

УДК 615.246.8:615.453.4+661.12

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.17>

Л. Н. Сиденко, Н. А. Казаринов

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», Украина

Выбор оптимального увлажнителя при разработке состава и технологии получения капсул с нифуроксазидом

Цель работы. Выбор оптимального увлажнителя и его концентрации для получения гранулята с необходимыми технологическими параметрами и качественных капсул с нифуроксазидом.

Материалы и методы. Объектами исследования были субстанция нифуроксазида фирмы «SP QUIMICA», Испания, увлажняющие агенты: 15 % водный и спиртовой растворы поливинилпирролидона (ПВП) К-25, 15 % водный раствор ПВП К-29/32, 10 % кукурузный клейстер, 64 % сахарный сироп, 14 % водный раствор ПВП К-17, массы для капсулирования и капсулы, полученные на их основе. Изучены показатели качества: описание, средняя масса, однородность массы, однородность дозированных единиц, распадаемость, текучесть, насыпная плотность, фракционный состав, растворение, примесь А и сопутствующие примеси, количественное содержание нифуроксазида. Используются методы: метод жидкостной хроматографии (ГФУ, 2.2.29), метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области (ГФУ, 2.2.25).

Результаты и их обсуждение. Изучено влияние вида и концентрации связующих и других вспомогательных веществ на физико-химические, фармакотехнологические свойства масс для капсулирования, показатели качества капсул и тест «Растворение» в среде боратного буферного раствора pH 10,0. Определена зависимость качества готового лекарственного препарата от природы введенных увлажняющих агентов. Показано, что оптимальным увлажнителем является 14 % водный раствор ПВП марки К-17. Определены оптимальные количества вспомогательных веществ для получения стабильного лекарственного препарата. Разработанные капсулы являются эквивалентными референтному препарату «Энтерофурил», капсулы по 200 мг производства фирмы «Bosnalijek», Босния и Герцеговина по функциональным характеристикам.

Выводы. На основании проведенных фармакотехнологических исследований и анализа качества полученных капсул выбран состав вспомогательных веществ, состав увлажнителя и способ получения капсульной массы. Проведенные исследования являются необходимой частью фармацевтической разработки (ФР) препарата при обосновании его состава и технологии. Перспективным направлением дальнейших исследований является проведение дальнейших этапов ФР, а также оформление раздела 3.2.P.2.3 «Разработка производственного процесса» регистрационного досье формата Common Technical Documentation (CTD).

Ключевые слова: капсулы; нифуроксазид; увлажнитель; вспомогательные вещества; состав; технология; показатели качества

L. M. Sidenko, M.O. Kazarinov

State Enterprise "State Scientific Center of Drugs and Medical Products", Ukraine

The choice of the optimal moisturizer in the development of the composition and technology of capsules with nifuroxazide

Aim. To choose the optimal moisturizer and its concentration to obtain the granulate with the necessary technological parameters and high-quality capsules with nifuroxazide.

Materials and methods. The objects of the study were the substance of nifuroxazide by "SP QUIMICA" company, Spain, moisturizing agents: 15 % aqueous and alcoholic solutions of polyvinylpyrrolidone (PVP) of K-25 brand, 15 % aqueous solution of PVP of K-29/32 brand, 10 % corn paste, 64 % sugar syrup, 14 % aqueous solution of PVP of K-17 brand, the mass for encapsulation and capsules obtained from them. The following quality indicators were studied: description, average mass, mass homogeneity, uniformity of dosage units, disintegration, flowability, bulk density, fractional composition, dissolution, admixture A and related impurities, the quantitative content of nifuroxazide. The following methods were used: liquid chromatography method (SPhU, 2.2.29), absorption spectrophotometry method in the ultraviolet region (SPhU, 2.2.25).

Results and discussion. The effect of the type and concentration of binders and other excipients on the physico-chemical, pharmacotechnological properties of the masses for encapsulation, the quality indicators of the capsules and the "Dissolution" test in the borate buffer solution with pH 10.0 have been studied. The dependence of the quality of the finished product on the nature of the moisturizing agents introduced has been determined. It has been shown that the optimal moisturizer is 14 % aqueous solution of PVP of K-17 brand. The optimal amounts of excipients for obtaining a stable drug have been determined. The capsules developed are equivalent to the reference drug Enterofuril capsules, 200 mg, manufactured by Bosnalijek, Bosnia and Herzegovina by their functional characteristics.

Conclusions. Based on the pharmacotechnological studies conducted and the analysis of the quality of the capsules obtained the compositions of excipients and moisturizer, as well as the method of obtaining the capsule mass, were selected. The study conducted is the necessary part of the pharmaceutical development (PD) of the drug when substantiating its composition and technology. A promising direction for further research is conducting further stages of PD, as well as the completion of section 3.2.P.2.3 "Development of the production process" of the Common Technical Documentation (CTD) format registration dossier.

