

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ РАБЕПРАЗОЛА НАТРИЯ

© Чувашова Д.П.¹, Губайдуллин А.Т.², Егорова С.Н.³

¹ АО «Татхимфармпрепараты»

Россия, 420091, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Беломорская, д. 260

² Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова

Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр
Российской академии наук» (ИОФХ им. А.Е. Арбузова)

Россия, 420088, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8

³ Казанский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

Цель исследования – выбор фармацевтической субстанции рабепразола натрия с оптимальной структурой и технологическими характеристиками для разработки таблеток рабепразола.

Материалы и методы. Исследование проводили на образцах фармацевтических субстанций рабепразола натрия производителей Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай – серия RAB 20131102 (образец 1) и Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия – серии RS 0280311 (образец 2) и RS 0120914 (образец 3). Микрофотографии получали на электронном микроскопе ТМ-1000, Hitachi. Порошковые дифрактограммы получали на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance. Для идентификации кристаллических фаз использованы База данных порошковой дифрактометрии PDF-2 и Кембриджская база кристаллоструктурных данных. Сыпучесть фармацевтических субстанций определяли согласно ОФС 1.4.2.0016.15, фракционный состав – ситовым анализом; для оценки сжимаемости рассчитывали индексы Карра и Хауснера.

Результаты. Образцы рабепразола натрия 1 и 2 имеют аморфную природу и характеризуются наличием двух аморфных гало в области углов 2θ 4-7° и 18-24°. Образец 3, вероятно, представляет собой смешанный вариант, в котором представлены аморфная и кристаллическая компонента. Исследованные образцы отличаются по насыпной плотности и фракционному составу. Образцы 2 и 3 более однородны по сравнению с образцом 1, их насыпная плотность является приемлемой для технологического процесса.

Заключение. Фармацевтическая субстанция рабепразола натрия производителя Нош Лабз Пвт. Лтд. (Индия) имеет более однородный фракционный состав и приемлемую насыпную плотность. Однако использованные данным производителем технологические процессы не исключают образования в отдельных случаях кристаллической компоненты в фармацевтической субстанции, что может приводить к значительному изменению физико-химических и механических характеристик фармацевтической субстанции в различных партиях.

Ключевые слова: рабепразол; кристаллы; сыпучесть; гранулометрический состав; микрофотографии; дифрактограммы.

Чувашова Динара Петровна – канд. фарм. наук, начальник технологической лаборатории исследовательского отдела, АО «Татхимфармпрепараты», г. Казань. ORCID iD: 0000-0002-8973-5980. E-mail: dinara_io@rambler.ru

Губайдуллин Айдар Тимергалиевич – д-р хим. наук, вед. науч. сотрудник лаборатории дифракционных методов исследования, ИОФХ им. А.Е. Арбузова, Казань. ORCID iD: 0000-0002-8114-7025. E-mail: aidar@iopc.ru

Егорова Светлана Николаевна – д-р фарм. наук, профессор, заместитель директора Института фармации по образовательной деятельности, КГМУ, г. Казань. ORCID iD: 0000-0001-7671-3179. E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru (автор, ответственный за переписку)

Физико-химическое состояние и технологические характеристики фармацевтической субстанции оказывают значительное влияние на биодоступность, фармакокинетику, безопасность лекарственного препарата и на эффективность лечения [3, 4]. Ингибитор протонного насоса рабепразол широко используется в гастроэнтерологии для терапии «кислотозависимых» заболеваний, таких как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, а также некоторых видов функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [5], а разработка технологии его таблетированной формы является

актуальной задачей для отечественной фармацевтической промышленности.

Целью исследования являлся выбор фармацевтической субстанции с оптимальной структурой и технологическими характеристиками для разработки состава и технологии Рабепразол таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг.

Структурная формула рабепразола натрия представлена на рисунке 1 [14].

Химическое название 2-[[[3-Метил-4-(3-Метоксипропокси)-пиридин-2-ил)метил]сульфинил]-1Н-бензимидазол-1-ид натрия; эмпирическая формула $C_{18}H_{20}N_3 NaO_3S$; молекулярная масса 381,42 [14].

