

Р. ФАРЕС¹, Л. О. БОБРИЦЬКА¹, О. С. ШПИЧАК², Т. В. ЗБОРОВСЬКА¹, Т. А. ГЕРМАНЮК³,
Т. І. ІВКО³, О. Є. ОКСЕНЮК⁴

¹ Національний фармацевтичний університет, Україна

² Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету, Україна

³ Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

⁴ ДЗ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України, м. Рубіжне, Україна

ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ПРЕПАРАТУ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

На теперішній час комбіновані лікарські препарати посідають провідне місце в номенклатурі фармакотерапевтичних засобів, зокрема призначених для лікування гострих кишкових інфекцій (ГКІ), що вимагають комплексного лікування із застосуванням антимікробних препаратів, ентеросорбентів, про- і пребіотиків, а також імунних препаратів. 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.

Метою наших досліджень є розробка складу і технології оригінального комбінованого лікарського препарату у формі капсул «Діаплант» для комплексного лікування ГКІ та дослідження його фармакоекономічних аспектів.

Результати. Обґрунтовано комбінацію ніфуроксазиду з плантаглюцидом, яка надає додаткові мікробіологічні та фармакологічні ефекти препарату. Для розробки складу та технології комбінованого препарату застосовано технологію роздільного приготування мас для капсулювання з використанням допоміжних речовин різних груп. Розроблена технологічна схема виробництва капсул «Діаплант» та складена специфікація для контролю якості капсул. У результаті АТС/DDD-методології встановлено, що вартість середньої добової дози лікарського засобу «Діаплант» складає 14,54 грн, а вартість окремих комбінацій ніфуроксазиду та плантаглюциду коливалась від 22,13 до 38,05 грн. При застосуванні лікарського засобу «Діаплант» можна зменшити витрати від 152 до 262 %.

Висновки. У результаті проведених досліджень створено вітчизняний лікарський препарат у формі капсул «Діаплант», до складу якого входить комбінація ніфуроксазиду та плантаглюциду для застосування в комплексній терапії ГКІ. Розроблений препарат «Діаплант» проявляє високий рівень антимікробної, протизапальної, спазмолітичної та детоксикаційної активності, нормалізує перистальтику кишечника і сприяє відновленню кишкової мікрофлори.

Ключові слова: фармація; комбінований лікарський засіб; технологія; гострі кишкові інфекції

R. FARES¹, L. O. BOBRYTSKA¹, O. S. SHPYCHAK², T. V. ZBOROVSKAYA¹,
T. A. GERMANYUK³, T. I. IVKO³, O. E. OKSENIUK⁴

¹ National University of Pharmacy, Ukraine

² Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists
of the National University of Pharmacy, Ukraine

³ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine

⁴ SI "Lugansk State Medical University" Ministry of Health of Ukraine, Rubizhne,
Ukraine

TECHNOLOGICAL AND PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF DRUG FOR THE COMPLEX THERAPY OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

Today combination drugs are widely used to treat acute intestinal infections (AII). Acute intestinal infections requiring comprehensive treatment with antimicrobial drugs, enterosorbents, pro- and prebiotics and immune drugs. We have developed the composition and technology of drug which contain nifuroxazide and plant substance plantaglicid. This combination is a modern treatment of AII, because it combination has high efficiency, safety, availability and comfortable use.

The purpose of the research was development of composition and technological scheme of the original combined drug in the form of capsules "Diaplant" for the complex treatment AII and the study of its pharmaco-economic aspects.

Results and discussion. The combination of nifuroxazide with plantaglicid, which has additional microbiological and pharmacological effects, was justified. To develop of the composition and technology this

combined drug, the technology of separate preparation of masses for encapsulation with using excipients of different groups was used. The technological scheme of production of "Diaplant" capsules is developed and the specification for quality control of capsules is made. ATC/DDD-methodology showed that the cost for DDD of "Diaplant" was 14,54 UAH. The total cost of the average recommended daily doses of separate drugs (nifuroxazide and Plantaglicidum) ranged from 22,13 to 38,05 UAH. The use of "Diaplant" in clinical practice allows reducing the cost of pharmacotherapy of АП from 152 to 262 %.

Conclusion. The technological scheme of production of the domestic drug in capsules "Diaplant" that contains nifuroxazide and Plantaglicidum was developed for pharmacotherapy of acute intestinal infections. The developed drug "Diaplant" has high antimicrobial, anti-inflammatory, antispasmodic and detoxic activity, normalizes intestinal motility and helps to restore the intestinal microflora.

Key words: pharmacy; combined drug; technology; acute intestinal infections

Р. ФАРЕС¹, Л. А. БОБРИЦКАЯ¹, О. С. ШПИЧАК², Т. В. ЗБОРОВСКАЯ¹,
Т. А. ГЕРМАНИЮК³, Т. И. ИВКО³, О. Е. ОКСЕНЮК⁴

¹ *Национальный фармацевтический университет, Украина*

² *Институт повышения квалификации специалистов фармации
Национального фармацевтического университета, Украина*

³ *Винницкий национальный медицинский университет
имени М. И. Пирогова, Украина*

⁴ *ГУ «Луганский государственный медицинский университет» МЗ Украины,
г. Рубежное, Украина*

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В настоящее время комбинированные лекарственные препараты занимают ведущее место в номенклатуре фармакотерапевтических средств, в частности предназначенных для лечения острых кишечных инфекций (ОКИ), требующие комплексного лечения с применением анти-микробных препаратов, энтеросорбентов, про- и пребиотиков, а также иммунных препаратов. Разработка состава и технологии лекарственного препарата, содержащего нифуроксазид в сочетании с растительной субстанцией плантаглюцидом, является современным подходом в лечении ОКИ, при котором высокая эффективность гармонично сочетается с безопасностью, доступностью и удобством применения.

