Блынская, Евгения Викторовна Разработка методологических подходов к созданию пероральных лекарственных форм инновационных препаратов

ОГЛАВЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

кандидат наук Блынская, Евгения Викторовна

ВВЕДЕНИЕ 10

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 19

1.Основы современной теории инновации 20

1.1 Понятие инновации 20

1.2 Понятие инновационного лекарственного препарата 21

1.3 Биофармацевтические аспекты разработки инновационных лекарственных препаратов 22

1.4 Биофармацевтические аспекты фармацевтической технологии 25

1.5 Биофармацевтическая классификационная система 26

1.6 Применение биофармацевтической классификационной системы при разработке и модификации твердых лекарственных форм 31

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 33

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 33

2.1 Характеристики лекарственных средств-объектов исследования 33

2.2 Вспомогательные вещества 35

2.3 Методики определения физико-химических свойств и технологических характеристик порошка и гранулята, модельных составов 35

2.3.1 Электронная микроскопия 37

2.3.2 Расчет индекса прессуемости или индекса Сагг'8. 37

2.3.3 Расчет индекса Нашпег 37

2.3.4 Пористость 37

2.3.5 Определение удельной поверхности частиц методом воздухопроницаемости 37

2.3.6 Методика определения смачиваемости 38

2.3.7 Методики оценки пленочных покрытий на разрыв 39

2.3.8 Методика определения вязкости жидкостей 39

2.4 Методика оценки качества модельных ядер таблеток и разработанных твердых лекарственных форм 39

2.4.1 Механическая прочность (прочность) 39

2.4.2 Методики оценки лекарственных форм дилепта с модифицированным высвобождением 40

2.4.3 Методики оценки показателей самомикроэмульгирующихся систем доставки ГБ-115 43

2.4.4 Методики оценки лекарственных форм тропоксина с модифицированным высвобождением 46

2.4.5 Методики оценки показателей лекарственных форм ладастена с модифицированным высвобождением. 49

2.5 Методика исследования стабильности разработанных лекарственных препаратов методом «ускоренного старения» 50

2.6 Методики фармакокинетической оценки биоэквивалентности разработанных лекарственных препаратов. 51

2.7 Экспериментальный дизайн 51

ГЛАВА 3. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ 52

3.1.Методологические основы теории инновации 52

3.2 Методологическая концепция создания лекаственннх форм инновационнх препаратов 55

ГЛАВА 4. РЕАЛИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ И СОЗДАНИЮ БАЗИСНО-ОРИЕНТИРОВАННЫХ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ 69

4.1 Разработка и создание базисно-ориентированного лекарственного препарата на основе лекарственного средства I класса по биофармацевтической классификационной системе 72

4.1.1 Результаты исследований технологических и физико-химических характеристик кемантана 72

4.1.2 Подбор вспомогательных веществ и состава таблеток кемантана методом математического планирования 74

4.1.3 Подбор и оптимизация условий прессования таблеток кемантана 84

4.1.4 Тест «Растворение» таблеток кемантана 89

4.1.5 Оценка соответствия параметрам инновационности 90

4.2 Разработка и создание базисно-ориентированных лекарственных препаратов на основе лекарственных средств II класса по биофармацевтической классификационной системе 91

4.2.1 Результаты исследований технологических и физико-химических характеристик ГБ-115 и дилепта 92

4.2.2 Разработка состава и технологии базисно-ориентированных лекарственных препаратов на основе ГБ-115 97

4.2.2.1 Уменьшение размера частиц субстанции ГБ-115, как этап создания базисно-ориентированных лекарственных препаратов на основе ГБ-115 97

4.2.2.2 Разработка состава и технологии таблеток ГБ-115 методом влажного гранулирования 98

4.2.2.3 Разработка состава и технологии получения модельных таблеток ГБ-115 методом прямого прессования 101

4.2.3 Разработка состава и технологии базисно-ориентированных лекарственных препаратов на основе дилепта. 105

4.2.3.1 Разработка состава и технологии модельных таблеток дилепта методом прямого прессования 105