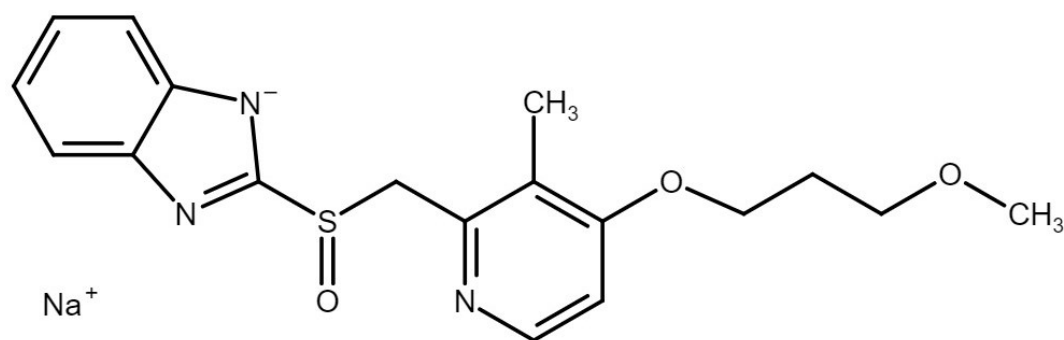


Рис. 1. Структурная формула рабепразола натрия.

Fig. 1. Structural formula of rabeprazole sodium.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на образцах фармацевтических субстанций рабепразола натрия производителей:

- Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд., Китай – серия RAB 20131102 (образец 1);
- Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия – серия RS 0280311 (образец 2);
- Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия – серия RS 0120914 (образец 3).

Микрофотографии фармацевтических субстанций получали методом электронной микроскопии на электронном микроскопе ТМ-1000, Hitachi.

Электронно-микроскопические и рентген-дифракционные исследования образцов выполняли в лаборатории дифракционных методов исследования ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Порошковые дифрактограммы получали на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном приставкой Vario и линейным координатным детектором Vantec. Использовано $\text{Cu K}\alpha_1$ излучение (λ 1.54063 Å), монохроматизированное изогнутым монохроматором Йохансона, режим работы рентгеновской трубки 40 kV 40 mA. Эксперименты выполняли при комнатной температуре в геометрии Брэгг-Брентано с плоским образцом. Образцы предварительно измельчались и пресовались в углубление стандартного держателя образцов. Дифрактограммы регистрировались в диапазоне углов рассеяния 2θ 2 - 60°, шаг 0.008°, время набора спектра в точке 0,1 – 0,5 секунд. Для каждого из образцов получали несколько дифрактограмм в различных экспериментальных режимах и с различным временем набора данных.

Для идентификации кристаллических фаз были использованы База данных порошковой дифрактометрии PDF-2 и Кембриджская база кристаллоструктурных данных (CCDC).

Технологические характеристики фармацевтических субстанций рабепразола натрия изучали в исследовательском отделе АО «Татхим-фармпрепараты» и Центральной научно-исследовательской лаборатории КГМУ.

Сыпучесть фармацевтических субстанций определяли в соответствии с ГФ XIV ОФС 1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» [2] по скорости высыпания из загрузочной воронки – хоппера с соплом диаметром $15 \pm 0,01$ мм (насадка 2) и $25 \pm 0,01$ мм (насадка 3) на тестере для определения сыпучести порошков/гранулятов типа GTB (фирма «ERWEKA», Германия). Количество испытуемого материала составляло 100,0 г и занимало 90% от объема воронки.

Оценку сжимаемости проводили по расчету индексов Карра и Хауснера [12]. Индекс Карра рассчитывали по формуле (1):

$$K_{\text{Карра}} = 100 \times P_{\text{tapped}} - P_{\text{bulk}} / P_{\text{tapped}} \quad (1)$$

Индекс Хауснера определяли по формуле (2):

$$K_{\text{Хауснера}} = P_{\text{tapped}} / P_{\text{bulk}} \quad (2),$$

где P_{bulk} – насыпная плотность; P_{tapped} – насыпная плотность после уплотнения.

Для оценки технологических характеристик порошковых масс по величине вышеперечисленных индексов используется общепринятая шкала, приведенная в ЕР [10].

Насыпную плотность (P_{bulk}) определяли как массу единицы объема свободно засыпанного порошкообразного материала (ПМ) по формуле (3):

$$P_{\text{bulk}} = m/v \quad (3),$$

где m – масса ПМ, занимающего объем v .

Для определения P_{bulk} емкости известного объема заполняли малыми порциями ПМ при легком постукивании заполняемого цилиндра и взвешивали [10].