Целью наших исследований является разработка состава и технологии оригинального комбинированного лекарственного препарата в форме капсул «Диаплант» для комплексного лечения ОКИ и исследование его фармакоэкономических аспектов.

Результаты. Обоснована комбинация нифуроксазида с плантаглюцидом, которая обуславливает дополнительные микробиологические и фармакологические эффекты препарата. Для разработки состава и технологии комбинированного препарата применена технология раздельного приготовления масс для капсулирования с использованием вспомогательных веществ различных групп. Разработана технологическая схема производства капсул «Диаплант» и составлена спецификация для контроля качества капсул. В результате АТС/DDD-методологии установлено, что стоимость средней суточной дозы лекарственного средства «Диаплант» составляет 14,54 грн, а стоимость отдельных комбинаций нифуроксазида и плантаглюцида колебалась от 22,13 до 38,05 грн. При применении лекарственного средства «Диаплант» можно уменьшить расходы от 152 до 262 %.

Выводы. В результате проведенных исследований создан отечественный лекарственный препарат в форме капсул «Диаплант», в состав которого входит комбинация нифуроксазида и плантаглюцида для применения в комплексной терапии ОКИ. Разработанный препарат «Диаплант» проявляет высокий уровень антимикробной, противовоспалительной, спазмолитической и детоксикационной активности, нормализует перистальтику кишечника и способствует восстановлению кишечной микрофлоры.

Ключевые слова: фармация; комбинированное лекарственное средство; технология; острые кишечные инфекции

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Однією з основних причин розвитку гострих кишкових інфекцій (ГКІ) і викликаної ними діареї є інфікування патогенними і умовно-патогенними бактеріями, вірусами і найпростішими. Щорічно у світі реєструється 2,5 млрд випадків кишкових захворювань, які супроводжуються діареєю [1].

На теперішній час спостерігається тенденція до комплексного лікування ГКІ із застосуванням антимікробних препаратів, ентеросорбентів, про- і пребіотиків, а також імунних препаратів [2].

Вирішенням проблеми фармакотерапії захворювань ГКІ займалися видатні вітчизняні вчені, а саме проф. В. П. Георгієвський, проф. Оболен-

цева Г. В., проф. В. І. Литвиненко, проф. С. М. Дроговоз, проф. Я. І. Хаджай та ін.

За призначеннями лікарів для лікування кишкових інфекцій лідером є препарати на основі ніфуроксазиду як лікарського засобу № 1 на фармацевтичному ринку. При фармакотерапії ГКІ ніфуроксазид часто призначають у комплексній терапії з іншими препаратами протизапальної, спазмолітичної та ентеросорбційної дії [2].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Аналіз публікацій щодо застосування лікарських засобів на основі ніфуроксазиду для лікування ГКІ показує зростання зацікавленості в розробці препаратів з цією діючою речовиною у різних лікарських формах.

Питаннями вивчення кінетики таких лікарських препаратів з ніфуроксазидом займаються Назарова О. С., Вербова Ю. М., Казаринов М. О., Сіденко Л. М., Веселова О. А. та ін. [3].

Українські виробники лікарських засобів продовжують насичувати ринок генеричними монопрепаратами, але на сьогодні актуальними стають дослідження комбінованих лікарських засобів з ніфуроксазидом, що проявляють не тільки антибактеріальну дію, а й протизапальну та спазмолітичну.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Комбіновані лікарські засоби дають можливість всебічно впливати на патоген, захищаючи при цьому мікрофлору кишківника.

Проаналізувавши літературні джерела, ми виділили необхідну дію препаратів з подорожника великого (*Plantago major L.*). Пiantаглюцид знижує спазми, проявляє протизапальну дію, зменшує інтоксикацію організму, нормалізує перистальтику кишечника [4].

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

Дана оригінальна комбінація ніфуроксазиду та пiantаглюциду дозволяє розширити спектр фармакологічної дії, комплексно впливати на фармакотерапію ГКІ, а також знизити явище поліпрагмазії. Також було обґрунтовано фармакоекономічні переваги застосування капсул «Діаплант», що є вкрай актуальним в умовах обмеженого фінансування системи охорони здоров'я. Застосування такої комбінації дозволяє оптимізувати та знижувати витрати пацієнтів та держави при лікуванні ГКІ [5].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою наших досліджень була розробка складу і технології оригінального комбінованого лікарського препарату у формі капсул під умовною назвою «Діаплант» для комплексного лікування ГКІ та дослідження його фармакоекономічних аспектів.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

На теперішній час спостерігається тенденція до комплексного лікування ГКІ із застосуванням антимікробних препаратів, ентеросорбентів, про- і пребіотиків, а також імунних препаратів.

