 2009. – Т. 58, № 4. – С. 5–11.
45. Егошина, Ю. А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве / Ю. А. Егошина, Л. А. Поцелуева // Успехи соврем. естествознания. – 2009. – № 10. – С. 30–33.
46. Езерский, М. Л. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. II. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу / М. Л. Езерский // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11, № 8. – С. 97–114.
47. Закроева, А. Г. Остеопороз, депрессия и переломы. Современные аспекты проблемы / А. Г. Закроева, Е. В. Кожемякина, О. М. Лесняк / Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 3. – С. 25–31.
48. Злобина, И. А. Современные методы оценки качества жизни у больных остеоартрозом и остеопорозом / И. А. Злобина // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2015. – № 1. – С. 45–52.
49. Изучение общей токсичности препарата «Кальций ДС – Медисорб» / И. Н. Шайхутдинова [и др.] // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 68 науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием, посвящ. 75-летию ВолГМУ. – Волгоград, 2010. – С. 185–186.
50. Изучение специфической активности капсулированной лекарственной формы препарата «Кальций ДС – Медисорб» / И. Н. Шайхутдинова [и др.] // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 69 науч.-

практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием. – Волгоград, 2011. – С. 208–209.

51. Изучение эффективности капсулированного препарата, содержащего кальций на модели катаболического действия глюкокортикоидов на костную ткань крыс [Электронный ресурс.] / И. Н. Шайхутдинова [и др.] // Здоровье семьи – 21 век : электрон. периодич. изд. – 2012. – № 2. – Режим доступа : <http://fh-21/perm.ru/download/2012-2-18.pdf> (дата обращения: 05.06.2017).

52. Иозефович, О. В. Выбираем витамины / О. В. Иозефович // Вопр. соврем. педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 172–176.

53. Исследование в области разработки лекарственных форм препарата кальция / И. Н. Шайхутдинова [и др.] // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации. – Пермь, 2011. – С. 177–179.

54. Исследование возможного раздражающего действия Флуоксетина при изучении токсичности / И. Н. Шайхутдинова [и др.] // Перм. мед. журн. – 2012. – Т. 29, № 4. – С. 116–118.

55. Исследование фармакокинетики и биодоступности в создании новых оригинальных лекарственных средств пептидной структуры и их оптимальных лекарственных форм / Е. В. Иванникова [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2013. – № 2 (7). – С. 1–17.

56. Ищенко, В. И. Влияние вспомогательных веществ на биодоступность папаверина гидрохлорида и димедрола из таблеток / В. И. Ищенко // Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств : тез. докл. респ. науч. конф. – Харьков, 1981. – С. 60.

57. Кайсинова, Р. З. Биологическая роль кальция и обнаружение его в кальцийсодержащих лекарственных препаратах / Р. З. Кайсинова, О. В. Неелова // Успехи соврем. естествознания. – 2011. – № 8. – С. 225–225.

58. Ковров, Г. В. Депрессия в общей практике / Г. В. Ковров, М. А. Лебедев, С. Ю. Палатов // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 8. – С. 504–507.

59. Копейко, Г. И. Особенности клинического действия антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при лечении эндогенных

- депрессий юношеского возраста / Г. И. Копейко, В. В. Артюх // *Практ. медицина.* – 2012. – № 2(57). – С. 100–104.
60. Костюкова, Е. Г. Вопросы диагностики и терапии депрессий в рамках различных нозологических категорий / Е. Г. Костюкова, С. Н. Мосолов // *Соврем. терапия психич. расстройств.* – 2017. – № 2. – С. 44–56.
61. Кугач, В. В. Вспомогательные вещества в таблеточном производстве Республики Беларусь / В. В. Кугач, С. Э. Ржеусский, Е. А. Бондарева // *Вестн. фармации.* – 2014. – № 4(66). – С. 50–57.
62. Кузнецова, И. В. Менопаузальный остеопороз: возможности первичной профилактики / И. В. Кузнецова // *Эффектив. фармакотерапия.* – 2011. – № 53. – С. 10–14.
63. Леонова, М. В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Ч. 1 / М. В. Леонова // *Лечеб. дело.* – 2009. – № 2. – С. 21–31.
64. Лифиц, И. М. Конкурентоспособность товаров и услуг : учебник для бакалавров / И. М. Лифиц. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Юрайт, 2014. – 437 с.
65. Лукьянчиков, В. С. Остеодистрофии: новое и отчасти забытое старое / В. С. Лукьянчиков // *Рус. мед. журн.* – 2012. – Т.20, № 5. – С. 244–246.
66. Лычкова, А. Э. Нервная регуляция метаболизма костной ткани / А. Э. Лычкова // *Вестн. Рос. акад. мед. наук.* – 2011. – № 3. – С. 42–47.
67. Любшина, О. В. Влияние флуоксетина на параметры сна у пациентов с метаболическим синдромом и синдромом обструктивного апноэ во сне / О. В. Любшина, А. Л. Верткин, М. Ю. Максимова // *Рационал. фармакотерапия в кардиологии.* – 2010. – Т. 6. – № 3. – С. 333–338.
68. Мазуренко, С. О. Искусство лечения остеопороза: бисфосфонаты / С. О. Мазуренко // *Соврем. ревматология.* – 2012. – № 1. – С. 49–56.
69. Макарова, О. Г. Изучение кинетики высвобождения фенолокислот из лекарственных форм на основе экстракта коры осины сухого / О. Г. Макарова, В. Ф. Турецкова // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – № 4-5. – С. 1164–1168.

70. Мансурова, Г.Ш. Остеопороз у детей: роль кальция и витамина D в профилактике и терапии / Г.Ш. Мансурова, С.В. Мальцев // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 55–59.
71. Марченкова, Л.А. Роль кальция и витамина D в профилактике остеопороза и переломов (обзор литературы) / Л.А. Марченкова, Л.Х. Тевосян // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 8. – С. 454–457.
72. Место антидепрессантов в лечении пациентов поликлиники, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата / Е. А. Григорьева [и др.] // Урал. мед. журн. – 2008. – № 9. – С. 140–144.
73. Мирина, Е. Ю. Остеопороз. Принципы диагностики и лечения / Е. Ю. Мирина // РМЖ. Сер. Эндокринология. – 2012. – Т. 20, № 13. – С. 638–640.
74. Научные основы здорового питания / В.А. Тутельян [и др.]. – Москва : Панорама, 2010. – 816 с.
75. Незнанов, Н.Г. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров / Н.Г. Незнанов, И.А. Мартынихин, С.Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 2. – С. 2–13.
76. Опыт диагностики и хирургического лечения остеопороза позвоночника / В.В. Щедренко [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 3 (69). – С. 113–118.
77. Основные принципы проведения валидации на фармацевтическом производстве : учеб. пособие для слушателей фак. последиплом. проф. образования провизоров / Ж. И. Аладышева [и др.]. – Москва : Рус. врач, 2005. – 186 с.
78. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств : метод. указания / под ред. В. Г. Кукеса, В. П. Фисенко. – Москва, 2008. – 32 с.
79. Палагина, М. В. Пищевая коррекция остеопороза функциональными продуктами питания / М. В. Палагина // Тихоокеан. мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 19–22.
80. Пат. 2426454 Российская Федерация. А23L/30, А23L/302, А61K9/20. Биологически активная добавка на основе аскорбиновой кислоты «Ас'корбинка» (варианты) /

- Альшев Евгений Викторович (RU); заявитель и патентообладатель Альшев Евгений Викторович (RU); – № 2009122855; заявл. 16.06.2009; опубл. 27.12.2010. – 12 с.
81. Пономарев, В. Д. Математические методы в фармации / В. Д. Пономарев, В. Г. Беликов, Н. И. Коковкин-Щербак. – Москва : Медицина, 1983. – 232 с.
82. Попов, М. Ю. Коморбидная соматическая патология как предпосылка терапевтической резистентности при депрессии. Сообщение 2: Принципы рационального применения антидепрессантов в общесоматической практике / М. Ю. Попов, В. Л. Козловский // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2017. – № 3. – С. 89–95.
83. Посылкина, О. В. Исследование направлений совершенствования системы управления затратами на фармацевтических предприятиях / О. В. Посылкина, А. В. Несходовская // Архивариус. – 2016. – Т. 2, № 1 (5). – С. 91–93.
84. Проблема остеопороза у больных с психическими расстройствами при нейролептической терапии. Ч. 1 / Л. Н. Горобец [и др.] // Социал. и клинич. психиатрия. – 2012. – Т. 22, № 3. – С.107–112.
85. Прокопцева, Н. Л. Рахит у детей / Н. Л. Прокопцева // Сиб. мед. обозрение. – 2012. – Т. 77, № 5. – С. 88–98.
86. Пучнина, С. В. Разработка состава таблеток Теоритина / С. В. Пучнина, А. В. Сульдин, В. И. Решетников // Фармация. – 2013. – № 3. – С. 45–47.
87. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике : руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Ю. А. Александровского, Н. Г. Незнанова. – Москва, 2014. – С. 176–200.
88. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
89. Рожинская, Л. Я. Роль кальция и витамина D в профилактике и лечении остеопороза / Л. Я. Рожинская // Рус. мед. журн. – 2003. – № 5. – С. 239–243.
90. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза / С. С. Мирная [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 3. – С. 32–36.

91. Рубашек, И. А. Опыт применения кальция D_3 Никомед для профилактики остеопенического синдрома у молодых женщин / И. А. Рубашек, Е. А. Кочеткова // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 4. – С. 21.
92. Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / И. А. Василенко [и др.] ; под ред. С. Н. Быковского. – Москва, 2014. – 656 с.
93. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 2. – Москва : Гриф и К, 2013. – 280 с.
94. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 3. – Москва : ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014 – 344 с.
95. Самодай, В. Г. Комплексное лечение пациентов с патологическими переломами на фоне снижения минеральной плотности костной ткани / В. Г. Самодай, М. И. Рыльков, Д. А. Атякшин // Приклад. информ. аспекты медицины. – 2015. – Т. 18, № 6. – С. 76–85.
96. Сапфинова, В. А. Применение современных антидепрессантов при некоторых неврологических заболеваниях / В. А. Сапфинова, Е. В. Гусева // Альм. клинич. медицины. – 2001. – № 4. – С. 214–218.
97. Сеткина, С. Б. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности / С. Б. Сеткина, О. М. Хишова // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 162–172.
98. Скатков, С. А. Эффективность и безопасность лекарств или чему служит биофармация / С. А. Скатков // Разработка и регистрация лекарств. средств. – 2013. – № 2. – С. 14–19.
99. Скрипникова, И.А. Кальций и витамин D как основа профилактики остеопороза и связанных с ним переломов / И.А. Скрипникова // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 3, № 27(290). – С. 44–48.
100. Соболева, Н. И. Заболевания опорно-двигательного аппарата: остеопороз, остеоартроз, подагра / Н. И. Соболева, В. Н. Петров, В. А. Лапотников // Мед. сестра. – 2012. – № 2. – С. 29–37.

101. Современные аспекты применения нанотехнологий при разработке лекарственных форм нового поколения / Сысуев Б. Б. [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – № 11 (11). – С. 88–96.
102. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ / А. И. Тенцова [и др.] // Фармация. – 2012. – № 7. – С. 3–6.
103. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 22–28.
104. Современные подходы в технологии лекарственных препаратов для лечения ишемической болезни сердца / А. А. Теслев [и др.] // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 22, № 11. – С. 246–252.
105. Солодка. Биоразнообразие, химия, применение в медицине / Г. А. Толстикова [и др.]. – Новосибирск : Гео, 2007. – 314 с.
106. Стандартизация лекарственной формы «Таблетки» / Е. Л. Ковалева [и др.] // Фармация. – 2010. – № 7. – С. 3–7.
107. Степанова, Э. Ф. Разработка состава и технологии оригинальной лекарственной формы Афобазола / Э. Ф. Степанова, Ю. А. Полковникова // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. – 2011. – № 1. – С. 196–199.
108. Тенлибаева, А. С. Влияние витаминов А и Е на усвояемость кальция и фосфора у овец / А. С. Тенлибаева, С. Т. Уркимбек, Ш. М. Нышанова // Современ. наукоемкие технологии. – 2014. – № 6. – С. 101–102.
109. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств : докл. Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных / Т. Багай [и др.] ; ред. англ. текста Т. Багай, Х. Грунце, Н. Сарториус ; пер. на рус. язык подгот. в Моск. НИИ психиатрии Росздрава под ред. В.Н. Краснова. – Москва, 2008. – 215 с.
110. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов / И. Е. Смехова [и др.] // Разработка и регистрация лекарств. средств. – 2013. – № 2 (2). – С. 50–61.

111. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ / К. В. Алексеев [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. – 2012. – Т. 19, № 4. – С. 43–47.
112. Торопцова, Н. В. Кальций, витамин Д и другие макро- и микроэлементы в профилактике первичного остеопороза / Н. В. Торопцова, О. А. Никитинская // Мед. совет. – 2008. – № 3–4. – С. 20–27.
113. Торопцова, Н.В. Диагностика и лечение остеопороза в современных условиях практического здравоохранения / Н. В. Торопцова, О.А. Никитинская // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1, № 10. – С. 5–9.
114. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. – Москва, 2005. – 832 с.
115. Хаджиева, З. Д. Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов / З. Д. Хаджиева, А. В. Кузнецов, Д. В. Бирюкова // Фундам. исслед. – 2012. – № 5. – С. 436–440.
116. Челнакова, Л. А. Влияние употребляемого с пищей кальция на минеральную плотность костей скелета детей / Л. А. Челнакова, А. А. Свешников, С. А. Хвостова // Фундам. исслед. – 2013. – № 5-2. – С. 431–436.
117. Шайхутдинова, И. Н. Исследование в области разработки технологии и изучения токсичности капсулированной лекарственной формы антидепрессанта / И. Н. Шайхутдинова, Г. П. Вдовина // Материалы IV съезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии». – Москва, 2012. – С. 199.
118. Шайхутдинова, И. Н. Разработка состава, технологии таблеток и капсул отечественного антидепрессанта «Флуоксетин» и изучение стабильности / И. Н. Шайхутдинова, Г. П. Вдовина // Фундаментальные и прикладные науки сегодня : материалы II Междунар. науч.-практ. конф. – Москва, 2013. – Т. 1. – С. 157–163.
119. Шахтшнейдер, Т. П. Влияние механических воздействий на физико-химические свойства лекарственных веществ : дис. ... д-ра хим. наук : 02.00.04/ Шахтшнейдер Т. П. – Новосибирск, 2013. – 267 с.
120. Шварц, Г. Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция / Г. Я. Шварц // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 17, № 7. – С. 477–486.

121. Швецова, А. С. Повышение биодоступности эритромицина, рифампицина и мезапама в лекарственной форме таблетки : дис. ... канд. фармац. наук : 14.04.01 / Швецова А. С. – Москва, 2010. – 136 с.
122. Ших, Е. Применение витаминно-минеральных комплексов лицами старшего возраста / Е. Ших // Врач. – 2009. – № 4. – С. 25–28.
123. Экспериментальный остеопороз и его коррекция / А. В. Петраков [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 1. – С. 112–115.
124. Юрьева, И. Н. Изучение влияния технологических факторов на показатели качества таблеток и капсул лекарственного препарата «Флуоксетин» / И. Н. Юрьева // Перм. мед. журн. – 2016. – Т. 33, № 1. – С. 59–65.
125. Юрьева, И. Н. Изучение конкурентоспособности лекарственных препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин производства ЗАО «Медисорб» / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина // Наука молодых : сб. материалов междунар. науч. конф. – Москва, 2015. – С. 71–78.
126. Юрьева, И. Н. Исследование стабильности капсулированной лекарственной формы препарата кальция в процессе ускоренного хранения / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина // Сборник трудов участников международной научно-практической конференции «Медицинская наука: достижения и перспективы», 15 июля 2014 г. – Москва, 2014. – С. 291–293.
127. Юрьева, И. Н. Маркетинговые исследования препаратов кальция и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, планируемых к регистрации / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина // SCIENCE XXI CENTURY : Proceedings of materials the international scientific conference. (Czech Republic, Karlovy Vary - Russia, Moscow, 30-31 July 2015). – Karlovy Vary ; Moscow, 2015. – С. 750–758.
128. Юрьева, И. Н. Разработка состава и технологии капсул лекарственного препарата, содержащего кальций / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина, И. П. Корюкина // Перм. мед. журн. – 2016. – Т. 33, № 1. – С. 71–78.
129. Юрьева, И. Н. Разработка состава и технологии порошков для приготовления суспензии для приема внутрь препарата Кальция и изучение стабильности [Электронный ресурс] / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина // Современ. пробл. науки и образо-

вания. – 2014. – № 5. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/119-14586> (дата обращения: 20.05.2018).

130. Юрьева, И. Н. Сравнительная оценка биодоступности в опытах «in vitro» лекарственных препаратов «Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг» (ЗАО «Медисорб», Россия) и «Прозак® капсулы 20 мг («Эли Лилли Восток С.А», Швейцария) / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина // Биофармац. журн. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 47-51.

131. Юрьева, И. Н. Сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов Флуоксетин (ЗАО «Медисорб», Россия) и Прозак® («Эли Лилли Восток С.А», Швейцария) / И. Н. Юрьева, Г. П. Вдовина // Биофармац. журн. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 44–48.

132. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients / P.A. Newhouse [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2000. – № 61 (8). – P. 559–568.

133. A randomized double-blind clinical trial of fluoxetine in obese diabetics / D. S. Gray [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1992. – 16 Suppl 4. – S. 67–72.

134. Adverse events and treatment discontinuations in clinical trials of fluoxetine in major depressive disorder: an updated meta-analysis / C. M. Beasley [et al.] // Clin. Ther. – 2000. – № 22 (11). – P. 1319–1330.

135. Agrawal, Y. R. Effect of binders on sulfadimetoxasole tablets / Y. R. Agrawal, K. Pracasam // I. Pharm. Sci. – 1988. – Vol. 77, № 10. – P. 885–888.