Насыпную плотность после уплотнения (P_{tapped}) определяли путем засыпки взвешенного количества ПМ в измерительный цилиндр. ПМ уплотняли до минимального объема на приборе для определения насыпной плотности тип SVM

121 (фирмы ERWEKA, Германия) согласно методике, описанной в ГФ XIV, ЕР [1, 6, 10]. Насыпную плотность определяли для прогнозирования объема матричного канала и характера применяемых вспомогательных веществ.

Фракционный состав определяли ситовым анализом с использованием вибросита ВА200N (фирмы Cisa, Испания) [10].

Статистическую обработку результатов химических экспериментов проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 ГФ XIV, т.1 [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для сравнения структуры фармацевтических субстанций разных производителей использовали метод электронной микроскопии.

Микрофотографии фармацевтических субстанций рабепразола натрия представлены на рисунках 2 и 3.

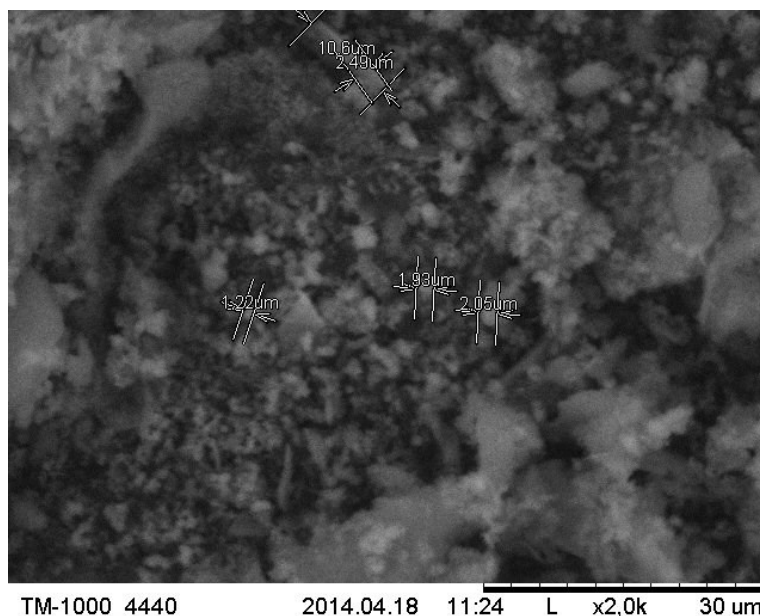


Рис. 2. Фармацевтическая субстанция (образец 1) рабепразола натрия (производитель Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд (Китай), увеличение 2000).

Fig. 2. Pharmaceutical substance (sample 1) of rabeprazole sodium (manufacturer Changzhou Koni Pharmaceutical Co., Ltd. (China), magnification 2000).

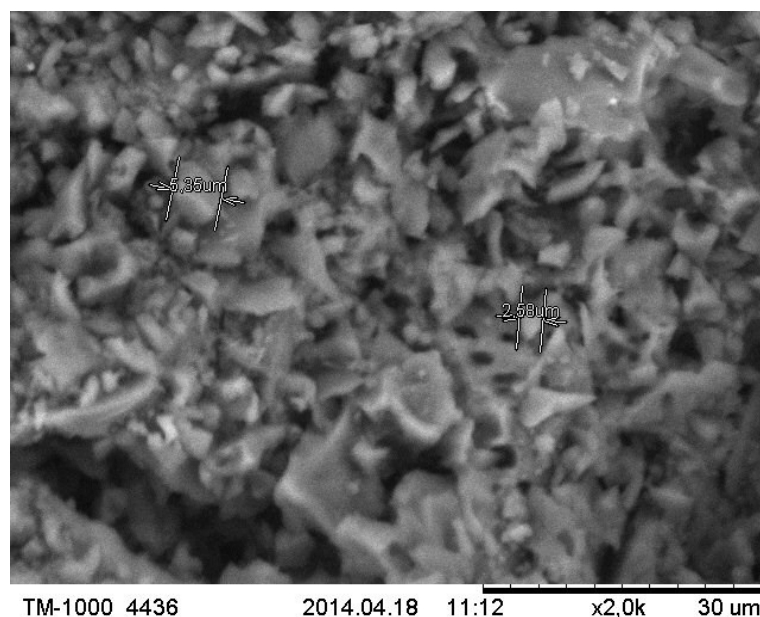


Рис. 3. Фармацевтическая субстанция (образец 2) рабепразола натрия (производитель Нош Лабз Пвт. Лтд. (Индия), увеличение 2000).

