

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ФАРЕС РАМІ

УДК 615.014.2:615.281.9:615.453.4

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО
ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ
КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
БОБРИЦЬКА ЛАРИСА ОЛЕКСАНДРІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри заводської технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ,
НТУ «Харківський політехнічний інститут»,
професор кафедри біотехнології, біофізики та
аналітичної хімії;

доктор фармацевтичних наук, доцент
ПОПОВИЧ ВАЛЕРІЙ ПАВЛОВИЧ
ТОВ «Виробничо-торгівельна фірма «ЕКМІ»,
головний технолог, м. Київ.

Захист дисертації відбудеться «29» квітня 2021 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «_____» березня 2021 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої ученої ради
доктор фармацевтичних наук, професор

Л. І. Шульга

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Однією з основних причин розвитку гострих кишкових інфекцій (ГКІ) і викликані ними діареї є інфікування патогенними й умовно-патогенними бактеріями, вірусами і найпростішими. Щорічно у світі реєструється 2,5 млрд випадків кишкових захворювань, які супроводжуються діареєю.

Наразі спостерігається тенденція до комплексного лікування ГКІ із застосуванням антимікробних препаратів, ентеросорбентів, про- і пребіотиків, а також препаратів для зміцнення імунітету організму.

Вирішенням проблеми фармакотерапії захворювань ГКІ займалися такі видатні вітчизняні вчені, як проф. В. П. Георгієвський, проф. Г. В. Оболенцева, проф. В. І. Литвиненко, проф. С. М. Дроговоз, проф. Я. І. Хаджай та ін.

Для лікування кишкових інфекцій, за призначеннями лікарів, лідерами є препарати на основі ніфуроксазиду, як лікарські засоби № 1 на фармацевтичному ринку. При фармакотерапії ГКІ ніфуроксазид часто призначають у комплексній терапії з іншими препаратами протизапальної, спазмолітичної та ентеросорбційної дії.

Із літературних джерел відомо, що препарат з подорожника великого (*Plantago major* L.) плантаглюцид зменшує спазми й інтоксикацію організму, нормалізує перистальтику кишечника, має протизапальну дію.

Розробка складу та технології лікарського препарату, що містить ніфуроксазид у комбінації з рослинною субстанцією плантаглюцидом, є сучасним підходом у лікуванні ГКІ, тому що надасть можливість гармонійно поєднати високу ефективність з безпекою, доступністю і зручністю застосування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Робота є продовженням досліджень, що проводяться співробітниками кафедри заводської технології ліків НФаУ в напрямку розробки нових комбінованих лікарських засобів. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», № державної реєстрації 0114U000945), тема дисертації була затверджена ученою радою НФаУ (протокол № 11 від 20.06.2013 р.), уточнена (протокол № 105 від 27.11.2018 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є розробка складу і технології комбінованого лікарського препарату у формі капсул «Діаплант» для комплексного лікування ГКІ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

✓ проаналізувати та узагальнити сучасні літературні дані щодо класифікації ГКІ за типом діареї, вибору ефективного препарату для лікування кишкових інфекцій, основних напрямків комплексної терапії ГКІ;

- ✓ довести перспективність капсул як лікарської форми для створення комбінованих препаратів;
- ✓ провести маркетингові дослідження ринку лікарських засобів для лікування ГКІ;
- ✓ обґрунтувати комбінацію діючих речовин фармацевтичної розробки;
- ✓ провести комплекс фізико-хімічних, фармакотехнологічних досліджень лікарських субстанцій ніфуроксазиду і плантаглюциду з метою вибору та обґрунтування оптимального складу лікарського препарату;
- ✓ розробити склад і технологію капсул «Діаплант» і вивчити вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості препарату;
- ✓ розробити специфічні методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин;
- ✓ провести валідаційні дослідження для розробленого лікарського препарату;
- ✓ вивчити стабільність, обґрунтувати умови зберігання і термін придатності;
- ✓ розробити проекти нормативних документів на запропонований лікарський препарат «Діаплант»;
- ✓ узагальнити результати доклінічних досліджень капсул «Діаплант».

Об'єкти дослідження: лікарські субстанції ніфуроксазиду, плантаглюциду, маса для інкапсулювання та капсули «Діаплант».

Предмет дослідження - розробка складу і технології комбінованого лікарського препарату у формі капсул для лікування ГКІ.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених завдань у роботі були використані органолептичні, фармакотехнологічні (плинність, вологовміст, кут природного укусу, насипна густина, густина після усадки, однорідність маси, розпадання), структурно-механічні (пластична міцність), фізико-хімічні (абсорбційна спектрофотометрія в УФ- та видимій ділянках, потенціометричне визначення рН, розчинення, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), тонкошарова хроматографія (ТШХ), мікробіологічні та біологічні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше обґрунтовано доцільність створення лікарського препарату у формі капсул «Діаплант», до складу якого входить комбінація ніфуроксазиду з плантаглюцидом, для комплексного лікування ГКІ.

Установлено, що субстанція плантаглюциду потенціює антимікробний ефект ніфуроксазиду за рахунок антибактеріальних властивостей біологічно активних речовин, зокрема полісахаридів, що входять до складу плантаглюциду.

Розроблено науково-методологічний підхід до створення капсул із застосуванням технології роздільного приготування мас для інкапсулювання.

Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію нового вітчизняного лікарського препарату «Діаплант», діючі речовини якого розширюють спектр дії препарату та комплексно впливають на лікування ГКІ. Препарат має антимікробну, протизапальну та

спазмолітичну дію, знижує інтоксикацію організму, нормалізує перистальтику кишечника.

Розроблено методики контролю якості (МКЯ) капсул «Діаплант», визначені умови і термін зберігання, які включено до проєкту МКЯ.

За результатами проведених досліджень подано заявку на одержання патенту України на винахід від 09.12.2019 р. № а 2019 11754 та одержано патент України на корисну модель від 12.01.2016 р. № 103886 «Лікарський засіб антимікробної, протизапальної та спазмолітичної дії».

Практичне значення отриманих результатів. Створено лікарський препарат у формі капсул «Діаплант», що містить як діючі речовини ніфуроксазид у комбінації з рослинною субстанцією плантаглюцидом, для комплексного лікування ГКІ.

На базі ТОВ «ФК «Здоров'я» проведено апробацію технології та методів контролю якості капсул «Діаплант» (акт апробації від 21.01.16 р.). У результаті проведеного дослідження встановлено, що напрацьовані зразки відповідають вимогам проєкту МКЯ на цей препарат.

Фармакоеконімічні дослідження підтвердили, що розроблений новий комбінований препарат «Діаплант» буде доступним для вітчизняного покупця і конкурентоспроможним на фармацевтичному ринку України.

Фрагменти роботи упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти (ЗВО): кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 1.09.2020 р.), лабораторії фітохімії та технології готових лікарських форм ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (акт впровадження від 11.04.2019 р.), кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 15.09.2020 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 3.09.2020 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження 19.10.2020 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведено пошук і аналіз джерел літератури щодо сучасних тенденцій комплексної терапії ГКІ.

У наукових працях, опублікованих зі співавторами, здобувачем проведено дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей лікарських субстанцій ніфуроксазиду і плантаглюциду, а також їх сумішей з допоміжними речовинами. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад і технологію капсул «Діаплант». Вивчено властивості і проведено розробку та валідацію методів аналізу препарату «Діаплант». Розроблено проєкти МКЯ і технологічного регламенту для препарату. Результати фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних досліджень оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом.