4.2.4 Изучение процесса прессования разработанных модельных таблеток дилепта и ГБ-115 с помощью модели Хеккеля 107

4.2.5 Изучение влияния давления прессования на распадаемость и механическую прочность модельных таблеток дилепта и ГБ-115 109

4.2.6 Тест «Растворение» для таблеток дилепта и ГБ-115 110

4.2.6.1 Тест «Растворение» для таблеток ГБ-115 110

4.2.6.2 Тест «Растворение» для таблеток дилепта 111

4.2.7 Оценка соответствия параметрам инновационности 113

4.3.Разработка и создание базисно- ориентированных лекарственных препаратов на основе лекарственных средств III класса по биофармацевтической классификационной системе 114

4.3.1 Результаты исследований технологических и физико-химических характеристик субстанций лекарственных средств III класса по БКС 115

4.3.2 Разработка и создание базисно-ориентированных лекарственных препаратов на основе тропоксина 117

4.3.2.1 Разработка состава и технологии получения модельных таблеток тропоксина методом влажного гранулирования 117

4.3.2.2 Разработка состава и технологии получения модельных таблеток тропоксина методом прямого прессования 120

4.3.2.3 Разработка состава и технологии базисно-ориентированного лекарственного препарата на основе гимантана 122

4.3.3 Изучение и оптимизация процесса прессования разработанных модельных таблеток тропоксина и гимантана 124

4.3.3.1 Изучение процесса прессования разработанных модельных таблеток тропоксина и гимантана с помощью модели Хеккеля 124

4.3.3.2 Изучение влияния давления прессования на распадаемость и механическую прочность модельных таблеток тропоксина и гимантана 126

4.3.4 Проведение теста «Растворение» для разработанных модельных таблеток лекарственных средств класса III по БКС. 128

4.3.4.1 Тест «Растворение» таблеток тропоксина, полученных методом влажной грануляции и прямого прессования 128

4.3.4.2 Тест «Растворение» таблеток гимантана 129

4.3.5 Оценка соответствия параметрам инновационности 130

4.4 Разработка и создание базисно-ориентированных лекарственных препаратов на основе ЛС IV класса по БКС 132

4.4.1 Результаты исследований технологических и физико-химических характеристик субстанции лекарственного средства IV класса по БКС 133

4.4.2 Разработка состава и технологии базисно-ориентированных лекарственных препаратов на основе ладастена 134

4.4.2.1 Разработка состава и технологии получения модельных таблеток ладастена методом 134

влажного гранулирования

4.4.2.2 Разработка состава и технологии получения модельных таблеток ладастена методом прямого прессования 138

4.4.4 Изучение и оптимизация процесса прессования разработанных модельных таблеток базисно-ориентированных лекарственных препаратов класса IV по БКС 140

4.4.4.1 Изучение процесса прессования разработанных модельных таблеток базисно-ориентированных лекарственных препаратов класса IV по БКС с помощью модели Хеккеля 141

4.4.4.2 Изучение влияния давления прессования на распадаемость и механическую прочность модельных таблеток, базисно-ориентированных лекарственных препаратов класса IV по БКС 143

4.4.5 Тест «Растворение» для таблеток ладастена 144

4.4.6 Разработка состава и технологии получения таблеток «Локсидан» 145

4.4.7 Оценка соответствия параметрам инновационности 153

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 4 154

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА И СОЗДАНИЕ ИНКРЕМЕНТАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННЫХ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ 156

5.1 Разработка и создание инкрементально-ориентированных лекарственных препаратов на основе лекарственного средства I класса по биофармацевтической классификационной системе 160

5.1.1 Обоснование состава и технологии лекарственной формы на основе кемантана с помощью математических моделей 161

5.1.1.1 Метод дисперсионного анализа 161

5.1.1.2 Оптимизация состава таблеток кемантана с модифицированным высвобождением методом Харрингтона 164

5.1.2 Результаты изучения кинетики скорости растворения кемантана из модельных таблеток 165