Fig. 3. Pharmaceutical substance (sample 2) of rabeprazole sodium (manufacturer Nosh Labs Pvt. Ltd. (India), magnification 2000).

Как следует из данных, представленных на рис. 2 и 3, фармацевтические субстанции рабепразола натрия не имеют явных признаков кристалличности. В то время как для фармацевтической субстанции рабепразола натрия (производитель Чанчжоу Кони Фармасьютикал Ко. Лтд) характерна мелкодисперсная структура со сферическими агломератами, фармацевтическая субстанция индийского производителя состоит из более крупных бесформенных образований, но выглядит более однородно. Но и в том, и в другом случае на микрофотографиях не наблюдаются кристаллиты в явном виде, а показано мелкодисперсное состояние, поэтому для анализа фазовой структуры фармацевтических субстанций нами были привлечены рентгенодифракционные методы.

Согласно литературным данным и анализу патентов, посвященных способам получения рабепразола, его солей и их характеристики дифракционными методами, фармацевтическая субстанция рабепразола натрия имеет несколько кристаллических и аморфных форм [20].

На основании сравнения порошковых рентгеновских дифрактограмм образцов в ряде патентов и статей охарактеризовано 19 кристаллических форм рабепразола натрия: форма II [24], формы X, Y [11] и Z [25], формы A, B, C, D, F, G, H, I [15], P, Q [22], формы α , β [17], γ кристалло-

гидрата рабепразола натрия [7], формы V и VI [21] и другие кристаллические формы, включая комплексы [8, 13, 23, 26] (условные обозначения полиморфных форм рабепразола приведены в соответствии с представленными в публикациях).

Также описано несколько аморфных форм рабепразола натрия: их дифрактограммы характеризуются двумя либо тремя диффузными пиками. Вероятно, часть из них может считаться не аморфными в полном смысле этого слова, а наноструктурированными, т.е. с очень малыми размерами кристаллитов, приводящими к значительному уширению пиков, которые на фоне широкой дисперсии по размерам финализируют картину в виде одного или двух аморфных гало.

На рисунке 4 приведены фрагменты полученных порошковых рентгеновских дифрактограмм для трех исследованных фармацевтических субстанций рабепразола натрия.

Согласно полученным нами дифракционным данным, образцы 1 и 2 имеют чисто аморфную природу и характеризуются наличием двух аморфных гало в области углов 2θ 4-7° и 18-24°. Подобные картины приведены в патентах [9, 16, 18, 19], посвященных получению аморфных форм солей рабепразола.