Персональний внесок в усіх опублікованих зі співавторами працях (Л. О. Бобрицькою, С. М. Дроговоз, Н. В. Поповою, О. С. Шпичаком, В. І. Гриценко, Т. А. Германюк, О. С. Назаровою, О. В. Кривов'яз, І. О. Лобовою, А. В. Кононенко, Т. І. Івко, Т. П. Осолодченко, Т. В. Зборовською, О. Ю. Тозюк, О. А. Бобровською, О. П. Баліцькою,

Н. А. Гербіною) наведено за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових видань.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: Бобрицька Л. О. «Науково-практичне обґрунтування технології твердих лікарських форм антимікробної та противірусної дії», Харків, 2014; Дроговоз С. М. «Сравнительное изучение и особенности действия желчегонных препаратов на желчеобразовательную функцию печени в норме и патологии», Харків, 1972; Попова Н. В. «Фітохімічні дослідження та стандартизація сировини рослин родин ясноткові, айстрові, пасльонові, ломикаменеві та перспективи їх застосування», Харків, 2012; Шпичак О. С. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині», Харків, 2016; Гриценко В. І. «Наукове обґрунтування складу та технології лікарських препаратів для лікування захворювань передміхурової залози», Харків, 2015; Германюк Т. А. «Хронические неинфекционные заболевания в популяции Казахстана: преждевременная смертность, инвалидизирующие последствия, метаболические основы профилактики», Новосибірськ, 2000; Назарова О. С. «Обґрунтування і стандартизація складу та технології комбінованих препаратів на гелевій основі протизапальної та венотонічної дії», Харків, 2005; Кривов'яз О. В. «Розробка складу та технології супозиторіїв комбінованої дії на основі продуктів бджільництва», Харків, 2010; Лобова І. О. «Наукове обґрунтування соціально-економічних підходів до підвищення доступності лікарських засобів для лікування хворих з ішемічним інсультом», Харків, 2014; Кононенко А. В. «Фармакологічне вивчення протизапальної активності густого екстракту листя горобини звичайної», Харків, 2014; Івко Т. І. «Оптимізація лікарського забезпечення хворих на цукровий діабет 2 типу на основі маркетингових і фармакоекономічних досліджень», Київ, 2016; Осолодченко Т. П. «Обґрунтування з бактеріологічних підходів складів багатокomпонентних антибактеріальних препаратів для місцевого лікування гнійних ран», Харків, 1992; Зборовська Т. В. «Розробка складу, технології та дослідження антидіарейних препаратів, що містять цинк», Харків, 2012; Тозюк О. Ю. «Пошук та вивчення речовин з актопротекторною дією серед нових похідних 5-г-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну (експериментальне дослідження)», Харків, 2015; Бобровська О. А. «Особливості зв'язків антропометричних показників з параметрами центральної гемодинаміки у підлітків різних соматотипів», Львів, 2011; Баліцька О. П. «Фармакоекономічний аналіз гіпотензивних препаратів», Тернопіль, 2011; Гербіна Н. А. «Обґрунтування складу та розробка технології супозиторіїв з діакамфом і сукцифенатом для лікування проктологічних захворювань», Харків, 2010.

Постанову мети та завдань, обговорення результатів проведено разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: X научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абу Али Ибн Сино с

международным участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки» (Душанбе, 2015); науково-практичній конференції «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2015); II Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015); III Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2015); IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2015); науково-практичній конференції «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2016); I науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 2016); XXIII International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2016); III Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017); II Всеукраїнській науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології у фармації та медицині» (Харків, 2018); IV Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 26 наукових праць, а саме 9 статей у фахових виданнях (3 у закордонних виданнях, з них 1 у виданні, що входить до наукометричної бази Scopus), 1 закордонна монографія, 3 статті в інших виданнях, 1 патент, 12 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 193 сторінках машинопису (обсяг основного тексту 149 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), 3 розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 27 таблицями і 31 рисунком. Список використаних джерел містить 155 найменувань, з них 105 кирилицею і 50 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та основні завдання досліджень, визначено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, наведено відомості щодо упровадження результатів роботи та структуру роботи.

У першому розділі «**Проблеми та перспективи лікування гострих кишкових інфекцій. Основні напрямки комплексної терапії**» узагальнено сучасні дані літератури щодо лікування ГКІ. Обґрунтовано вибір ефективного препарату при гострих кишкових інфекціях нітрофуранового ряду – ніфуроксазиду. Розглянуто основні напрямки комплексної терапії та її заходи при ГКІ, які включають застосування антимікробних препаратів, пре- і

пробіотиків, ентеросорбентів та препаратів для зміцнення імунітету організму. Проаналізовано імуномодулювальну активність біологічно активних полісахаридів різної структури. Описано перспективність капсул для створення нових препаратів, зокрема комбінованих, для лікування захворювань різної етіології. Наведено характеристику сучасних допоміжних речовин для розробки складу мас для інкапсулювання.

У другому розділі «**Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти та методи**» викладено методологічні підходи до розробки лікарського препарату для комплексної фармакотерапії ГКІ. Наведено основні властивості субстанцій – ніфуроксазиду і плантаглюциду та допоміжних речовин, які широко застосовуються у фармацевтичній технології при виробництві твердих лікарських форм. Описано методи фізико-хімічних, фармакотехнологічних, аналітичних, мікробіологічних, біологічних досліджень, що були використані в роботі.

У третьому розділі «**Розробка складу і технології капсул з ніфуроксазидом і плантаглюцидом для лікування гострих кишкових інфекцій**» наведено результати маркетингового аналізу ринку лікарських засобів для лікування ГКІ, обґрунтовано комбінацію діючих речовин для капсул, вивчено фізико-хімічні і технологічні властивості ніфуроксазиду і плантаглюциду, обрано допоміжні речовини, розроблено склад і технологію капсул «Діаплант», проведено фармакоекономічне їх обґрунтування.

На підставі результатів мікробіологічних та фармакологічних досліджень терапевтична доза комбінації становить 0,2 г ніфуроксазиду і 0,2 г плантаглюциду.

На першому етапі експериментальних досліджень були вивчені фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості ніфуроксазиду і плантаглюциду (рис. 1).

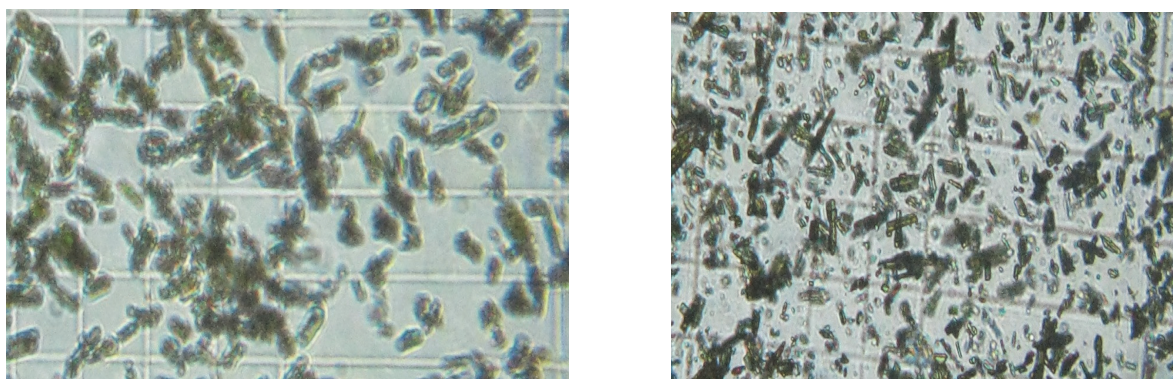


Рис. 1 Мікрофотографії субстанції ніфуроксазиду при збільшенні у 300 (зліва) та 150 (справа) разів

Результати кристалографічних досліджень (рис. 1) показали, що субстанція ніфуроксазиду (фірми «Соргіта S. L.», Іспанія) являє собою дрібнодисперсний порошок із кристалами анізодіаметричної форми.

Результати досліджень фармакотехнологічних властивостей субстанції ніфуроксазиду наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Фармакотехнологічні властивості порошку субстанції ніфуроксазиду

Параметри	Одиниці вимірювання	Значення
Насипна густина	г/мл	0,38 ± 0,01
Густина після усадки	г/мл	0,58 ± 0,02
Плинність	с / 100 г зразка	95,20 ± 2,40
Кут природного укосу	град	65 ± 1,6
Пресованість	Н	98,0 ± 2,5
Carr Index	%	34,50 ± 1,0
Hausner Index	-	1,53 ± 0,04

Примітка. n = 5, P = 95%.

Отримані результати свідчать (табл. 1), що порошок субстанції ніфуроксазиду має дуже низьке значення плинності. Цей показник підтверджується високим значенням кута природного укосу, а також дрібнодисперсністю і неправильною формою частин порошку. Значення показників Hausner Index і Carr Index підтверджують низьке значення плинності.