Key words: capsules; nifuroxazide; moisturizer; excipients; composition; technology; quality indicators

Л. М. Сіденко, М. О. Казарінов

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів та медичної продукції», Україна

Вибір оптимального зволожувача при розробці складу та технології отримання капсул з ніфуросказидом

Мета роботи. Вибір оптимального зволожувача і його концентрації для отримання грануляту з необхідними технологічними параметрами і якісних капсул з ніфуросказидом.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були субстанція ніфуросказиду фірми «SP QUIMICA», Іспанія, зволожуючі агенти: 15 % водний і спиртовий розчини полівінілпіролідону (ПВП) К-25, 15 % водний розчин ПВП К-29/32, 10 % кукурудзяний клейстер, 64 % цукровий сироп, 14 % водний розчин ПВП К-17, маси для капсулювання і капсули, отримані на їх основі. Вивчені показники якості: опис, середня маса, однорідність маси, однорідність дозованих одиниць, розпадання, текучість, насипна густина, фракційний склад, розчинення, домішка А і супутні домішки, кількісний вміст ніфуросказиду. Використано методи: метод рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29), метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області (ДФУ 2.2.25).

Результати та їх обговорення. Вивчено вплив виду та концентрації зв'язувальних та інших допоміжних речовин на фізико-хімічні, фармакотехнологічні властивості мас для капсулювання, показники якості капсул і тест «Розчинення» в середовищі боратного буферного розчину рН 10,0. Визначено залежність якості готового лікарського препарату від природи введених зволожуючих агентів. Показано, що оптимальним зволожувачем є 14 % водний розчин ПВП марки К-17. Визначені оптимальні кількості допоміжних речовин для отримання стабільного лікарського препарату. Розроблені капсули є еквівалентними до референтного препарату «Ентерофурил», капсули по 200 мг виробництва фірми «Vosnalijek», Боснія і Герцеговина за функціональними характеристиками.

Висновки. На підставі проведених фармакотехнологічних досліджень та аналізу якості отриманих капсул обрано склад допоміжних речовин, склад зволожувача і спосіб отримання капсульної маси. Проведені дослідження є необхідною частиною фармацевтичної розробки (ФР) препарату при обґрунтуванні його складу і технології. Перспективним напрямком подальших досліджень є проведення подальших етапів ФР, а також оформлення розділу 3.2.P.2.3 «Розробка виробничого процесу» реєстраційного досьє формату Common Technical Documentation (CTD).

Ключові слова: капсули; ніфуросказид; зволожувач; допоміжні речовини; склад; технологія; показники якості

Введение. Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одними из самых распространенных в мире заболеваний, частота развития которых по данным ВОЗ составляет 1-1,2 млрд случаев в год. Диарея занимает третье место среди наиболее распространенных причин смертности после болезней верхних дыхательных путей и ВИЧ-инфекции [1-3]. Высокая заболеваемость ОКИ во всех возрастных категориях, широкий спектр возбудителей при недостаточном уровне их верификации, сохраняющаяся летальность, в особенности у детей раннего возраста [4], определяют особую актуальность данной проблемы для практического здравоохранения.

В настоящее время все чаще диареи вызываются этиологическими агентами, преимущественно вирусной этиологии. В структуре «расшифрованных» случаев ОКИ вирусы составляют 50-80 %, причем ведущие места занимают ротавирус и норовирус 2-го типа [4, 5]. В последние годы для лечения ОКИ широко применяется нифуросказид, который является производным 5-нитрофурана и относится к кишечным антисептикам. Локальная активность и отсутствие проникновения в органы и ткани организма обуславливают уникальность данного препарата по сравнению с другими производными нитрофурана, поскольку кроме антидиарейного системные эффекты отсутствуют. Нифуросказид чрезвычайно активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Он практически не нарушает облигатную микрофлору тонкой и толстой кишки [2, 6].

В литературе описан ряд препаратов на основе нифуросказида: суспензия оральная, капсулы твердые, таблетки, покрытые оболочкой. Лекарственная

форма суспензия наиболее приемлема для лечения детей. Среди препаратов в твердой лекарственной форме большая доля приходится на таблетки. Капсульная форма стала перспективной в современной медицине благодаря таким преимуществам, как возможность достижения высокой точности дозирования лекарственных веществ, возможность маскировки неприятного вкуса и запаха лекарственных веществ, достаточная легкость приема пациентами, возможность обеспечить растворение и всасывание в ЖКТ за короткий промежуток времени, достаточно быстрое проявление фармакологического действия лекарственных веществ, которые высвобождаются из капсулы [7, 8]. Поэтому, учитывая перечисленные преимущества, для разработки препарата на основе нифуросказида нами выбрана лекарственная форма в виде капсул.