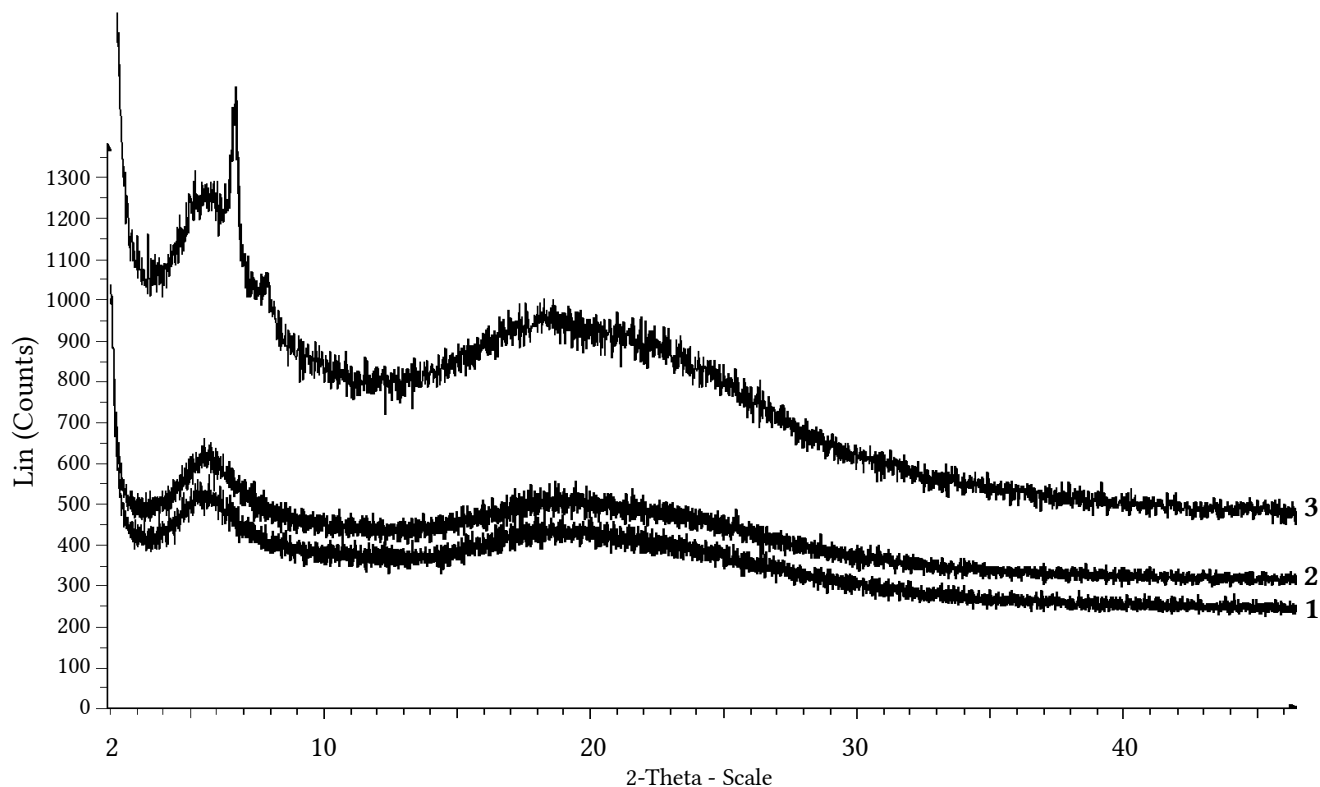


Рис. 4. Экспериментальные дифрактограммы образцов 1-3 рабепразола натрия (для наглядности кривые сдвинуты друг относительно друга вдоль оси интенсивности).

Fig. 4. Experimental X-ray diffraction patterns of samples 1-3 of rabeprazole sodium (for clarity, the curves are shifted relative to each other along the intensity axis).

Присутствие на дифрактограммах сильно уширенных интерференционных пиков указывает на наличие в образцах только ближнего порядка, который, в свою очередь, может определяться эффектами параллельной укладки ароматических фрагментов молекул (стекингом). Наличие уширенного пика в области малых углов, соответствующего межплоскостному расстоянию 16.2Å, может указывать на наноструктурированность образцов.

Образец 3, вероятно, представляет собой смешанный вариант, в котором представлена как аморфная компонента, так и кристаллическая. Вероятно, процесс получения данной фармацевтической субстанции сопровождался частичной кристаллизацией аморфного рабепразола и образованием дополнительной фазы.

В дополнение к данным порошковой дифракции был выполнен структурный поиск в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (CCDC), в которой аккумулированы кристаллографические сведения, полученные в результате выполнения рентгеноструктурных экспериментов с монокристаллами соединений. Для анализируемого соединения – рабепразола натрия – не были обнаружены результаты монокристалльного эксперимента.

В таблице 1 приведены технологические характеристики фармацевтических субстанций

рабепразола натрия двух производителей – образца 1 и образцов 2 и 3.

При измерении сыпучести фармацевтических субстанций скорость высыпания 100 г порошка через насадку 2 без использования мешалки составила 0 с, с использованием мешалки составила 189,4 с, поэтому использовали насадку 3 с мешалкой.

Установлено, что исследованные фармацевтические субстанции рабепразола натрия отличаются по насыпной плотности и фракционному составу. Образцы 2 и 3 более однородны по сравнению с образцом 1, их насыпная плотность (без уплотнения и уплотненная) является приемлемой для технологического процесса, в то время как у образца 1 насыпная плотность низкая. Серии образцов производителя Нош Лабз Pvt. Лтд., Индия (образцы 2 и 3) отличаются между собой по гранулометрическому составу: нет достоверных различий в содержании фракций 0,5-0,25 мм; 0,25-0,1 мм и менее 0,1 мм, однако в образце 2 больше фракций 1,6-1 мм и меньше фракций более 1,6 мм и 1-0,5 мм. Образцы 2 и 3 не отличаются по насыпной плотности ($p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной воспроизводимости технологических свойств фармацевтических субстанций рабепразола натрия производителя Нош Лабз Pvt. Лтд., Индия, от серии к серии.