Наступний етап досліджень полягав у вивченні фармакотехнологічних властивостей порошку субстанції плантаглюциду (табл. 2).

Таблиця 2

Фармакотехнологічні властивості субстанції плантаглюциду

Параметри	Одиниці вимірювання	Значення
Насипна густина	г/мл	0,47 ± 0,01
Густина після усадки	г/мл	0,65 ± 0,02
Плинність	с / 100 г зразка	71,40 ± 1,20
Кут природного укосу	град	62 ± 1,5
Carr Index	%	27,70 ± 1,0
Hausner Index	-	1,38 ± 0,03

Примітка. n = 5, P = 95%.

Установлено (табл. 2), що порошок плантаглюциду має низьке значення плинності та високе значення кута природного укосу. Показники Hausner Index і Carr Index також підтверджують незадовільне значення плинності.

Враховуючи результати кристалографічних і фармакотехнологічних властивостей порошків субстанцій ніфуроксазиду і плантаглюциду, доцільно застосовувати технологію роздільного приготування мас для інкапсулювання з використанням допоміжних речовин різних груп.

З метою отримання маси для інкапсулювання з ніфуроксазидом застосовували метод вологої грануляції.

При обґрунтуванні зволожувача була використана реологічна характеристика зволжених порошкоподібних мас як «максимальна пластична міцність».

Порошок субстанції ніфуроксазиду має гарну пресованість (98 Н). За даними Є. Є. Борзунова, для отримання гранул із цією субстанцією доцільно застосовувати зволожувачі зі слабкими зв'язувальними властивостями. Однак за фізико-хімічними властивостями порошок ніфуроксазиду практично нерозчиняється у воді, не змочується, має плинну консистенцію. Тому для отримання гранул з ніфуроксазидом доцільно застосовувати зволожувачі із сильними зв'язувальними властивостями.

Значення пластичної міцності дозволяє експериментальним шляхом правильно обрати зволожувач для вологості грануляції.

У результаті дослідження цього показника конусним методом у складах капсульних мас з різними за властивостями зволожувачами при одержанні гранул ніфуроксазиду обґрунтовано використання 10% розчину ПВП К-29/32 (рис. 2), який з мінімальною для усіх використаних зволожувачів вологістю (17%) забезпечував максимальну пластичну міцність маси для гранулювання.

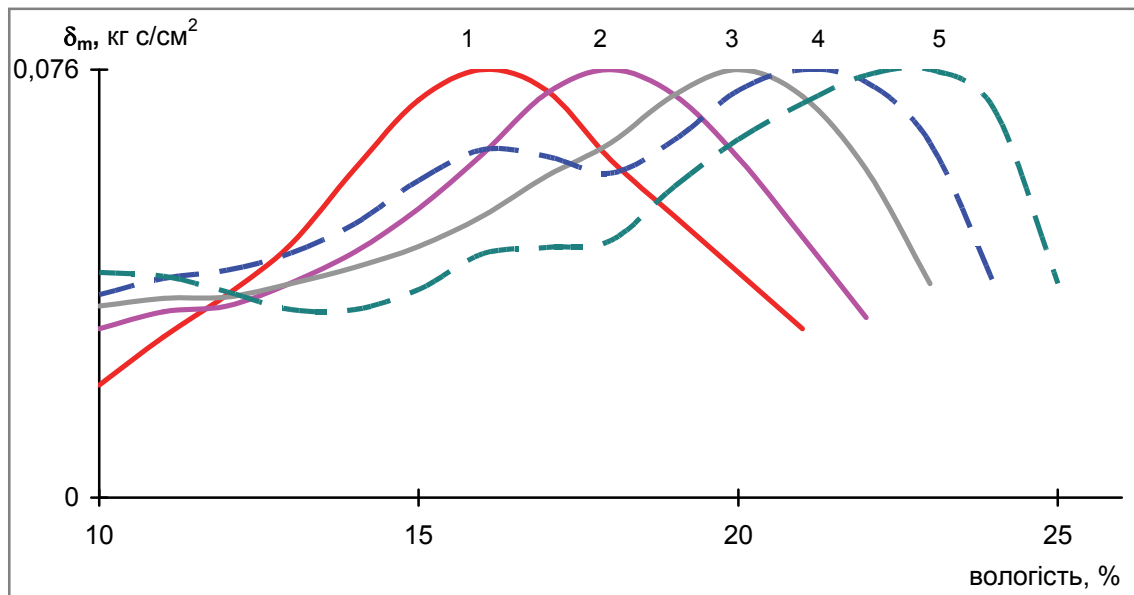


Рис. 2 Визначення максимальної пластичної міцності порошку ніфуроксазиду конусним методом

- | | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| 1 - розчин ПВП К-29/32 10 % | 4 - розчин ГПМЦ 2 % (50 сР) |
| 2 - цукровий сироп 34 % | 5 - крохмальний клейстер 10 % |
| 3 - розчин пласдону S-630 10 % | |

Застосування 10% розчину ПВП К-29/32, як зволожувача, додатково надає масі з ніфуроксазидом структурованості і пластичності та забезпечує високі значення показників технологічних властивостей (табл. 3).

Фармакотехнологічні властивості маси з ніфуроксазидом

Показники	Одиниці вимірювання	Зволожувач для отримання маси		
		10 % розчин ПВП К-29/32	34 % цукровий сироп	10 % розчин пласдона S-630
Опис		Гранули міцні, їх поверхня гладка	Гранули міцні, їх поверхня гладка	Гранули крихкі, їх поверхня шорстка
Насипна густина	г/мл	0,62 ± 0,01	0,51 ± 0,01	0,50 ± 0,01
Густина після усадки	г/мл	0,65 ± 0,01	0,63 ± 0,01	0,62 ± 0,01
Плинність	с/100 г зразка	15 ± 0,50	16 ± 0,50	18 ± 0,50
Кут природного укусу	град.	25 ± 1,0	24 ± 1,0	26 ± 1,0
Carra Index	%	5 ± 0,1	19 ± 0,5	19 ± 0,5
Hausner Index	-	1,05 ± 0,03	1,23 ± 0,03	1,24 ± 0,03

Примітка. n = 5, P = 95%.

Методом вологої грануляції отримано масу для інкапсулювання з ніфуроксазидом (маса А).

Для поліпшення технологічних властивостей субстанції плантаглюциду наступний етап досліджень полягав в отриманні маси для інкапсулювання шляхом уведення допоміжних речовин з групи наповнювачів: лактоза 80, МКЦ 102, ди-кальцій фосфат 9214, маніт PARTECK M 200 і сахароза марки В (табл. 4).

Із метою вибору оптимального наповнювача були отримані маси плантаглюциду з наведеними речовинами (табл. 4) і визначена плинність кожної маси. Результати наведено на рис. 3.