На фармацевтическом рынке Украины зарегистрировано несколько препаратов с нифуросказидом в форме капсул, импортируемых из Македонии, Боснии и Герцеговины. Отечественными предприятиями также выпускаются соответствующие препараты, например, Нифуросказид-Сперко (Совместное украинско-испанское предприятие «Сперко-Украина») [9].

Перед нами стояла задача разработать состав и технологию подобного генерического препарата для отечественного производства, который был бы эквивалентен препарату сравнения, зарегистрированному и выведенному на рынок, а также имел сопоставимые с ним или более высокие показатели качества и свойства, включая безопасность и эффективность, а также был стабилен в процессе хранения. Для этого была осуществлена фармацевтическая разработ-

ка (ФР) лекарственного препарата в форме капсул с нифуроксазидом 200 мг.

В предыдущих исследованиях [10] был сделан вывод о том, что оптимальным для получения капсул с нифуроксазидом является метод с использованием влажной грануляции, поскольку вспомогательные вещества (крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая 102, сахароза пресуемая, магния стеарат) при прямом прессовании не обеспечивали удовлетворительные показатели текучести массы для капсулирования. В результате недостаточной смачиваемости массы для капсулирования наблюдался процесс образования нерастворимых конгломератов, состоящих из массы для капсулирования и частичек желатиновых капсул при проведении теста «Распадаемость» и «Растворение». Полученные капсулы не соответствовали требованиям по показателям «Однородность дозированных единиц» и «Растворение».

Целью настоящей работы является выбор оптимального увлажнителя и его концентрации для получения гранулята с необходимыми технологическими параметрами и качественных капсул с нифуроксазидом.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась субстанция нифуроксазида фирмы «SP QUIMICA», Испания, соответствующая требованиям Европейской фармакопеи [11], увлажняющие агенты: 15 % водный и спиртовой растворы поливинилпирролидона (ПВП) К-25, 15 % водный раствор ПВП К-29/32, 10 % кукурузный клейстер, 64 % сахарный сироп, 14 % водный раствор ПВП К-17, массы для капсулирования и капсулы, полученные на их основе.

При выборе оптимального увлажнителя и разработке рациональной технологии капсул использовали вспомогательные вещества, соответствующие требованиям [11]: крахмал кукурузный (фирма «Roquette», Франция), сахароза (фирма «SUDZUCKER», Германия), целлюлоза микрокристаллическая (фирма «Blanver Farmoquímica LTDA», Бразилия), поливинилпирролидон марок К-17, К-25, К-29/32 (фирма «ISP Technologies, Inc», США) и магния стеарат (фирма «FACI», Испания).

Фармацевтическая разработка «Нифуроксазид», капсулы по 200 мг проводилась как для генерического лекарственного средства. В качестве референтного препарата был выбран препарат «Энтерофурил», капсулы по 200 мг производства фирмы «Bosnalijek», Босния и Герцеговина.

В процессе исследований изучали следующие показатели качества: описание, средняя масса, однородность массы, однородность дозированных единиц, распадаемость, текучесть, насыпная плотность, фракционный состав, растворение, примесь А и сопутствующие примеси, количественное содержание нифуроксазида. Для идентификации нифуроксазида в разрабатываемых капсулах использовали метод жидкостной хроматографии, предложенный для определения сопутствующих примесей, а также метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолето-

вой области, при помощи которого проводили испытания «Растворение», «Количественное определение» согласно ГФУ, 2.2.29, 2.2.25 [12]. Количественное содержание нифуроксазида определяли методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области от 320 нм до 450 нм с максимумом поглощения при длине волны (368 ± 2) нм по методике ГФУ, 2.2.25 [12]. Определение показателя «Однородность дозированных единиц» проводили в соответствии с требованиями ГФУ, 2.9.40, используя расчетно-весовой метод [12].

Фармакотехнологические свойства массы для капсулирования и готовой лекарственной формы изучали согласно методик ГФУ [12]. Фракционный состав оценивали путем ситового анализа по методике [12].

В ходе ФР для установления эквивалентности разработанного и референтного препаратов сравнивали кинетику их растворения (профили растворения) в среде с рН 4,5, рН 6,8 и рН 10,0. В связи с низкой растворимостью нифуроксазида именно среда растворения боратного буферного раствора рН 10,0 использована при разработке препаратов на основе нифуроксазида как первоочередная для установления сходства кинетических кривых. Данные по изучению кинетики растворимости *in vitro* опубликованы в нашей работе [13].