Таблица 1

Table 1

Технологические характеристики фармацевтических субстанций рабепразола натрия

Technological characteristics of the pharmaceutical substances rabeprazole sodium

Гранулометрический состав, % Granulometric composition, %								Насыпная плотность (без уплотнения), г/см ³ Bulk density (without seal), g/cm ³	Насыпная плотность (уплотненная), г/см ³ Bulk density (compacted), g/cm ³	Сыпучесть, г/с Flowability, g/s
>1000 мкм μm	1000-710 мкм μm	710-500 мкм μm	500-355 мкм μm	355-180 мкм μm	180-150 мкм μm	150-75 мкм μm	< 75 мкм μm			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Образец 1 Sample 1										
2.13 ± 0.18	5.17 ± 0.31	7.13 ± 0.15	10.13 ± 0.15	35.13 ± 0.09	22.51 ± 0.11	15.67 ± 0.15	2.13 ± 0.14	0.26 ± 0.30	0.31 ± 0.27	1.17 ± 0.10
Образец 2 Sample 2										
0.55 ± 0.25	1.53 ± 0.30	5.77 ± 0.15	7.44 ± 0.15	20.15 ± 0.01	34.18 ± 0.21	27.55 ± 0.10	2.83 ± 0.15	0.35 ± 0.22	0.45 ± 0.21	2.67 ± 0.10
Образец 3 Sample 3										
0.41 ± 0.15	1.02 ± 0.20	2.74 ± 0.15	7.58 ± 0.15	19.29 ± 0.15	33.09 ± 0.05	29.74 ± 0.10	6.13 ± 0.15	0.37 ± 0.20	0.66 ± 0.25	2.58 ± 0.10

Таким образом, на микрофотографиях показано, что фармацевтическая субстанция производителя Нош Лабз Pvt. Лтд. (Индия) является более однородной по структуре.

Преимуществами в отношении технологических характеристик обладает фармацевтическая субстанция рабепразола натрия производителя Нош Лабз Pvt. Лтд. (Индия), так как имеет более однородный фракционный состав и приемлемую насыпную плотность (без уплотнения и уплотненную). Однако следует иметь в виду, что использованные данным производителем технологические процессы не исключают образования в отдельных случаях кристаллической компоненты в фармацевтической субстанции, что может приводить к значительному изменению физико-химических и механических характеристик фармацевтической субстанции в различных партиях и требует привлечения контроля агрегатного состояния образцов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Электронно-микроскопические и рентгеноструктурные исследования выполнялись Губайдуллиным А.Т. в рамках государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН (Per. N. AAAA-A18-118041760011-2).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т. 1. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека, 2018. 1833 с. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Vol. 1. Moscow: Federal electronic medical library, 2018. 1833 p. (in Russ.)] URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т. 2. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека, 2018. 1833 с. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Vol. 2. Moscow: Federal electronic medical library, 2018. 1833 p. (in Russ.)] URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
3. Емшанова С.В., Садчикова Н.П., Зуев А.П. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ. *Химико-фармацевтический журнал*. 2007;41(1):41-49 [Emshanova S.V., Zuev A.P., Sadchikova N.P. Drug particle shape and size control: a necessary factor for high-quality drug production. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2007;41(1):40-49]. DOI: 10.30906/0023-1134-2007-41-1-41-49
4. Кукес В.Г., под ред. *Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 432 с. [Kukes V.G., editor. *Clinical pharmacokinetics: theoretical, applied and analytical aspects: a guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 432 p. (in Russ.)]
5. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;9:3-8 [Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A. Long-term therapy with proton pump inhibitors: a balance of benefits and risks. *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2010;9:3-8 (in Russ.)]
6. Халикова М.А., Фадеева Д.А., Жиликова Е.Т., Новиков О.О., Кузьмичева О.А., Ковалева М.Г. Определение технологических показателей гидроксипропилметилцеллюлозы. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. 2010;22-2(93):77-80 [Khalikova M.A., Fadeyeva D.A., Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Kuz'micheva O.A., Kovaleva M.G. Determination of technological parameters of hydroxypropylmethylcellulose. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy series*. 2010;22(93):77-80 (in Russ.)]
7. Barreca G., Restelli A., Allegrini P., inventors; Di-pharma Francis S.R.L., assignee. *Crystalline form of rabeprazole sodium*. USA patent US 2008161359. 2008 July 03.
8. Chen J., Zhao W., Qin Y., Jin C., Su J., Shen G., Wu M., Lu S., et al., inventors; Jiangsu Shenlong Pharmaceutical Co., Ltd., assignee. *Novel crystal form of rabeprazole sodium aquo-complex and preparation method of rabeprazole sodium aquo-complex*. China patent CN 104725358. 2015 June 24 (In Chinese).
9. Civit E.S., Escude A.G., inventors; Civit E.S., Escude A.G., assignees. *Novel processes for the production of amorphous rabeprazole sodium*. USA patent US 2008234486. 2008 Sept 25.
10. *European Pharmacopoeia 8.0*: Council of Europe. Vol. 1. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2014. 1380 p.
11. Reddy M.S., Eswaraiah S., Bolugoddu V.B., Pingili R.R., Ganta M.R., inventors; Dr Reddys Lab Ltd., assignee. *Crystalline forms of rabeprazole sodium*. World Intellectual Property Organization patent WO 2003082858. 2003 Oct 09.
12. Grey R.O., Beddow J.K. On the Hausner Ratio and its relationship to some properties of metal powders. *Powder Technology*. 1969;2(6):323-326. DOI: 10.1016/0032-5910(69)80024-0
13. Guo Z., Li M., Zhang M., inventors; Shandong Luoxin Pharmacy Stock, assignee. *Rabeprazole sodium crystal compound and preparing method thereof*. China patent CN 102584793. 2012 July 18 (in Chin.).
14. *Japanese Pharmacopoeia*. XVII edition: London: The stationery office. 2016. 2630 p.
15. Kotar-Jordan B., Vrecer F., Zadnik J., Urska T., Kovacic B. inventors; Krka, d. d., Novo mesto, assignee. *New crystal shapes of sodium crust tune*. Eurasian Patent Office patent EA 201001870. 2011 Aug 30.
16. Perez Cabre M., Lloveras Serracanta I., Lopez Perez M., inventors; Moehs Iberica SL., assignee. *Process for obtaining amorphous rabeprazole sodium*. World Intellectual Property Organization patent WO 2012146643. 2012 Nov 01.