5.1.3 Обоснование состава для таблеток кемантана для прямого прессования 166

5.1.4 Оценка соответствия параметрам инновационности 169

5.2 Разработка и создание инкрементально-ориентированных лекарственных препаратов на основе лекарственных средств II класса по биофармацевтической классификационной системе 170

5.2.1 Разработка и создание инкрементально-ориентированных лекарственных препаратов на основе ГБ-115 171

5.2.1.1 Подбор состава и технологии лекарственных препаратов на основе ГБ-115 171

5.2.1.2 Оценка качества полученных модельных лекарственных препаратов на основе ГБ-115 174

5.2.1.3 Выбор оптимального состава с помощью обобщенной функции желательности Харрингтона 177

5.2.1.4 Разработка лекарственной формы ГБ-115 на основе самомикроэмульгирующихся систем доставки 180

5.2.2 Разработка состава и технологии инкрементально-ориентированных лекарственных препаратов на основе дилепта 182

5.2.2.1 Разработка и создание твердых дисперсий на основе дилепта 182

5.2.2.2 Разработка состава и технологии пролонгированных таблеток дилепта 187

5.2.2.3 Разработка состава и технологии пролонгированных таблеток дилепта методом прямого прессования 190

5.2.2.4 Разработка состава и технологии пролонгированных таблеток дилепта методом влажного гранулирования 191

5.2.2.5 Определение кинетики скорости растворения пролонгированных таблеток дилепта 194

5.2.3 Оценка соответствия параметрам инновационности 198

5.3 Разработка и создание инкрементально-ориентированных лекарственных препаратов на основе лекарственных средств III класса по биофармацевтической классификационной системе. 199

5.3.1 Разработка и создание инкрементально-ориентированных лекарственных препаратов на основе тропоксина 201

5.3.1.1 Разработка состава и технологии получения модельных таблеток тропоксина с пролонгированным высвобождением 201

5.3.1.2 Разработка состава и технологии получения плавающих таблеток тропоксина. 207

5.3.2 Разработка и создание инкрементально-ориентированных лекарственных препаратов на основе афобазола 218

5.3.2.1 Разработка пролонгированных форм афобазола 218

5.3.2.2 Разработка состава и технологии таблеток афобазола с осмотической активностью 221

5.3.3 Оценка соответствия параметрам инновационности 224

5.4 Разработка и создание инкрементально-ориентированных лекарственных препаратов на основе лекарственных средств IV класса по БКС 225

5.4.1 Разработка и создание инкрементально-ориентированных лекарственных препаратов на основе ноопепта 226

5.4.1.1 Разработка состава и технологии получения модельных таблеток ноопепта, диспергирующихся в ротовой полости. 227

5.4.2. Разработка и создание инкрементально-ориентированных лекарственных препаратов на основе ладастена 230

5.4.2.1 Разработка лекарственных форм на основе ладастена и циклодекстринов. 230

5.4.2.2 Разработка лекарственных форм ладастена на основе микро/наноносителей 237

5.4.3 Оценка соответствия параметрам инновационности 243

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 5 244

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И СОЗДАНИЕ МОДИФИКАЦИОННО-ОРИЕНТИРОВАННЫХ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ 245

6.1 Разработка и создание модификационно-ориентированных лекарственных препаратов индапамида 250

6.1.1 Разработка состава и технологии получения таблеток индапамида 250

6.1.2 Разработка состава и технологии пролонгированных таблеток индапамида 254

6.1.3 Оценка соответствия параметрам инновационности 257

6.2. Разработка и создание модификационно-ориентированного лекарственного препарата на основе левофлоксацина 257

6.2.1 Разработка и создание таблеток левофлоксацина с ускоренным высвобождением 258

6.2.2 Оценка соответствия критериям инновационности 263

6.3 Разработка и создание модификационно-ориентированного лекарственного препарата на основе триметазидина 264

6.3.1 Разработка состава и технологии таблеток триметазидина пролонгированного действия 264

6.3.2 Оценка соответствия параметрам инновационности 266

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 6 267

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ 268

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 269

ПРИЛОЖЕНИЯ 307