Результаты и их обсуждение. На начальном этапе ФР был определен целевой профиль качества и оценены критические показатели качества разрабатываемого препарата, а также сделан выбор и обоснование оптимального компонентного состава и оптимальных количеств действующего и вспомогательных веществ. При этом особенно важным является анализ физико-химических и фармакотехнологических свойств действующего и вспомогательных веществ и спецификаций их качества, а также анализ их совместимости в лекарственной форме. Основные физико-химические и фармакотехнологические показатели, а также кристаллографические свойства субстанции нифуроксазид представлены в нашей предыдущей работе [14]. Результаты данных исследований позволили определить состав вспомогательных веществ, которые необходимы для улучшения текучести массы для капсулирования, воспрепятствования комкованию, обеспечения равномерного распределения нифуроксазида в смеси компонентов, повышающих гидрофильность капсульной массы.

Критическими характеристиками нифуроксазида, которые могут повлиять на качество лекарственного средства и которые необходимо учитывать при разработке препарата в соответствии с требованиями, предъявляемыми к твердым лекарственным формам, являются: количественное содержание вещества в субстанции, содержание воды, растворимость в воде, размер частиц, насыпная плотность, сопутствующие примеси.

При выборе вспомогательных веществ был проанализирован состав референтного препарата «Энтерофурил», капсулы по 200 мг фирмы «Bosnalijek», Бос-

ния и Герцеговина. Компонентный состав его включает вспомогательные вещества, представленные в разделе «Материалы и методы».

Крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая 102, сахара пресуемая введены в состав в качестве наполнителей. Поливинилпирролидон (ПВП) как солюбилизатор введен в составе увлажнителя. Магния стеарат использован как адгезивное антифрикционное вещество скользяще-смазывающего типа. Совместимость этих вспомогательных веществ друг с другом и с действующим веществом подтверждена фирмой-производителем при прохождении регистрации в Украине.

В состав разрабатываемого препарата введены те же вспомогательные вещества и в тех же пределах содержания, что и в референтном препарате. Приемлемость указанных вспомогательных веществ была подтверждена в ходе экспериментальных исследований.

Учитывая ранее приведенные данные о невозможности применения метода прямого прессования [10] как более экономичного, нами были проведены

исследования по выбору оптимального увлажнителя и его концентрации для достижения оптимальных технологических свойств массы для капсулирования, необходимой для получения препарата, соответствующего требованиям ГФУ.

Известно, что поливинилпирролидон (ПВП, пласдон) имеет высокие показатели связующей способности. Поэтому, первоначально в качестве увлажнителя были использованы спиртовой и водный растворы пласдона марки К-25 в концентрации 15 %. Значения технологических параметров массы для капсулирования, фармакотехнологические показатели капсул и результаты теста «Растворение» при pH 10 (боратный буфер) представлены в табл. 1. Из вышеприведенных результатов (табл. 1) можно отметить, что масса для капсулирования, полученная с использованием 15 % спиртового увлажнителя ПВП К-25, технологична, обладает высокими объемными показателями и текучестью, удовлетворительным фракционным составом. Сравнение профилей растворения разрабатываемого и референтного препаратов показало, что в среде боратного буфера фактор подо-

Таблица 1

Состав и результаты исследования полученных капсул с 15 % водным и спиртовым раствором ПВП К-25 (n = 5)

Состав		Наименование технологического параметра и/или показателя	Фактические значения	
Наименование компонента	%		15 % спиртовой р-р ПВП	15 % водный р-р ПВП
		Насыпная плотность, г/мл	0,62	0,68
Нифуроксазид	57	Текучесть, с/100 г (г/с)	27,0 (3,7)	17,0 (5,9)
Крахмал кукурузный	22	Фракционный состав, %		
МКЦ 102	6	> 710 мкм	36	35
Магния стеарат	1	500 мкм	37	39
ПВП К-25	3	180 мкм	14	13
Сахароза до	100	63 мкм	11	9
		< 45 мкм	2	4
Фармакотехнологические показатели				
Описание (твердые желатиновые капсулы № 0 оранжевого цвета, наполненные желтым порошком)			Соответствует	Соответствует
Распадаемость, мин (не более 30 мин)			13-17	16-20
Средняя масса содержимого капсул, мг (350 ± 5 %)			350	355
Однородность массы, % (± 7,5 %)			-4,26 – +5,78	-3,24 – +4,62
Однородность дозированных единиц, % (приемочное число L1 ≤ 15)			AV = 12,5 соответ.	AV = 11,9 соответ.
Количественное определение, мг (от 190,0 мг до 210,0 мг)			201,0	202,0
Сравнительные результаты теста «Растворение» при pH 10				
Время, мин	Капсулы «Энтерофурил»	Капсулы «Нифуроксазид»		
		15 % спиртовой р-р ПВП	15 % водный р-р ПВП	
5	60 %	59 %	60 %	
30	76 %	73 %	70 %	
45	82 %	80 %	73 %	
Фактор подобия f ₂		81	60	

бия $f_2 = 81$ %. Полученные капсулы по фармакотехнологическим показателям соответствовали требованиям проекта МКК.

