

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра аптечной технологии лекарств**

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
на тему: «РАЗРАБОТКА СОСТАВА ОРАЛЬНОЙ СУСПЕНЗИИ
ДЛЯ ТЕРАПИИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА»**

Выполнила: соискатель высшего образования группы
Фм19(4,10д)і-06 специальности 226 Фармация, промышлен-
ная фармация образовательной программы Фармация
Аллами Нухайла

Руководитель: профессор заведения высшего образования
кафедры аптечной технологии лекарств,
д. фарм. н., профессор Наталья ПОЛОВКО

Рецензент: заведующая кафедрой заводской технологии
лекарств, д. фарм.н., профессор Елена РУБАН

АННОТАЦИЯ

Экспериментально обоснована концентрация гелеобразователя гипромелозы, который обеспечивает необходимую для оральной суспензии и стабильность, а также сорбитола, который улучшает вкусовые показатели лекарственного средства. Микробиологическими исследованиями подобрана концентрация консерванта. На основании результатов исследований обосновано введение эссенции цитрусовой, которая улучшает вкусовые свойства суспензии. Составлена технологическая схема, исследованы показатели качества лекарственного средства.

Квалификационная работа изложена на 49 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 2-х глав экспериментальных исследований, выводов, списка литературных источников и приложений. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 3 рисунками. Список литературы содержит 55 источников.

Ключевые слова: оральная суспензия, будесонид, эозинофильный эзофагит, технология лекарств.

ANNOTATION

The concentration of the gelling agent hypromellose, which provides the stability necessary for an oral suspension, as well as sorbitol, which improves the taste of the drug, has been experimentally substantiated. Microbiological studies determined the concentration of the preservative. Based on the research results, the introduction of citrus essence, which improves the taste properties of the suspension, is justified. A technological scheme has been drawn up, and quality indicators of the drug have been studied. The qualifying work is presented on 49 pages and consists of an introduction, a literature review, 2 chapters of experimental studies, conclusions, a list of references and applications. The work is illustrated with 13 tables and 3 figures. The bibliography contains 55 sources.

Key words: oral suspension, budesonide, eosinophilic esophagitis, drug technology.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ		5
ВВЕДЕНИЕ		6
ГЛАВА 1	СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ЭОЗИНО- ФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА	9
1.1	Этиология, патогенез и терапия эозинофильного эзофагита	9
	1.1.1 Этиология и патогенез эозинофильного эзофагита	9
	1.1.2 Терапия эозинофильного эзофагита	11
1.2	Перспективы лечения эозинофильного эзофагита будесони- дом	13
	Выводы к главе 1	14
ГЛАВА 2	СОВРЕМЕННЫЕ СОСТОЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ЖИД- КИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ	15
2.1	Характеристика жидких оральных лекарственных форм	15
2.2	Вспомогательные вещества в производстве оральных сус- пензий	18
2.3	Характеристика объектов и методов исследования	24
	2.3.1 Характеристика лекарственных и вспомогательных веществ	24
	2.3.2 Методы исследований	27
	Выводы к главе 2	29
	ИССЛЕДОВАНИЕ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХ-	31
ГЛАВА 3	НОЛОГИИ ОРАЛЬНОГО СУСПЕНЗИИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА 3 БУДЕСОНИДОМ	
3.1	Разработка состава лекарственного средства для терапии эозинофильного эзофагита	31
	3.1.1 Обоснование выбора гелеобразователя	32
	3.1.2 Обоснование концентрации сорбита	
	3.1.3 Выбор корригентов вкуса и запаха	39

3.1.4	Обоснование выбора консерванта	41
3.2	Разработка технологии оральной суспензии будесонида	44
3.3	Исследование показателей качества оральной суспензии будесонида	46
	Выводы в раздел 3	47
	ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	49
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	50
	ПРИЛОЖЕНИЯ	56

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФИ	– Активный фармацевтический ингредиент
БАВ	– Биологически активное вещество
ЖЛС	– Жидкое лекарственное средство
ЖКТ	– Желудочно-кишечный тракт
ГКС	– Глюкокортикостероиды
ГФУ	– Государственная фармакопея Украины
ИПП	– Ингибиторы протонной помпы
ЛС	– Лекарственное средство
ЛФ	– Лекарственная форма
МЗ	– Министерство здравоохранения
НД	– Нормативная документация
ОС	– Оральная суспензия
ПАВ	– Поверхностно-активные вещества
ЭЭ	– Эозинофильный эзофагит
СОБ	– Суспензия оральная будесонида

ВВЕДЕНИЕ

Современным направлением фармации является персонализированный подход к фармакотерапии многих заболеваний, который обеспечивается изготовлением лекарственных средств в аптеках по рецептурным прописям, а также выбор оптимальной лекарственной формы, усовершенствования состава и технологии существующих лекарственных средств.