При розробці складу та технології препарату керувалися загальною методологією розробки комбінованого препарату у формі капсул (рис. 1), яка враховує інформаційні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, мікробіологічні, біофармацевтичні і фармакологічні дослідження, що гарантують відповідність лікарського препарату сучасним вимогам.

На етапі допоміжної терапії при лікуванні кишкових інфекцій широко використовуються препарати, зокрема і комбіновані (табл. 1), що містять полісахариди різної природи: інουλін, лактулозу, лігнін, пектин та ін. [6].

Пiantаглюцид містить суму полісахаридів, включаючи низькомолекулярні пектини, нейтральні моносахариди (галактозу, рамнозу, арабінозу, ксилозу) і органічні кислоти (яблучну, бурштинову, кавову та ін.) і тому входить до складу запропонованого нами комбінованого лікарського препарату.

В комбінації з ніфуроксазидом на підставі проведених мікробіологічних досліджень [7] встановлено, що пiantаглюцид у терапевтичній дозі 200 мг потенціює антимікробний ефект ніфуроксазиду за рахунок власних антибактеріальних властивостей полісахаридів, а саме пектинів.

Фармакологічні дослідження довели, що пектинові речовини пiantаглюциду розширюють терапевтичний спектр запропонованої комбінації, знижуючи при цьому спазми і надаючи протизапальну дію [8]. Сорбційні властивості пектинів зменшують інтоксикацію організму, чинячи при цьому захисну профілактичну дію.

При розробці складу та технології капсул важливе значення має плинність [9]. Проведені результати досліджень показали, що діючі речовини мають низьке значення плинності [2, 10].

З метою поліпшення цього показника доцільно порошок ніфуроксазиду і порошок пiantаглюциду перевести у форму гранул. Застосувати технологію вологої грануляції для суміші порошоків ніфуроксазиду і пiantаглюциду недоцільно. Це пов'язано з тим, що ці лікарські

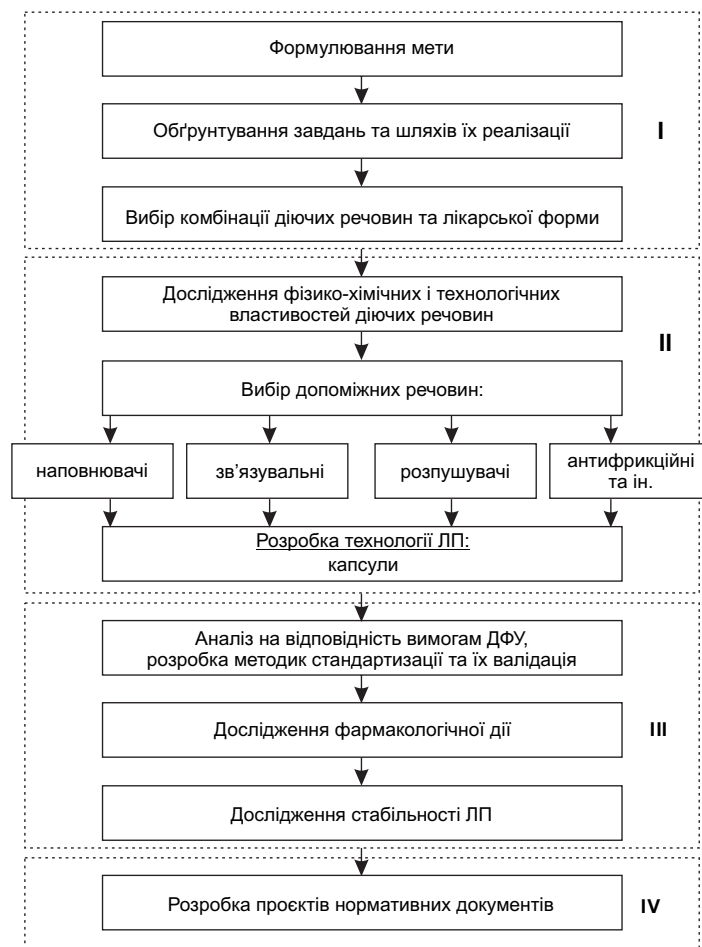


Рис. 1 Загальна методологія розробки комбінованого препарату у формі капсул

речовини відрізняються за розчинністю у воді і при цьому відповідно будуть мати різні «критичні точки» при зволоженні. Розчинність впливає на значення реологічної характеристики зволожених мас, а саме на значення максимальної пластичної міцності.

Для розробки складу та технології комбінованого препарату з ніфуроксазидом і плантаглюцидом застосовували технологію роздільного приготування мас для капсулювання з використанням допоміжних речовин різних груп [2, 5, 10]. Масу для інкапсулювання з ніфуроксазидом готували методом вологої грануляції.

Для обґрунтування вибору зволожувача застосовували реологічну характеристику зв'язувальних мас – пластичну міцність.

В табл. 2 описані технологічні властивості отриманих гранульованих мас.

За зовнішнім виглядом гранули, отримані на основі 10 % розчину ПВП К-29/32 і 34 % цукрового сиропу, однорідні і міцні, а на основі 10 % розчину пласдону S-630 – крихкі, їх поверхня шорстка. Пластична міцність для зволожувача 10 % розчину ПВП К-29/32 досягає максимуму при мінімальному значенні вологи 17 %, а для

34 % цукрового сиропу – при значенні вологи 19 % [10].