Однако нежелательным моментом является присутствие спирта этилового, поскольку применение данного летучего органического вещества требует проведения дополнительных технических мероприятий по обеспечению пожаровзрывобезопасных условий производства. Поэтому данный состав и технология не являются оптимальными. Масса для капсулирования, полученная с использованием 15 % водного увлажнителя ПВП К-25 менее технологична, склонна к слипанию, имеет меньшую текучесть, удовлетворительный фракционный состав. Полученные капсулы соответствовали требованиям проекта МКК по фармакотехнологическим показателям. Результаты табл. 1 показывают, что фактор подобия полученного состава референтному составил 60, что соответствует допустимому значению, однако не является оптимальным. Поэтому наши дальнейшие исследования были направлены на подбор оптимального количества наполнителей (сахарозы прессуемой, крахмала кукурузного) и способа (порядка) их внесения в массу для капсулирования. В составе препарата было увеличено содержание сахарозы прессуемой (15 %) и пропорционально уменьшено содержание микрокристаллической целлюлозы 102 (до 3 %). Сахарозу прессуемую смешивали с нифуроксазидом. В качестве

увлажнителя был использован 15 % водный раствор ПВП К-25. Результаты представлены в табл. 2. Из данных табл. 2. видно, что полученная масса для капсулирования технологична, имеет хорошие объемные характеристики и хорошую текучесть, удовлетворительный фракционный состав, однако склонна к «слеживаемости». Полученные капсулы не соответствовали требованиям проекта МКК по показателю «Однородность дозированных единиц».

В следующем составе препарата была изменена марка ПВП и порядок введения наполнителей. Как увлажнитель исследован 15 % водный раствор ПВП марки К-29/32. Сахарозу и часть крахмала кукурузного введено в увлажненную массу. Результаты исследований представлены в табл. 3. Результаты, приведенные в табл. 3, показали, что масса для капсулирования имеет хорошие объемные характеристики и хорошую текучесть. Фактор подобия полученного состава 66. Но по показателю «Однородность дозированных единиц» полученные капсулы не соответствовали требованиям проекта МКК. Замена марки ПВП не привела к положительным результатам.

Далее была исследована возможность использования в качестве увлажнителя 10 % кукурузного клейстера. Порядок введения веществ не изменялся. Из состава препарата был исключен солибилизатор ПВП. Полученная масса для капсулирования имела хорошую текучесть, удовлетворительный фракционный

Таблица 2

Основные технологические свойства и показатели качества капсул, увлажненных 15 % водным раствором ПВП К-25 (n = 5)

Наименование технологического параметра и/или показателя		Фактические значения
Технологические свойства массы для капсулирования		
Насыпная плотность, г/мл		0,71
Текучесть, с/100 г (г/с)		16,0 (6,3)
Фракционный состав, %		
> 710 мкм		34
500 мкм		47
180 мкм		9
63 мкм		7
< 45 мкм		3
Фармакотехнологические показатели		
Описание (твердые желатиновые капсулы № 0 оранжевого цвета, наполненные желтым порошком)		Соответствует
Распадаемость, мин (не более 30 мин)		16-17
Средняя масса содержимого капсул, мг (350 ± 5 %)		350
Однородность массы, % ($\pm 7,5$ %)		-6,34 – +6,99
Однородность дозированных единиц, % (приемочное число $L1 \leq 15$)		AV = 19,2 Не соответствует
Количественное определение, мг (от 190,0 мг до 210,0 мг)		201,0
Сравнительные результаты теста «Растворение» при pH 10		
Время, мин	Капсулы «Энтерофурил»	Капсулы «Нифуроксазид»
15	60 %	66 %
30	76 %	76 %
45	82 %	79 %
Фактор подобия f_2 : 70		

Таблица 3

Результаты исследования полученных капсул (увлажнитель 15 % водный раствор ПВП К-29/32) (n = 5)