Лечение эозинофильного эзофагита (ЭЭ) направлена на нормализацию моторики пищевода и уменьшение выраженности воспаления слизистой пищевода. Препаратами первой линии фармакотерапии ЭЭ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) и глюкокортикостероиды (ГКС) топического (местного) действия, примером которого может быть будесонид, ингаляционный стероид. Будесонид уменьшает отек и оказывает противовоспалительное действие.

Благодаря местному противовоспалительному эффекту и отсутствию резорбтивного эффекта будесонид является перспективным АФИ для создания лекарственного средства в форме орального геля, который обеспечит контакт со слизистой пищевода и будет способствовать уменьшению выраженности симптомов заболевания.

Целью *исследований была* разработка состава, технологии и исследования оральной суспензии будесонида для терапии эозинофильного эзофагита.

Для достижения цели работы необходимо было решить следующие задачи:

1. Проанализировать современные литературные источники с целью изучения этиологии, патогенеза, клинических проявлений и фармакотерапии эозинофильного эзофагита.

2. Провести анализ состава и функционального назначения вспомогательных веществ в составе оральных лекарственных средств (сиропов, суспензий и гелей).

3. Обосновать состав оральной суспензии с будесонидом фармакотерапии эозинофильного эзофагита.

4. Составить технологическую схему производства разработанного лекарственного средства, определить критические стадии и параметры, которые необходимо контролировать.

5. Исследовать показатели качества разработанного лекарственного средства в форме оральной суспензии будесонида, определены срок и условия хранения лекарственного средства.

Объект исследования. Оральная суспензия будесонида.

Предмет исследования. Состав, органолептические, физико-химические и фармакотехнологические свойства, а также технология оральной суспензии будесонида.

Методы исследования. Во время исследования по обоснованию состава лекарственной формы использовали поисковый, информационный, аналитический и графический методы исследования; во время фармацевтической разработки оральной суспензии использовали органолептические, фармакотехнологические и микробиологические методы исследований, которые провели в соответствии с методиками ГФУ.

Практическое значение полученных результатов. Обоснован состав оральной суспензии будесонида, разработана технологическая схема производства, исследованы показатели качества разработанного лекарственного средства.

Элементы научных исследований. Впервые разработан состав и исследованы показатели качества оральной суспензии будесонида.

Апробация результатов исследования и публикации. Основные положения квалификационной работы докладывались и обсуждались на секционном заседании СНО XXX международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы создания новых лекарственных средств» (г. Харьков, 17 апреля 2024 г.).

Объем и структура работы. Квалификационная работа изложена на 49 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 2-х глав исследований, выводов, списка литературных источников и приложений. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 3 рисунками. Список литературы содержит 55 источников.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА

1.1 Этиология, патогенез и терапия эозинофильного эзофагита

1.1.1 Этиология и патогенез эозинофильного эзофагита

Эозинофильный эзофагит (ЭЭ) — это хроническое воспалительное заболевание пищевода. У пациентов с ЭЭ наблюдается нарушение функций пищевода, такие как трудности при глотании или ощущение помехи в пищеводе [10, 30, 45].

Основную роль в развитии ЭЭ играют иммунные процессы, о чем свидетельствует высокий уровень эозинофилов в стенке пищевода при ЭЭ, что фиксируется гистологическими исследованиями. Иммунные процессы указывает на воспалительный процесс, который сопровождает некоторые атопические заболевания (например, аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма) [10, 30, 45].

Считалось, что ЭЭ развивается при взаимодействии иммунной системы с ингаляционными и пищевыми антигенами, а повреждение эпителиального барьера пищевода является катализатором воспалительного процесса, который приводит к фиброзу с последующей дисфункцией пищевода [10, 30, 45].

Результаты современных исследований свидетельствуют о важной роли соляной кислоты, которая повреждает пищевод и дополнительно активизирует воспаление [29, 32, 40].

Современное понятие этиологии ЭЭ является комплексным и включает индивидуальные особенности иммунитета и особенности пациента, генетическая предрасположенность и влияние окружающей среды.

Клиника эозинофильного эзофагита

Проявление ЭЭ могут быть разнообразными и зависят от многих факторов.

Специфической особенностью ЭЭ является то, что симптомы похожи проявлениям других заболеваний ЖКТ, что усложняет диагностику и тактику лечения. Поэтому диагностика эозинофильного эзофагита требует индивидуального подхода к диагностике и терапии [28, 44].

Проявление ЭЭ также зависит от возраста пациента.

У детей младшего возраста ЭЭ является проблемами с питанием, отказ от пищи, что может привести к задержке развития.

У подростков и взрослых — это проблемы глотания и застревания пищи в пищеводе, что приводит к необходимости изменить свой рацион и отказаться от продуктов питания, которые вызывают дискомфорт при глотании [445].

Иногда может возникать такие симптомы как боль в груди и желудочно-пищеводный рефлекс.