136. Aly, S. Evaluation of polyethylene glycol as a binder for direct compression tablet systems / S. Aly, S. Megwa // Sci. Techn. Pharm. – 1988. – Vol. 4, № 9–10. – P. 760–763.

137. Bone mineral density, bone turnover, and osteoprotegerin in depressed women with and without borderline personality disorder / K. G. Kahl [et al.] // Psychosom. Med. – 2006. – Vol. 68. – P. 669–674.

138. Bone mineral density in women with depression / D. Michelson [et al.] // NEJM. – 1996. – Vol. 335. – P. 1176–1181.

139. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women / G. C. Curhan [et al.] // Ann. Int. Med. – 1997. – Vol. 126, № 7. – P. 497–504.

140. Compston, J. E. The role vitamin D and Calcium supplementation in the prevention of osteoporosis fractures in the elderly / J. E. Compston // *Clin. Endocrinology*. – 1995. – Vol. 43. – P. 393–405.
141. Dissolution rate and bioavailability of griseofulvin from a ground mixture with microcrystalline cellulose / K. Yamamoto [et al.] // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* – 1974. – Vol. 2. – P. 487–493.
142. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women / M. C. Chapuy [et al.] // *Br. Med. J.* – 1994. – Vol. 308. – P. 1081–1082.
143. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in man and women 65 years age or older / B. Dawson-Hughes [et al.] // *N. Engl. Med. J.* – 1997. – Vol. 337. – P. 670–676.
144. Evaluating suicide-related adverse events in clinical trials of fluoxetine treatment in adults for indications other than major depressive disorder / S. Tauscher-Wisniewski [et al.] // *Psychol Med.* – 2007. – № 37 (11). – P. 1585–1593.
145. Evoifason, R. Grosprovidone: position in granulate and disintegration / R. Evoifason // *Pharmazie*. – 1999. – Vol. 54, № 12. – P. 945–949.
146. Expression of Serotonin Receptors in Bone / I. Westbroek, [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2001. – Vol. 276. – P. 28961–28968.
147. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity / D. J. Goldstein [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1994. – № 18 (3). – P. 129–135.
148. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study / I. Gilaberte [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2001. – № 21 (4). – P. 417–424.
149. Fluoxetine treatment increases trabecular bone formation in mice / R. Battaglini [et al.] // *J. Cell Biochem.* – 2007. – Vol. 100, № 6. – P. 1387–1394.
150. Hanzel, D. A. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline / D. A. Hanzel, N. G. Proia, D. W. Hudgel // *Chest*. – 1991. – № 100 (2). – P. 416–421.
151. Huang, C. C. Short-term treatment of obesity with fluoxetine as a supplement to a low calorie diet / C. C. Huang, C. Y. Chian, J. D. Lin // *Changgeng Yi Xue Za Zhi*. – 1998. – № 21 (1). – P. 50–56.

152. Kasper, S. Maintenance therapy with 20 mg fluoxetine. Results of an administration study of 1737 depressed patients (in German). / S. Kasper, B. Hesselmann, W. Wein // *Klin Wochenschr*. – 1997. – № 109 (6). – P. 197–201.
153. Kotler, L. A. An open trial of fluoxetine for adolescents with bulimia nervosa / L. A. Kotler, M. Davies, B. T. Walsh // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* – 2003. – № 13 (3). – P. 329–335.
154. Kovacs, C. S. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation / C. S. Kovacs, G. E. H. Fuleihan // *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. – 2006. – Vol. 35, № 1. – P. 21–51.
155. La resorption des medicaments par voie orale: tes facteurs influencant ce processus / I. Jensen [et al.] // *Farmaco Ed. Pract.* – 1986. – Vol. 41, № 4. – P. 113–146.
156. Leuner, C. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions / C. Leuner, J. Dressman // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2000. – Vol. 50. – P. 47–60.
157. Lips, P. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D / P. Lips [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – Oxford, 2010. – Vol. 73, № 3. – P. 277–285.
158. Long-term Effects of Calcium Supplementation on Bone Loss and Fractures in Postmenopausal Women: a Randomized Controlled Trial / I. R. Reid [et al.] // *JAMA*. – 1995. – Vol. 98, № 4. – P. 331–335.
159. Matkovic, V. Calcium Balance During Human Growth: Evidence for Threshold Behavior / V. Matkovic, R. P. Heaney // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1992. – Vol. 55. – P. 992–996.
160. Mohanachandran, P. S. Enhancement of solubility and dissolution rate: An overview / P. S. Mohanachandran, P. G. Sindhumol, T. S. Kiran // *Pharm. Glob. (Int. J. Comprehensive Pharm.)*. – 2010. – Vol. 1, № 4. – P. 1–10.
161. Narushima, K. Preventing poststroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up / K. Narushima, J. T. Kosier, R. G. Robinson // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2002. – Vol. 190, № 5. – P. 296–303.
162. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with Vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials / S. Boonen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1415–1423.

163. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review (английский) / C. Mattia [et al.] // Edizioni Minerva Medica Minerva anesthesiologica. – 2002. – Т. 68, № 3. – С. 105–114.
164. Norman, A. W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health / A. W. Norman // American Journal of Clinical Nutrition. – 2008. – Vol. 88, № 2. – P 491–499.
165. Ompay, A. Evaluation of microcrystalline cellulose as glidans / A. Ompay, P. Ompay // Ind. I. Pharm. Sci. – 1986. – Vol. 48, № 1. – P. 20–22.
166. Optimal Calcium Intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake // JAMA. – 1994. – Vol. 272. – P. 1942–1948.
167. Quantitative evaluation of tablet sticking. Anti-adherent properties of some tablet lubricants / F. Lapeyre [et al.] // Sci. Techn. Prat. Pharm. – 1988. – Vol. 4, № 2. – P. 106–110.
168. Randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of Crocus sativus L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients / N. A. Shahmansouri [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2014. – Vol. 155. – P. 216–222.
169. Senjkovic, R. Cellulose acetate phthalate and hydroxypropyl methylcellulose phthalate as binders in tablet formulation / R. Senjkovic, M. Becirevic // Pharm. Industr. – 1989. – Vol. 5, № 1. – P. 102–105.
170. Serajuddin, A. T. M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs / A. T. M. Serajuddin // J. Pharm. Sci. – 1999. – Vol. 88, № 10. – P. 1058–1066.
171. Song, C. The interaction between cytokines and neurotransmitters in depression and stress: possible mechanism of antidepressant treatments / C. Song // Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. – 2000. – Vol. 15. – P. 199–211.
172. The association of bone mineral density and depression in an older population / J. Robbins [et al.] // J. Am. Geriatr Soc. – 2001. – Vol. 49. – P. 732–736.
173. Yadav, V. K. Serotonin: a new player in the regulation of bone remodeling / V. K. Yadav, P. Ducy, G. Karsenty // Medicographia. – 2010. – Vol. 32, № 4. – P. 357–363.

ПРИЛОЖЕНИЯ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

Закрытое акционерное общество "Медисорб",
Россия, 614113, г. Пермь, ул. Гальперина, 6**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ****«Кальций ДС - Медисорб»****Кальция карбонат + Колекальциферол + Аскорбиновая кислота &
капсулы**

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

Спецификация
 "Кальций ДС - Медисорб" капсулы
 ЗАО "Медисорб"

| Показатели | Методы | Нормы |
|---|---|---|
| Описание | Визуальный | Твердые желатиновые капсулы № 0 желтого цвета с крышечками желтого цвета; содержимое капсул: смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов. |
| Подлинность | 1 Качественная реакция А на кальций по ГФ XI 2 С раствором серебра нитрата 3 ВЭЖХ | 1 Должен выдерживать испытание 2 Образование темного осадка 3 Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО колекальциферола. |
| Средняя масса содержимого капсулы и однородность по массе | ГФ XI | В соответствии с требованиями. |
| Аэросил | ГФ XI | Не более 10 % |
| Растворение | ОФС 42-0003-04 Титриметрический | Не менее 70 % (Q) через 45 мин от заявленного содержания кальция |
| Однородность дозирования | ГФ XI Титриметрический | В соответствии с требованиями. |
| Микробиологическая чистота | ГФ XII | Категория 3 Б |
| Количественное определение | Титриметрический Титриметрический ВЭЖХ | от 0,285 до 0,315 г кальция/капсула от 0,0462 до 0,0537 г аскорбиновой кислоты/капсула от 85,00 до 115,00 МЕ колекальциферола/капсула |
| Упаковка | По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 20, 30, 50, 80, 100, 120 капсул в банки полимерные. 2, 3, 5, 10, 15 или 20 контурных ячейковых упаковок, каждую банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного. | |
| Маркировка | В соответствии с ФСП | |
| Хранение | В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C | |
| Срок годности | 3 года | |

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ 17768-90.

Хранение. В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности. 3 года.

Примечание. Реактивы и титрованные растворы, приведенные в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в соответствующих разделах Государственной фармакопеи XII издания, ч. 1.

Директор по науке ЗАО «Медисорб»,
докт. фарм. наук, профессор



Г.П. Вдовина

« 05 » февраля 20 08 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации «___» _____ 20__ г.

Закрытое акционерное общество "Медисорб",
Россия, 614113, г. Пермь, ул. Гальперина, 6**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ****«Кальций ДС - Медисорб»****Кальция карбонат + Колекальциферол + Аскорбиновая кислота &
порошок для приготовления
суспензии для приема внутрь 1,0 г****ПРОИЗВОДИТЕЛЬ****Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия****ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)****Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия****УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)****Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия****ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА****Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия**

Спецификация
 "Кальций ДС - Медисорб" порошок для приготовления
 суспензии для приема внутрь 1,0 г
 ЗАО "Медисорб"

| Показатели | Методы | Нормы |
|---|---|---|
| Описание | Органолептический | Смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов. |
| Подлинность | 1 Качественная реакция А на кальций по ГФ XI | 1 Должен выдерживать испытание |
| | 2 С раствором серебра нитрата | 2 Образование тёмного осадка |
| | 3 ВЭЖХ | 3 Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО колекальциферола. |
| Средняя масса и отклонения от средней массы | ГФ XI | В соответствии с требованиями. |
| Аэросил | ГФ XI | Не более 10 % |
| Однородность дозирования | ГФ XI Титриметрический | В соответствии с требованиями. |
| Микробиологическая чистота | ГФ XII | Категория 3 Б |
| Количественное определение | Титриметрический | от 0,285 до 0,315 г кальция/1,0 г порошка |
| | Титриметрический | от 0,0462 до 0,0537 г аскорбиновой кислоты/1,0 г порошка |
| | ВЭЖХ | от 85,00 до 115,00 МЕ колекальциферола/1,0 г порошка. |
| Размер частиц | ГФ XI | 0,2 мм и менее – не более 30 %; более 0,2 мм, но менее 2,0 мм – до 100 %. |
| Упаковка | По 1,0 г в термосвариваемые пакеты из бумаги упаковочной с полимерным покрытием или из комбинированных материалов. По 5, 10, 20, 50 или 100 пакетов с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного. Пакеты с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку. | |
| Маркировка | В соответствии с ФСП. | |
| Хранение | В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. | |
| Срок годности | 3 года. | |

"Хранить в недоступном для детей месте", условия хранения, условия отпуса, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код.

На пачке дополнительно указывают количество пакетов.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ 17768-90.

Хранение. В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности. 3 года.

Примечание. Реактивы и титрованные растворы, приведенные в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в соответствующих разделах Государственной фармакопеи XII издания, ч. 1.

Директор по науке ЗАО «Медисорб»
докт. фарм. наук, профессор



Г.П. Вдовина

декабря 20 08 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

Закрытое акционерное общество "Медисорб",
Россия, 614113, г. Пермь, ул. Гальперина, 6**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ****Флуоксетин****Флуоксетин****таблетки 10 мг и 20 мг****ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

Спецификация
Флуоксетин таблетки 10 мг и 20 мг
ЗАО "Медисорб"

| Показатели | Метод | Норма |
|----------------------------|--|--|
| Описание | Визуальный | Круглые таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской (для дозировки 20 мг) или без риски (для дозировки 10 мг). |
| Подлинность | УФ-спектрофотометрия или ВЭЖХ | УФ-спектры поглощения раствора А СО флуоксетина гидрохлорида и раствора препарата должны иметь максимумы и минимумы поглощения при одних и тех же длинах волн. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика флуоксетина на хроматограмме раствора СО. |
| | Качественная реакция с раствором серебра нитрата | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведённой кислоте азотной и растворимый в растворе аммиака. |
| Средняя масса | ГФ XI | В соответствии с требованиями. |
| Растворение | ОФС 42-0003-04 ВЭЖХ | Не менее 70 % (Q) $C_{17}H_{18}F_3NO$ (флуоксетина) через 45 мин |
| Посторонние примеси | ВЭЖХ | Единичная неидентифицированная примесь - не более 0,25 %; Только две единичные неидентифицированные примеси более 0,1 %; Сумма примесей - не более 0,8 % |
| Микробиологическая чистота | ГФ XII | Категория 3 А |
| Однородность дозирования | ГФ XI УФ –спектрофотометрия или ВЭЖХ | В соответствии с требованиями. |

| | | |
|----------------------------|--|---|
| Количественное определение | УФ спектрофотометрия или ВЭЖХ | От 9,0 до 11,0 мг (для дозировки 10 мг) или от 18,0 до 22,0 мг (для дозировки 20 мг), считая на среднюю массу таблетки. |
| Упаковка | По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 20, 30, 50 или 100 таблеток в банки полимерные. Каждую банку или 2, 4 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного. | |
| Маркировка | В соответствии с ФСП. | |
| Хранение | В сухом, защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С. | |
| Срок годности | 3 года. | |

банки дополнительно указывают лекарственную форму и количество таблеток в упаковке.

2) Вторичная упаковка. На пачке указывают наименование предприятия-производителя, адрес, телефон/факс, торговое наименование лекарственного препарата, лекарственную форму, дозировку, количество таблеток в упаковке, "Для приема внутрь", "Применять по назначению врача", "Хранить в недоступном для детей месте", "Препарат содержит лактозы моногидрат", "Антидепрессант", условия хранения, условия отпуска, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код. Допускается нанесение товарного знака и адреса сайта в Интернете предприятия-производителя, размещение сведений о заказчике: «Произведено по заказу», наименования заказчика/аптечной сети, страны, товарного знака.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90.

Хранение. В сухом, защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности 3 года.

Примечание. Реактивы, приведённые в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в Государственной фармакопее XII издания, ч. 1.

Директор по науке ЗАО «Медисорб»,
докт. фарм. наук, профессор



Г.П. Вдовина

« 25 » января 20 08 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 003118 - 290715

Регистрационное удостоверение № _____ СОГЛАСОВАНО

Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

Закрытое акционерное общество "Медисорб",
Россия, 614113, г. Пермь, ул. Гальперина, 6

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

Флуоксетин

Флуоксетин

капсулы 10 мг и 20 мг

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Закрытое акционерное общество "Медисорб", Россия

Спецификация
Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг
ЗАО "Медисорб", Россия

| Показатели | Метод | Норма |
|---|--|--|
| 1 | 2 | 3 |
| Описание | Визуальный | Твёрдые желатиновые капсулы № 4 белого цвета с крышечками белого цвета (для дозировки 10 мг) или № 2 белого цвета с крышечками зелёного цвета (для дозировки 20 мг); содержимое капсул: гранулы и порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета. |
| Подлинность | УФ-спектрофотометрия | УФ-спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца (СО) флуоксетина гидрохлорида в области от 240 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы поглощения при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»). |
| | или ВЭЖХ | Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО флуоксетина (раздел «Количественное определение»). |
| | Качественная реакция с раствором серебра нитрата | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведённой азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака |
| Средняя масса содержимого капсул и однородность массы | ГФ XI | В соответствии с требованиями |
| Растворение | ОФС 42-0003-04 ВЭЖХ | Не менее 70 % (Q) $C_{17}H_{18}F_3NO$ (флуоксетина) через 45 мин |
| Посторонние примеси | ВЭЖХ | Единичная неидентифицированная примесь - не более 0,25 %; Только две единичные неидентифицированные примеси более 0,1 %; Сумма примесей - не более 0,8 % |

| | | |
|----------------------------|--|---|
| Микробиологическая чистота | ГФ XII | Категория 3 А |
| Однородность дозирования | ГФ XI УФ –спектрофотометрия или ВЭЖХ | В соответствии с требованиями |
| Количественное определение | УФ спектрофотометрия или ВЭЖХ | От 9,0 до 11,0 мг (для дозировки 10 мг) или от 18,0 до 22,0 мг (для дозировки 20 мг), считая на среднюю массу содержимого одной капсулы |
| Упаковка | По 7 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 20, 30, 50 или 100 капсул в банки полимерные. Каждую банку или 2, 4 контурных ячейковых упаковок по 7 капсул или 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного. | |
| Маркировка | В соответствии с ФСП. | |
| Хранение | В сухом, защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С. | |
| Срок годности | 3 года. | |

«Произведено по заказу», наименования заказчика/аптечной сети, страны, товарного знака.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90.

Хранение. В сухом, защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности 3 года.

Примечание. Реактивы, приведённые в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в Государственной фармакопее XII издания, ч. 1.

Директор по науке,
к.фарм.н



Т.В. Бомбела
Т.В. Бомбела

2015
2015 г.

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «МЕДИСОРБ»

г. Пермь

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ЗАО «Медисорб»



В.Г. Фотеев

2008 г.

ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство капсул «Кальций ДС – Медисорб»

№ ОПР 24062052-108-2008

«Утверждаю»
 Генеральный директор
 ЗАО «Медисорб»


 В.Г. Фотеев
 « 14 » августа 20 14 г.