Наименование технологического параметра и/или показателя		Фактические значения
Технологические свойства массы для капсулирования		
Насыпная плотность, г/мл		0,72
Текучесть, с/100 г (г/с)		17,0 (5,9)
Фракционный состав, %		
> 710 мкм		30
500 мкм		45
180 мкм		14
63 мкм		7
< 45 мкм		4
Фармакотехнологические показатели		
Описание (твердые желатиновые капсулы № 0 оранжевого цвета, наполненные желтым порошком)		Соответствует
Распадаемость, мин (не более 30 мин)		14-16
Средняя масса содержимого капсул, мг (350±5 %)		350
Однородность массы, % (± 7,5 %)		-4,39-+4,68
Однородность дозированных единиц, % (приемочное число L1 ≤ 15)		AV = 19,6 Не соответствует
Количественное определение, мг (от 190,0 мг до 210,0 мг)		203,0
Сравнительные результаты теста Растворение при pH 10		
Время, мин	Капсулы «Энтерофурил»	Капсулы «Нифуроксазид»
15	60 %	60 %
30	76 %	83 %
45	82 %	86 %
Фактор подобия f_2 : 66		

Таблица 4

Результаты исследования полученных капсул (увлажнитель 10 % кукурузный клейстер) (n = 5)

Наименование технологического параметра и/или показателя		Фактические значения
Технологические свойства массы для капсулирования		
Насыпная плотность, г/мл		0,74
Текучесть, с/100 г (г/с)		14,0 (7,1)
Фракционный состав, %		
> 710 мкм		36
500 мкм		45
180 мкм		11
63 мкм		6
< 45 мкм		2
Фармакотехнологические показатели		
Описание (твердые желатиновые капсулы № 0 оранжевого цвета, наполненные желтым порошком)		Соответствует
Распадаемость, мин (не более 30 мин)		14-16
Средняя масса содержимого капсул, мг (350 ± 5 %)		350
Однородность массы, % (± 7,5 %)		-5,21-+4,67
Однородность дозированных единиц, % (приемочное число L1 ≤ 15)		AV = 19,8 Не соответствует
Количественное определение, мг (от 190,0 мг до 210,0 мг)		201,0
Сравнительные результаты теста Растворение при pH 10		
Время, мин	Капсулы «Энтерофурил»	Капсулы «Нифуроксазид»
15	60 %	56 %
30	76 %	71 %
45	82 %	77 %
Фактор подобия f_2 : 66		

Основные технологические свойства и показатели качества капсул, увлажненные
14 % водным раствором ПВП К-17 (n = 5)

Наименование технологического параметра и/или показателя		Фактические значения
Технологические свойства массы для капсулирования		
Насыпная плотность, г/мл		0,68
Текучесть, с/100 г (г/с)		17,0 (5,8)
Фракционный состав, %		
> 710 мкм		26
500 мкм		37
180 мкм		18
63 мкм		15
< 45 мкм		4
Фармакотехнологические показатели		
Описание (твердые желатиновые капсулы № 0 оранжевого цвета, наполненные желтым порошком)		Соответствует
Распадаемость, мин (не более 30 мин)		15-16
Средняя масса содержимого капсул, мг (350 ± 5 %)		350
Однородность массы, % (± 7,5 %)		-3,38 % - +4,12 %
Однородность дозированных единиц, % (приемочное число L1 ≤ 15)		AV = 10,7 % Соответствует
Количественное определение, мг (от 190,0 мг до 210,0 мг)		203,0
Сравнительные результаты теста Растворение при pH 10		
Время, мин	Капсулы «Энтерофурил»	Капсулы «Нифуроксазид»
15	60 %	67 %
30	76 %	77 %
45	82 %	84 %
Фактор подобия f_2 : 68		

состав (табл. 3). Однако было отмечено прилипание массы к оболочке капсул, что приводило к трудностям при обеспыливания капсул. Использование в составе препарата 10 % кукурузного клейстера как увлажнителя не является оптимальным, поскольку капсулы не выдерживают требование проекта МКК по показателю «Однородность дозированных единиц».

Следующим этапом были проведены исследования по изучению возможности использования в качестве увлажнителя 64 % сахарного сиропа. Полученная масса для капсулирования имела хорошую текучесть – 18,0 с/100 г (5,6 г/с) и удовлетворительный фракционный состав, насыпная плотность – 0,59 г/мл. Однако технология получения сахарного сиропа трудоемка, требует применения дополнительного оборудования (котла, оборудованного подводом пара или электрическими нагревательными элементами для нагрева сиропа до 100 °С и дальнейшего охлаждения), а также требует особого внимания с точки зрения техники безопасности. Фактор подобия полученного состава – 69. По показателю «Однородность дозированных единиц» (AV = 18,5 %) данный состав также не соответствовал требованиям проекта МКК (табл. 4).