Фармакотехнологічні властивості наповнювачів

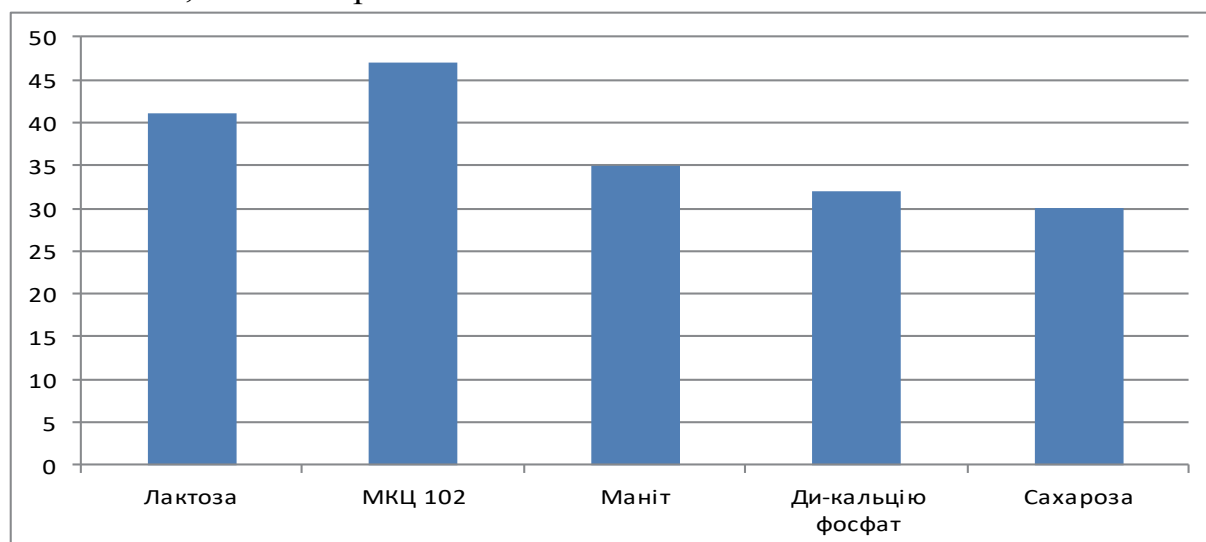
Речовина	Розчинність	Насипна густина, г/мл	Густина після усадки, г/мл	Плинність с/100 г зразка	Carra Index, %
1	2	3	4	5	6
Лактоза 80 «Meggler Excipients», Німеччина	Повільно розчиняється у воді	0,65 ± 0,02	0,73 ± 0,02	15,3 ± 0,5	19 ± 0,5
МКЦ 102 «Mingtai Chemical», Тайвань	Практично не розчиняється у воді	0,33 ± 0,01	0,45 ± 0,01	30 ± 0,8	26 ± 0,8

Продовження табл. 4

1	2	3	4	5	6
Ди-кальцію фосфат 9214 «Budenheim», Німеччина	Не розчиняється у воді	0,45 ± 0,01	0,71 ± 0,02	9,3 ± 0,2	21 ± 0,5
Маніт PARTECK M 200 «Мерск», Німеччина	Розчиняється у воді	0,43 ± 0,01	0,57 ± 0,01	27 ± 0,7	24 ± 0,6
Сахароза марки В «Südzucker», Німеччина	Розчиняється у воді	0,65 ± 0,02	0,72 ± 0,02	2,8 ± 0,07	9,7 ± 0,2

Примітка. n = 5, P = 95%.

Плинність, с / 100 г зразка



Наповнювачі

Рис. 3 Порівняльна діаграма плинності з різними наповнювачами

Як видно з рис. 3, для кожного наповнювача значення плинності різні і залежать від фармакотехнологічних властивостей речовин (табл. 4). Порівняно задовільні результати отримані для маси із сахарозою марки В (30 с / 100 г зразка), трохи гірші для ди-кальцію фосфату 9214 (32 с / 100 г зразка) і маніту PARTECK M 200 (35 с / 100 г зразка); для маси з лактозою 80 і МКЦ 102 значення плинності незадовільні.

Подальші дослідження полягали у визначенні кількості наповнювача для маси плантаглюциду.

Були виготовлені зразки мас субстанції порошку плантаглюциду із сахарозою марки В, ди-кальцію фосфатом 9214 і манітом PARTECK M 200 і визначена їх плинність (рис. 4).

Плинність, с / 100 г зразка

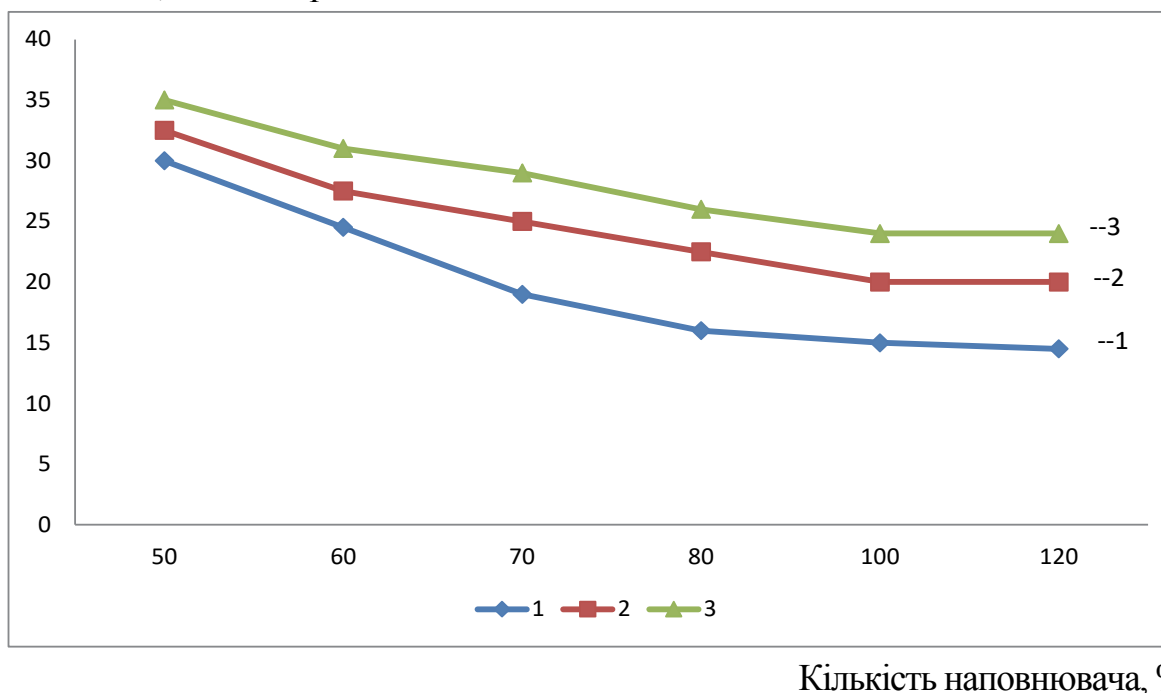


Рис. 4 Вплив кількості наповнювачів на значення плинності:

1 – маса із сахарозою марки В; 2 – маса з ди-кальцію фосфатом 9214;
3 – маса з манітом PARTECK M 200

Із рис. 4 видно, що при додаванні до порошку плантаглюциду сахарози марки В у кількості 0,2 г плинність має задовільне значення і становить 15 с / 100 г зразка.

При змішуванні плантаглюциду із сахарозою марки В отримано масу для інкапсулювання (масу В).

Важливим показником якості, що впливає на біодоступність лікарського препарату, є час розпадання. Його корекція була здійснена шляхом підбору відповідного розпушувача.

На стадії опудрювання як розпушувач застосовували крохмаль кукурудзяний та його комбінації з такими допоміжними речовинами: пектин, натрію кроскармелоза, натрію крохмалю гліколят і кросповідон. Як мастильну речовину обрали магнію стеарат.

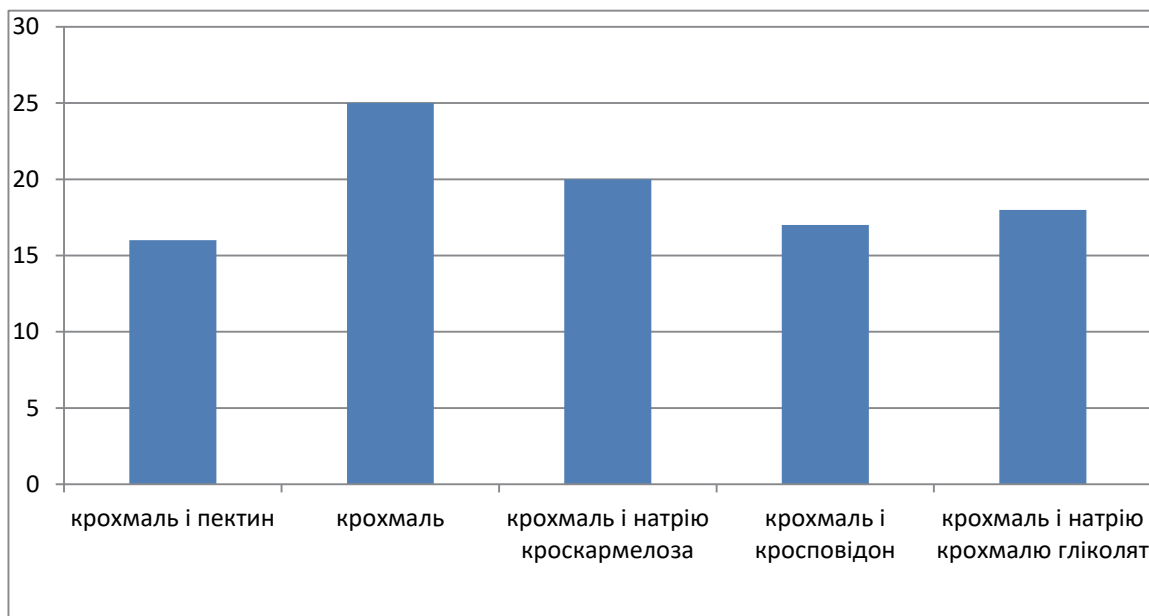
На стадії опудрювання до капсульної маси додавали крохмаль кукурудзяний, пектин у співвідношенні (0,5:1,5) та магнію стеарат.