Диагностика

Существует несколько методов исследования, результаты которого способствуют точной диагностике и определению тактики лечения эозинофильного эзофагита [23, 44]. Среди основных методов выделяют:

- лабораторные исследования: определение уровня IgE в плазме крови и уровня специфических IgE для различных аллергенов. Согласно данным литературы эозинофилию в крови диагностируют у около 50 % больных.
- при эндоскопической оценке диагностируются структурные изменения пищевода, такие как трахеализация и складки в пищеводе. Наблюдается отек слизистой, гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, белый налет [23].
- гистологический анализ показывает наличие эозинофилов в слоях стенки пищевода, а также расширение межклеточных пространств, фиброз, микроабсцессы, изменения в базальной мембране [27]. Основным критерий

диагностики это наличие не менее 15 эозинофилов на площади 0,3 мм² [23, 27].

Использование разных методов исследования позволяют диагностировать ЭЭ и выбрать индивидуальную и эффективную фармакотерапию для конкретного пациента.

Дифференциальная диагностика

При выборе тактики лечения необходимо учитывать заболевания, которые имеют аналогичные симптомы, например такие как эозинофильный гастроэнтероколит, гиперэозинофильный синдром, болезнь Крона, ахалазия, целиакия (непереносимость глютена), грибковые и бактериальные инфекции, которые могут привести к эозинофилии, заболевания соединительной ткани и васкулиты могут оказывать влияние на состояние пищевода, пемфигус. Таким образом, дифференциальная диагностика является обязательным для выбора эффективной терапии [23, 27, 31, 33, 44].

1.1.2 Терапия эозинофильного эзофагита

Обязательным условием терапии ЭЭ, является использование ингибиторов протонной помпы (ИПП), глюкокортикоидов (ГК) местного действия и диеты [10, 22, 32, 34]. Через 10–12 недель лечения проводится повторный гистологический анализ и контрольная эндоскопия для оценки эффективности проведенной фармакотерапии и, в случае необходимости, ее коррекции [10, 22, 23, 32, 33].

Фармакотерапия эозинофильного эзофагита

В терапии заболеваний пищевода, в т.ч. ЭЭ, эффективно применение ИПП [36, 43]. Назначают омепразол в дозе 20–40 мг 2 р/сут в течение 8–10 нед. Эта схема дает ремиссию у более 75% пациентов, у 50% из которых уменьшается количество эозинофилов в поле зрения. Поддерживающая терапия ИПП в случае позитивного результата лечения, может более продолжаться год.

Для усиления эффекта при рецидивах дозу ИПП повышают.

Альтернативным вариантом фармакотерапии эозинофильного эзофагита являются местные гидрокортикостероиды [36, 43]. Среди препаратов выбора, чаще всего используют будесонид и флютиказон [10, 21, 22, 24-26, 30]. Системные ГК назначать не рекомендуется.

Флютиказон применяют в виде ингалятора в дозе 880–1760 мкг 2 раза в сутки. После приема препарата не рекомендуется прием пищи и напитков 60 мин для повышения эффекта и снижения побочных эффектов, например кандидоза пищевода [10, 22].

Будесонид применяется в дозах 2–4 мг/сут за несколько приемов. Чтобы улучшить адгезию к слизистой пищевода, суспензию смешивают с сахарозой.

Диетотерапия

Существует несколько разнообразных подходов к использованию диет для лечения воспалительных заболеваний пищевода. Подбирают их индивидуально для каждого пациента.

Гипоаллергенная диета исключает основные пищевые аллергены - молоко, яйца, рыба/моллюски, орехи/арахис, пшеница.

Таргетная диета составляется индивидуально для каждого пациента с учетом анамнеза и аллергологических тестов.

Элементарная хорошо сбалансирована диета, при которой используют специальные гипоаллергенные продукты [10, 22].

Выбор оптимального лечения зависит от клинической картины и часто необходим комплексный подход, который включают фармакотерапию и диету [10, 22].

Эндоскопическое лечение

В том случае, когда сужается пищевод и нарушается процесс глотания, и стандартные методы не дают необходимого эффекта, показана эндоскопическая дилатация пищевода. Этот метод необходимо обсуждать с пациентом для оценки потенциальных рисков и побочных эффектов. При этой процеду-

ре расширяется узкий участок пищевода, облегчается пищеварение и улучшается качество жизни пациента [10, 22] .

ЭЭ это хроническое заболевание, поэтому после прекращения лечения может привести к увеличению выраженности симптомов. Поэтому поддерживающая терапия является обязательной составляющей терапии заболевания.

Она может включать индивидуальный подход к применению лекарственных средств, а также постоянный медицинский контроль для преждевременного выявления и предотвращения возможных рецидивов. Необходимо помнить, что нет универсальных рекомендаций терапии ЭЭ, поэтому подходы к терапии необходимо адаптировать под каждого конкретного пациента.

1.2 Перспективы лечения эозинофильного эзофагита будесонидом

Как было сказано ЭЭ — это хроническое заболевание, при котором возникает эозинофильная инфильтрация слизистой пищевода (≥ 15 эозинофилов в поле зрения). Фибросклеротическое изменение приводит к сужению просвета пищевода, и возникновению дисфункции глотания. Основная тактика фармакотерапии нацелена на уменьшение выраженности воспалительного процесса и сохранение моторики пищевода.