В следующем составе была предпринята попытка получения препарата с использованием в качестве увлажнителя 14 % водного раствора ПВП марки К-17. Значения технологических параметров массы для капсулирования, фармако-технологические показатели

капсул и результаты теста «Растворение» представлены в табл. 5. Из результатов табл. 5 видно, что качество массы для капсулирования, полученной с использованием 14 % водного раствора ПВП марки К-17 оказалось удовлетворительным. Сравнение профилей растворения разработанного и референтного препарата показало, что в среде боратного раствора с pH 10,0 фактор подобия $f_2 = 68$ %, то есть удовлетворяет критерию приемлемости (≥ 50 %), что характеризует препарат Нифуроксазид 200 мг как эквивалентный по функциональным характеристикам референтному препарату «Энтерофурил», капсулы по 200 мг производства фирмы «Bosnalijek», Босния и Герцеговина.

Полученные капсулы соответствовали показателям качества, установленным в проекте МКК. Технология получения капсул была успешно апробирована на промышленном оборудовании.

Таким образом, в результате проведенных исследований выбран оптимальный состав, метод получения гранулята и состав увлажнителя.

Выводы и перспективы дальнейших исследований

1. Проведены исследования по изучению влияния вида и концентрации связующего вещества на фармако-технологические свойства гранулята и показатели качества капсул с нифуроксазидом.

2. Обосновано состав и рациональную технологию получения массы для капсулирования с использованием метода влажной грануляции и на основа-

нии фармакотехнологических исследований гранулированных смесей и готовых капсул на их основе в качестве увлажнителя был выбран 14 % водный раствор ПВП марки К-17.

3. Проведенные исследования являются необходимой частью фармацевтической разработки пре-

парата. Перспективным направлением дальнейших исследований является проведение дальнейших этапов ФР, а также оформление раздела 3.2.Р.2.3 «Разработка производственного процесса» регистрационного досье формата СТД.

Конфликт интересов: отсутствует.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Нифуроксазид-ЛФ : исследование антимикробной активности / Е. И. Гудкова, Г. А. Скороход, И. Н. Слабко, Л. И. Покачайло // *Рецепт.* – 2013. – № 4 (90). – С. 83–88.
2. Нифуроксазид ООО «Тернофарм» – исследование эффективности и безопасности // *Укр. мед. часопис.* – 2011. – № 3 (83). – С. V–VI. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.umj.com.ua/article/13681/nifuroksazid-ooo-ternofarm-issledovanie-effektivnosti-ibezopasnosti> (дата обращения: 14.03.2019).
3. Сапожников, В. Г. Энтерофурил при лечении острых кишечных инфекций у детей / В. Г. Сапожников, Г. В. Бурмыкина, В. В. Бурмыкин // *Рос. вестник перинатол. и педиатрии.* – 2008. – № 3. – С. 73–76.
4. Эффективность использования нифуроксазида в терапии острых кишечных инфекций сочетанной вирусно-бактериальной этиологии у детей / Н. Х. Тхакушинова, Л. А. Леденко, Т. Т. Шатурина и др. // *Трудный пациент.* – 2018. – № 8-9, Т. 16. – С. 58–62. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10011>
5. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis : a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics / H. Szajewska, A. Guarino, I. Hojsak et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2014. – Vol. 58 (4). – P. 531–539. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000320>
6. Применение нифуроксазида для лечения острых кишечных инфекций бактериальной этиологии // *Медицина газета «Здоров'я України».* [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://health-ua.com/article/16587-primenenie-nifuroksazida-dlya-lecheniya-ostryh-kishechnyh-infekcij-bakteri> (дата обращения: 20.03.2019).
7. Капсулы как лекарственная форма. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : www.allbest.ru (дата обращения: 12.03.2019).
8. Никитюк, В. Г. Капсулы. Технология и стандартизация лекарственных средств: сб. науч. тр. – Х. : ООО «РИРЕГ», 2000. – Т. 2. – С. 445–474.
9. Державний реєстр лікарських засобів України. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.drlz.com.ua/> (дата обращения: 11.03.2019).
10. Дослідження в галузі розробки складу і технології капсул з нифуроксазидом методом прямого змішування / Л. М. Сіденко, О. С. Назарова, М. О. Казарінов, М. І. Гончаров // *Управління якістю в фармації : матер. ІХ наук.-практ. конф. за міжнар. участю (м. Харків, 22 травня 2015 р.).* – Х., 2015. – 122 с.
11. *European Pharmacopoeia.* 9th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2018. –1999 p.
12. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
13. Вивчення кінетики розчинення *in vitro* лікарських препаратів з нифуроксазидом у формі капсул / О. С. Назарова, Ю. М. Вербова, М. О. Казарінов та ін. // *Фармаком.* – 2015. – № 3/4. – С. 5–11.
14. Сіденко, Л. Н. Предпроектное изучение субстанции нифуроксазид - этап фармацевтической разработки препарата в форме капсул / Л. Н. Сіденко, Е. С. Назарова, Н. А. Казарінов // *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: зб. наукових праць.* – Х.: НФаУ, 2016. – С. 542–546.