У результаті методом вологої грануляції отримано гранульовану масу для інкапсулювання з ніфуроксазидом (маса А), а зволожувачем обрано 10 % розчин ПВП К-29/32 [2, 10].

З метою поліпшення технологічних властивостей субстанції плантаглюциду наступний етап досліджень полягав в отриманні маси для інкапсулювання шляхом введення допоміжних речовин з групи наповнювачів [2, 10].

Як наповнювачі нами були використані наступні речовини: лактоза 80, МКЦ 102, дикальцію фосфат 9214, маніт PARTECK M 200 і сахароза пресована марки В (табл. 3).

У попередніх дослідженнях було встановлено [10], що плинність порошку плантаглюциду із сахарозою пресованою марки В має добре значення і становить 15 с/100 г зразка.

При тій же кількості речовин значення плинності для порошку плантаглюциду з дикальцію фосфатом 9214 становить 20 с/100 г зразка, а для маніту PARTECK M 200 є 25 с/100 г зразка [10].

Також нами були визначені технологічні властивості мас для інкапсулювання (табл. 4).

АСОРТИМЕНТ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКА

| Назва препарату | Склад | Дія |
|--|--|---|
| 1. Інулакт «Гармонія», Україна | Інулін оману високого, лактулоза, лактоза, галактоза, ефірна олія кропу, лимонна кислота, кальцію цитрат | Дисбактеріози, порушення травлення, прийом антибіотиків, підтримка мікрофлори кишечника, знижений імунітет |
| 2. Лепікол Пробіотикс Інтернешл (Великобританія) / Probiotics International | Клітковина Індійського подорожника (Psyllium, 98 % чистоти), фруктоолігосахариди (інулін), Lactobacillus Plantarum, Lactobacillus Rhamnosus, Lactobacillus Bulgaricus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium біфідум, желатин, вода | Хронічні захворювання органів травлення: гастрити; синдром подразненого кишечника; кишковий дисбактеріоз |
| 3. Біонорм Київський вітамінний завод, Україна | Лігнін активований; лактулоза; целюлоза мікрокристалічна; аеросил, кальцію стеарат | При дисбактеріозі, в тому числі після прийому антибактеріальних препаратів; хронічному коліті; синдромі подразненого кишечника |
| 4. Стимбіфід В-МІН+, Росія | Вітаміни групи В, Е, РР, фолієва кислота, пантотенова кислота, вітамін С, біотин, цинк, селен, інулін і олігофруктоза | Дисбактеріози кишечника, гострі і хронічні кишкові інфекції та їх профілактика |
| 5. Екофурил АВВА-РУС, Росія | Ніфуроксазид; лактулоза, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, магнію стеарат, сахароза до отримання маси вмісту капсули | Гостра і хронічна діарея інфекційного генезу (без ознак глистової інвазії). Хронічні коліти та ентероколіти |
| 6. ЙОГУРТ NORM Georg BioSystems, Україна | Лактобактерії, пектин | Нормалізація роботи шлунково-кишкового тракту; поліпшення евакуаторної функції кишечника; профілактика дисбактеріозу |
| 7. Комплекс з пектином рідке вугілля АКВІОН (Росія) | Глюкози моногідрат; пектин; інулін; діоксид кремнію аморфний; таурин; ароматизатор натуральний яблучний; кислота бурштинова | Після гострих кишкових інфекцій в складі комплексної терапії; після прийому ЛЗ, в т. ч. антибіотиків |
| 8. Ацидопектин (Ацидофілус) Country Life (USA) | Lactobacillus acidophilus, яблучний пектин | Сприяє відновленню і підтримці нормальної мікрофлори кишечника. Нормалізує роботу шлунково-кишкового тракту |
| 9. Лактофільтрум, АВВА-РУС, Росія | Лігнін гідролізований, лактулоза | Порушення мікрофлори кишечника, в т. ч. в результаті антибіотикотерапії; синдром подразненого кишечника (в складі комплексної терапії) |
| 10. БІФІДУМ-МУЛЬТИ, «Амфіта», Росія | 6 різних штамів біфідобактерій, Інулін, олігофруктоза, яблучний пектин | У комплексній терапії для нормалізації і відновлення мікрофлори і функціонального стану шлунково-кишкового тракту: при дисбактеріозах різної етіології, внаслідок прийому антибіотиків, сульфаніламідів та інших хімотерапевтичних препаратів |

Результати технологічних властивостей капсульних мас з різними наповнювачами (табл. 4) також показали, що маса із сахарозою пресованою марки В має добре значення плинності, яке підтверджується значенням кута природного укосу і показниками Hausner Index і Carra Index.

На підставі отриманих результатів значень плинності доцільно використовувати для порошку плантаглюциду як наповнювач сахарозу пресовану марки В. За рахунок сферичної форми частинки сахарози рівномірно розподіляються між частинками порошку плантаглюциду, покращуючи при цьому плинність і однорідність

отриманої маси. При змішуванні плантаглюциду із сахарозою отримали масу для інкапсулювання (маса В) [2, 5, 10].

Подальші дослідження полягали в об'єднанні і змішуванні отриманих мас для інкапсулювання. У лабораторному змішувачі гранули з ніфуроксазидом (маса А) об'єднували з масою плантаглюциду (маса В), перемішували, а потім отриману масу просівали крізь сито з діаметром отворів 1,0 мм.