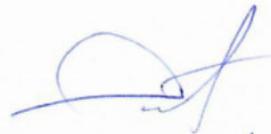
Акт апробации технологии капсул «Кальций ДС – Медисорб»

В промышленных условиях ЗАО «Медисорб» (г. Пермь) на основании опытно-промышленного регламента на производство капсул «Кальций ДС – Медисорб» № ОПР 24062052-108-2008 проведена апробация технологии производства капсул «Кальций ДС – Медисорб».

Апробация показала полное соответствие показателей качества полученных капсул требованиям проекта ФСП «Кальций ДС – Медисорб» капсулы, а также рациональность и воспроизводимость предложенной технологии и возможность ее использования в промышленных условиях.

Разработанный опытно-промышленный регламент может явиться основой для составления промышленного регламента.

Главный технолог



А.Е. Степанов

Начальник технологической лаборатории



И.Н. Шайхутдинова

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «МЕДИСОРБ»

г. Пермь

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ЗАО «Медисорб»



В.Г. Фотеев

« 22 » декабря 2008 г.

ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство порошков для приготовления суспензии для
приема внутрь «Кальций ДС – Медисорб»

№ ОПР 24062052-117-2008

«Утверждаю»

Генеральный директор

ЗАО «Медисорб»


 В.И. Фотеев
 « 17 »  20 11 г.

**Акт апробации технологии порошков для приготовления суспензии
 для приема внутрь «Кальций ДС – Медисорб»**

В промышленных условиях ЗАО «Медисорб» (г. Пермь) на основании опытно-промышленного регламента № ОПР 24062052-117-2008 проведена апробация технологии производства порошков для приготовления суспензии для приема внутрь 1,0 г «Кальций ДС – Медисорб».

Апробация показала полное соответствие показателей качества полученных порошков требованиям проекта ФСП «Кальций ДС – Медисорб» порошки для приготовления суспензии для приема внутрь 1,0 г, а также рациональность и воспроизводимость предложенной технологии и возможность ее использования в промышленных условиях.

Разработанный опытно-промышленный регламент может явиться основой для составления промышленного регламента.

Главный технолог



А.Е. Степанов

Начальник технологической лаборатории



И.Н. Шайхутдинова

«Утверждаю»

Генеральный директор
ЗАО «Медисорб»



В.Г. Фотеев

« 24 » января 20 11 г.

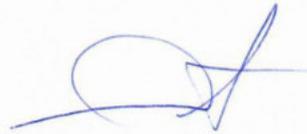
Акт апробации технологии таблеток Флуоксетина 10 мг и 20 мг

В промышленных условиях ЗАО «Медисорб» (г. Пермь) на основании опытно-промышленного регламента на производство Флуоксетина таблеток 10 мг и 20 мг № ОНР 24062052-107-2008 проведена апробация технологии производства таблеток Флуоксетина.

Апробация показала полное соответствие показателей качества полученных таблеток требованиям проекта ФСП Флуоксетин таблетки 10 мг и 20 мг, а также рациональность и воспроизводимость предложенной технологии и возможность ее использования в промышленных условиях.

Разработанный опытно-промышленный регламент может явиться основой для составления промышленного регламента.

Главный технолог



А.Е. Степанов

Начальник технологической лаборатории



И.Н. Шайхутдинова

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «МЕДИСОРБ»

г. Пермь

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ЗАО «Медисорб»

 В.Г. Фотеев

«21» апреля 2008 г.



ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство флуоксетина капсул 10 мг и 20 мг

№ ОПР 24062052-110-2008

«Утверждаю»

Генеральный директор

ЗАО «Медисорб»


 В.Г. Фотеев

« 24 » сентября 20 11 г.

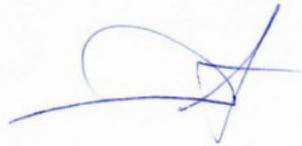
Акт апробации технологии капсул Флуоксетина 10 мг и 20 мг

В промышленных условиях ЗАО «Медисорб» (г. Пермь) на основании опытно-промышленного регламента на производство Флуоксетина капсул 10 мг и 20 мг № ОПР 24062052-110-2008 проведена апробация технологии производства капсул Флуоксетина.

Апробация показала полное соответствие показателей качества полученных капсул требованиям проекта ФСП Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг, а также рациональность и воспроизводимость предложенной технологии и возможность ее использования в промышленных условиях.

Разработанный опытно-промышленный регламент может явиться основой для составления промышленного регламента.

Главный технолог

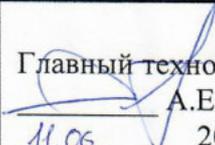
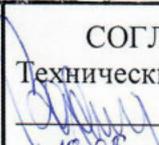
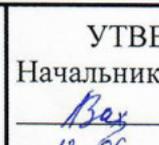


А.Е. Степанов

Начальник технологической лаборатории



И.Н. Шайхутдинова

| | | | | | | |
|---|-------------------------|---|---|-------------|--|--------|
| ЗАО «МЕДИСОРБ» | Валидационный протокол | ПВ-ПВ-14.021-08 | | | | |
| Этап валидации | Валидация процесса (PV) | | | | | |
| Вид валидации | Перспективная | | | | | |
| Процесс изготовления капсул «Кальций ДС – Медисорб» | | Цех № 2, участок № 5 | | | | |
| <p>1 Объект валидации Процесс производства капсул «Кальций ДС – Медисорб».</p> <p>К моменту проведения валидации процесса проведены следующие мероприятия:</p> <ul style="list-style-type: none"> - разработана ФСП «Кальций ДС – Медисорб», капсулы (проект); - оформлен «Протокол валидации методик анализа «Кальций ДС - Медисорб», капсулы»; - разработан «Опытно-промышленный регламент на производство капсул «Кальций ДС – Медисорб» № ОПР 24062052-108-2008; - разработана и утверждена маршрутная карта формы Т-09.053; - разработаны и утверждены все соответствующие СОП; - завершено обучение персонала по эксплуатации оборудования, производственным операциям и методикам отбора проб; - внедрена система контроля за отклонениями, изменениями и их оценкой (СТП 18.026-2004 «Обеспечение и контроль качества»); - проведена квалификация установки, функционирования и эксплуатации технологического оборудования (СТП 07.007-07 «Валидация»); - определен перечень критических параметров процесса (контрольные точки) и их допустимые пределы. <p>Оценка состояния параметров процесса проведена в соответствии с ГОСТ Р 50779.44-2001 «Статистические методы. Показатели возможности процесса. Основные методы расчета».</p> <p>2 Дата и место проведения Июнь 2008 года. Цех № 2, участок № 5 корпус № 227^А.</p> | | | | | | |
| Главный технолог  А.Е. Степанов 11.06. 2008 г. | | СОГЛАСОВАНО: Технический директор  Р.Р. Задин 12.06. 2008 г. | УТВЕРЖДАЮ: Начальник УО и КК  Л.А. Захарова 12.06. 2008 г. | | | |
| Составил | Начальник ТЛ | И.Н. Шайхутдинова | Контролер документов | | | Листов |
| Проверил | Директор по науке | Г.П. Вдовина | Начальник ООК | Н.Д. Фомина | | Лист |
| | | | Уполномоченное лицо | | | Лист |
| Изменения внес | | | Изменения внесены верно | | | 1 |

ПВ-ПВ-14.021-08

**Контроль капсул «Кальций ДС – Медисорб» по показателям
«Количественное определение кальция и аскорбиновой кислоты»**

| № серии | Кол-во измерений | Среднее содержание (X ср.), г/капс. | Стандартное отклонение (δ),г | Макс. и мин. значения показателя (USL/LSL), г | (Xср. + 3*δ)/ (Xср. - 3*δ), г | % капсул, входящих в диапазон трех стандартных отклонений | % капсул, не входящих в диапазон трех стандартных отклонений |
|---|------------------|-------------------------------------|------------------------------|---|-------------------------------|---|--|
| Количественное определение кальция | | | | | | | |
| 01062008 | 30 | 0,299 | 0,0013 | 0,301/0,297 | 0,303/0,295 | 100 | - |
| 02062008 | 30 | 0,302 | 0,0019 | 0,306/0,299 | 0,308/0,296 | 100 | - |
| 03062008 | 30 | 0,301 | 0,0016 | 0,304/0,298 | 0,306/0,296 | 100 | - |
| Количественное определение аскорбиновой кислоты | | | | | | | |
| 01062008 | 30 | 0,0499 | 0,00011 | 0,0501/0,0496 | 0,0502/0,0496 | 100 | - |
| 02062008 | 30 | 0,0500 | 0,000113 | 0,0501/0,0497 | 0,0503/0,0496 | 100 | - |
| 03062008 | 30 | 0,0504 | 0,00013 | 0,0505/0,0500 | 0,0508/0,0500 | 100 | - |
| Различия между сериями, рассчитанные методом дисперсионного анализа соизмеримы (p=0,79) | | | | | | | |

Таблица 8

**Контроль капсул «Кальций ДС – Медисорб» по показателю
«Количественное определение витамина D₃»**

| № серии | Кол-во измерений | Среднее содержание (X ср.), МЕ/капс. | Стандартное отклонение (δ), МЕ | Макс. и мин. значения показателя (USL/LSL), МЕ | Хср. + 3*δ)/ (Хср. - 3*δ), МЕ | % капсул, входящих в диапазон трех стандартных отклонений | % капсул, не входящих в диапазон трех стандартных отклонений |
|---|------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--|-------------------------------|---|--|
| 01062008 | 30 | 98,87 | 0,72 | 100,00/97,60 | 101,03/96,71 | 100 | - |
| 02062008 | 30 | 99,74 | 0,59 | 100,60/98,06 | 101,51/97,97 | 100 | - |
| 03062008 | 30 | 104,88 | 0,78 | 106,60/103,20 | 107,22/102,54 | 100 | - |
| Различия между сериями, рассчитанные методом дисперсионного анализа соизмеримы (p=0,79) | | | | | | | |

Вывод

Процесс изготовления капсул «Кальций ДС – Медисорб» на участке № 5 цеха № 2, корпус № 227^А позволяет получать продукцию, соответствующую требованиям ФСП «Кальций ДС – Медисорб» капсулы» (проект), и обеспечивает однородность серии продукции.

9 Статус процесса

Процесс изготовления капсул «Кальций ДС – Медисорб» на участке № 5 цеха № 2, корпус № 227^А считать **валидированным**.

Начальник ООК _____



Н.Д. Фомина

10.06.2008 г.

Лист

8

| | | | | | | | |
|--|---|--|--------------------|-------------------------|-------------|---------------|--------|
| ЗАО «МЕДИСОРБ» | Валидационный протокол | ПВ-РВ-06.009-09 | | | | | |
| Этап валидации | Валидация процесса (РВ) | | | | | | |
| Вид валидации | Перспективная | | | | | | |
| Процесс производства порошков «Кальций ДС – Медисорб» для приготовления суспензии для приема внутрь 1,0 г | | Цех № 2, участок № 5 | | | | | |
| <p align="center">1 Объект валидации</p> <p>Процесс производства порошков «Кальций ДС – Медисорб».</p> <p>К моменту проведения валидации процесса проведены следующие мероприятия:</p> <ul style="list-style-type: none"> - разработана ФСП «Кальций ДС – Медисорб», порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь 1,0 г (проект); - оформлен «Протокол валидации методик анализа «Кальций ДС - Медисорб», порошка для приготовления суспензии для приёма внутрь 1,0 г; - разработан «Опытно-промышленный регламент на производство порошков «Кальций ДС – Медисорб» ОПР № 24062052-117-2008; - разработана и утверждена маршрутная карта формы Т-09.061; - разработаны и утверждены все соответствующие СОП; - завершено обучение персонала по эксплуатации оборудования, производственным операциям и методикам отбора проб; - внедрена система контроля за отклонениями, изменениями и их оценкой (СТП 18.026-2004 «Обеспечение и контроль качества»); - проведена квалификация установки, функционирования и эксплуатации технологического оборудования (СТП 07.007-07 «Валидация»); - определен перечень критических параметров процесса (контрольные точки) и их допустимые пределы. <p>Оценка состояния параметров процесса проведена в соответствии с ГОСТ Р 50779.44-2001 «Статистические методы. Показатели возможности процесса. Основные методы расчета».</p> <p align="center">2 Дата и место проведения</p> <p>Февраль-март 2009 года. Цех № 2, участок № 5 корпус № 227^А.</p> | | | | | | | |
| <p>Главный технолог А.Е. Степанов <u>18.03</u> 2009 г.</p> | <p align="center">СОГЛАСОВАНО: Технический директор Р.Р. Задин <u>19.03</u> 2009 г.</p> | <p align="center">УТВЕРЖДАЮ: Директор по качеству Л.А. Захарова <u>20.03</u> 2009 г.</p> | | | | | |
| Составил | Начальник ТЛ | И.Н. Шайкудинова | <i>Шайкудинова</i> | Контролер документов | | | Листов |
| Проверил | Директор по науке | Г.П. Вловина | <i>Вловина</i> | Начальник ООК | Н.Д. Фомина | <i>Фомина</i> | |
| | | | | Уполномоченное лицо | | | Лист |
| Изменения внес | | | | Изменения внесены верно | | | 1 |

ПВ-РВ-06.009-09

Таблица 7

**Контроль порошков «Кальций ДС – Медисорб» по показателю
«Количественное определение витамина D₃»**

| № серии | Кол-во измерений | Среднее содержание (X ср.), МЕ/пор. | Стандартное отклонение (δ), МЕ | Макс. и мин. значения показателя (USL/LSL), МЕ | Хср. + 3*δ)/ (Хср. – 3*δ), МЕ | % порошков, входящих в диапазон трех стандартных отклонений | % порошков, не входящих в диапазон трех стандартных отклонений |
|----------|------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--|-------------------------------|---|--|
| 01032009 | 30 | 98,05 | 0,46 | 99,00/97,20 | 99,43/96,67 | 100 | - |
| 02032009 | 30 | 101,17 | 0,73 | 102,10/100,30 | 103,36/98,98 | 100 | - |
| 03032009 | 30 | 104,80 | 0,63 | 105,70/104,00 | 106,69/102,91 | 100 | - |

Различия между сериями, рассчитанные методом дисперсионного анализа соизмеримы (p=0,79)

9 Вывод

Процесс изготовления порошков «Кальций ДС – Медисорб» на участке № 5 цеха № 2, корпус № 227^A позволяет получать продукцию, соответствующую требованиям ФСП «Кальций ДС – Медисорб», порошок для приготовления раствора для приёма внутрь 1,0 г (проект)», и обеспечивает однородность серии продукции.

10 Статус процесса

Процесс производства порошков «Кальций ДС – Медисорб» на участке № 5 цеха № 2, корпус № 227^A считать **валидированным**.

Начальник ООК _____



Н.Д. Фомина

16.03.2009 г.

Лист

8

| | | | | | | |
|---|-------------------------|---|----------------|-------------------------|-------------|---------------|
| ЗАО «МЕДИСОРБ» | Валидационный протокол | ПВ-ПВ-14.017-08 | | | | |
| Этап валидации | Валидация процесса (PV) | | | | | |
| Вид валидации | Перспективная | | | | | |
| Процесс производства таблеток флуоксетина | | Цех № 2, участок № 5 | | | | |
| <p>1 Объект валидации Процесс производства таблеток флуоксетина.</p> <p>К моменту проведения валидации процесса проведены следующие мероприятия:</p> <ul style="list-style-type: none"> - разработана ФСП «Флуоксетин, таблетки 10 мг и 20 мг (проект)»; - разработан «Опытно-промышленный регламент на производство таблеток флуоксетина» № ОНР 24062052-107-2008; - разработана и утверждена маршрутная карта формы Т-09.052; - разработаны и утверждены все соответствующие СОП; - завершено обучение персонала по эксплуатации оборудования, производственным операциям и методике отбора проб; - внедрена система контроля за отклонениями, изменениями и их оценкой (СТП 18.026-2004 «Обеспечение и контроль качества»); - проведена квалификация установки, функционирования и эксплуатации технологического оборудования (СТП 07.007-07 «Валидация»); - определен перечень критических параметров процесса (контрольные точки) и их допустимые пределы. <p>Оценка состояния параметров процесса проведена в соответствии с ГОСТ Р 50779.44-2001 «Статистические методы. Показатели возможности процесса. Основные методы расчета».</p> | | | | | | |
| <p>2 Дата и место проведения Апрель-май 2008 года. Цех № 2, участок № 5 корпус № 227^А</p> | | | | | | |
| Разработчик: Главный технолог А.Е. Степанов <i>19.05.</i> 2008 г. | | СОГЛАСОВАНО: Технический директор Р.Р. Задин <i>21.05.</i> 2008 г. | | | | |
| УТВЕРЖДАЮ: Начальник УО и КК Л.А. Захарова <i>27.05.</i> 2008 г. | | | | | | |
| Составил | Начальник ТЛ | И.Н. Шайхутдинова | <i>Шайх</i> | Контролер документов | | Листов |
| Проверил | Директор по науке | Г.П. Вдовина | <i>Вдовина</i> | Начальник ООК | Н.Д. Фомина | <i>Фомина</i> |
| | | | | Уполномоченное лицо | | Лист |
| Изменения внес | | | | Изменения внесены верно | | 1 |

ПВ-ПВ-14.017-08

Таблица 7

Контроль таблеток флуоксетина по показателю «Растворение»

| № серии | Кол-во измерений | Растворение (X ср.), % | Стандартное отклонение (δ), % | Макс. и мин. значения (USL/LSL), % | (Xср. + 3*δ)/ (Xср. - 3*δ), % | % таблеток, входящих в диапазон трех стандартных отклонений | % таблеток, не входящих в диапазон трех стандартных отклонений |
|---|------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---|--|
| Флуоксетин таблетки 10 мг | | | | | | | |
| 01042008 | 30 | 90,00 | 2,68 | 96,00/85,00 | 98,04/81,96 | 100 | - |
| 02042008 | 30 | 84,90 | 4,34 | 98,00/81,00 | 102,42/76,38 | 100 | - |
| 03042008 | 30 | 88,73 | 3,33 | 97,00/82,00 | 98,72/78,74 | 100 | - |
| Флуоксетин таблетки 20 мг | | | | | | | |
| 01052008 | 30 | 90,23 | 2,98 | 96,00/85,00 | 99,17/81,29 | 100 | - |
| 02052008 | 30 | 89,80 | 3,14 | 98,00/85,00 | 99,22/80,38 | 100 | - |
| 03052008 | 30 | 90,86 | 2,43 | 98,00/86,00 | 98,16/83,58 | 100 | - |
| Различия между сериями, рассчитанные методом дисперсионного анализа соизмеримы (p=0,89) | | | | | | | |

Таблица 8

Контроль таблеток флуоксетина по показателю «Прочность на истирание»

| № серии | Кол-во измерений | Прочность на истирание табл. (X ср.), % | Стандартное отклонение (δ), % | Макс. и мин. значения (USL/LSL), % | (Xср. + 3*δ)/ (Xср. - 3*δ), % | % таблеток, входящих в диапазон трех стандартных отклонений | % таблеток, не входящих в диапазон трех стандартных отклонений |
|---|------------------|---|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|---|--|
| Флуоксетин таблетки 10 мг | | | | | | | |
| 01042008 | 30 | 99,00 | 0,45 | 99,80/98,00 | 100,35/97,65 | 100 | - |
| 02042008 | 30 | 98,74 | 0,45 | 99,80/97,90 | 100,09/97,39 | 100 | - |
| 03042008 | 30 | 98,76 | 0,57 | 99,80/97,90 | 100,47/97,05 | 100 | - |
| Флуоксетин таблетки 20 мг | | | | | | | |
| 01052008 | 30 | 98,68 | 0,46 | 99,40/97,90 | 100,06/97,30 | 100 | - |
| 02052008 | 30 | 98,83 | 0,40 | 99,70/98,00 | 100,03/97,63 | 100 | - |
| 03052008 | 30 | 98,69 | 0,53 | 99,60/97,90 | 100,28/97,10 | 100 | - |
| Различия между сериями, рассчитанные методом дисперсионного анализа соизмеримы (p=0,85) | | | | | | | |

9 Вывод

Процесс изготовления таблеток флуоксетина на участке № 5 цеха № 2, корпус № 227^A позволяет получать продукцию соответствующую требованиям ФСП «Флуоксетин, таблетки 10 мг и 20 мг (проект)» и обеспечивает однородность серий продукции.