REFERENCES

1. Hudkova, E. Y., Skorokhod, H. A., Slabko, Y. N., Pokachailo, L. Y. (2013). *Retsept*, 4(90), 83–88.
2. Nyfuroksazyd ООО «Ternofarm» – yssledovanye efektyvnosti y bezopasnosti. (2011). *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 3(83), V–VI. Available at: <http://www.umj.com.ua/article/13681/nifuroksazid-ooo-ternofarm-issledovanie-effektivnosti-ibezopasnosti>
3. Sapozhnikov, V. G., Burmykina, G. V., Burmykin, V. V. (2008). *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 3, 73–76.
4. Tkhakushinova, N. Kh., Ledenko, L. A., Shaturina, T. T., Usenko, D. V., Gorelov, A. V. (2018). *Trudnyi patient*, 16(8-9), 58–62. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10011>
5. Szajewska, H., Guarino, A., Hojsak, I., Indrio, F., Kolacek, S., Shamir, R., ... Weizman, Z. (2014). Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58(4), 531–539. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000320>
6. *Primenenie nifuroksazida dlia lecheniia ostrykh kishechnykh infekcii bakterialnoi etiologii. Medichna gazeta "Zdorovia Ukrainy"*. (n.d.). Available at: <http://health-ua.com/article/16587-primenenie-nifuroksazida-dlya-lecheniya-ostryh-kishechnyh-infekcij-bakteri>
7. *Kapsuly kak lekarstvennaia forma.* (n.d.). Available at : www.allbest.ru
8. Nikitiuk, V. G. (2000). *Kapsuly. Tekhnologii i standartizatsiia lekarstvennykh sredstv*. Kharkov: ООО «РИРЕГ», 2, 445–474.
9. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy.* (n.d.). Available at: <http://www.drlz.com.ua/>
10. Sidenko, L. M., Nazarova, O. S., Kazarinov, M. O., Honcharov, M. I. (2015). *Upravlinnia yakistiu v farmatsii: materialy IX naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu.* (22. 05. 2015). Kharkiv, 122.
11. *European Pharmacopoeia.* (9th ed.). (2018). Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 1999.
12. *Derzhavna Farmakopeya Ukraini: (Vols. 1-3).* (2015). Derzhavne pidprimstvo “Ukrains’kij naukovij farmakopejnij centr yakosti likars’kih zasobiv”. (2-edition). Kharkiv: Derzhavne pidprimstvo “Ukrains’kij naukovij farmakopejnij centr yakosti likars’kih zasobiv”, 1, 1128.
13. Nazarova, O. S., Verbova, Yu. M., Kazarinov, M. O., Sidenko, L. M., Veselova, O. A. (2015). *Farmakom*, 3/4, 5–11.
14. Sydenko, L. N., Nazarova, E. S., Kazarynov, N. A. (2016). *Cuchasni dosiahnennia farmatsevychnoi tekhnologii ta biotekhnologii: zbirnyk naukovykh prats.* Kharkiv: NFAU, 542–546.

Сведения об авторах:

Сиденко Л. Н., канд. фармац. наук, старший науч. сотр. лаборатории фитохимии и технологии готовых лекарственных средств, Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции».

E-mail: farmalori77@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6976-651X>

Казаринов Н. А., д-р фармац. наук, профессор, и. о. директора, старший науч. сотр. лаборатории фитохимии и технологии готовых лекарственных средств, Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции». E-mail: kazarinovna@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2762-8805>

Information about authors:

Sidenko L. M., Candidate of Pharmacy (PhD), senior researcher of the Laboratory of Phytochemistry and Technology of Finished Medicines, State Enterprise "State Scientific Center of Drugs and Medical Products". E-mail: farmalori77@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6976-651X>

Kazarinov M. O., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, acting director, senior researcher of the Laboratory of Phytochemistry and Technology of Finished Medicines, State Enterprise "State Scientific Center of Drugs and Medical Products". E-mail: kazarinovna@ukr.net. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2762-8805>

Відомості про авторів:

Сіденко Л. М., канд. фармац. наук, старший наук. співроб. лабораторії фітохімії і технології готових лікарських засобів, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів та медичної продукції». E-mail: farmalori77@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6976-651X>

Казарінов М. О., д-р фармац. наук, професор, в. о. директора, старший наук. співроб. лабораторії фітохімії і технології готових лікарських засобів, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів та медичної продукції».

E-mail: kazarinovna@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2762-8805>

Надійшла до редакції 30.05.2019 р.