Препаратами первой линии являются ИПП и местные ГКС, эффективным из которых является суспензия оральная будесонида (СОБ) [21, 24–26]. Быстрое уменьшение выраженности симптомов при применении СОБ обусловлено наличием противовоспалительного эффекта и контактом со слизистой пищевода. Существует вероятность системных побочных эффектов от применения СОБ, поэтому вопрос безопасности при длительном применении СОБ. Согласно клиническим исследованиям применение СОБ не менее 8 нед у пациентов с ЭЭ приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов. Согласно научной информации, изучены терапевтические свойства

при длительном применении СОБ у пациентов с ЭЭ, проведенные исследователями университета Северной Каролины, г. Шапель Хилл, (Dellon E.), США [1].

Анализ результатов исследования показали, что на протяжении 12 нед у 10 пациентов в возрасте 10–55 лет получен удовлетворительный клинический ответ при применении 0,002 г СОБ дважды в сутки. В течение 12 нед обострения в группе была значительно ниже по сравнению с контрольной группой и была 26 и 46 %.

Применение СОБ 36 недель показало клинический результат у 13,5% пациентов на применение СОБ. Результаты показали высокую переносимость СОБ у всех пациентов. Экспериментально показана эффективность и безопасность длительного применения СОБ у пациентов с аутоиммунным поражением пищевода [21, 24–26, 37, 41].

Также есть данные, которые подтверждают улучшение симптомов и эндоскопической картины, снижение количества эозинофилов у пациентов, которые принимали СОБ. Оценивалось влияние СОБ на тяжесть и степень гистогических признаков при ЭЭ. Пациенты с ЭЭ в возрасте 11–40 лет принимали в течение 12 недель 2,0 мг СОБ дважды в день. Показатели протекания ЭЭ улучшаются по 6 из 8 и 5 из 8 гистопатологических признаков в сравнении с плацебо. Полученные результаты подтвердили то, что использование СОБ является эффективным показателем реакции на терапию ЭЭ [21, 24–26, 37, 41].

Выводы к главе 1

1. Наведена характеристика этиологии, патогенеза, клинического проявления и фармакотерапии эозинофильного эзофагита.
2. Анализ результатов экспериментальных клинических исследований подтвердили эффективность и безопасность применения суспензии оральной будесонида у пациентов с аутоиммунным поражением слизистой пищевода и в частности, эозинофильного эзофагита.

ГЛАВА 2

СОВРЕМЕННЫЕ СОСТОЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

2.1 Характеристика жидких оральных лекарственных форм

Среди основных преимуществ жидких лекарственных форм, таких как растворы, сиропы, капли, суспензии, эмульсии, эликсиры можно выделить:

- необходимые фармакокинетические свойства, обусловленное с быстрым всасыванием АФИ,
- точность дозирования,
- удобством и простота применения,
- относительная стабильность дисперсной фазы,
- удовлетворительными органолептическими свойствами,
- отсутствием или низкой концентрацией этанола, что дает возможность их использовать в педиатрии, психиатрии и неврологии,
- простая технология производства,
- возможность создания препаратов с высокой концентрацией АФИ.

Одной из востребованных ЛФ является суспензия. Суспензии предназначены для наружного (накожного), так и для перорального (орального) использования.

Оральные суспензии — это не дозированная (или дозированная) жидкая лекарственная форма, содержащая активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) и вспомогательные вещества и предназначенная для внутреннего применения. С точки зрения дисперсных систем, суспензии это гетерогенные дисперсные системы, состоящие из твердой дисперсной фазы и жидкой дисперсионной среды. Примером суспензий оральных является препараты, состав которых наведен в табл. 2.1