10 Статус процесса

Процесс изготовления таблеток амлодипина на участке № 5 цеха № 2, корпус № 227^A считать валидированным.

Начальник ООК



Фомина Н.Д.

16.05.2008г.

Лист

9

| | | | | | | |
|--|-------------------------|--|----------------|-------------------------|-------------|---------------|
| ЗАО «МЕДИСОРБ» | Валидационный протокол | ПВ-ПВ-14.016-08 | | | | |
| Этап валидации | Валидация процесса (PV) | | | | | |
| Вид валидации | Перспективная | | | | | |
| Процесс производства капсул флуоксетина | | Цех № 2, участок № 5 | | | | |
| <p>1 <u>Объект валидации</u> Процесс производства капсул флуоксетина.</p> <p>К моменту проведения валидации процесса проведены следующие мероприятия:</p> <ul style="list-style-type: none"> - разработана ФСП «Флуоксетин, капсулы 10 мг и 20 мг (проект)»; - оформлен «Протокол валидации методик анализа флуоксетина, капсул 10 мг и 20 мг»; - разработан «Опытно-промышленный регламент на производство капсул флуоксетина» ОПР 24062052-110-2008; - разработана и утверждена маршрутная карта формы Т-09.055; - разработаны и утверждены все соответствующие СОП; - завершено обучение персонала по эксплуатации оборудования, производственным операциям и методикам отбора проб; - внедрена система контроля за отклонениями, изменениями и их оценкой (СТП 18.026-2004 «Обеспечение и контроль качества»); - проведена квалификация установки, функционирования и эксплуатации технологического оборудования (СТП 07.007-07 «Валидация»); - определен перечень критических параметров процесса (контрольные точки) и их допустимые пределы. <p>Оценка состояния параметров процесса проведена в соответствии с ГОСТ Р 50779.44-2001 «Статистические методы. Показатели возможности процесса. Основные методы расчета».</p> | | | | | | |
| Главный технолог А.Е. Степанов <i>30.04.</i> 2008 г. | | СОГЛАСОВАНО Технический директор Р.Р. Задин <i>30.04.</i> 2008 г. | | | | |
| УТВЕРЖДАЮ Начальник УО и КК Л.А. Захарова <i>30.04.</i> 2008 г. | | | | | | |
| Составил | Начальник ТЛ | И.Н. Шайкутдинова | <i>Шайкут</i> | Контролер документов | | Листов |
| Проверил | Директор по науке | Г.П. Вдовина | <i>Вдовина</i> | Начальник ООК | Н.Д. Фомина | <i>Фомина</i> |
| | | | | Уполномоченное лицо | | Лист |
| Изменения внес | | | | Изменения внесены верно | | 1 |

ПВ-ПВ-14.016-08

Таблица 7

**Контроль капсул флуоксетина по показателю
«Количественное определение флуоксетина»**

| № серии | Кол-во измерений | Среднее содержание (X ср.), мг/капс. | Стандартное отклонение (δ), мг | Макс. и мин. значения показателя (USL/LSL), мг | (Xср. + 3*δ)/ (Xср. - 3*δ), мг | % капсул, входящих в диапазон трех стандартных отклонений | % капсул, не входящих в диапазон трех стандартных отклонений |
|---|------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|---|--|
| Флуоксетин, капсулы 10 мг | | | | | | | |
| 01032008 | 30 | 9,93 | 0,237 | 10,80/9,50 | 10,64/9,22 | 100 | - |
| 02032008 | 30 | 9,98 | 0,206 | 10,50/9,60 | 10,60/9,36 | 100 | - |
| 03032008 | 30 | 10,00 | 0,207 | 10,60/9,70 | 10,62/9,38 | 100 | - |
| Флуоксетин, капсулы 20 мг | | | | | | | |
| 01042008 | 30 | 20,12 | 0,624 | 21,30/18,80 | 21,99/18,25 | 100 | - |
| 02042008 | 30 | 19,90 | 0,566 | 21,00/18,90 | 21,60/18,20 | 100 | - |
| 03042008 | 30 | 20,02 | 0,569 | 21,40/19,00 | 21,73/18,31 | 100 | - |
| Различия между сериями, рассчитанные методом дисперсионного анализа соизмеримы (p=0,79) | | | | | | | |

9 Вывод

Процесс изготовления капсул флуоксетина на участке № 5 цеха № 2, корпус № 227^A позволяет получать продукцию, соответствующую требованиям ФСП «Флуоксетин, капсулы 10 мг и 20 мг» (проект), и обеспечивает однородность серии продукции.

10 Статус процесса

Процесс изготовления капсул флуоксетина на участке № 5 цеха № 2, корпус № 227^A считать **валидированным**.

Начальник ООК



Н.Д. Фомина

14.04.2008

Лист

8

|  МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ | |
|---|---|
| РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ лекарственного препарата для медицинского применения | |
| Номер регистрационного удостоверения: | ЛП-003118 |
| Дата регистрации: | 29.07.2015 |
| Дата переоформления регистрационного удостоверения: | выдано впервые |
| Регистрационное удостоверение выдано: | со сроком действия 5 лет |
| Наименование и адрес держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата: | Закрытое акционерное общество "Медисорб" (ЗАО "Медисорб"), Россия 614113, г. Пермь, ул. Гальперина, д. 6 |
| Торговое наименование лекарственного препарата: | Флуоксетин |
| Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование лекарственного препарата: | Флуоксетин |
| Лекарственная форма, дозировка (-и): | капсулы, 10 мг, 20 мг |
| Состав лекарственного средства (качественный и количественный состав действующих и вспомогательных веществ): | |
| флуоксетина гидрохлорид 11.2/22.4 мг [в пересчете на флуоксетин 10/20 мг], вспомогательные вещества (лактозы моногидрат (сахар молочный) 80.8/161.6 мг, повидон (поливинилпирролидон) 4/8 мг, крахмал картофельный 3/6 мг, кальция стеарат 1/2 мг, капсула твердая желатиновая №4 [желатин, вода, титана диоксид] 38/0 мг, капсула твердая желатиновая №2 [желатин, вода, титана диоксид, железа оксид желтый, индигокармин] 0/61 мг) | |
| Формы выпуска (лекарственная форма, дозировка, первичная упаковка, количество лекарственной формы в первичной упаковке, количество первичной упаковки в потребительской упаковке, комплектность): | капсулы, 10 мг, 20 мг (контурная ячейковая упаковка) 7 x 2/4, 10 x 2/3/5/10 (пачка картонная); капсулы, 10 мг, 20 мг (банка) 20/30/50/100 x 1 (пачка картонная) |
| Условия отпуска: | По рецепту |
| Реквизиты нормативной документации: | ЛП-003118-290715 |

010915

Страница 2 регистрационного удостоверения № ЛП-003118

Названия и фактические адреса производственных площадок, участвующих в процессе производства лекарственного препарата, с указанием этапа производства:

| | |
|--|--|
| <i>Производство готовой лекарственной формы</i> | Закрытое акционерное общество "Медисорб" (ЗАО "Медисорб"), Россия |
| 614113, г. Пермь, ул. Причальная, д. 16 | |
| <i>Первичная упаковка</i> | Закрытое акционерное общество "Медисорб" (ЗАО "Медисорб"), Россия |
| 614113, г. Пермь, ул. Причальная, д. 16 | |
| <i>Вторичная/потребительская упаковка</i> | Закрытое акционерное общество "Медисорб" (ЗАО "Медисорб"), Россия |
| 614113, г. Пермь, ул. Причальная, д. 16 | |
| <i>Производитель (Выпускающий контроль качества)</i> | Закрытое акционерное общество "Медисорб" (ЗАО "Медисорб"), Россия |
| 614113, г. Пермь, ул. Причальная, д. 16 | |

Первый заместитель Министра



И.Н. Каграманян

«Утверждаю»
 Начальник управления по непрерывному
 медицинскому образованию ФГБОУ ВО
 ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
 Минздрава России
 проф. М.Ф. Заривчацкий
 « 18 » января 2016 г.

АКТ

О ВНЕДРЕНИИ В УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

Предмет внедрения: Материалы диссертации Ирины Николаевны Юрьевой на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему: «Разработка твердых пероральных лекарственных форм отечественных препаратов, содержащих кальций и антидепрессант нового поколения»

Кем предложен: Юрьевой И.Н.

Источник информации: Информационное письмо «Фармакодинамические и фармакокинетические аспекты твердых пероральных лекарственных форм отечественных препаратов, содержащих кальций и антидепрессант нового поколения».

Где и кем внедрено: Кафедра фармакологии Пермского государственного медицинского университета.

Цель внедрения: Использование в лекционных и практических курсах по фармакологии лечебного и педиатрического факультетов.

Ответственные за внедрение: Заведующая кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, д.ф.н., профессор Галина Петровна Вдовина.

Результаты внедрения: Представленные результаты диссертационной работы используются в разделах – фармакодинамика, фармакокинетика и антидепрессанты.

Эффективность внедрения: Материалы, предоставленные в информационном письме, расширили представление о фармакологических свойствах препаратов группы кальциево-фосфорного обмена регуляторов и группы флуоксетина.

Заведующая кафедрой фармакологии
 ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика
 Е.А. Вагнера Минздрава России,
 д.ф.н., профессор

Галина Петровна Вдовина



Приложение 10

Таблица 3.2 – Динамика объемов розничных продаж препаратов группы кальциево-фосфорного обмена регулятор за 2013-2015 гг.

| Наименование препаратов, лек. форма, количество доз в упаковке | Объемы продаж, количество упаковок | | | | | Объемы продаж, руб. | | | | |
|---|------------------------------------|--------------|--------------|---------------|---------|---------------------|--------------|--------------|---------------|---------|
| | Доля рынка, % | | | Темп прироста | | Доля рынка, % | | | Темп прироста | |
| | 2013 г. | 2014 г. | 2015 г. | 2014 г. | 2015 г. | 2013 г. | 2014 г. | 2015 г. | 2014 г. | 2015 г. |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные № 20 | 15,90 | 16,98 | 16,20 | 1,08 | -0,38 | 8,12 | 8,45 | 9,00 | 0,33 | 0,55 |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные № 30 | 6,68 | 6,80 | 7,20 | 0,12 | 0,40 | 6,45 | 6,55 | 7,35 | 0,10 | 0,80 |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные № 50 | 10,71 | 11,87 | 12,09 | 0,16 | 0,22 | 13,17 | 12,25 | 13,04 | -0,92 | 0,79 |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные № 60 | 0 | 0,004 | 0,03 | 0,004 | 0,026 | 0 | 0,005 | 0,04 | 0,005 | 0,035 |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные № 100 | 8,24 | 9,45 | 7,54 | 1,21 | -1,91 | 15,56 | 16,09 | 15,32 | 0,53 | -0,77 |
| Кальций-Д ₃ Никомед форте таблетки жевательные № 30 | 6,98 | 5,66 | 6,80 | -1,32 | 1,14 | 6,25 | 5,98 | 5,04 | -0,27 | -0,94 |
| Кальций-Д ₃ Никомед форте таблетки жевательные № 60 | 5,60 | 4,69 | 5,04 | -0,91 | 0,35 | 8,07 | 7,27 | 7,27 | -0,8 | 0 |
| Кальций-Д ₃ Никомед форте таблетки жевательные № 120 | 6,71 | 6,74 | 6,59 | 0,03 | -0,15 | 15,61 | 16,54 | 15,87 | 0,93 | -0,67 |
| Компливит [®] Кальций Д ₃ таблетки жевательные № 30 | 19,60 | 19,87 | 19,25 | 0,27 | -0,62 | 9,09 | 9,55 | 10,22 | 0,46 | 0,67 |
| Компливит [®] Кальций Д ₃ таблетки жевательные № 60 | 0,007 | 0,001 | 0,04 | -0,006 | 0,039 | 0,006 | 0,001 | 0,003 | -0,005 | 0,002 |
| Компливит [®] Кальций Д ₃ таблетки жевательные № 100 | 7,48 | 7,49 | 7,10 | 0,01 | -0,39 | 6,75 | 6,55 | 5,28 | -0,2 | -1,27 |
| Компливит [®] Кальций Д ₃ форте таблетки жевательные № 30 | 3,94 | 2,15 | 2,04 | -1,79 | -0,11 | 2,91 | 2,62 | 3,65 | -0,29 | 1,03 |
| Компливит [®] Кальций Д ₃ форте таблетки жевательные № 100 | 2,5 | 1,89 | 2,53 | -0,61 | 0,64 | 3,4 | 2,98 | 2,50 | -0,42 | -0,48 |
| Компливит [®] Кальций Д ₃ порошок для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконе | 1,43 | 2,57 | 3,50 | 1,14 | 0,93 | 1,02 | 2,05 | 2,43 | 1,03 | 0,38 |
| Кальций + витамин Д ₃ Витрум, таблетки покрытые оболочкой № 30 | 0,92 | 0,90 | 1,11 | -0,02 | 0,21 | 0,70 | 0,68 | 0,56 | -0,02 | -0,12 |
| Кальций + витамин Д ₃ Витрум, таблетки покрытые оболочкой № 60 | 0,58 | 0,45 | 0,50 | -0,13 | 0,05 | 0,85 | 0,73 | 0,67 | -0,12 | -0,06 |
| Кальций + витамин Д ₃ Витрум, таблетки покрытые оболочкой № 100 | 0,32 | 0,29 | 0,25 | -0,03 | -0,04 | 0,60 | 0,49 | 0,64 | -0,11 | 0,15 |
| Натекаль Д ₃ таблетки для рассасывания № 60 | 2,37 | 1,55 | 1,67 | 0,18 | 0,12 | 1,43 | 1,11 | 1,06 | 0,68 | -0,05 |
| Кальций Д ₃ Классик таблетки жевательные № 10 | 0,03 | 0,64 | 0,50 | 0,61 | -0,14 | 0,01 | 0,10 | 0,05 | 0,09 | -0,05 |
| Кальций Д ₃ МИК капсулы № 60 | 0,003 | 0,005 | 0,02 | 0,002 | 0,015 | 0,004 | 0,006 | 0,007 | 0,002 | 0,001 |
| Итого: | 100 | 100 | 100 | - | - | 100 | 100 | 100 | - | - |

Приложение 11

Таблица 3.4 – Динамика объемов розничных продаж препаратов группы флуоксетина за 2011-2015 гг.