17. Malpezzi L., Giovenzana T., Allegrini P., Ventimiglia G., inventors; Dipharma Spa, assignee. *Crystalline form of rabeprazole sodium*. USA patent US 2006135565. 2006 June 22.
18. Morita Y., Tsujii M., inventors; Eisai R&D Management Co., Ltd., assignee. *Process for the preparation of amorphous rabeprazole sodium salt*. European Patent Office patent EP 1607395. 2005 Dec 21.
19. Parthasaradhi Reddy B., Rathnakar Reddy K., Raji Reddy R., Muralidhara Reddy D., inventors; Hetero Drugs Ltd., assignee. *Improved process for amorphous rabeprazole sodium*. USA patent US 2010204478. 2010 Aug 12.
20. Prasad A.V.G.S., Suresh Babu S. Polymorphic evaluation of Rabeprazole sodium. *World J Pharm Sci*. 2016;4(3):482-491.
21. Pruthi A., Sharma G.C., inventors; Rajasthan Antibiotic Ltd, assignee. *Novel crystalline forms for proton pump inhibitors and processes thereof*. World Intellectual Property Organization patent WO 2007091276. 2007 Aug 16.
22. Song W., Jia Z., Dong L., Gao D., Tian M., Hong M., Qi M., Yi D., et al., inventors; Shougang Fukang Pharmaceutical Co Ltd., assignee. *Crystal forms and amorphous forms of rabeprazole sodium*. China patent CN 103709141. 2014 Apr 09 (in Chin.).
23. Tsujii M., Niikawa N., Takayanagi K., Nochi S., inventors; Eisai Co Ltd., assignee. *Sulfoxide compounds and acetone complexes, and a process for producing the same*. USA patent US 6180652. 2001 Jan 30.
24. Tsujii M., Shinkawa N., Hasebe T., inventors; Eisai Co Ltd., assignee. *Crystal of sulfoxide derivative and its production*. Japan patent JP 2001039975. 2001 Feb 13 (in Japan.).
25. Venkatraman S., Reddy M.S., Eswaraiah S., Bhaskar B.V., Reddy P. R., Rajiv I.; Babu T.K.A., inventors; Dr. Reddy's Laboratories Inc., assignee. *Crystalline form Z of rabeprazole sodium and process for preparation thereof*. USA patent US 2004180935. 2004 Sept 16.
26. Zhao X., Shuzhen T., Kunpeng H., Cheng W., Shuwei W., inventors; Zhao X., Shuzhen T., Kunpeng H., Cheng W., Shuwei W., assignees. *Sodium rabeprazole monohydrate crystal form and preparation method thereof*. China patent CN 104693180. 2015 June 10 (in Chin.).