Капсули наповнювали зразками мас і визначали їх розпадання. Час розпадання для комбінації розпушувачів становить від 16 до 20 хв залежно від їх природи. Час розпадання для одного крохмалю, на відміну від комбінації речовин, має значення вище і становить 25 хв.

Комбінація розпушувачів має комплексний механізм дії, за рахунок синергізму впливає на розпадання капсул і володіє ефектами змочування, капілярності і набухання. Отримані результати наведено на рис. 5.

Проведені дослідження (рис. 5) дозволили обрати як розпушувач комбінацію крохмалю кукурудзяного з пектином, час розпадання становить 16 хв.

Розпадання, хв



Розпушувачі

Рис. 5 Вплив розпушувачів на розпадання капсул

У результаті проведених досліджень запропоновано склад комбінованого лікарського препарату у формі капсул під назвою «Діаплант» (табл. 5).

Таблиця 5

Склад капсул «Діаплант»

Склад	г	%
Ніфуроксазид	0,200	32,26
Плантаглюцид	0,200	32,26
ПВП К-29/32	0,005	0,81
Сахароза марки В	0,200	32,26
Пектин	0,009	1,45
Крохмаль кукурудзяний	0,003	0,48
Магнію стеарат	0,003	0,48
Разом	0,620	100

На основі проведених досліджень обрано тверді желатинові капсули № 00 з корпусом зеленого та кришкою жовтого кольору із середньою місткістю 0,95 мл, типу Snap-Fit, виробництва фірми «Capsugel».

Розроблено схему технологічного процесу капсул «Діаплант» (рис. 6).

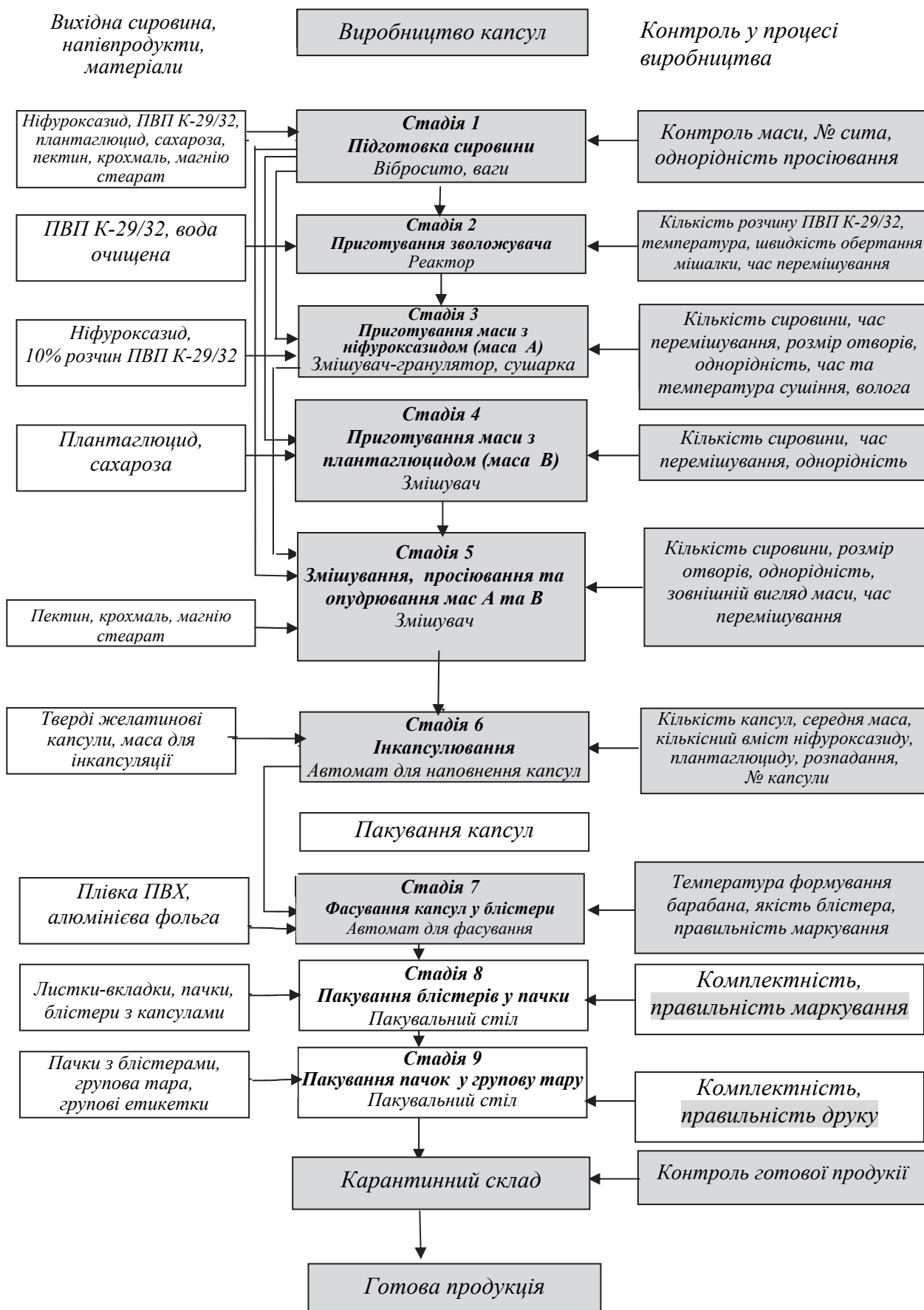


Рис. 6 Технологічна схема виробництва капсул «Діаплат»

У четвертому розділі **«Стандартизація капсул «Діаплант» та дослідження їх стабільності. Обговорення доклінічних фармакологічних та мікробіологічних досліджень капсул «Діаплант»** описано процеси розробки та валідації МКЯ препарату, а також дослідження з вивчення стабільності капсул «Діаплант». Наведено обговорення доклінічних фармакологічних та мікробіологічних досліджень капсул «Діаплант».

Розробка і стандартизація МКЯ є невід'ємною частиною фармацевтичної розробки лікарського препарату. Тому розробка специфікації на готовий препарат і МКЯ, проведення валідації аналітичних методик є обов'язковим етапом розробки нового лікарського препарату.

Дослідження зі стандартизації капсул «Діаплант» проводили на базі ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» під керівництвом зав. лабораторії аналізу, якості та стандартизації лікарських препаратів канд. фарм. наук О. С. Назарової.

Фармакологічні дослідження капсул «Діаплант» проводили на базі НФаУ на кафедрі фармакології під керівництвом проф. С. М. Дроговоз.

Мікробіологічні дослідження капсул «Діаплант» проводили в лабораторії біохімії та біотехнології ДУ «ІМІ ім. І. І. Мечникова НАМН України» під керівництвом канд. біол. н., ст. н. с. Т. П. Осолодченко.

Для комбінованого препарату «Діаплант» розроблено методику кількісного визначення ніфуроксазиду методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці.

Проведена валідація методики підтвердила її придатність і відповідність критеріям прийнятності. Даними з валідації підтверджено, що методика кількісного визначення ніфуроксазиду дозволяє проводити контроль препарату методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці в необхідному діапазоні, з достатньою специфічністю, правильністю та збіжністю. Валідаційні характеристики свідчать про коректність методики кількісного визначення при допусках для діючої речовини $\pm 5\%$.