| Наименование препаратов (лек. форма, доза, кол-во доз в упаковке) | Объемы продаж, количество упаковок | | | | | | | | | Объемы продаж, руб. | | | | | | | | |
|---|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------|---------|---------|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------|---------|---------|
| | Доля рынка, % | | | | | Темп прироста | | | | Доля рынка, % | | | | | Темп прироста | | | |
| | 2011 г. | 2012 г. | 2013 г. | 2014 г. | 2015 г. | 2012 г. | 2013 г. | 2014 г. | 2015 г. | 2011 г. | 2012 г. | 2013 г. | 2014 г. | 2015 г. | 2012 г. | 2013 г. | 2014 г. | 2015 г. |
| Флуоксетин (капс. 10 мг № 14) | 0,06 | 0,65 | 0,16 | 0,024 | 0,28 | 0,59 | -0,49 | -0,14 | 0,26 | 0,46 | 0,43 | 0,96 | 0,02 | 0,1 | -0,03 | 0,53 | -0,94 | 0,08 |
| Флуоксетин (капс. 10 мг № 20) | 18,80 | 19,17 | 17,46 | 7,20 | 6,22 | 0,9 | -1,71 | -10,26 | -0,98 | 7,93 | 10,62 | 9,16 | 4,78 | 3,55 | 2,69 | -1,46 | -4,38 | -1,23 |
| Флуоксетин (капс. 10 мг № 28) | 1,77 | 0,96 | 0,39 | 0,04 | 1,05 | -0,81 | -0,57 | -0,35 | 1,01 | 1,42 | 1,21 | 0,45 | 0,05 | 0,2 | -0,21 | -0,76 | -0,4 | 0,15 |
| Флуоксетин, Прозак®, Апо-флуоксетин, Флувал, Портал (капс. 20 мг № 14) | 8,18 | 5,41 | 6,54 | 6,86 | 6,94 | -2,77 | 1,13 | 0,32 | 0,08 | 32,24 | 29,90 | 31,73 | 36,80 | 34,73 | -2,34 | 1,83 | 5,07 | -2,07 |
| Профлузак, Флуоксетин, Апо-флуоксетин, Флуоксетин-Канон, Флуоксетин-Ланнахер (капс. 20 мг № 20) | 66,20 | 71,83 | 78,62 | 81,92 | 82,13 | 5,63 | 6,79 | 3,3 | 0,21 | 50,25 | 54,18 | 52,57 | 55,31 | 55,45 | 3,93 | -1,61 | 2,74 | 0,14 |
| Флуоксетин, Флуоксетин-OBL (капс. 20 мг № 21) | 1,00 | 0,03 | 0,005 | 0,006 | 0,08 | -0,97 | -0,025 | 0,001 | 0,07 | 0,79 | 0,03 | 0,003 | 0,04 | 0,05 | -0,76 | -0,027 | 0,037 | 0,01 |
| Флуоксетин, Апо-флуоксетин, Флувал (капс. 20 мг № 28) | 2,97 | 1,13 | 3,08 | 3,62 | 2,76 | -1,84 | 1,95 | 0,54 | -0,86 | 4,95 | 2,30 | 5,48 | 6,93 | 5,06 | -2,65 | 3,18 | 1,45 | -1,87 |
| Флуоксетин, Флуоксетин-Канон (капс. 20 мг № 30) | 0,49 | 0,58 | 0,05 | 0,30 | 0,25 | 0,09 | -0,53 | 0,25 | -0,05 | 0,36 | 0,52 | 0,11 | 0,32 | 0,36 | 0,16 | -0,41 | 0,21 | 0,04 |
| Продеп (капс. 20 мг № 60) | 0,52 | 0,24 | 0,18 | 0,03 | 0,29 | -0,28 | -0,06 | -0,15 | 0,26 | 1,59 | 0,79 | 0,40 | 0,09 | 0,50 | -0,8 | -0,39 | -0,31 | 0,41 |
| Итого | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | - | - | - | - | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | - | - | - | - |

Приложение 12

Таблица 4.16 – Результаты анализа капсул "Кальций ДС – Медисорб" в процессе хранения в КЯУ из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С и относительной влажности воздуха 60 %

| № серии | Срок хранения, годы | Описание | Подлинность | | | Средняя масса содержимого капсул, г | Однородность массы содержимого капсул, % | Аэросил, % | Растворение, % | Однородность дозирования, % | Количественное определение | | |
|------------------------|---------------------|--|-----------------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|-------------|----------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| | | | Реакция с аммония оксалатом | Реакция с раствором серебра нитрата | ВЭЖХ | | | | | | Кальций, г/капс. | Аскорбиновая кислота, г/капс. | Холекальциферол, МЕ/капс. |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Требование проекта ФСП | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | Твердые желатиновые капсулы № 0 желтого цвета с крышечками желтого цвета; содержимое капсул: смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов | Белый осадок | Темный осадок | Соответствие времени удерживания пиков | 0,900 - 1,100 | ±10 | Не более 10 | Не менее 70 | ±15 | 0,285 - 0,315 | 0,0462 - 0,0537 | 85,00 - 115,00 |
| Фактические данные | | | | | | | | | | | | | |
| 01062008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 0 желтого цвета с крышечками желтого цвета; содержимое капсул: смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов | Белый осадок | Темный осадок | Время удерживания пиков совпадает | 0,995 | -5,26; +4,32 | 0,95 | 82,62 | -5,24; +4,33 | 0,299 | 0,0499 | 98,02 |
| | 0,5 | | То же | То же | То же | 0,995 | -4,98; +4,16 | 0,96 | 81,54 | -5,13; +4,89 | 0,301 | 0,0498 | 99,00 |
| | 1 | | То же | То же | То же | 0,994 | -4,52; +3,06 | 0,95 | 81,39 | -6,08; +4,92 | 0,300 | 0,0498 | 99,00 |
| | 1,5 | | То же | То же | То же | 0,995 | -4,01; +3,99 | 0,94 | 81,43 | -5,33; +4,23 | 0,299 | 0,0499 | 98,99 |
| | 2 | | То же | То же | То же | 0,993 | -5,54; +3,71 | 0,96 | 81,12 | -5,61; +5,34 | 0,298 | 0,0499 | 98,81 |
| | 2,5 | | То же | То же | То же | 0,994 | -4,08; +3,57 | 0,94 | 80,76 | -4,57; +5,98 | 0,296 | 0,0496 | 98,75 |
| | 3 | | То же | То же | То же | 0,992 | -4,08; +3,57 | 0,94 | 80,19 | -5,59; +6,52 | 0,291 | 0,0490 | 97,05 |
| | 3,5 | | То же | То же | То же | 0,995 | -4,01; +5,65 | 0,95 | 79,28 | -5,08; +5,14 | 0,289 | 0,0482 | 96,30 |

Продолжение таблицы 4.16

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|----------|-----|--|--------------|---------------|-----------------------------------|-------|--------------|------|-------|--------------|-------|--------|--------|
| 02062008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 0 желтого цвета с крышечками желтого цвета; содержимое капсул: смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов | Белый осадок | Темный осадок | Время удерживания пиков совпадает | 1,010 | -3,15; +3,06 | 0,93 | 82,05 | -3,55; +3,45 | 0,305 | 0,0501 | 100,44 |
| | 0,5 | | То же | То же | То же | 1,009 | -4,32; +4,99 | 0,92 | 82,08 | -3,19; +4,96 | 0,305 | 0,0502 | 100,53 |
| | 1 | | То же | То же | То же | 1,010 | -3,26; +4,82 | 0,92 | 80,41 | -5,07; +4,80 | 0,304 | 0,0502 | 100,23 |
| | 1,5 | | То же | То же | То же | 1,008 | -4,15; +3,62 | 0,93 | 80,03 | -4,09; +4,21 | 0,303 | 0,0501 | 100,11 |
| | 2 | | То же | То же | То же | 1,009 | -4,75; +3,89 | 0,93 | 79,95 | -3,99; +4,24 | 0,304 | 0,0501 | 100,02 |
| | 2,5 | | То же | То же | То же | 1,009 | -3,11; +4,54 | 0,91 | 79,05 | -4,23; +4,14 | 0,303 | 0,0501 | 99,99 |
| | 3 | | То же | То же | То же | 1,010 | -3,21; +4,59 | 0,94 | 78,93 | -4,00; +4,24 | 0,302 | 0,0500 | 98,54 |
| | 3,5 | | То же | То же | То же | 1,009 | -3,11; +2,99 | 0,93 | 77,88 | -4,13; +4,07 | 0,300 | 0,0491 | 97,60 |
| 03062008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 0 желтого цвета с крышечками желтого цвета; содержимое капсул: смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов | Белый осадок | Темный осадок | Время удерживания пиков совпадает | 1,005 | -3,66; +4,71 | 0,98 | 81,42 | -5,01; +4,70 | 0,301 | 0,0515 | 106,42 |
| | 0,5 | | То же | То же | То же | 1,004 | -4,16; +3,66 | 0,97 | 82,08 | -4,59; +4,41 | 0,302 | 0,0514 | 106,09 |
| | 1 | | То же | То же | То же | 1,005 | -4,06; +3,60 | 0,97 | 80,88 | -3,20; +6,38 | 0,300 | 0,0514 | 105,80 |
| | 1,5 | | То же | То же | То же | 1,004 | -3,92; +4,01 | 0,97 | 80,76 | -3,32; +4,05 | 0,299 | 0,0514 | 105,34 |
| | 2 | | То же | То же | То же | 1,005 | -3,97; +4,22 | 0,98 | 78,68 | -5,74; +4,66 | 0,299 | 0,0513 | 104,62 |
| | 2,5 | | То же | То же | То же | 1,004 | -3,87; +3,08 | 0,97 | 79,76 | -3,01; +5,03 | 0,298 | 0,0513 | 104,99 |
| | 3 | | То же | То же | То же | 1,004 | -3,12; +2,98 | 0,97 | 77,95 | -4,75; +2,36 | 0,295 | 0,0512 | 105,91 |
| | 3,5 | | То же | То же | То же | 1,005 | -2,12; +3,77 | 0,97 | 76,95 | -3,33; +3,09 | 0,290 | 0,0510 | 103,80 |

Таблица 4.17 – Результаты анализа капсул "Кальций ДС - Медисорб" в процессе хранения в хорошо укупороженных БП в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С и относительной влажности воздуха 60 %

| № серии | Срок хранения, годы | Описание | Подлинность | | | Средняя масса содержимого капсул, г | Однородность массы содержимого капсул, % | Аэросил, % | Растворение, % | Однородность дозирования, % | Количественное определение | | |
|------------------------|---------------------|--|--------------------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|-------------|----------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| | | | Реакция с аммонийным оксалатом | Реакция с раствором серебра нитрата | ВЭЖХ | | | | | | Кальций, г/капс. | Аскорбиновая кислота, г/капс. | Холекальциферол, МЕ/капс. |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Требование проекта ФСП | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | Твердые желатиновые капсулы № 0 желтого цвета с крышечками желтого цвета; содержимое капсул: смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов | Белый осадок | Темный осадок | Соответствие времени удерживания пиков | 0,900-1,100 | ±10 | Не более 10 | Не менее 70 | ±15 | 0,285 - 0,315 | 0,0462 - 0,0537 | 85,00 - 115,00 |
| Фактические данные | | | | | | | | | | | | | |
| 01062008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 0 желтого цвета с крышечками желтого цвета; содержимое капсул: смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов | Белый осадок | Темный осадок | Время удерживания пиков совпадает | 0,989 | -3,46; +4,01 | 0,91 | 82,19 | -4,71; +4,28 | 0,298 | 0,0497 | 96,30 |
| | 0,5 | | То же | То же | То же | 0,991 | -4,18; +3,87 | 0,91 | 81,95 | -5,34; +3,87 | 0,298 | 0,0498 | 97,00 |
| | 1 | | То же | То же | То же | 0,990 | -2,78; +3,06 | 0,95 | 82,05 | -3,97; +3,52 | 0,297 | 0,0498 | 97,18 |
| | 1,5 | | То же | То же | То же | 0,991 | -3,61; +3,11 | 0,90 | 80,99 | -4,65; +5,11 | 0,298 | 0,0498 | 96,99 |
| | 2 | | То же | То же | То же | 0,991 | -4,68; +3,91 | 0,91 | 80,95 | -4,19; +5,07 | 0,298 | 0,0499 | 95,95 |
| | 2,5 | | То же | То же | То же | 0,990 | -4,87; +4,01 | 0,90 | 80,93 | -4,99; +4,04 | 0,297 | 0,0497 | 95,92 |
| | 3 | | То же | То же | То же | 0,989 | -4,52; +3,86 | 0,89 | 79,98 | -3,49; +4,84 | 0,296 | 0,0496 | 94,30 |
| | 3,5 | | То же | То же | То же | 0,990 | -2,99; +3,76 | 0,90 | 78,98 | -4,40; +5,00 | 0,291 | 0,0492 | 92,32 |

Продолжение таблицы 4.17

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|----------|-----|--|--------------|---------------|-----------------------------------|-------|--------------|------|-------|--------------|-------|--------|--------|
| 02062008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 0 желтого цвета с крышечками желтого цвета; содержимое капсул: смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов | Белый осадок | Темный осадок | Время удерживания пиков совпадает | 1,009 | -4,69; +2,67 | 0,90 | 83,04 | -4,62; +4,20 | 0,306 | 0,0503 | 103,11 |
| | 0,5 | | То же | То же | То же | 1,009 | -4,08; +4,65 | 0,90 | 84,01 | -5,72; +4,10 | 0,306 | 0,0503 | 102,99 |
| | 1 | | То же | То же | То же | 1,008 | -5,25; +4,66 | 0,89 | 82,47 | -4,42; +5,00 | 0,305 | 0,0502 | 102,90 |
| | 1,5 | | То же | То же | То же | 1,009 | -4,54; +5,04 | 0,89 | 82,08 | -4,22; +4,53 | 0,306 | 0,0502 | 101,90 |
| | 2 | | То же | То же | То же | 1,010 | -3,78; +3,21 | 0,89 | 80,62 | -5,07; +3,92 | 0,305 | 0,0502 | 102,39 |
| | 2,5 | | То же | То же | То же | 1,008 | -3,62; +4,42 | 0,89 | 83,04 | -5,42; +4,34 | 0,304 | 0,0502 | 101,90 |
| | 3 | | То же | То же | То же | 1,008 | -2,98; +4,10 | 0,89 | 79,42 | -4,22; +2,45 | 0,302 | 0,0501 | 100,60 |
| | 3,5 | | То же | То же | То же | 1,010 | -3,18; +4,87 | 0,90 | 78,42 | -5,22; +3,76 | 0,301 | 0,0500 | 99,99 |
| 03062008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 0 желтого цвета с крышечками желтого цвета; содержимое капсул: смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов | Белый осадок | Темный осадок | Время удерживания пиков совпадает | 1,001 | -3,85; +3,32 | 0,96 | 81,42 | -4,92; +4,43 | 0,298 | 0,0514 | 105,30 |
| | 0,5 | | То же | То же | То же | 1,002 | -3,76; +5,29 | 0,92 | 81,55 | -5,65; +5,91 | 0,299 | 0,0513 | 104,25 |
| | 1 | | То же | То же | То же | 1,003 | -4,23; +5,01 | 0,95 | 80,78 | -5,12; +4,88 | 0,299 | 0,0512 | 104,75 |
| | 1,5 | | То же | То же | То же | 1,003 | -5,66; +4,15 | 0,90 | 80,78 | -4,34; +4,02 | 0,298 | 0,0513 | 103,15 |
| | 2 | | То же | То же | То же | 1,001 | -4,24; +3,85 | 0,85 | 79,58 | -4,59; +3,84 | 0,297 | 0,0513 | 102,96 |
| | 2,5 | | То же | То же | То же | 1,001 | -5,61; +4,29 | 0,89 | 78,98 | -5,05; +4,92 | 0,296 | 0,0512 | 103,00 |
| | 3 | | То же | То же | То же | 1,001 | -3,61; +4,29 | 0,86 | 78,95 | -3,28; +2,75 | 0,295 | 0,0511 | 102,41 |
| | 3,5 | | То же | То же | То же | 1,001 | -3,73; +5,22 | 0,89 | 77,90 | -4,76; +4,15 | 0,291 | 0,0510 | 100,45 |

Продолжение приложения 12

Таблица 4.18 – Результаты анализа порошков для приготовления суспензии для приема внутрь "Кальций ДС - Медисорб" массой 1,0 г, упакованные в термосвариваемые пакеты из бумаги упаковочной с полимерным покрытием, в процессе хранения в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С и относительной влажности воздуха 60 %

| № серии | Срок хранения, годы | Описание | Подлинность | | | Средняя масса, г | Отклонения от средней массы, % | Аэросил, % | Однородность дозирования, % | Количественное определение | | |
|------------------------|---------------------|---|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------|--------------------------------|-------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | | | Реакция с аммония оксалатом | Реакция с раствором серебра нитрата | ВЭЖХ | | | | | Кальций, г/пор. | Аскорбиновая кислота, г/пор. | Холекальциферол, МЕ/пор. |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Требование проекта ФСП | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | Смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов | Белый осадок | Темный осадок | Совпадение времени удерживания пиков | 0,950-1,050 | ±5 | Не более 10 | ±15 | 0,285-0,315 | 0,0462 - 0,0537 | 85,00 - 115,00 |
| Фактические данные | | | | | | | | | | | | |
| 01032009 | 0 | Смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов | Белый осадок | Темный осадок | Время удерживания пиков совпадает | 1,000 | -2,90; +3,00 | 0,93 | -5,87; +6,87 | 0,298 | 0,0505 | 98,00 |
| | 0,5 | | То же | То же | То же | 0,999 | -1,90; +3,21 | 0,92 | -4,08; +4,21 | 0,297 | 0,0504 | 98,01 |
| | 1 | | То же | То же | То же | 0,999 | -3,60; +2,20 | 0,92 | -5,07; +4,65 | 0,299 | 0,0505 | 98,49 |
| | 1,5 | | То же | То же | То же | 1,001 | -3,91; +3,87 | 0,93 | -5,43; +5,98 | 0,298 | 0,0504 | 97,98 |
| | 2 | | То же | То же | То же | 0,999 | -1,90; +4,20 | 0,94 | -5,90; +6,01 | 0,295 | 0,0504 | 97,23 |
| | 2,5 | | То же | То же | То же | 1,001 | -3,01; +1,31 | 0,92 | -4,51; +4,19 | 0,293 | 0,0503 | 97,01 |
| | 3 | | То же | То же | То же | 1,001 | -2,91; +2,29 | 0,92 | -5,59; +4,99 | 0,292 | 0,0500 | 96,80 |
| | 3,5 | | То же | То же | То же | 0,999 | -3,10; +2,72 | 0,93 | -4,98; +5,00 | 0,290 | 0,0501 | 95,12 |