На стадії опудрювання до капсульної маси додавали пектин, крохмаль кукурудзяний та магнію стеарат [2, 5, 10].

Таблиця 2

ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГРАНУЛЬОВАНИХ МАС З НІФУРОКСАЗИДОМ

| Показники | Одиниці вимірювання | Зволожувачі для отримання маси | | |
|-------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| | | 10 % розчин ПВП К-29/32 | 34 % цукровий сироп | 10 % розчин пласдону S-630 |
| 1. Опис | | Міцні гранули з гладкою поверхнею | Міцні гранули з гладкою поверхнею | Крихкі гранули з шорсткою поверхнею |
| 2. Насипна густина | г/мл | 0,62±0,01 | 0,51±0,01 | 0,50±0,01 |
| 3. Густина після усадки | г/мл | 0,65±0,01 | 0,63±0,01 | 0,62±0,01 |
| 4. Плинність | с/100 г зразка | 15±0,50 | 16±0,50 | 18±0,50 |
| 5. Кут природного укусу | град. | 25±1,0 | 24±1,0 | 26±1,0 |
| 6. Carr Index | % | 5±0,1 | 19±0,5 | 19±0,5 |
| 7. Hausner Index | – | 1,05±0,03 | 1,23±0,03 | 1,24±0,03 |

Примітка. n=5, P=95 %.

Таблиця 3

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАПОВНЮВАЧІВ

| Назва речовини | Розчинність | Насипна густина, г/мл | Густина після усадки, г/мл | Плинність с/100 г зразка | Carr Index, % |
|---|------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|---------------|
| Лактоза 80 «Meggle Excipients», Німеччина | Повільно розчинна у воді | 0,65±0,02 | 0,73±0,02 | 15,3±0,5 | 19±0,5 |
| МКЦ 102 «Mingtai Chemical», Тайвань | Практично не розчинна у воді | 0,33±0,01 | 0,45±0,01 | 30±0,8 | 26±0,8 |
| Ди-кальцію фосфат 9214 «Budenheim», Німеччина | Не розчинний у воді | 0,45±0,01 | 0,71±0,02 | 9,3±0,2 | 21±0,5 |
| Маніт PARTECK M 200 «Merck», Німеччина | Розчинний у воді | 0,43±0,01 | 0,57±0,01 | 27±0,7 | 24±0,6 |
| Сахароза пресована марки В «Südzucker», Німеччина | Розчинна у воді | 0,65±0,02 | 0,72±0,02 | 2,8±0,07 | 9,7±0,2 |

Примітка. n=5, P=95 %.

У результаті проведених досліджень з вибору допоміжних речовин для капсул під назвою «Діаплат» обґрунтовано використані наступні допоміжні речовини: ПВП К-29/32 (зволожувач), сахароза пресована марки В (наповнювач), пектин і крохмаль кукурудзяний (комбінація розпушувачів), магнію стеарат (ковзна речовина) (рис. 2).

Технологія отримання капсул складається з наступних технологічних стадій:

Стадія 1. Підготовка сировини

Стадія 2. Приготування зволожувача

Стадія 3. Приготування маси з ніфуроксазидом (маса А)

Стадія 4. Приготування маси з плантаглюцидом (маса В)

Стадія 5. Змішування, просіювання та опудрування мас А та В

Стадія 6. Інкапсулювання

Стадія 7. Фасування капсул у блістери

Стадія 8. Пакування блістерів у пачки

Стадія 9. Пакування пачок у групову тару

Технологічна схема наведена на рис. 2.

Таблиця 4

ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КАПСУЛЬНИХ МАС

| Показники | Одиниця виміру | Наповнювачі для субстанції плантаглюциду | | |
|-------------------------|----------------|--|------------------------|---------------------|
| | | сахароза пресована марки В | ди-кальцію фосфат 9214 | маніт PARTECK M 200 |
| 1. Насипна густина | г/мл | 0,61±0,01 | 0,65±0,01 | 0,63±0,02 |
| 2. Густина після усадки | г/мл | 0,64±0,02 | 0,71±0,02 | 0,72±0,02 |
| 3. Плинність | с/100 г зразка | 17±0,4 | 20±0,5 | 23±0,6 |
| 4. Кут природного укусу | град. | 26±0,7 | 27±0,7 | 28±0,7 |
| 5. Carr Index | % | 5±0,1 | 8,4±0,2 | 12,5±0,3 |
| 6. Hausner Index | – | 1,05±0,03 | 1,09±0,03 | 1,14±0,03 |

Примітка. n=5, P=95 %.