Таблица 2.1

Лекарственные препараты в форме суспензий оральных

Наименование препарата	Состав препарата
1	2
<i>Фармакотерапевтична група</i> Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Производные пропионовой кислоты. Ибупрофен. Код АТХ М01А Е01.  Дарфен Кидс, суспензия оральная, 100 мг/5 мл, 200 мл, Производитель: Фармалидер, С.А./Farmalider, S.A., Испания	Действующее вещество: 5 мл суспензии содержат ибупрофен 200 мг Вспомогательные вещества: натрия бензоат, кислота лимонная безводная, натрия цитрат, сахарин натрия, натрия хлорид, гипромелоза 15, ксантановая камедь, мальтит жидкий, глицерин (Е 422), тауматин, клубничный ароматизатор, вода очищенная.
<i>Фармакотерапевтична група</i> Препараты для лечения кислото-зависимых заболеваний. Антациды. Соединения алюминия. Комбинации. Код АТХ А02А В10.  Алмагель А, суспензия оральная, 170 мл Производитель: Балканфарма-Троян АТ, Болгария	Действующие вещества: алюминия гидроксид, магния гидроксид 5 мл суспензии (1 дозировочная ложка) содержит: алюминия гидроксида геля 2,18 г в пересчете на алюминия оксид 218 мг, магния гидроксида пасты 350 мг в пересчете на магния оксид 75 мг бензокаина 109 мг; Вспомогательные вещества: сорбит (Е 420), гидроксиэтилцеллюлоза, метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е 216), бутилпарагидроксибензоат, натрия сахарин, масло лимонное, этанол 96%, вода очищенная, водорода пероксида раствор (30%), пропиленгликоль, макрогол 4000
Ремедиум, суспензия оральная, по 5 мл № 14 во флак.  Страна происхождения сырья: Belgium, Priester, Daensstraat 9, Chrisal NV, ООО «Красота и здоровье», Украина	Ремедиум – суспензия 5 видов <i>Bacillus</i> (споры <i>B. subtilis</i>, <i>B. amyloliquefaciens</i>, <i>B. licheniformis</i>, <i>B. pumilus</i>, <i>B. megaterium</i>) $1,7 \cdot 10^9$ КОЕ в 1 флаконе. Комплекс пре- и пробиотиков

Продовження табл.2.1

1	2
<i>Фармакотерапевтична група</i> Антацидні засоби. Комбінація і комплексні соединения алюмінія, кальцію і магнія. Код АТХ А02А D02. Ріопан суспензія для орального при- менення, 800 мг/10  Производитель: Такеда ГмбХ, Герма- ния	Ріопан по 800 мг в саше (10 мл) содер- жит 800 мг магалдрата безводного/ Ріо- пан по 1600 мг в саше (10 мл) содер- жит 1600 мг магалдрата безводного. Вспомогательные вещества: акация (гу- миарабик), гипромелоза, мальтол, натрия цикламат, емульсія симети-кона 30 %, срібра сульфат, хлоргексидина диглюконата розчин 20 %, кремовий ароматизатор, карамельний ароматиза- тор, вода очищена
<i>Фармакотерапевтична група</i> Противоразитарные средства, инсек- тициды и репелленты. Противогель- минтные средства. Средства, приме- няемые при нематодозах. Производ- ные тетрагидропиримидина. Пирантел. Код АТХ P02C C01. Гельминтокс суспензия оральная, 15мл  Производитель: Иннотера Шузы, Франция	действующее вещество: пирантел 1 мерная ложка (2,5 мл) суспензии со- держит пирантела эмбоната эквива- лентно пирантелу 125 мг; Вспомогательные вещества: сорбита кристаллизующийся раствор; глицерин; полисорбат 80; лецитин; повидон; кис- лота лимонная безводная; натрия бензо- ат (Е 211); силикона эмульсия; аромати- затор карамель/черная смородина; алю- миния-магния силикат; вода очищенная
Смекталия суспензия оральная, 3 г па- кет № 12  Форматис, Бофур Ипсен Индустри, Франция	действующее вещество: диосмектит 1 пакетик содержит диосмектиту (смек- титу диоктаэдрическую) 3 г; Вспомогательные вещества: ксанта- новая камедь; лимонная кислота, моно- гидрат; кислота аскорбиновая; калия сорбат; сукралоза; ароматизатор кара- мель-какао (смесь природных и синте- тических ароматизаторов, сахарный ко- лер (Е 150d), сироп сахарный карамель- ный, пропиленгликоль (Е 1520), вода, этанол, кофеин); вода очищена.

Анализ ассортимента оральных суспензий показал наличие на фармацевтическом рынке всего 6 препаратов из разных фармакотерапевтических групп. Один из препаратов производится в Украине, все остальные импортируются.

2.2 Вспомогательные вещества в производстве оральных суспензий

Качество ЛС зависит от свойств АФИ, а также качества, количества и свойств вспомогательных веществ в составе лекарственных средств [16, 17, 26, 27].

Фармацевтическая разработка, промышленное или аптечное производство (изготовление) лекарственных средств в форме суспензий требует использования большого ряда вспомогательных веществ (растворителей, стабилизаторов, корригентов вкуса и запаха, консервантов и др.) [16, 17].

Все вспомогательные вещества в суспензиях используются разрешенные к применению в медицинской практике вещества [16, 17, 26, 27].

В составе ЖЛС используется вода или смешанные растворители, стабилизаторы, повышающие вязкость дисперсионной среды (регуляторы вязкости), корригенты вкуса и запаха, консерванты и т.д. [16, 26, 27].

Вспомогательные вещества, используемые в составе оральных суспензий, классифицируются на следующие группы:

- 1 – растворители;
- 2 – регуляторы вязкости (стабилизаторы, загустители);
- 3 – корректирующие вещества (корригенты вкуса и запаха);
- 4 – солюбилизаторы (поверхностно-активные вещества (ПАВ));
- 5 – стабилизаторы (поверхностно-активные вещества (ПАВ));
- 5 – консерванты [16, 17, 26].