Продолжение таблицы 4.18

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|----------|-----|---|--------------|---------------|-----------------------------------|-------|--------------|------|--------------|-------|--------|--------|
| 02032009 | 0 | Смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов | Белый осадок | Темный осадок | Время удерживания пиков совпадает | 1,041 | -2,55; +2,45 | 0,94 | -6,97; +7,01 | 0,305 | 0,0510 | 100,00 |
| | 0,5 | | То же | То же | То же | 1,039 | -3,98; +2,88 | 0,93 | -6,17; +6,09 | 0,306 | 0,0511 | 101,90 |
| | 1 | | То же | То же | То же | 1,039 | -1,07; +2,80 | 0,94 | -6,11; +6,69 | 0,306 | 0,0511 | 101,63 |
| | 1,5 | | То же | То же | То же | 1,040 | -2,23; +3,87 | 0,92 | -5,34; +6,73 | 0,305 | 0,0510 | 102,90 |
| | 2 | | То же | То же | То же | 1,040 | -2,99; +2,24 | 0,91 | -6,50; +7,05 | 0,306 | 0,0512 | 102,02 |
| | 2,5 | | То же | То же | То же | 1,041 | -1,99; +3,04 | 0,93 | -5,56; +7,21 | 0,305 | 0,0510 | 100,90 |
| | 3 | | То же | То же | То же | 1,041 | -1,87; +2,24 | 0,92 | -6,55; +7,33 | 0,303 | 0,0507 | 99,99 |
| | 3,5 | | То же | То же | То же | 1,040 | -2,27; +2,34 | 0,92 | -7,05; +6,76 | 0,299 | 0,0503 | 97,25 |
| 03032009 | 0 | Смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов | Белый осадок | Темный осадок | Время удерживания пиков совпадает | 0,989 | -3,01; +3,70 | 0,91 | -5,43; +4,97 | 0,308 | 0,0500 | 106,20 |
| | 0,5 | | То же | То же | То же | 0,992 | -3,04; +2,65 | 0,91 | -5,09; +5,43 | 0,308 | 0,0501 | 105,76 |
| | 1 | | То же | То же | То же | 0,991 | -2,20; +1,38 | 0,92 | -4,87; +5,55 | 0,307 | 0,0502 | 104,02 |
| | 1,5 | | То же | То же | То же | 0,989 | -2,81; +3,01 | 0,93 | -5,17; +5,23 | 0,307 | 0,0501 | 105,31 |
| | 2 | | То же | То же | То же | 0,992 | -2,74; +3,66 | 0,91 | -5,76; +5,87 | 0,305 | 0,0502 | 105,89 |
| | 2,5 | | То же | То же | То же | 0,991 | -3,15; +3,08 | 0,93 | -4,02; +5,14 | 0,304 | 0,0500 | 104,12 |
| | 3 | | То же | То же | То же | 0,991 | -3,75; +2,36 | 0,91 | -4,88; +4,90 | 0,304 | 0,0499 | 103,25 |
| | 3,5 | | То же | То же | То же | 0,989 | -3,55; +3,56 | 0,92 | -5,87; +5,23 | 0,301 | 0,0495 | 101,34 |

Таблица 4.19 – Результаты микробиологического контроля капсул и порошков для приготовления суспензии для приема внутрь лекарственного препарата "Кальций ДС - Медисорб" в процессе хранения в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С и относительной влажности воздуха 60 %

| Серия | Срок хранения, годы | Аэробные бактерии, КОЕ/г | Дрожжевые и плесневые грибы, КОЕ/г | Энтеробактерии, КОЕ/г | Escherichia coli | Salmonella | Staphylococcus aureus |
|---|---------------------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------|---------------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Требования ФСП (Категория 3 Б) | | | | | | | |
| | 3 | не более 10000 | не более 100 | не более 100 | отсутствие | отсутствие | отсутствие |
| Фактические данные | | | | | | | |
| капсулы, упакованные в КЯУ из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной | | | | | | | |
| 01062008 | 0 | 220 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 0,5 | 250 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 1 | 280 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 1,5 | 290 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 2 | 300 | 20 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 2,5 | 300 | 20 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 3 | 300 | 20 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 3,5 | 310 | 20 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| 02062008 | 0 | 180 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 0,5 | 190 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 1 | 200 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 1,5 | 200 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 2 | 210 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 2,5 | 210 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 3 | 220 | 20 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 3,5 | 230 | 20 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |

Продолжение таблицы 4.19

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|-----|-----|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 03062008 | 3 | 220 | не обнаружено |
| | 3,5 | 230 | не обнаружено |
| порошки массой 1,0 г, упакованные в термосвариваемые пакеты из бумаги с полимерным покрытием | | | | | | | |
| 01032009 | 0 | 180 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 0,5 | 190 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 1 | 200 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 1,5 | 200 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 2 | 210 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 2,5 | 210 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 3 | 220 | 20 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 3,5 | 230 | 20 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| 02032009 | 0 | 220 | не обнаружено |
| | 0,5 | 220 | не обнаружено |
| | 1 | 220 | не обнаружено |
| | 1,5 | 220 | не обнаружено |
| | 2 | 220 | не обнаружено |
| | 2,5 | 220 | не обнаружено |
| | 3 | 220 | не обнаружено |
| | 3,5 | 230 | не обнаружено |
| 03032009 | 0 | 210 | 5 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 0,5 | 220 | 5 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 1 | 230 | 5 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 1,5 | 230 | 5 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 2 | 230 | 5 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 2,5 | 230 | 5 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 3 | 230 | 10 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |
| | 3,5 | 240 | 15 | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено | не обнаружено |

Директор по науке, д.ф.н., профессор



Г.П.Вдовина

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«Пермская государственная медицинская академия имени академика
Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

" У Т В Е Р Ж Д А Ю "

Ректор ГБОУ ВПО ПГМА им. ак.
Е.А.Вагнера Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
И.Г. Корюкина
« 14 »  2008 г.

О Т Ч Е Т

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ПРЕПАРАТА КАЛЬЦИЙ ДС - МЕДИСОРБ
ЗАО «МЕДИСОРБ»

Пермь, 2008

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительное изучение специфической активности таблеток Кальций ДС - Медисорб (ЗАО «МЕДИСОРБ», Россия) и Кальций Д₃-Никомед («NYCOMED», Норвегия) проведено с целью внедрения в практику клинической медицины высокоэффективного и малотоксичного комбинированного витаминно-кальциевого препарата отечественного производства.

Опыты проведены на самках нелинейных белых крыс со средней массой тела 200-210 гр. Сравнимые препараты вводились внутривентрикулярно в средней суточной терапевтической дозе один раз в день на протяжении 3-х недель. Для оценки их специфической эффективности использовались две группы экспериментов: глюкокортикоидная гипокальциемия (катаболическое действие глюкокортикоидов на костную ткань) и беременность (физиологическое повышение потребности в кальции).

Показано, что на фоне беременности и длительного введения дексаметазона Кальций ДС - Медисорб восстанавливает баланс кальция в организме животных. Выраженность его специфического эффекта при этом аналогична таковой препарата сравнения. Кроме того, Кальций ДС - Медисорб оказывает стимулирующее влияние на эритропоэз и лейкопоэз крыс, превосходя в этом отношении Кальций Д₃-Никомед. В целом это свидетельствует об эффективности обоих компонентов препарата Кальций ДС - Медисорб: Д₃-кальциевого и С-витаминного.

Таким образом, отмеченные преимущества препарата Кальций ДС - Медисорб дают основания рекомендовать его для клинического применения.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«Пермская государственная медицинская академия имени академика
Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

"УТВЕРЖДАЮ"
Ректор ГБОУ ВПО ПГМА
им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
И.П. Корголина
« 10 » _____ 2008 г.



О Т Ч Е Т

ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕЙ ТОКСИЧНОСТИ
ПРЕПАРАТА КАЛЬЦИЙ ДС - МЕДИСОРБ
ЗАО «МЕДИСОРБ»

Пермь, 2008

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительное изучение общей токсичности Кальций ДС – Медисорб, капсулы (ЗАО «МЕДИСОРБ». Россия) и его аналога Кальций Д₃-Никомед («NYCOMED», Норвегия) проведено с целью внедрения в практику клинической медицины высокоэффективного и малотоксичного комбинированного витаминно-кальциевого препарата.

Опыты проведены на нелинейных белых крысах обоего пола со средней массой тела 180-200 гр. Сравнимые препараты вводились внутривентрикулярно в трёх дозах: средней суточной, 5- и 10-кратной суточной один раз в день на протяжении 4-х недель.

В процессе испытаний не выявлено неблагоприятного влияния Кальций ДС – Медисорб, вводимого в минимальной апробированной дозе, на динамику массы тела животных, состояние их центральной нервной системы, печени, почек, кроветворение, углеводный, жировой и минеральный обмен веществ, морфологическую структуру внутренних органов. Более того, отмечено стимулирующее влияние препарата на эритропоэз и лейкопоэз. Характер и выраженность его эффектов, в целом, аналогичны таковым эталонного средства.

При введении в средней дозе, 5-кратно превышающей суточную терапевтическую дозу, Кальций ДС – Медисорб, как и Кальций Д₃-Никомед, нежелательных эффектов со стороны углеводного и жирового обмена веществ не вызывает, повышает в крови активность АСТ, уровень в ней кальция, фосфора и креатинина, увеличивает объем суточной мочи, снижая при этом её удельную массу. Отмечены половые особенности чувствительности животных к токсическому действию обоих сравниваемых препаратов в этой дозе: самцы крыс устойчивы к изменению динамики массы тела, состояния центральной нервной системы, уровня лейкоцитов в крови, самки же – к изменению лейкоформулы крови. В целом, Кальций ДС – Медисорб в данной дозе проявил меньшую гематотоксичность, вызывая у самцов крыс лишь повышение уровня сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов, тогда как препарат сравнения, кроме того, способствовал эозинофилии, лимфопении и моноцитопении.

При использовании в максимальной дозе, 10-кратно превышающей суточную терапевтическую дозу, Кальций ДС – Медисорб, как и Кальций Д₃-Никомед, задерживает прирост массы тела животных, угнетает их центральную нервную систему, снижает в крови крыс количество эритроцитов и лейкоцитов, содержание лимфоцитов, моноцитов, повышая при этом уровень сегментоядерных нейтрофилов. Оба препарата увеличивают активность АСТ, содержание в крови кальция и креатинина, понижают фосфатемию и активность щелочной фосфатазы, объем суточной мочи и её удельную массу. Морфологическим проявлением гиперкальциемии при этом является наличие в тканях печени, сердца, почки и надпочечника очагов обызвествления, в равной мере выраженных у обоих сравниваемых

препаратов. Другим морфологическим проявлением гипервитаминоза Д являются провоспалительные проявления в легких, желудке и кишечнике животных обеих серий, что может быть обусловлено типичной для передозировки данного витамина активацией в тканях процессов перекисидации липидов. Половые особенности реакции животных отмечены и при использовании сравниваемых препаратов в этой дозе: у самцов крыс в меньшей степени выражено замедление темпов роста и угнетение центральной нервной системы. Как и в предыдущей серии опыта, обращает на себя внимание меньшая гематотоксичность, а также метаболическая нейтральность Кальций ДС – Медисорб по сравнению с Кальций Д₃-Никомед: у самцов крыс препарат сравнения, в отличие от Кальций ДС – Медисорб, вызывал также эозинофилию, понижение содержания палочкоядерных нейтрофилов, гиперхолестерин- и гипертриглицеридемию.

Таким образом, при 28-суточном ежедневном введении в средней терапевтической дозе препарат Кальций ДС – Медисорб, как и Кальций Д₃-Никомед, не оказывает неблагоприятного воздействия на состояние животных. При использовании в дозах, превышающих её в 5 и 10 раз, Кальций ДС – Медисорб вызывает однонаправленные с препаратом сравнения изменения состояния основных органов и функциональных систем, проявляя при этом метаболическую индифферентность и меньшую гематотоксичность.

Большая безопасность применения оригинального препарата по сравнению с эталонным средством может быть обусловлена нивелирующим эффектом входящих в его состав дополнительных компонентов. Не вызывает сомнений потенциальная способность аскорбиновой кислоты стимулировать эритро- и лейкопоэз, а биофлавоноидов шиповника и гликозидов солодки – уменьшать выраженность воспалительных процессов на фоне гипервитаминоза Д, активирующего в тканях, как известно, перекисное окисление липидов.

Отмеченные особенности препарата Кальций ДС – Медисорб дают основания рекомендовать его для клинического применения.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России)

УТВЕРЖДАЮ

И.о. генерального директора
А.Н. Миронов

« 25 » 9 20 04 г.

ЭКСПЕРТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ
№ ЭЗ-31228

1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- 1.1. Номер, присвоенный заявке заказчика проведения экспертизы:
31228
- 1.2. Дата поступления материалов в экспертную организацию:
«16» декабря 2004 г.
- 1.3. Цель проведения экспертизы:
регистрация
- 1.4. Название лекарственного средства:
торговое: Кальций ДС-Медисорб
международное непатентованное или другое (если имеется):

5. ВЫВОДЫ

Результаты проведенной экспертизы позволяют сделать заключение о том, что:

Безопасность лекарственного препарат доказана. Сделать вывод об эффективности можно будет после проведения клинических исследований. Качество препарата можно оценить по представленному проекту нормативной документации. Проекты инструкции, нормативной документации и макеты упаковок нуждаются в доработке в соответствии с вышеизложенными замечаниями.

RegWorkNx: 31228 RegNx: 91411



Зам. директора Центра экспертизы
и контроля ГЛС _____

Васильев А.Н.

Зам. директора Центра экспертизы
и контроля ГЛС _____

Ковалева Е.Л.

Зам. директора Испытательного Центра _____

Нечаева Е.Б.

Начальник КОУ _____

Хоробрых Н.Е.

Ответственный исполнитель:

Ковальчук Людмила Васильевна, Эксперт 2 кат.

25.01.2011

Приложение 16

Таблица 5.16 – Результаты анализа таблеток Флуоксетина 10 мг в процессе хранения в КЯУ из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С и относительной влажности воздуха 60 %

| № серии | Срок хранения, годы | Описание | Подлинность | | Средняя масса, г | Растворение, % | Посторонние примеси, % | | Микробиологическая чистота | Однородность дозирования, % | | Количественное определение, г/табл. |
|--------------------|---------------------|---|---|--|------------------|----------------|------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------------------------|
| | | | СФ | С нитратом серебра | | | Единичной | Суммарной | | миним. откл. | максим. откл. | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Требования ФСП | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | Круглые таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской, без риски | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,090-0,110 | не менее 70 | не более 0,25 | не более 1,0 | Категория 3А | ±15 | | 0,0090 – 0,0110 |
| Фактические данные | | | | | | | | | | | | |
| 01042008 | 0 | Круглые таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской, без риски | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,098 | 94,68 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,76 | 4,92 | 0,0099 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,098 | 94,07 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 6,33 | 5,00 | 0,0099 |
| | 1 | | То же | То же | 0,099 | 93,07 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,30 | 5,66 | 0,0097 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,099 | 92,89 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,10 | 6,76 | 0,0099 |
| | 2 | | То же | То же | 0,100 | 92,68 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,05 | 6,06 | 0,0099 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,099 | 93,11 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,11 | 5,09 | 0,0098 |
| | 3 | | То же | То же | 0,100 | 92,88 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 6,22 | 7,95 | 0,0097 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,098 | 92,27 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,12 | 6,08 | 0,0097 |

Продолжение таблицы 5.16

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|----------|-----|--|---|--|-------|-------|---------------|--------------|---------------|------|------|--------|
| 02042008 | 0 | Круглые таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской, без риски | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,102 | 90,06 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,23 | 4,99 | 0,0099 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,103 | 90,03 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,11 | 3,05 | 0,0097 |
| | 1 | | То же | То же | 0,103 | 89,95 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 2,16 | 4,65 | 0,0097 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,104 | 89,76 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,26 | 2,85 | 0,0098 |
| | 2 | | То же | То же | 0,103 | 89,45 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,68 | 5,34 | 0,0097 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,101 | 89,00 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,06 | 2,75 | 0,0097 |
| | 3 | | То же | То же | 0,102 | 88,87 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,44 | 5,45 | 0,0096 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,101 | 88,45 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,71 | 4,45 | 0,0094 |
| 03042008 | 0 | Круглые таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской, без риски | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,103 | 90,25 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,59 | 4,35 | 0,0107 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,103 | 90,23 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,00 | 3,85 | 0,0107 |
| | 1 | | То же | То же | 0,103 | 89,15 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,46 | 4,67 | 0,0107 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,103 | 88,98 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,88 | 5,09 | 0,0107 |
| | 2 | | То же | То же | 0,102 | 86,69 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,78 | 5,70 | 0,0107 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,101 | 86,99 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,00 | 2,88 | 0,0106 |
| | 3 | | То же | То же | 0,103 | 86,95 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,09 | 3,90 | 0,0104 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,102 | 86,32 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,65 | 4,28 | 0,0103 |

Продолжение приложения 16

Таблица 5.17 – Результаты анализа таблеток Флуоксетина 10 мг в процессе хранения в хорошо укупоренных БП в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2)°С и относительной влажности воздуха 60 %

| № серии | Срок хранения, годы | Описание | Подлинность | | Средняя асса, г | Растворение, % | Посторонние примеси, % | | Микробиологическая чистота | Однородность дозирования, % | | Количество определенное, г/табл. |
|--------------------|---------------------|---|---|--|-----------------|----------------|------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|----------------------------------|
| | | | СФ | С нитратом серебра | | | Единичной | Суммарной | | миним. откл. | максим. откл. | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Требования ФСП | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | Круглые таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской, без риски | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,090-0,110 | Не менее 70 | не более 0,25 | не более 1,0 | Категория 3А | ±15 | | 0,0090 – 0,0110 |
| Фактические данные | | | | | | | | | | | | |
| 01042008 | 0 | Круглые таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской, без риски | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,101 | 95,03 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,74 | 6,23 | 0,0099 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,101 | 92,09 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,90 | 5,08 | 0,0099 |
| | 1 | | То же | То же | 0,099 | 91,05 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,27 | 4,68 | 0,0098 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,101 | 92,05 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,07 | 4,09 | 0,0099 |
| | 2 | | То же | То же | 0,100 | 92,11 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 6,28 | 4,89 | 0,0099 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,102 | 89,87 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,21 | 5,65 | 0,0099 |
| | 3 | | То же | То же | 0,102 | 88,54 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,54 | 4,65 | 0,0098 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,103 | 88,52 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,25 | 4,98 | 0,0097 |