Поступила в редакцию 29.10.2018

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Чувашова Д.П., Губайдуллин А.Т., Егорова С.Н. Исследование структуры и технологических характеристик фармацевтических субстанций рабепразола натрия. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):67–74. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/08.

RESEARCH OF STRUCTURE AND TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES OF RABEPRAZOLE SODIUM

© Chuvashova D.P.¹, Gubaidullin A.T.², Egorova S.N.³

¹JSC "Tatchempharmpreparaty"

260, Belomorskaya St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420091, Russian Federation

²A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry of Federal Research Center

"Kazan Scientific Center of Russian Academy of Sciences" (A.E. Arbuzov IOPC)

8, Arbuzov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420088, Russian Federation

³Kazan State Medical University (KSMU)

49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russian Federation

The purpose of the study is the choice of the pharmaceutical substance rabeprazole sodium with the optimal structure and technological characteristics for the development of Rabeprazole tablets.

Materials and methods. The study was conducted on samples of pharmaceutical substances rabeprazole sodium of two manufacturers Changzhou Koni Pharmaceutical Co. Ltd., China - RAB 20131102 Series (Sample 1) and Nosh Labs Pvt. Ltd., India – of RS 0280311 (sample 2) and RS 0120914 (sample 3). Microphotographs were obtained on a TM-1000 electron microscope, Hitachi. Powder X-ray diffraction patterns were obtained on a Bruker D8 Advance automatic X-ray diffractometer. To identify the crystalline phases, the PDF-2 Powder Diffraction Database and the Cambridge Crystal Structural Database were used. The flowability of pharmaceutical substances was determined according to OFS 1.4.2.0016.15, the fractional composition was determined by sieve analysis; to evaluate compressibility, the Carr and Hausner indices were calculated.

Results. Samples of rabeprazole sodium 1 and 2 are amorphous in nature and are characterized by the presence of two amorphous halo in the range of angles 2θ of 4–7° and 18–24°. Sample 3 is probably a mixed version, in which an amorphous and crystalline component is presented. The studied samples differ in bulk density and fractional composition. Samples 2 and 3 are more uniform compared to sample 1, their bulk density is acceptable for the process.

Conclusion. Pharmaceutical substance rabeprazole sodium of manufacturer Nosh Labs Pvt. Ltd. (India) has a more uniform fractional composition and acceptable bulk density. However, the processes used by this manufacturer do not exclude the formation in some cases of a crystalline component in a pharmaceutical substance, which can lead to a significant change in the physicochemical and mechanical characteristics of the pharmaceutical substance in different batches.

Keywords: rabeprazole; crystals; flowability; particle size distribution; microphotographs; diffraction patterns.

Chuvashova Dinara P. – PhD in Pharmacy, Head of Technological Laboratory of Scientific Department, JSC “Tatkhim-pharmpreparaty”, Kazan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8973-5980. E-mail: dinara_io@rambler.ru

Gubaidullin Aidar T. – Doctor of Chemistry, Leading Researcher of Laboratory of Diffraction Methods of Research, A.E. Arbuzov IOPC, Kazan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8114-7025. E-mail: aidar@iopc.ru

Egorova Svetlana N. – Doctor of Pharmacy, Professor, Deputy Director for Educational Activities of Institute of Pharmacy, KSMU, Kazan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7671-3179. E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru (correspondence author)

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

Electron-microscopic and X-ray diffraction studies (A.T. Gubaidullin) was carried out as part of the state assignment of the FRC KazSC RAS (Reg. N. AAAA-A18-118041760011-2).

Received 29.10.2018

Accepted 23.03.2020

For citation: Chuvashova D.P., Gubaidullin A.T., Egorova S.N. Research of structure and technological characteristics of pharmaceutical substances of rabeprazole sodium. *Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”*. 2020;(1):67–74. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/08.