Как уже было сказано ранее, суспензии это жидкая лекарственная форма для наружного или внутреннего применения, которая является гетерогенной дисперсной системой. При обосновании состава суспензий, а также при

проведении фармакотехнологических исследований необходимо учитывать свойства выбранных АФИ, их растворимость, фильность и т.д.

Фармакотехнологические исследования при фармацевтической разработке суспензий проводятся по алгоритму, включающему теоретическое и экспериментальное обоснование выбора вспомогательных веществ [1,11, 30].

Необходимо учитывать, что суспензии для перорального применения должны иметь приятные вкусовые свойства, поэтому обязательным условием является корректировка вкуса и запаха. На данном этапе фармацевтической разработки ЛС пользуются разными шкалами исследования органолептических свойств (по методике И. А. Егорова, А. И. Тенцовой, И. М. Андреевой) [7, 22, 23].

Необходимо проведение биофармацевтических исследований для того, чтобы определить влияние таких вспомогательных веществ как регуляторы вязкости и вкуса на эффективность высвобождения АФИ. В настоящее время используются различные методики, позволяющие оценить скорость и полноту высвобождения АФИ методом диализа через полупроницаемую мембрану, которая является аналогом мембран организма [25, 33].

Так как вспомогательные вещества оказывают существенное влияние на стабильность ЛС как при изготовлении, так и при их хранении, влияют на терапевтическую активность ЛС. Вспомогательные вещества имеют и определенное экономическое значение, так как влияют на себестоимость продукции и позволяют увеличить срок годности ЛС.

Обязательным условием применения вспомогательных веществ является разрешение к медицинскому применению и соответствие требованиям действующей НД.

Вспомогательные вещества должны удовлетворять определенным требованиям:

- быть биологически и физически стабильными и нетоксичными (безопасными); в т.ч. устойчивыми к микробной контаминации;

- химически индифферентными к другим компонентам, входящим в состав препарата, к материалам, технологическому оборудованию и упаковке [17, 18].
- придавать лекарственной форме необходимые фармакотехнологические свойства;
- обеспечивать необходимые функциональные свойства при минимальной концентрации в ЛС.
- должны способствовать проявлению заявленного терапевтического эффекта,
- быть совместимыми с АФИ и другими вспомогательными веществами
- предотвращать негативное влияние на органолептические свойства ЛС
- быть экономически доступными [17, 18, 31, 39].

Анализ литературных источников и состава оральных суспензий показал наличие ряда различных групп вспомогательных веществ: стабилизаторы (физико-химической системы, химической структуры (строения) АФИ) pH среды, коллоидной стабильности (солубилизаторы, регуляторы вязкости); микробиологической стабильности – консерванты), коригенты запаха (ароматизаторы, запахи), красители, модификаторы вкуса (подсластители, вкусовые добавки) и т.д. [17, 18, 39] .

Анализ состава препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Украины, показал, что в качестве растворителей (дисперсной фазы) используют очищенную воду, а также гидрофильные неводные растворители (ГНР), и в первую очередь, такие как глицерин, пропиленгликоль, сорбит, ксилит.

Обобщая информацию, полученную нами при анализе состава оральных суспензий показано, что для регулирования вязкости (стабилизаторы для повышения кинетической устойчивости) используются гелеобразователями различного происхождения.

Одним из обязательных требований к оральным лекарственным средствам является улучшение вкусовых показателей, которое решается разными

способами. Одним из основных методов улучшения вкуса является использованием корригентов вкуса (подсластителей). Эти вещества обеспечивают приятный вкус и запах, должны быть совместимыми с АФИ и вспомогательными веществами, не снижать активность АФИ, не снижать стабильность лекарственного средства.

В качестве корригентов вкуса и запаха используются подсластители: фруктовые и ягодные сиропы, фруктовые эссенции, эфирные масла и другие вспомогательные вещества, которые могут быть подсластителями [4].

Некоторые вспомогательные вещества могут выполнять несколько функций, к примеру сахароза, которая является регулятором вязкости одновременно выполняет роль корригента вкуса. В качестве подсластителя используются сахарин, сорбит, маннитол, сироп сахарный, мед и некоторые ВМС [7, 23, 26, 27].

Обоснованный выбор вспомогательных веществ определяет на качество и эффективность ЛС, поэтому основной задачей является теоретическое и экспериментальное обоснование не только АФИ, но и номенклатуры и концентрации вспомогательных веществ.