При проведенні аналізу плантаглюциду в комбінованому препараті «Діаплант» апробовано методику кількісного визначення відновлювальних цукрів, у перерахунку на глюкозу, методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці. Як альтернативна методика кількісного визначення відновлювальних цукрів, у перерахунку на глюкозу, апробована методика з використанням методу рідинної хроматографії.

Апробовано методику ідентифікації компонентів плантаглюциду, а саме глюкози, галактози, рамнози, арабінози, ксилози, кислоти галактуронової або глюкуронової, у капсулах за допомогою методу тонкошарової хроматографії.

За результатами проведених досліджень складено специфікацію для контролю якості капсул «Діаплант» (табл. 6).

Специфікація на препарат «Діаплант», капсули

Показник	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Опис	Тверді желатинові капсули № 00 з корпусом зеленого та кришкою жовтого кольору, наповнені жовто-коричневим порошком. За зовнішнім виглядом мають відповідати вимогам ДФУ 1.2, ст. «Капсули»	За п. 1 МКЯ (візуально) ДФУ, ст. «Капсули»
Ідентифікація Ніфуроксазид Плантаглюцид Глюкоза, галактоза, рамноза, арабіноза, ксилоза, кислота галактуронова або глюкуронова	УФ-спектр поглинання випробовуваного розчину, отриманого в розділі "Кількісне визначення", на ділянці від 320 до 450 нм повинен мати максимум поглинання при довжині хвилі (368 ± 2) нм На хроматограмі випробовуваного розчину мають проявлятися зони, забарвлені у буроватий колір (глюкоза, галактоза, рамноза); у рожевий колір (арабіноза, ксилоза); у бурувато-рожевий колір (кислота галактуронова або глюкуронова) на рівні зон на хроматограмі суміші розчинів СЗ глюкози, галактози, рамнози, арабінози, ксилози, кислоти галактуронової або глюкуронової. Допускається наявність буруватої зони на старті	За п. 2.1, 8.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.25 (метод УФ-спектрофотометрії) За п. 2.2, МКЯ, ДФУ, 2.2.27 (метод тонкошарової хроматографії)
Кальцій	Якісна реакція (с) на кальцій	За п. 2.3, МКЯ, ДФУ, 2.3.1 (N)
Середня маса вмісту капсул	Від 589,0 до 651,0 мг (620,0 мг ± 5 %)	За п. 3 МКЯ, ДФУ, 2.9.5
Однорідність маси	Відхилення в масі окремих капсул допускається в межах ± 7,5% від середньої маси вмісту капсул. Тільки дві маси з 20 можуть мати відхилення від середньої маси вмісту капсул понад 7,5%, але не більш ніж удвічі	За п. 4 МКЯ ДФУ, 2.9.5
Однорідність дозованих одиниць Ніфуроксазид	Препарат має відповідати вимогам ДФУ, 2.9.40	За п. 5 МКЯ ДФУ, 2.9.40 (розрахунково-ваговий метод)
Розпадання	Не більше 30 хв	За п. 6 МКЯ ДФУ, 2.9.1 (з дисками)
Розчинення Ніфуроксазид	Препарат повинен відповідати вимогам ДФУ *, 2.9.3. Q = 65% (через 45 хв)	За п. 7 МКЯ ДФУ*, 2.9.3, 2.2.25 (метод УФ-спектрофотометрії)

1	2	3
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) - <u>критерій прийнятності</u> : 10 ³ КУО/г Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) - <u>критерій прийнятності</u> : 10 ² КУО/г Escherichia coli: відсутність в 1 г	За п. 7 МКЯ, ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
Кількісне визначення Ніфуроксазид (C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₅) - на момент випуску	В 1 капсулі: Від 190,0 до 210,0 мг	За п. 8.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.25 (метод абсорбційної спектрофотометрії)
Плантаглюцид Відновлювальні цукри у перерахунку на глюкозу	Від 17,0 до 42,0 мг	За п. 8.2 МКЯ, ДФУ, 2.2.25 (метод абсорбційної спектрофотометрії) або За п. 8.3 МКЯ, ДФУ, 2.2.29 (метод рідинної хроматографії)

Капсули «Діаплант» запропоновано зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C. За результатами досліджень стабільності для препарату «Діаплант», капсули, встановлено термін та умови придатності 2 роки зберігання при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

На моделі карагенінового набряку встановлена протизапальна активність препарату «Діаплант», а методом «вугільних міток» доведена його спазмолітична активність.

Установлено, що комбінований препарат «Діаплант», до складу якого входить ніфуроксазид у комбінації з рослинною субстанцією плантаглюцидом, має антибактеріальну дію відносно тест-штамів і клінічних штамів мікроорганізмів, збудників бактеріальної діареї. Як препарат порівняння використовували капсули «Ентерофурил®» виробництва «Bosnalijek», (Боснія і Герцеговина).

ВИСНОВКИ

1. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад та раціональна технологія твердої лікарської форми. У результаті досліджень створено вітчизняний лікарський препарат у формі капсул «Діаплант», який містить комбінацію ніфуроксазиду та плантаглюциду для комплексної терапії гострих кишкових інфекцій (ГКІ).

2. Проаналізовано та узагальнено сучасні дані літературних джерел щодо лікування ГКІ. Обґрунтовано вибір ефективного препарату при гострих

кишкових інфекціях нітрофуранового ряду - ніфуроксазиду. Розглянуто основні напрямки комплексної терапії та її заходи при ГКІ. Описано перспективність капсул для створення нових препаратів, зокрема комбінованих, для лікування захворювань різної етіології.

3. У результаті проведених маркетингових досліджень було встановлено, що новостворений вітчизняний комбінований лікарський препарат «Діаплант» на фармацевтичному ринку України немає аналогів. Комбінація володіє широкими фармакологічними властивостями, дозволяє комплексно впливати на фармакотерапію гострих кишкових інфекцій, знижує поліпрагмазію, володіє високою соціально-економічною доступністю для населення, що необхідно для оптимізації лікарського забезпечення в умовах обмеженого фінансування системи охорони здоров'я.

4. Враховуючи результати кристалографічних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень діючих субстанцій ніфуроксазид і плантаглюцид, обґрунтовано доцільність застосування технології роздільного приготування мас для інкапсулювання із цими речовинами. Масу для інкапсулювання з ніфуроксазидом готували методом вологої грануляції. Для обґрунтування вибору зволожувача застосовували реологічну характеристику зв'язувальних мас - пластичну міцність. Експериментально встановлено, що пластична міцність досягає максимуму при зволоженні 10% ПВП (К-29/32). У результаті отримано масу для інкапсулювання з ніфуроксазидом з добрими технологічними властивостями (маса А).

5. Для поліпшення технологічних властивостей субстанції плантаглюциду застосовували допоміжні речовини із групи наповнювачів: лактозу 80, МКЦ 102, ди-кальцію фосфат 9214, маніт PARTECK M 200 і сахарозу марки В. Експериментально встановлено, що для порошку плантаглюциду доцільно використовувати як наповнювач сахарозу марки В. При змішуванні плантаглюциду із сахарозою отримано масу В.

6. На підставі проведених досліджень капсул «Діаплант» експериментально обґрунтовано застосування таких допоміжних речовин: ПВП К-29/32 (зволожувач), сахароза марки В (наповнювач), пектин і крохмаль кукурудзяний (комбінація розпушувачів), магнію стеарат (ковзна речовина). У результаті проведених фармакоекономічних досліджень встановлено, що розроблений комбінований препарат «Діаплант» буде доступним для вітчизняного покупця на фармацевтичному ринку України.

7. Розроблено методику кількісного визначення ніфуроксазиду методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці для проведення тестів «Кількісне визначення» та «Ідентифікація» у комбінованому препараті «Діаплант» у формі капсул. Валідаційні дослідження підтверджують специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність і діапазон застосування запропонованої методики кількісного визначення ніфуроксазиду.