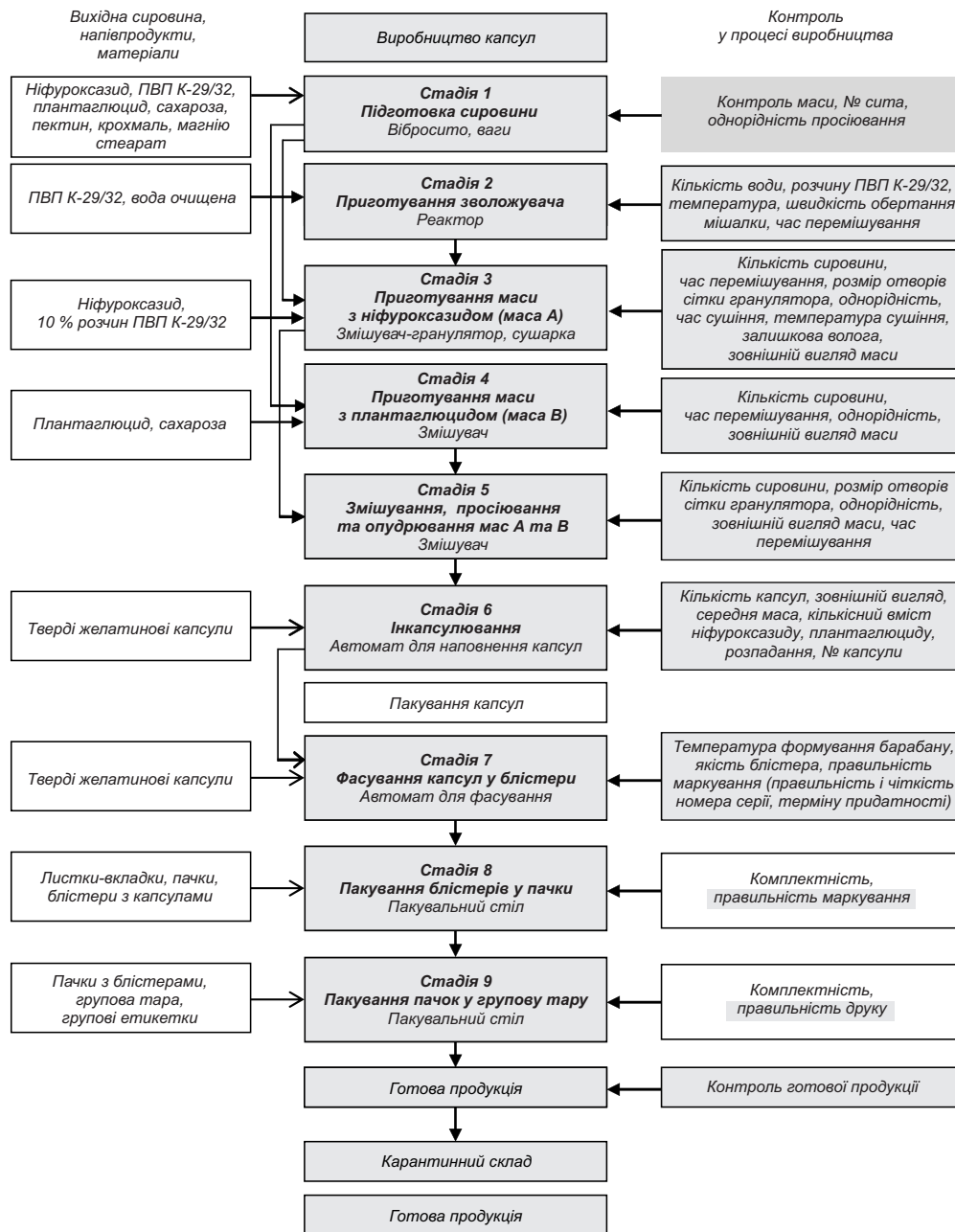


Рис. 2 Технологічна схема виробництва капсул «Діаплант»

У результаті проведених досліджень складена специфікація для контролю якості капсул «Діаплант», яка представлена в табл. 5.

Згідно з матеріалами, що є у довідниках, для капсул «Діаплант» запропоновано зберігання в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °C [2].

На фармацевтичному ринку України для лікування діареї присутні антидіарейні препарати, тому для фармакоекономічної оцінки капсул «Діаплант» нами були досліджені лікарські засоби групи А07 – лікарські засоби, що застосовуються для лікування інфекційно-запальних

захворювань кишечника. Середньозважена роздрібна вартість лікарських засобів аналогів Діапланту в Україні за станом на липень 2020 року за даними щотижневика «Аптека».

DDD для ніфуроксазиду визначили за даними ВООЗ 2020 р., і вона склала 600 мг. DDD плантаглюциду не визначена ВООЗ, її враховували, як рекомендовану виробником середню добову дозу, вона склала 2 г. Враховуючи факт відсутності DDD для комбінацій ЛЗ та необхідності розрахунку вартості досліджуваного ЛЗ, вартість середньої добової дози препарату Діаплант нами було розраховано як суму вартостей се-