Продолжение таблицы 5.17

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|----------|-----|--|---|--|-------|-------|---------------|--------------|---------------|------|------|--------|
| 02042008 | 0 | Круглые таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской, без риски | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,101 | 91,01 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,87 | 5,64 | 0,0100 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,102 | 92,01 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,34 | 4,04 | 0,0099 |
| | 1 | | То же | То же | 0,102 | 91,01 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,98 | 4,56 | 0,0098 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,101 | 89,91 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,98 | 5,00 | 0,0099 |
| | 2 | | То же | То же | 0,104 | 89,25 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,16 | 5,98 | 0,0099 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,103 | 87,11 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,98 | 3,90 | 0,0099 |
| | 3 | | То же | То же | 0,103 | 86,96 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 2,05 | 3,45 | 0,0098 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,102 | 86,45 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,83 | 5,42 | 0,0097 |
| 03042008 | 0 | Круглые таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской, без риски | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,103 | 92,25 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 6,28 | 5,03 | 0,0108 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,104 | 91,99 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,33 | 6,09 | 0,0107 |
| | 1 | | То же | То же | 0,104 | 91,32 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,65 | 7,42 | 0,0107 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,104 | 90,34 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,30 | 6,03 | 0,0107 |
| | 2 | | То же | То же | 0,104 | 88,54 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,67 | 6,68 | 0,0107 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,103 | 89,87 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,09 | 5,85 | 0,0106 |
| | 3 | | То же | То же | 0,102 | 86,32 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,77 | 6,86 | 0,0105 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,104 | 85,76 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,66 | 6,25 | 0,0103 |

Таблица 5.18 – Результаты анализа таблеток Флуоксетина 20 мг в процессе хранения в КЯУ из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С и относительной влажности воздуха 60 %

| № серии | Срок хранения, годы | Описание | Подлинность | | Средняя масса, г | Растворение, % | Посторонние примеси, % | | Микробиологическая чистота | Однородность дозирования, % | | Количественное определение, г/табл. |
|--------------------|---------------------|---|---|--|------------------|----------------|------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------------------------|
| | | | СФ | С нитратом серебра | | | Единичной | Суммарной | | миним. откл. | максим. откл. | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Требования ФСП | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | Круглые таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,185-0,215 | Не менее 70 | не более 0,25 | не более 1,0 | Категория 3А | ±15 | | 0,0180 – 0,0220 |
| Фактические данные | | | | | | | | | | | | |
| 01052008 | 0 | Круглые таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,197 | 95,78 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 7,39 | 4,78 | 0,0199 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,198 | 94,78 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 6,77 | 3,09 | 0,0198 |
| | 1 | | То же | То же | 0,199 | 94,32 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,43 | 2,89 | 0,0197 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,198 | 93,78 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,08 | 5,11 | 0,0198 |
| | 2 | | То же | То же | 0,197 | 92,08 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 6,78 | 4,56 | 0,0198 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,199 | 92,01 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 6,28 | 3,90 | 0,0197 |
| | 3 | | То же | То же | 0,198 | 89,83 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,77 | 5,12 | 0,0197 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,199 | 89,01 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 6,56 | 4,87 | 0,0196 |

Продолжение таблицы 5.18

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|----------|-----|--|---|--|-------|-------|---------------|--------------|---------------|------|------|--------|
| 02052008 | 0 | Круглые таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,204 | 90,45 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,28 | 5,95 | 0,0201 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,203 | 89,90 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,18 | 5,05 | 0,0201 |
| | 1 | | То же | То же | 0,205 | 88,98 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,45 | 5,98 | 0,0199 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,204 | 88,32 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,29 | 3,99 | 0,0200 |
| | 2 | | То же | То же | 0,205 | 86,32 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,09 | 2,99 | 0,0199 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,205 | 87,12 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,28 | 5,95 | 0,0199 |
| | 3 | | То же | То же | 0,204 | 86,55 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,75 | 3,87 | 0,0197 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,204 | 85,95 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,68 | 5,79 | 0,0196 |
| 03052008 | 0 | Круглые таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,206 | 92,77 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,89 | 4,60 | 0,0209 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,204 | 90,34 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 6,09 | 5,75 | 0,0208 |
| | 1 | | То же | То же | 0,205 | 91,16 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,71 | 5,98 | 0,0207 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,205 | 90,96 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,28 | 5,02 | 0,0208 |
| | 2 | | То же | То же | 0,204 | 88,91 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,41 | 5,49 | 0,0206 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,205 | 89,15 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,28 | 5,55 | 0,0206 |
| | 3 | | То же | То же | 0,205 | 86,75 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,05 | 3,97 | 0,0205 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,206 | 85,45 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,09 | 5,99 | 0,0202 |

Продолжение приложения 16

Таблица 5.19 – Результаты анализа таблеток Флуоксетина 20 мг в процессе хранения в хорошо укупоренных БП в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С и относительной влажности воздуха 60 %

| № серии | Срок хранения, годы | Описание | Подлинность | | Средняя масса, г | Растворение, % | Посторонние примеси, % | | Микробиологическая чистота | Однородность дозирования, % | | Количество, г/табл. определение |
|--------------------|---------------------|---|---|--|------------------|----------------|------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|---------------------------------|
| | | | СФ | С нитратом серебра | | | Единичной | Суммарной | | миним. откл. | максим. откл. | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Требования ФСП | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | Круглые таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрич. формы с фаской и риской | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,185-0,215 | Не менее 70 | не более 0,25 | не более 1,0 | Категория 3А | ±15 | | 0,0180 – 0,0220 |
| Фактические данные | | | | | | | | | | | | |
| 01052008 | 0 | Круглые таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,198 | 94,65 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,45 | 5,55 | 0,0200 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,198 | 92,65 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,00 | 3,09 | 0,0199 |
| | 1 | | То же | То же | 0,199 | 90,08 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,25 | 4,16 | 0,0200 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,200 | 90,19 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,49 | 6,08 | 0,0199 |
| | 2 | | То же | То же | 0,198 | 87,89 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,40 | 3,98 | 0,0199 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,199 | 89,16 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,56 | 4,33 | 0,0198 |
| | 3 | | То же | То же | 0,200 | 89,36 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,07 | 6,34 | 0,0198 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,201 | 88,03 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 6,12 | 5,89 | 0,0197 |

Продолжение таблицы 5.19

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|----------|-----|--|---|--|-------|-------|---------------|--------------|---------------|------|------|--------|
| 02052008 | 0 | Круглые таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,199 | 91,49 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,56 | 6,54 | 0,0199 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,198 | 90,91 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,85 | 4,09 | 0,0198 |
| | 1 | | То же | То же | 0,199 | 90,81 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,34 | 4,98 | 0,0199 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,198 | 89,31 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,19 | 6,01 | 0,0198 |
| | 2 | | То же | То же | 0,197 | 89,44 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,01 | 2,98 | 0,0198 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,199 | 87,81 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,25 | 4,05 | 0,0198 |
| | 3 | | То же | То же | 0,196 | 87,28 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,34 | 4,54 | 0,0197 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,199 | 86,04 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,24 | 7,25 | 0,0196 |
| 03052008 | 0 | Круглые таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,198 | 91,38 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,98 | 5,76 | 0,0208 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,202 | 90,95 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,88 | 3,05 | 0,0207 |
| | 1 | | То же | То же | 0,202 | 89,95 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,25 | 7,05 | 0,0208 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,202 | 90,01 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,56 | 6,01 | 0,0207 |
| | 2 | | То же | То же | 0,199 | 89,16 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 5,01 | 4,18 | 0,0206 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,201 | 88,42 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 3,53 | 6,71 | 0,0205 |
| | 3 | | То же | То же | 0,201 | 87,36 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 6,23 | 7,09 | 0,0205 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,202 | 86,12 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соответствует | 4,25 | 7,87 | 0,0204 |

Таблица 5.20 – Результаты анализа капсул Флуоксетина 10 мг в процессе хранения в КЯУ из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С и относительной влажности воздуха 60 %

| № серии | Срок хранения, годы | Описание | Подлинность | | Средняя масса содержимого капсулы, г | Однородность массы содержимого капсул, % | Растворение, % | Посторонние примеси, % | | Микробиологическая чистота | Однородность дозирования, % | | Количественное определение, г/капс. |
|--------------------|---------------------|---|---|--|--------------------------------------|--|----------------|------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------------------------|
| | | | СФ | С нитратом серебра | | | | Единичной | Суммарной | | миним. откл. | максим. откл. | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Требования ФСП | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | Твердые желатиновые капсулы № 4 белого цвета с крышечками белого цвета; содержимое капсул гранулы и порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,090 – 0,110 | ±10 | Не менее 70 | не более 0,25 | не более 1,0 | Категория 3А | ±15 | | 0,0090 – 0,0110 |
| Фактические данные | | | | | | | | | | | | | |
| 01032008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 4 белого цвета с крышечками белого цвета; содержимое капсул гранулы и порошок белого цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,097 | -2,46; +2,01 | 96,54 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,12 | 4,32 | 0,0098 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,099 | -3,01; +2,91 | 94,76 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,09 | 5,22 | 0,0097 |
| | 1 | | То же | То же | 0,098 | -2,46; +2,01 | 95,26 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,45 | 6,12 | 0,0097 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,097 | -3,27; +2,42 | 93,66 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,93 | 4,99 | 0,0097 |
| | 2 | | То же | То же | 0,100 | -2,48; +3,11 | 92,08 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,78 | 6,48 | 0,0098 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,099 | -2,55; +2,99 | 92,16 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,08 | 5,02 | 0,0097 |
| | 3 | | То же | То же | 0,098 | -2,40; +3,12 | 90,87 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,21 | 8,95 | 0,0097 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,099 | -2,66; +2,71 | 88,27 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,72 | 4,79 | 0,0095 |

Продолжение таблицы 5.20

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|----------|-----|---|---|--|-------|--------------|-------|---------------|--------------|--------|------|------|--------|
| 2032008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 4 белого цвета с крышечками белого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,105 | -2,16; +2,91 | 90,06 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 2,08 | 1,89 | 0,0098 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,106 | -3,05; +2,09 | 89,40 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,05 | 3,99 | 0,0097 |
| | 1 | | То же | То же | 0,105 | -2,46; +2,55 | 89,15 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 2,89 | 3,37 | 0,0097 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,105 | -2,17; +3,02 | 89,10 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,43 | 5,09 | 0,0097 |
| | 2 | | То же | То же | 0,105 | -2,87; +3,00 | 85,45 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,15 | 5,21 | 0,0098 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,105 | -2,45; +2,59 | 84,32 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,03 | 5,40 | 0,0096 |
| | 3 | | То же | То же | 0,104 | -2,41; +3,22 | 84,87 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,43 | 6,45 | 0,0095 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,105 | -2,56; +2,81 | 82,45 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,72 | 4,79 | 0,0095 |
| 03032008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 4 белого цвета с крышечками белого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,105 | -2,46; +2,01 | 94,13 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,98 | 3,48 | 0,0108 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,105 | -3,21; +2,31 | 94,60 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,19 | 5,74 | 0,0108 |
| | 1 | | То же | То же | 0,107 | -3,36; +2,88 | 92,10 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,48 | 5,13 | 0,0107 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,106 | -3,27; +2,76 | 89,65 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,11 | 6,87 | 0,0108 |
| | 2 | | То же | То же | 0,105 | -3,48; +3,00 | 89,60 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,18 | 5,64 | 0,0108 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,107 | -3,55; +2,99 | 86,55 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 2,93 | 3,04 | 0,0107 |
| | 3 | | То же | То же | 0,106 | -2,96; +3,04 | 85,39 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,89 | 7,95 | 0,0105 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,107 | -2,98; +2,91 | 84,32 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 7,39 | 4,78 | 0,0104 |

Таблица 5.21 – Результаты анализа капсул Флуоксетина 10 мг в процессе хранения в хорошо укупоренных БП в сухом, защищенном от света месте при температуре $(25\pm 2)^\circ\text{C}$ и относительной влажности воздуха 60 %

| № серии | Срок хранения, годы | Описание | Подлинность | | Средняя масса содержимого капсулы, г | Однородность массы содержимого капсул, % | Растворение, % | Посторонние примеси, % | | Микробиологическая чистота | Однородность дозирования, % | | Количественное определение, г/капс. |
|--------------------|---------------------|---|---|--|--------------------------------------|--|----------------|------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------------------------|
| | | | СФ | С нитратом серебра | | | | Единичной | Суммарной | | миним. откл. | максим. откл. | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Требования ФСП | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | Твердые желатиновые капсулы № 4 белого цвета с крышечками белого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого или белого со слега желтоватым оттенком цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,090 – 0,110 | ±10 | Не менее 70 | не более 0,25 | не более 1,0 | Категория 3А | ±15 | | 0,0090 – 0,0110 |
| Фактические данные | | | | | | | | | | | | | |
| 01032008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 4 белого цвета с крышечками белого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,099 | -2,77; +2,43 | 95,43 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,23 | 7,95 | 0,0099 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,101 | -3,61; +2,98 | 95,62 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,01 | 4,99 | 0,0098 |
| | 1 | | То же | То же | 0,099 | -2,36; +2,31 | 94,32 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,08 | 4,56 | 0,0098 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,100 | -2,54; +2,71 | 94,76 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,08 | 3,15 | 0,0098 |
| | 2 | | То же | То же | 0,101 | -2,44; +3,14 | 92,08 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,08 | 4,15 | 0,0099 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,100 | -2,12; +2,05 | 92,78 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,09 | 4,30 | 0,0098 |
| | 3 | | То же | То же | 0,101 | -2,43; +3,22 | 89,98 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,89 | 5,35 | 0,0097 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,100 | -2,65; +2,52 | 88,91 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,78 | 4,78 | 0,0095 |

Продолжение таблицы 5.21

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|----------|-----|---|---|--|-------|--------------|-------|---------------|--------------|--------|------|------|--------|
| 02032008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 4 белого цвета с крышечками белого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,101 | -2,36; +2,51 | 92,04 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 2,16 | 6,01 | 0,0099 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,102 | -3,04; +2,19 | 91,04 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,33 | 5,66 | 0,0099 |
| | 1 | | То же | То же | 0,102 | -2,42; +2,57 | 90,01 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,78 | 4,78 | 0,0100 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,100 | -2,57; +3,22 | 90,09 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,65 | 3,56 | 0,0100 |
| | 2 | | То же | То же | 0,101 | -2,73; +3,23 | 88,45 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 2,08 | 1,89 | 0,0099 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,100 | -2,60; +2,61 | 87,56 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,76 | 3,32 | 0,0099 |
| | 3 | | То же | То же | 0,099 | -2,52; +3,33 | 86,46 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 1,89 | 2,37 | 0,0098 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,099 | -2,66; +2,98 | 84,47 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,43 | 6,45 | 0,0096 |
| 03032008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 4 белого цвета с крышечками белого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,100 | -2,00; +2,32 | 94,13 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 8,78 | 5,48 | 0,0108 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,101 | -3,21; +2,44 | 93,05 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,18 | 3,44 | 0,0108 |
| | 1 | | То же | То же | 0,102 | -3,23; +2,34 | 92,78 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,21 | 7,00 | 0,0107 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,101 | -3,37; +2,66 | 92,88 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,28 | 3,86 | 0,0107 |
| | 2 | | То же | То же | 0,102 | -3,43; +3,12 | 89,60 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,18 | 5,64 | 0,0108 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,101 | -3,15; +2,09 | 89,98 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,99 | 6,90 | 0,0107 |
| | 3 | | То же | То же | 0,102 | -2,96; +3,14 | 87,39 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,89 | 7,95 | 0,0106 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,102 | -1,98; +3,01 | 86,31 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,15 | 5,21 | 0,0105 |

Таблица 5.22 – Результаты анализа капсул Флуоксетина 20 мг в процессе хранения в КЯУ из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С и относительной влажности воздуха 60 %

| № серии | Срок хранения, годы | Описание | Подлинность | | Средняя масса содержимого капсулы, г | Однородность массы содержимого капсул, % | Растворение, % | Посторонние примеси, % | | Микробиологическая чистота | Однородность дозирования, % | | Количественное определение, г/капс |
|--------------------|---------------------|--|---|--|--------------------------------------|--|----------------|------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|------------------------------------|
| | | | СФ | С нитратом серебра | | | | Единичной | Суммарной | | миним. откл. | максим. откл. | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Требования ФСП | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | Твердые желатиновые капсулы № 2 белого цвета с крышечками зеленого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,180 – 0,220 | ±10 | Не менее 70 | не более 0,25 | не более 1,0 | Категория 3А | ±15 | | 0,0180 – 0,0220 |
| Фактические данные | | | | | | | | | | | | | |
| 01042008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 2 белого цвета с крышечками зеленого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака | 0,198 | -2,91; +2,02 | 95,08 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 7,39 | 4,78 | 0,0198 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,198 | -3,01; +2,08 | 94,87 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,09 | 4,33 | 0,0198 |
| | 1 | | То же | То же | 0,196 | -2,46; +2,56 | 94,32 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,43 | 1,89 | 0,0199 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,198 | -2,34; +2,88 | 94,87 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,78 | 6,56 | 0,0198 |
| | 2 | | То же | То же | 0,199 | -2,45; +1,98 | 92,08 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,78 | 4,56 | 0,0198 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,198 | -2,92; +3,05 | 90,17 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,05 | 5,56 | 0,0197 |
| | 3 | | То же | То же | 0,197 | -2,53; +3,02 | 90,56 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,05 | 5,48 | 0,0197 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,199 | -1,89; +2,72 | 88,81 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,78 | 4,56 | 0,0195 |