8. Апробовано методику кількісного визначення відновлювальних цукрів, у перерахунку на глюкозу, методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці, при проведенні аналізу плантаглюциду в комбінованому

препараті «Діаплант». Як альтернативну методику кількісного визначення відновлювальних цукрів, у перерахунку на глюкозу, апробовано методику з використанням методу рідинної хроматографії. Апробовано методику визначення ідентифікації компонентів плантаглюциду, а саме: глюкози, галактози, рамнози, арабінози, ксилози, кислоти галактуронової або глюкуронової, у капсулах із використанням методу тонкошарової хроматографії. Складено специфікацію для контролю якості комбінованого лікарського препарату у формі капсул «Діаплант». Розроблені аналітичні методики включено до проекту МКЯ на препарат. Вивчено стабільність розроблених капсул у процесі зберігання, визначено упаковку та строк придатності.

9. Для підтвердження біодоступності розробленого препарату «Діаплант» в умовах *in vitro* проведено вивчення та порівняння профілів розчинення ніфуроксазиду з референтним препаратом «Ентерофурил®» («Bosnalijek», Боснія і Герцеговина). Установлено, що для досліджуваних препаратів спостерігається еквівалентність профілів розчинення в усіх рекомендованих середовищах розчинення (рН 4,5, 6,8 і 10,0). При визначенні еквівалентності кінетичних кривих препаратів із ніфуроксазидом найбільш прийнятним є середовище розчинення боратного буферного розчину з рН 10,0 без додавання солубілізатора. Пантаглюцид впливає на розчинення ніфуроксазиду в капсулах «Діаплант».

10. На моделі карагенінового набряку встановлена протизапальна активність препарату «Діаплант», а методом «вугільних міток» доведена його спазмолітична активність. Установлено, що комбінований препарат «Діаплант», до складу якого входить ніфуроксазид у комбінації з рослинною субстанцією плантаглюцидом, має антибактеріальну дію відносно тест-штамів і клінічних штамів мікроорганізмів, збудників бактеріальної діареї.

11. Розроблено та апробовано технологію і проєкт технологічного регламенту на виробництво капсул «Діаплант» у промислових умовах на базі ФК «Здоров'я». Фрагменти дисертаційної роботи упроваджено у навчальний процес низки кафедр закладів вищої освіти України медичного і фармацевтичного профілю.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Фарес Р., Бобрицкая Л. А., Зборовская Т. В. Обоснование выбора эффективного препарата при острых кишечных инфекциях. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Кн. 24, вип. 3. С. 227–232. (Особистий внесок: узагальнення та аналіз літературних джерел, підготовка статті).

2. Фарес Р., Бобрицкая Л. А., Назарова Е. С., Зборовская Т. В. Физические и фармакотехнологические исследования субстанции нифуроксазида. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 4 (42). С. 45–49. (Особистий внесок: проведення експерименту,

аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).

3. Фарес Р., Бобрицкая Л. А. Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного препарата для лечения кишечных инфекций. *Фармацевтический журнал*. 2016. № 1. С. 72–78. (Особистий внесок: проведення фармакотехнологічних досліджень лікарських субстанцій, обґрунтування вибору допоміжних речовин, узагальнення результатів експерименту, підготовка статті).

4. Фарес Р., Бобрицкая Л. А., Лобова И. А., Ивко Т. И. Маркетинговый анализ рынка лекарственных средств для лечения острых кишечных инфекций. *Рецепт*. 2016. Т. 19, № 3. С. 301–308. (Особистий внесок: проведення маркетингових досліджень, узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).

5. Фарес Р., Бобрицкая Л. А., Назарова Е. С., Гербина Н. А. Изучение кинетики растворения комбинированного лекарственного препарата с нифуроксазидом «Диаплант». *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2016. № 2 (46). С. 19–23. (Особистий внесок: аналіз, узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).

6. Фарес Р., Бобрицкая Л. А., Осолодченко Т. П., Гриценко В. И. Изучение антимикробного действия комбинированной лекарственной композиции для лечения кишечных инфекций. *Annals of Mechnikov Institute*. 2016. № 4. С. 112–115. URL: www.imiamn.org.ua/journal.htm (дата звернення: 14.07.2017) (Особистий внесок: узагальнення літературних джерел, планування досліджень, обробка та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).

7. Fares R., Bobrytska L., Germanyuk T., Kryvoviaz O., Ivko T., Toziuk O., Balicka O., Bobrowska O. Diaplant: Manufacturing technology and rationalization of costs of acute intestinal infection pharmacotherapy. *International Journal of Green Pharmacy*. 2017. № 11 (3). P. 584–589. (Особистий внесок: проведення фармакоекономічних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті).

8. Fares R., Bobrytska L. A., Drogovoz S. M., Popova N. V., Shpychak O. S., Hrytsenko V. I., Ivko T. I., Kononenko A. V. Research of the pharmacological activity of capsules Diaplant. *Likarska sprava*. 2017. № 8. P. 144–148. (Особистий внесок: аналіз та узагальнення результатів доклінічних досліджень, підготовка статті).

9. Фарес Р., Бобрицька Л. О., Шпичак О. С., Зборовська Т. В., Германюк Т. А., Івко Т. І., Оксенюк О. Є. Технологічні та фармакоекономічні аспекти розробки препарату для комплексної терапії гострих кишкових інфекцій. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 3 (63). С. 17–26. (Особистий внесок: узагальнення та систематизація експериментальних даних, підготовка статті).

Патенти

10. Бобрицька Л. О., Фарес Р., Гончаров М. І., Назарова О. С., Попова Н.В., Литвиненко В. І. Лікарський засіб антимікробної, протизапальної та спазмолітичної дії : пат. 103886 Україна. № u2015 04344 ;

заявл. 05.05.2015 ; опубл. 12.01.2016, Бюл. № 1. (Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, розробка фармацевтичної композиції, систематизація отриманих результатів, формулювання винаходу, участь у підготовці матеріалів для оформлення патентної заявки).

Монографії

11. Germanyuk T., Bobrytska L., Ivko T., Fares R. Diaplant: development of technology and pharmacoeconomic evidence of therapy : Monograph / ed. by Germanyuk T. Lambert Academic Publishing of International Book Market Service Ltd., 2019. P. 60 ISBN 978-620-0-47182-6

Інші наукові видання

12. Фарес Р., Бобрицкая Л. А., Попова Н. В., Дерполюк А. В. Иммуномодулирующая активность биологически активных полисахаридов. *Современная наука. Новый взгляд* : сб. науч. докл., г. Вроцлав, 30 янв. 2015 г. Вроцлав, 2015. С. 100–102.

13. Ковалева Ю. С., Фарес Р., Бобрицкая Л. А., Толоконникова А. А. Перспектива создания комбинированных препаратов для коррекции состава микрофлоры кишечника. *Промислова фармація: етапи становлення та майбутнє* : матеріали міжнар. наук-практ. конф., м. Харків, 29-30 верес. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 66–69.

14. Фарес Р., Бобрицкая Л. А. Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного препарата с нифуроксазидом для лечения кишечных инфекций. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 29-30 берез. 2018 р. / за ред. акад. УАН О. І. Тихонова. Харків : Вид-во «Оригінал», 2018. С. 177–184.

Тези

15. Фарес Р., Дерполюк А. В. Изучение физических и фармакотехнологических свойств субстанции нифуроксазида. *Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику* : материалы X годичной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абу Али Ибн Сино с междунар. участием, г. Душанбе, 24 апр. 2015 г. Душанбе : ТГМУ, 2015. С. 364.

16. Назарова Е. С., Фарес Р., Бобрицкая Л. А. Разработка методов контроля качества комбинированного препарата «Диаплант». *Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации* : материалы Респуб. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Ташкент, 13-14 окт. 2015 г. Ташкент, 2015. С. 60–61.

17. Фарес Р., Бобрицкая Л. А. Значение пластической прочности в технологии влажной грануляции. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти*

створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12-13 листоп. 2015 р. Харків : НФаУ, 2015. С. 380.

18. Фарес Р., Бобрицкая Л. А., Зборовская Т. В. Выбор эффективного лекарственного препарата для лечения острых кишечных инфекций. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 26-27 берез. 2015 р. Харків : НФаУ, 2015. С. 241–243.

19. Зборовская Т. В., Лебединец В. А., Фарес Р., Бобрицкая Л. А. Нейромаркетинг – одно из новых направлений маркетинга для более успешного продвижения товаров. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 26-27 берез. 2015 р. Харків : НФаУ, 2015. С. 244–245.