СПЕЦИФІКАЦІЯ ПРЕПАРАТУ «ДІАПЛАНТ», КАПСУЛИ

| Найменування показника | Допустимі норми | Методи контролю |
|--|---|--|
| Опис | Тверді желатинові капсули № 00 з корпусом зеленого та кришкою жовтого кольору, наповнені жовто-коричневим порошком зі специфічним запахом. За зовнішнім виглядом повинні відповідати вимогам ДФУ 1.2, ст. «Капсули» | За п. 1 МКК (візуально) ДФУ*, ст. «Капсули» |
| Ідентифікація Ніфуроксазид | Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину, отриманого в розділі «Кількісне визначення», в області від 320 нм до 450 нм повинен мати максимум поглинання за довжини хвилі (368 ± 2) нм На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися зони, забарвлені у буроватий колір (глюкоза, галактоза, рамноза); у рожевий колір (арабіноза, ксиліоза); у буровато-рожевий колір (кислота галактуринової або глюкуронової) на рівні зон на хроматограмі суміші розчинів С3 глюкози, галактози, рамнози, арабінози, ксиліози, кислоти галактуринової або глюкуронової. Допускається наявність буроватої зони на старті | За п. 2.1, 8.1 МКЯ, ДФУ*, 2.2.25 (метод УФ-спектрофотометрії) За п. 2.2, МКК, ДФУ*, 2.2.27 (метод тонкошарової хроматографії) |
| Глюкоза, галактоза, рамноза, арабіноза, ксиліоза, кислота галактуринової або глюкуронової | На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися зони, забарвлені у буроватий колір (глюкоза, галактоза, рамноза); у рожевий колір (арабіноза, ксиліоза); у буровато-рожевий колір (кислота галактуринової або глюкуронової) на рівні зон на хроматограмі суміші розчинів С3 глюкози, галактози, рамнози, арабінози, ксиліози, кислоти галактуринової або глюкуронової. Допускається наявність буроватої зони на старті | За п. 2.2, МКК, 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 мг 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 більше 7,5 %, але не більш ніж удвічі | За п. 4 МКЯ ДФУ*, 2.9.5 |
| Однорідність дозованих одиниць Ніфуроксазид | Препарат відповідає 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) |
| Мікробіологічна чистота | Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – <i>критерій прийнятності</i> : 10 ³ КУО/г. Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) – <i>критерій прийнятності</i> : 10 ² КУО/г. <i>Escherichia coli</i> : 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) | В 1 капсулі: Від 190,0 мг до 210,0 мг | За п. 8.1 МКЯ, ДФУ*, 2.2.25 (метод абсорбційної спектрофотометрії) |
| Відновлюючі цукри у перерахунку на глюкозу | Від 17,0 мг 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) |

редніх добових доз ніфуроксазиду та плантаглюциду [5]. Очікувана форма випуску ЛЗ «Діаплант» – капсули № 15, роздрібна вартість упаковки – 77,70 грн. Встановлено, що на сучасному фармацевтичному ринку присутній лише 1 ЛЗ

з міжнародною непатентованою назвою (МНН) плантаглюцид – Плантаглюцид-Здоров'я (Україна, Харків), гранули для приготування орального розчину по 2 г № 25, вартість упаковки складає 224,58 грн, вартість середньої добової дози – 8,98 грн.

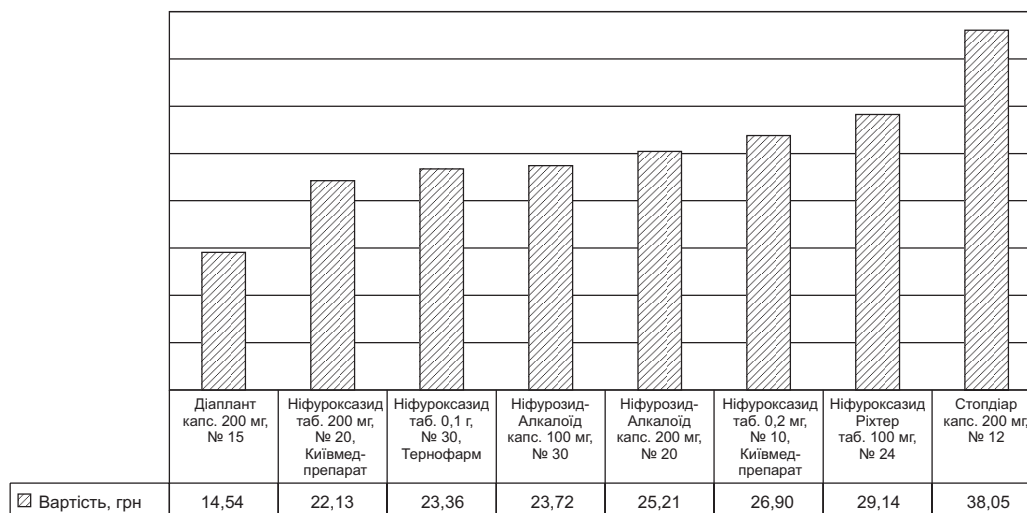


Рис. 3 Аналіз вартості середніх добових доз досліджуваних препаратів

У результаті АТС/DDD-методології встановлено, що вартість середньої добової дози ЛЗ «Діаплант» складає 14,54 грн, а вартість окремих комбінацій ніфуроксазиду та плантаглюциду коливалась від 22,13 до 38,05 грн (рис. 3).

Якщо пролікувати 1000 хворих ЛЗ «Діаплант», то це коштуватиме 14540 грн на добу. В той же час вартість лікування 1000 хворих іншими ЛЗ коливатиметься від 22130 до 38050 грн на добу. При застосуванні ЛЗ «Діаплант» можна зменшити витрати від 152 до 262 %.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено розробку складу та раціональної технології твердої лікарської форми. У результаті досліджень створено вітчизняний лікарський препарат у формі капсул «Діаплант», до складу якого входить комбінація ніфуроксазиду та плантаглюциду для комплексної терапії гострих кишкових інфекцій (ГКІ). Плантаглюцид у поєднанні з ніфуроксазидом дозволив розширити спектр дії останнього. Розроблений пре-

парат «Діаплант» має високу антимікробну, протизапальну, спазмолітичну та детоксикаційну активність, нормалізує перистальтику кишечника і сприяє відновленню кишкової мікрофлори. Застосована технологія роздільного приготування мас для інкапсулювання з діючими речовинами ніфуроксазидом і плантаглюцидом. Масу для інкапсулювання з ніфуроксазидом готували методом вологої грануляції. Масу для інкапсулювання з плантаглюцидом готували шляхом змішування із сахарозою пресованою марки В. В результаті АТС/DDD-методології встановлено, що вартість середньої добової дози ЛЗ «Діаплант» складає 14,54 грн, а вартість окремих комбінацій ніфуроксазиду та плантаглюциду коливалась від 22,13 до 38,05 грн. При застосуванні ЛЗ «Діаплант» можна зменшити витрати від 152 до 262 %.