Продолжение таблицы 5.22

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|----------|-----|---|---|---|-------|--------------|-------|---------------|--------------|--------|------|------|--------|
| 02042008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 2 белого цвета с крышечками зеленого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной кислоте азотной и растворимый в растворе аммиака. | 0,201 | -2,06; +2,43 | 90,45 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,18 | 6,05 | 0,0198 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,203 | -3,00; +2,11 | 89,99 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,76 | 3,54 | 0,0198 |
| | 1 | | То же | То же | 0,204 | -2,32; +2,65 | 89,78 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 2,89 | 5,48 | 0,0197 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,202 | -2,77; +3,02 | 89,55 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,09 | 3,98 | 0,0199 |
| | 2 | | То же | То же | 0,203 | -2,03; +3,13 | 86,34 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,26 | 2,89 | 0,0198 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,203 | -2,43; +2,51 | 85,22 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,78 | 5,34 | 0,0198 |
| | 3 | | То же | То же | 0,202 | -2,82; +1,96 | 83,79 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 2,89 | 3,45 | 0,0197 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,202 | -2,36; +2,08 | 82,15 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,49 | 5,41 | 0,0196 |
| 03042008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 2 белого цвета с крышечками зеленого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной кислоте азотной и растворимый в растворе аммиака. | 0,208 | -2,00; +2,32 | 93,13 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 8,26 | 4,65 | 0,0209 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,207 | -3,02; +2,14 | 93,11 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,02 | 5,04 | 0,0208 |
| | 1 | | То же | То же | 0,206 | -1,93; +2,23 | 92,06 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,89 | 6,58 | 0,0207 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,206 | -3,09; +2,54 | 91,22 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,81 | 4,88 | 0,0208 |
| | 2 | | То же | То же | 0,207 | -3,13; +2,92 | 89,01 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,13 | 5,45 | 0,0208 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,208 | -2,15; +3,09 | 89,06 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,56 | 5,08 | 0,0206 |
| | 3 | | То же | То же | 0,207 | -2,06; +3,04 | 86,79 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 7,89 | 3,58 | 0,0206 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,209 | -1,88; +2,01 | 84,44 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,89 | 5,98 | 0,0204 |

Таблица 5.23 – Результаты анализа капсул Флуоксетина 20 мг в процессе хранения в хорошо укупореженных БП в сухом, защищенном от света месте при температуре (25±2) °С и относительной влажности воздуха 60 %

| № серии | Срок хранения, годы | Описание | Подлинность | | Средняя масса содержимого капсулы, г | Однородность массы содержимого капсул, % | Растворение, % | Посторонние примеси, % | | Микробиологическая чистота | Однородность дозирования, % | | Количественное определение, г/капс. |
|--------------------|---------------------|--|---|---|--------------------------------------|--|----------------|------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------------------------|
| | | | СФ | С нитратом серебра | | | | Единичной | Суммарной | | миним. откл. | максим. откл. | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Требования ФСП | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | Твердые желатиновые капсулы № 2 белого цвета с крышечками зеленого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной кислоте азотной и растворимый в растворе аммиака. | 0,180 – 0,220 | ±10 | Не менее 70 | не более 0,25 | не более 1,0 | Категория 3А | ±15 | | 0,0180 – 0,0220 |
| Фактические данные | | | | | | | | | | | | | |
| 01042008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 2 белого цвета с крышечками зеленого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной кислоте азотной и растворимый в растворе аммиака. | 0,199 | -1,91; +2,02 | 94,32 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,63 | 7,45 | 0,0199 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,200 | -1,01; +2,08 | 93,08 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,76 | 4,91 | 0,0199 |
| | 1 | | То же | То же | 0,199 | -2,46; +1,56 | 92,08 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,48 | 4,56 | 0,0198 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,198 | -2,34; +1,88 | 92,92 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,43 | 6,06 | 0,0198 |
| | 2 | | То же | То же | 0,199 | -2,45; +1,99 | 93,01 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,48 | 3,78 | 0,0199 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,199 | -2,52; +3,00 | 91,98 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,55 | 4,50 | 0,0198 |
| | 3 | | То же | То же | 0,200 | -2,53; +1,92 | 89,15 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,47 | 6,48 | 0,0198 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,200 | -1,99; +2,52 | 85,46 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,48 | 5,13 | 0,0196 |

Продолжение таблицы 5.23

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|----------|-----|---|---|---|-------|--------------|-------|---------------|--------------|--------|------|------|--------|
| 02042008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 2 белого цвета с крышечками зеленого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной и растворимый в растворе аммиака. | 0,199 | -2,76; +2,32 | 91,46 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,46 | 5,89 | 0,0199 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,198 | -3,00; +2,31 | 90,05 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,91 | 5,78 | 0,0199 |
| | 1 | | То же | То же | 0,200 | -2,32; +1,65 | 90,01 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,78 | 3,78 | 0,0198 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,199 | -2,67; +1,99 | 89,90 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,90 | 4,09 | 0,0199 |
| | 2 | | То же | То же | 0,200 | -2,03; +2,13 | 88,45 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,01 | 2,78 | 0,0199 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,199 | -2,44; +3,01 | 89,00 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,95 | 5,89 | 0,0198 |
| | 3 | | То же | То же | 0,198 | -2,22; +1,99 | 86,08 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 2,89 | 3,78 | 0,0198 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,199 | -2,20; +2,18 | 84,18 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,21 | 8,95 | 0,0197 |
| 03042008 | 0 | Твердые желатиновые капсулы № 2 белого цвета с крышечками зеленого цвета; содержимое капсул: гранулы и порошок белого цвета | Совпадение максимумов и минимумов поглощения УФ спектров растворов препарата и СО | Белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной и растворимый в растворе аммиака. | 0,199 | -2,76; +2,09 | 91,78 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 3,78 | 6,48 | 0,0208 |
| | 0,5 | | То же | То же | 0,200 | -3,22; +2,11 | 90,05 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 7,01 | 6,99 | 0,0207 |
| | 1 | | То же | То же | 0,200 | -1,13; +2,24 | 89,75 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,21 | 8,95 | 0,0208 |
| | 1,5 | | То же | То же | 0,199 | -2,19; +2,88 | 88,05 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,15 | 5,09 | 0,0207 |
| | 2 | | То же | То же | 0,198 | -1,90; +1,91 | 90,46 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 5,98 | 4,12 | 0,0207 |
| | 2,5 | | То же | То же | 0,201 | -2,25; +2,09 | 89,98 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 6,88 | 4,19 | 0,0206 |
| | 3 | | То же | То же | 0,202 | -3,06; +2,04 | 86,08 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 8,95 | 5,89 | 0,0205 |
| | 3,5 | | То же | То же | 0,201 | -2,88; +3,01 | 85,26 | не более 0,25 | не более 1,0 | Соотв. | 4,21 | 8,95 | 0,0205 |

Директор по науке, д.ф.н., профессор



Г.П.Вдовина

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ**

192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.1
Телефон/факс: (812) 567-91-65

e-mail: pharmtest@sp.ru
www.toxicology.ru

" УТВЕРЖДАЮ "

Директор Института токсикологии
доктор медицинских наук,
профессор



С. П. Нечипоренко

" 09 " 2008 г.

ОТЧЕТ

**об экспериментальном сравнительном изучении
токсичности лекарственной формы препарата
«Флуоксетин, капсулы 10 мг и 20 мг»
производства ЗАО «Медисорб» и
зарегистрированного препарата-аналога**

Научный руководитель
кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник

С.Е. Колбасов

г. Санкт-Петербург, 2008 г.

Этот ряд наблюдений можно считать проявлением основного фармакологического действия препарата «Флуоксетин».

В то же время препарат не вызывал каких-либо существенных сдвигов биохимических показателей крови. Статистически значимые изменения отмечались только для уровня глюкозы и активности АсАТ, однако они были незначительными с физиологической точки зрения.

Патоморфологические исследования также не выявили каких-либо изменений внутренних органов, свидетельствующих о негативном побочном действии препарата. По результатам морфологических и гистологических исследований, внутрижелудочное введение препарата не оказывает раздражающего действия на пищевод, желудок и кишечник. Все это свидетельствует о хорошей переносимости и безвредности лекарственной формы препарата «Флуоксетин».

Величины изменений физиологических показателей, вызванные применением препарата «Флуоксетин», сравнивались с аналогичными изменениями в случае применения препарата сравнения датского производства. Во всех тестах степень изменения показателей, вызванная обоими препаратами, была практически одинакова: ни в одном случае достоверного различия между препаратами не отмечалась. Это позволяет утверждать, что в условиях подострого применения у крыс в дозах 20 и 50 мг/кг оба препарата являются практически эквивалентными.

Полученные результаты позволяют рекомендовать лекарственные формы препарата «Флуоксетин, капсулы 10 мг и 20 мг» производства ЗАО «Медисорб», г. Пермь в МЗ СР РФ в качестве малотоксичного средства для проведения процедуры регистрации или клинических испытаний.

«УТВЕРЖДАЮ»
 Директор ГБУЗ г. Москвы
 «Московский научно-практический центр
 медицинской реабилитации, восстановительной
 и спортивной медицины ДЗМ»,
 академик РАН, профессор
 А. Н. Разумов



ОТЧЕТ

по результатам клинического исследования

ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ПЕРЕКРЕСТНОЕ, СРАВНИТЕЛЬНОЕ
 ИССЛЕДОВАНИЕ
 ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
 ПРЕПАРАТОВ **ФЛУОКСЕТИН**,
 КАПСУЛЫ 20 МГ, ЗАО «МЕДИСОРБ», РОССИЯ И **ПРОЗАК**, КАПСУЛЫ 20 МГ,
 «ЭЛИ ЛИЛЛИ ВОСТОК С.А.» ШВЕЙЦАРИЯ.

| | |
|-----------------------------|--|
| Протокол | № 14.01-13 Версия 2.0. от 5 ноября 2013 года |
| Разрешение | № 707 от 12.11.2013 года |
| Наименование ЛП | Флуоксетин, капсулы 20 мг |
| Спонсор исследования | ЗАО «Медисорб», Россия Юр адрес: 614113, г. Пермь, ул.Гальперина, д.6 |

14.01-13

версия 2.0 от 05.11.2013 г.

8.2. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из результатов исследования относительной биологической доступности двух препаратов следует, что исследуемый препарат **Флуоксетин, капсулы 20 мг (ЗАО «Медисорб», Россия)** является **биоэквивалентным** препарату сравнения **Прозак, капсулы 20 мг («Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария).**

Приложение 19

Таблица 6.3 – Интегральные показатели конкурентоспособности (J) препаратов группы кальциево-фосфорного обмена регулятора и уровень конкурентоспособности (K) лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» капсулы (ЗАО «Медисорб», Россия) по отношению к препаратам-аналогам

| Наименование препарата, лекарственная форма | Страна, производитель | Показатели | | J, %/руб. | | K |
|--|--------------------------------------|---|------------------------------|----------------|----------------|-------------|
| | | Комплексный показате- ль качества (U), который отражает полезность продукции | Цена потребления, руб. | J ₀ | J _a | |
| количество доз в упаковке № 20 | | | | | | |
| «Кальций ДС – Медисорб», капсулы | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 34,80 | 2,87 | - | 5,52 |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные | Норвегия (Никомед Фарма АС) | 100 | 190,33 | - | 0,52 | - |
| количество доз в упаковке № 30 | | | | | | |
| «Кальций ДС – Медисорб», капсулы | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 46,80 | 2,14 | - | 5,60 |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные | Норвегия (Никомед Фарма АС) | 100 | 259,82 | - | 0,38 | 0,15 |
| Кальций-Д ₃ Никомед форте таблетки жевательные | Норвегия (Никомед Фарма АС) | 100 | 376,46 | - | 0,26 | |
| Компливит [®] Кальций Д ₃ таблетки жевательные | Россия (ОАО «Фарм-стандарт»-УфаВИТА) | 100 | 136,85 | - | 0,73 | 0,26 |
| Компливит [®] Кальций Д ₃ форте таблетки жевательные | Россия (ОАО «Фармстандарт»-УфаВИТА) | 100 | 260,50 | - | 0,38 | |
| количество доз в упаковке № 50 | | | | | | |
| «Кальций ДС – Медисорб», капсулы | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 70,81 | 1,41 | - | 5,03 |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные | Норвегия (Никомед Фарма АС) | 100 | 359,95 | - | 0,28 | 0,20 |
| количество доз в упаковке № 100 | | | | | | |
| «Кальций ДС – Медисорб», капсулы | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 130,82 | 0,76 | - | 3,81 |
| Кальций-Д ₃ Никомед таблетки жевательные | Норвегия (Никомед Фарма АС) | 100 | 544,70 | - | 0,18 | 0,24 |
| Компливит [®] Кальций Д ₃ таблетки жевательные | Россия (ОАО «Фармстандарт»-УфаВИТА) | 100 | 475,00 | - | 0,21 | 0,28 |
| Компливит [®] Кальций Д ₃ форте таблетки жевательные | Россия (ОАО «Фармстандарт»-УфаВИТА) | 100 | 470,00 | - | 0,21 | |

Приложение 20

Таблица 6.4 – Интегральные показатели конкурентоспособности (J) препаратов флуоксетина и уровень конкурентоспособности (K) лекарственного препарата Флуоксетин (ЗАО «Медисорб», Россия) по отношению к препаратам-аналогам

| Торговое название препарата, лекарственная форма | Страна (производитель) | Показатели | | J, %/руб. | | K |
|--|---------------------------|--|---|----------------|----------------|-------------|
| | | Комплексный показатель качества (U), который отражает полезность продукции | Предельная отпускная цена, руб. (без НДС) | J ₀ | J _a | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| дозировка 10 мг № 14 | | | | | | |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 34,40 | 2,91 | - | 1,63 |
| Флуоксетин капсулы | Канада (Нью-Фарм Инк) | 100 | 56,10 | - | 1,78 | 0,61 |
| Флуоксетин таблетки | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 24,08 | 4,15 | - | 2,33 |
| дозировка 10 мг № 20 | | | | | | |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 41,04 | 2,44 | - | 1,18 |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ЗАО «Биоком») | 100 | 42,99 | - | 2,33 | 0,95 |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ООО «Озон») | 100 | 41,04 | - | 2,44 | 1 |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ЗАО «АЛСИ Фарма») | 100 | 41,04 | - | 2,44 | 1 |
| Флуоксетин капсулы | Канада (Нью-Фарм Инк) | 100 | 71,97 | - | 1,39 | 0,57 |
| Флуоксетин таблетки | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 28,72 | 3,48 | - | 1,71 |
| дозировка 10 мг № 28 | | | | | | |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 50,86 | 1,97 | - | 1,92 |
| Флуоксетин капсулы | Канада (Нью-Фарм Инк) | 100 | 100,55 | - | 0,99 | 0,50 |
| Флуоксетин таблетки | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 35,60 | 2,81 | - | 2,84 |

Продолжение таблицы 6.4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|-----------------------------|------------------------------------|-----|--------|------|------|-------------|
| дозировка 10 мг № 30 | | | | | | |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 53,49 | 1,87 | - | - |
| Флуоксетин таблетки | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 37,43 | 2,67 | - | - |
| дозировка 20 мг № 14 | | | | | | |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 55,12 | 1,81 | - | 3,49 |
| Флувал капсулы | Словения (КРКА, д.д., Ново место) | 100 | 126,00 | - | 0,79 | 0,44 |
| Прозак® капсулы | Франция (Патеон Франс С.а.С.) | 100 | 366,00 | - | 0,27 | 0,15 |
| Апо-Флуоксетин капсулы | Канада (Апотекс Инк) | 100 | 81,26 | - | 1,23 | 0,68 |
| Флуоксетин таблетки | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 38,58 | 2,59 | - | 4,99 |
| дозировка 20 мг № 20 | | | | | | |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 62,22 | 1,61 | - | 1,73 |
| Флуоксетин Ланнахер капсулы | Австрия (Г.Л. Фарма ГмбХ) | 100 | 92,29 | - | 1,08 | 0,67 |
| Профлузак капсулы | Россия (ОАО «Акрихин») | 100 | 181,11 | - | 0,55 | 0,34 |
| Флуоксетин-Канон | Россия (ЗАО «Канонфарма продакшн») | 100 | 82,60 | - | 1,21 | 0,75 |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ООО «Озон») | 100 | 90,23 | - | 1,11 | 0,69 |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ЗАО «ЗиО-Здоровье») | 100 | 79,92 | - | 1,25 | 0,78 |
| Апо-Флуоксетин капсулы | Канада (Апотекс Инк) | 100 | 117,37 | - | 0,85 | 0,53 |
| Флуоксетин таблетки | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 57,45 | 1,74 | - | 1,87 |
| дозировка 20 мг № 28 | | | | | | |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 79,09 | 1,26 | - | 2,18 |
| Флуоксетин капсулы | Канада (Нью-Фарм Инк) | 100 | 100,55 | - | 0,99 | 0,79 |

Продолжение таблицы 6.4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----|--------|------|------|-------------|
| Флувал капсулы | Словения (КРКА, д.д., Ново место) | 100 | 252,00 | - | 0,40 | 0,32 |
| Апо-Флуоксетин капсулы | Канада (Апотекс Инк) | 100 | 170,27 | - | 0,59 | 0,47 |
| Флуоксетин таблетки | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 62,36 | 1,60 | - | 2,78 |
| дозировка 20 мг № 30 | | | | | | |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 83,69 | 1,19 | - | 1,49 |
| Флуоксетин капсулы | Россия (ООО «Озон») | 100 | 93,69 | - | 1,07 | 0,90 |
| Флунисан таблетки | Сербия (Хемофарм А.Д.) | 100 | 178,76 | - | 0,56 | 0,37 |
| Флуоксетин таблетки | Россия (ЗАО «Медисорб») | 100 | 65,58 | 1,52 | - | 1,91 |

Примечание: дата обращения на сайт <https://grls.rosminzdrav.ru> 15.08.2015 г.