Перечень вспомогательных веществ, которые используются в составе оральных ЛС (суспензий, гелей и сиропов) наведен в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Вспомогательные вещества в составе оральных суспензий

Вспомогательные вещества, по функциональному назначению	Наименование вспомогательных веществ
1	2
Растворители	вода очищенная
Со-растворители	глицерин, пропиленгликоль, этиленгликоль
Стабилизаторы	
Солюбилизаторы, эмульгаторы (ПАВ)	церилгидроксистеарат, полисорбат 80, сорбитан-триолеат
Регуляторы pH	кислота лимонная моногидрат; аскорбиновая

Продолжение табл. 2.2

1	2
Коллоидная стабильность (загустители, ВМС)	ксантановая камедь, гуаровая камедь, гипромелоза, гидроксиэтилцеллюлоза, акация (гумиарабик), агар-агар, альгинат натрия, пектин, кремния диоксид коллоидный безводный, алюмосиликат магния
Химическая стабильность	цитрат натрия, аскорбиновая кислота, винная кислота, ЭДТА натрия, метабисульфит натрия и сульфит натрия
Микробиологическая стабильность, консерванты	бензоат натрия, сорбат калия, бензойная кислота, сорбиновая кислота, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат
Коригенты	
Ароматизаторы	карамель ароматная, крем ароматный, левоментол, эфирные масла апельсина, мяты перечной, аниса, эвкалипта и др.; ароматизаторы абрикос, вишня, апельсин, карамельная ваниль, персик, малина, сливки, корица, ананас, эссенции мандариновая, вишни, апельсиновая, ароматизатор ванили, смешанные фруктовые вкусы
Красители	краситель карамельный, краситель желтый № 6, краситель, кислотно-красный 2С, кармуазин, краситель синий, желто-оранжевый S, краситель Е 150 и другие
Подсластители	сироп сахарный карамелизированный, фруктоза, декстроза, сукралоза, сахароза, сахаринат натрия, мальтол, мальтоза, натрия цикламиат, сорбит, раствор сорбитола 70 %, глицин, кукурузный мальтодекстрин, мед, стевия и т.п.

В составе оральных суспензий широко используется несколько разных типов стабилизаторов, которые повышают физическую стабильность суспензии как гетерогенной системы. В первую очередь это разнообразные ВМС,

которые выполняют роль загустителей и повышают вязкость дисперсионной среды, тем самым уменьшают скорость седиментации дисперсной фазы. Среди ВМС в составе оральных суспензий используются разные по происхождению вещества: натурального растительного органического (гумиарабик, пектин, агар-агар, альгинат натрия, гуаровая камедь), микробиологического (ксантановая камедь) происхождения; полусинтетические гипромеллозы и гидроксипропилцеллюлоза, а также неорганического происхождения – кремния диоксид коллоидный безводный, алюмосиликат магния [5, 6]. В составе оральных суспензий включены такие ПАВ, как сорбитанолеат, церилгидроксистеарат, полисорбат 80, которые используются как солюбилизаторы и эмульгаторы [5, 6].

В качестве корригентов запаха в состав оральных суспензий вводят эфирные масла апельсина, мяты перечной, аниса, эвкалипта и т.п., которые наряду с удалениями из ЛРС они обеспечивают определенный терапевтический эффект и могут оказывать антимикробное, противогрибковое, противовоспалительное действие. Также в качестве ароматизаторов используют эссенции мандариновую, вишни, апельсиновую, ароматизатор ванили, ароматизатор карамель, ананас, абрикос, вишня, апельсин, карамельная ваниль, персик, малина, сливки, корица, смешанные фруктовые вкусы; левоментол и т.д.

В качестве подсластителей используют сахарозу и сахаринат натрия цикламиат, аспартам, сорбит и раствор сорбитола 70% мальтозную патоку, фруктозу. Находят применение природные продукты: солодовый экстракт, мед, стевия.

Наличие в составе водного раствора ВМС, подсластителей, а также ряда других соединений требует введения консервантов.

Суспензии оральные при необходимости содержат регуляторы pH и стабилизаторы окислительно-восстановительного потенциала. С этой целью добавляют лимонную, аскорбиновую и винная кислоты, которые одновременно выполняют роль корригента вкуса. Также вводятся вещества, которые

выполняют роль антиоксидантов, это ЭДТА натрия, аскорбиновая кислота, метабисульфит натрия и сульфит натрия.

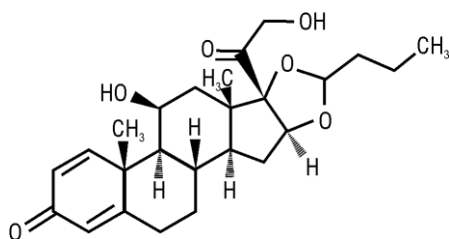
В качестве консервантов применяют сорбат калия, сорбиновую кислоту, бензоат натрия, бензойную кислоту, нипагин, нипазол [5–8].

2.3 Характеристика объектов и методов исследования

2.3.1 Характеристика лекарственных и вспомогательных веществ

Активный фармацевтический ингредиент

Будесонид — CAS №: 51333-22-3 C₂₅H₃₄O₆ (RS)-11β,16α,17,21-прегна-1,4-диен-3,20-дион, 16,17-бутилиденбис(окси)-11,21-дигидро-кси-, (11β,16α(R))-, и 16α,17-((S)-бутилиденбис(оку))-11β,21-дигидро-кси-прегна-1,4-диен-3,20-дион.