На основі отриманих результатів наукового дослідження стане можливим проведення аналізу витрати-ефективність щодо ЛЗ «Діаплант», а це дозволить обґрунтувати його клінічне використання на основі принципів доказової медицини.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Ніфуроксазид ООО «Тернофарм» – исследование эффективности и безопасности. *Укр. мед. часопис.* 2011. № 3 (83), V/VI. URL: www.umj.com.ua (дата обращения: 01.07.2018).
2. Germanyuk T., Bobrytska L., Ivko T., Fares R. Diaplant: development of technology and pharmacoeconomic evidence of therapy : monograph. Lambert Academic Publishing of International Book Market Service Ltd, 2019. P. 60.
3. Назарова, О. С., Вербова Ю. М., Казарінов М. О., Сіденко Л. М., Веселова О. А. Вивчення кінетики розчинення in vitro лікарських препаратів з ніфуроксазидом у формі капсул. *Фармаком.* 2015. № 3/4. С. 5-11.
4. Оленников Д. Н., Самуельсен А. В., Танхаева Л. М. Подорожник большой (Plantago major L.). Химический состав и применение. *Химия растительного сырья.* 2007. № 2. С. 37–50.
5. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v11i03.1178> (Date of access: 11.06.2020).
6. 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.
 7. 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: 14.07.2020).
 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.
 9. Development of the composition and manufacturing technology of the new combined drug Lavaflam / M. A. Aslanian et al. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018. № 15 (3). P. 263-270.
 10. Фарес Р., Бобрицкая Л. А. Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного препарата для лечения кишечных инфекций. *Фармацевтический журнал*. 2016. № 1. С. 72-78.

REFERENCES

1. Nifuroxazid LLC Ternofarm is a study of efficiency and safety. (2011). *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 3 (83), V/VI. Available at: www.umj.com.ua.
2. Germanyuk, T., Bobrytska, L., Ivko, T., Fares, R. (2019). *Diaplant: development of technology and pharmaco-economic evidence of therapy*. Lambert Academic Publishing of International Book Market Service Ltd, 60.
3. Nazarova, O. S., Verbova, Yu. M., Kazarinov, M. O., Sidenko, L. M., Veselova O. A. (2015). Vivchennya kinetics rosinchinennya in vitro of Likarsky preparations with nifuroxazid at the form of capsules. *Pharmacom*, 3-4, 5-11
4. Olennikov, D. N., Samuelsen, A. B., Tankhaeva, L. M. (2007). *Khimiia rastitel'nogo syria*, 2, 37-50.
5. Fares, R., Bobrytska, L., Germanyuk, T., Kryvoviaz, O., Ivko, T., Toziuk, O., Balicka, O., Bobrowska, O. (2017). Diaplant: Manufacturing technology and rationalization of costs of acute intestinal infection pharmacotherapy. *International Journal of Green Pharmacy*, 11 (3), 584-589. doi: <http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v11i03.1178>.
6. Kovaleva, Yu. S., Fares, R., Bobritckaia, L. A., Tolokonnikova, A. A. (2017). Proceeding from Promyslova farmatsiia: etapy stanovlennia ta maibutnie: materialy mizhnar. nauk-prakt. konf. (29-30 veres. 2017 r.). (pp. 66-69). Kharkiv: NFaU.
7. Fares, R., Bobritckaia, L. A., Osolodchenko, T. P., Gritcenko, V. I. (2016). *Annals of Mechnikov Institute*, 4, 112-115. Available at: www.imiamn.org.ua/journal.htm.
8. Fares, R., Bobrytska, L. A., Drogovoz, S. M., Popova, N. V., Shpychak, O. S., Hrytsenko, V. I., Ivko, T. I., Kononenko, A. V. (2017). Research of the pharmacological activity of capsules Diaplant. *Likarska sprava*, 8, 144-148.
9. Aslanian, M. A. et al. (2018). Development of the composition and manufacturing technology of the new combined drug Lavaflam. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15 (3), 263-270.
10. Fares, R., Bobritckaia, L. A. (2016). *Farmatsevticheskii zhurnal*, 1, 72-78.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

E-mail: shpychak.oleg@gmail.com.

Національний фармацевтичний університет

Фарес Р. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-1163-0521>)

Бобрицька Л. О. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-4953-077X>)

Шпичак О. С. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

Зборовська Т. В. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-1670-3507>)

Германюк Т. А. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-4939-5907>)

Івко Т. І. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-2873-1473>)

Оксенюк О. Є. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-2172-860X>)

Надійшла до редакції 04.08.2020 р.