20. Назарова О. С., Бобрицкая Л. О., Фарес Р., Зборовська Т. В. Разработка методики количественного определения нифуроксазида в таблетках та капсулах. *Управління якістю в фармацевції* : матеріали IX наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 2015 р. Харків, 2015. С. 110.

21. Назарова Е. С., Фарес Р., Бобрицкая Л. А., Шеховцова Е. В. Технологические и аналитические аспекты создания комбинированного препарата «Диаплант». *Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармацевции* : материалы Респуб. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Ташкент, 17-18 нояб. 2016 г. Ташкент, 2016. С. 286–287.

22. Фарес Р., Бобрицкая Л. А., Шеховцова Е. В. Разработка состава и технологии капсул для лечения острых кишечных инфекций. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали I наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 24-25 берез. 2016 р. Харків, 2016. С. 91–92.

23. Fares R., Gerbina N. A., Dmitrievskiy D. I., Bobrytska L. O. Concerning the role of plastic strength in granulation. *Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIII International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student* (April 21, 2016). In 2 vol. Kh. : Publishing Office NUPh, 2016. Vol. 1. С. 253.

24. Ковалева Ю. С., Толоконникова А. А., Фарес Р., Бобрицкая Л. А. Применение пектина в комплексном лечении ОКИ. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 229–230.

25. Фарес Р., Бобрицкая Л. А., Назарова Е. С. Разработка методов контроля качества препарата в капсулах "Диаплант". *Нанотехнології у фармацевції та медицині* : матеріали II Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 19-20 квіт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 86–89.

26. Германюк Т. А., Бобрицкая Л. О., Ивко Т. И., Назарова Е. С., Фарес Р. Разработка методик стандартизации и исследование стабильности

оригинальних капсул «Діаплант». *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали IV Міжнар. наук-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 227–228.

АНОТАЦІЯ

Фарес Рамі. Розробка складу та технології комбінованого лікарського препарату для лікування гострих кишкових інфекцій. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертація присвячена розробці складу і технології комбінованого лікарського препарату у формі капсул «Діаплант» для комплексної фармакотерапії гострих кишкових інфекцій (ГКІ).

Розробка складу та технології лікарського препарату, що містить ніфуроксазид у комбінації з рослинною субстанцією плантаглюцидом, є сучасним підходом у лікуванні ГКІ, при якому висока ефективність гармонійно поєднується з безпекою, доступністю і зручністю застосування.

На підставі результатів досліджень кристалографічних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей порошків субстанцій ніфуроксазиду і плантаглюциду встановлено, що для розробки складу та технології комбінованого препарату доцільно застосування технології роздільного отримання мас для інкапсулювання.

Масу для капсулювання з ніфуроксазидом отримували методом вологої грануляції.

Для отримання маси з плантаглюцидом використовували допоміжну речовину - сахарозу марки В.

Досліджено властивості препарату «Діаплант», запропоновано методики контролю якості, визначено умови і термін зберігання. Розроблено проекти МКЯ і технологічного регламенту на виробництво капсул «Діаплант» у промислових умовах на базі фармацевтичної компанії «Здоров'я».

Ключові слова: «Діаплант», капсули, ніфуроксазид, плантаглюцид, технологія, антимікробна дія.

АННОТАЦИЯ

Фарес Рами. Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного препарата для лечения острых кишечных инфекций. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2021.

Диссертация посвящена разработке состава и технологии комбинированного лекарственного препарата в форме капсул «Диаплант» для комплексной фармакотерапии острых кишечных инфекций (ОКИ).

Разработка состава и технологии лекарственного препарата, содержащего нифуроксазид в комбинации с растительной субстанцией плантаглюцида, является современным подходом в лечении ОКИ, при котором высокая эффективность гармонично сочетается с безопасностью, доступностью и удобством применения.

На основании результатов исследований кристаллографических, физико-химических и фармако-технологических свойств порошков субстанций нифуроксазида и плантаглюцида установлено, что для разработки состава и технологии комбинированного препарата целесообразно применение технологии раздельного получения масс для инкапсулирования.

Массу для капсулирования с нифуроксазидом получали методом влажной грануляции.

Для получения массы с плантаглюцидом использовали вспомогательное вещество – сахарозу марки В.

Исследованы свойства препарата «Диаплант», предложены методики контроля качества, определены условия и срок хранения. Разработаны проекты МКК и технологического регламента на производство капсул «Диаплант» в промышленных условиях на базе фармацевтической компании «Здоровье».

Ключевые слова: «Диаплант», капсулы, нифуроксазид, плантаглюцид, технология, антимикробное действие.

SUMMARY

Fares Rami. Development of composition and technology of the combined drug for the treatment for acute intestinal infections. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a candidate of pharmaceutical science degree in specialty 15.00.01 – drugs technology, organization of pharmacy and judicial pharmacy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The thesis is devoted to the development of the composition and technology of the combined drug in the form of capsules «Diaplant» for complex pharmacotherapy of acute intestinal infections (AII).

Currently, there is a tendency for the complex treatment of AII with use of antimicrobial drugs, enterosorbents, pro- and prebiotics, as well as immune drugs. According to the prescriptions of doctors for the treatment of intestinal infections, drugs based on nifuroxazide are the leader.

From literary sources it is known that plantaglucide (*Plantago major* L.) preparation of plantaglucide reduces spasms, has an anti-inflammatory effect, reduces body intoxication, and normalizes intestinal motility.

The development of the composition and technology of the medical preparation containing nifuroxazide in combination with the plant substance plantaglucide is a modern approach in the treatment of AII, in which high

efficiency is harmoniously combined with safety, availability and ease of use.

Methodological approaches to drug development for complex pharmacotherapy of AII are stated.

According to the ATC / DDD index of the WHO Center for Methodology for Statistical Research of Medicines, the therapeutic dose of the active ingredients was determined: nifuroxazide (200 mg) in combination with the plant substance plantaglucide (200 mg).

Based on the results of studies of the crystallographic, physicochemical, and pharmaco-technological properties of powders of the substances nifuroxazide and plantaglucide, it was established that for the development of the composition and technology of the combined preparation, it is advisable to use the technology of separate production of masses for encapsulation using auxiliary substances with different properties.

When obtaining a mass for encapsulation with nifuroxazide, the method of wet granulation was used. When choosing a humectant, the rheological characteristics of the binding masses and plastic strength were used. It has been experimentally established that the plastic strength reaches maximum when moistened with 10 % PVP (K-29/32) and minimum moisture contents of 17 %.

To improve the technological properties of the plantaglucide substance, auxiliary substances from the group of fillers were used. We used the following substances as fillers: lactose 80, MCC 102, di-calcium phosphate 9214, mannitol PARTECK M 200 and sucrose grade B. It has been experimentally established that it is advisable to use pressed sucrose grade B for plantaglucide powder as a filler.

To develop the composition «Diaplant» capsules, use the following auxiliary substances has been experimentally substantiated: PVP K-29/32 (humidifier), sucrose grade B (filler), pectin and corn starch (combination of disintegrants), magnesium stearate (sliding).

The technology for obtaining capsules «Diaplant» consists of the following stages: preparation raw materials, preparation humidifier, obtaining mass with nifuroxazide (mass A), obtaining mass with plantaglucide (mass B), mixing capsule mass A and B, sieving capsule mass A, B and dusting, filling capsules, packing capsules into blisters, packing blisters into packs, packing packs into group containers.

The developed analytical methods are included in the QCM project, the specification for quality control of «Diaplant» drug has been drawn up. On the basis of FC «Zdorovye» the technology of capsules «Diaplant» was tested.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГКІ – гострі кишкові інфекції

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ДФУ – Державна фармакопея України

ЗВО – заклад вищої освіти

МКЯ – методи контролю якості

НТД – нормативно-технічна документація

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

СЗ – стандартний зразок

ТШХ – тонкошарова хроматографія

УФ – ультрафіолет

Підписано до друку 23.03.2021. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.

Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.

Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. ак. Павлова, 311

Свідоцтво про державну реєстрацію В00 № 941249 від 28.01.2003 р.