Глюкокортикостероид, который обладает местным противовоспалительным действием. В сравнении с пероральными кортикостероидами проявляет меньше побочных эффектов, Значительно меньше угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечной систему и влияет на маркеры воспаления в дозах, эквивалентных дозам системных глюкокортикоидов.

Применение:

болезнь Крона : по 1 капс. (3 мг) 3 р/сутки или 3 капс. 1 г утром первые дни; эффект достигается через 3–4 недели; длительность лечения – 8 недель; постепенно снижают дозу, в течение первой недели снижают дозу до 2 капс./сутки (утром и вечером), второй недели – 1 капс. утром, после этого лечение можно прекратить.

Коллагенозный колит : взрослым 3 капс. (9 мг) 1 р/сутки утром перед завтраком.

Аутоиммунный гепатит : взрослым для нормализации повышенного уровня печеночных ферментов рекомендуемая доза 1 капс. 3 р/день, *после* достижения ремиссии по 1 капс. 2 г/день.

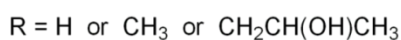
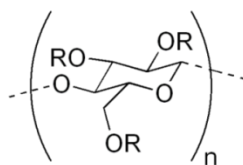
Коллагенозный колит: ректальную пену применяют утром или вечером, одно распыление (2 мг будесонида) в сутки,.

Для лечения *эозинофильного эзофагита* применяют ингаляционный будесонид. Будесонид выпускается в жидком виде, и обычно его вдыхают с помощью небулайзера. Ингаляционный стероид предотвращает и уменьшает отек (воспаление). Вместо вдыхания жидкости из распылителя, лучший эффект обеспечивает ЖЛФ, которая покрывает тонким слоем пищевод.

Для этого необходимо использовать будесонид в виде вязкого раствора, как к примеру оральный гель или суспензию, который пациент будет проглатывать раствор дважды в день, после завтрака и ужина. Иногда будесонид используют смешивая с носителем, для этого используют препарат Splenda, 1 чайную ложку меда, яблочного пюре или нектара агавы. Препарат хорошо переносится, из побочных эффектов может быть осиплость голоса или боль в горле, иногда возникает кандидоз полости рта (молочница) или пищевода.

Вспомогательные вещества

Гидроксипропилметилцеллюлоза или гипромелоза (ГПМЦ). CAS: 9004-65-3. — полусинтетический, вязкоупругий полимер, производное целлюлозы, белый порошок.



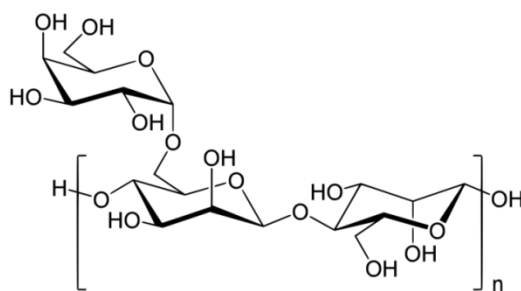
Гидроксипропилметилцеллюлоза

Полимер, используется как АФИ в глазных ЛС, а также в качестве вспомогательного вещества и пролонгатора в пероральных лекарственных

средствах. В качестве вспомогательного вещества в лекарственных средствах ГПМЦ выполняет роль загустителя и эмульгатора. Может использоваться в пищевых продуктах, чтобы улучшить их вкус, например в составе хлеба. В пищевой промышленности ГПМЦ также используется как пленкообразователь, загущающий гелеобразователь.

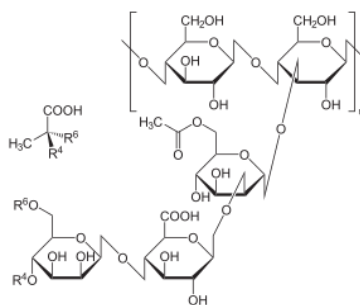
Кроме ГПМЦ использовались и другие, разные за происхождением гелеобразователи. Приводим их краткую характеристику.

Гуаровую камедь получают из молотого эндосперма семян гуаровых бобов. Порошок желтоватого цвета с характерным запахом, с содержанием до 70 % камеди (полисахарид галактоманнана). Используется в концентрации 1,5–3 % как загуститель, повышает вязкость до гелеобразной консистенции, стабилизирует эмульсии и суспензии [7, 8, 38].



Гуаровая камедь

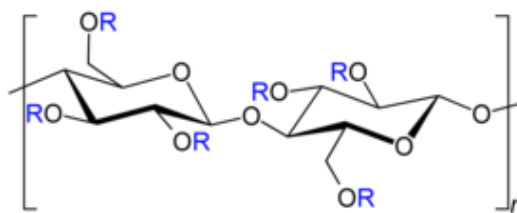
Ксантановая камедь (Xanthan Gum) — полисахарид, который получают ферментацией сахарозы или глюкозы бактериями *Xanthomonas Compestris*. Используется в различных лекарственных и косметических формах как стабилизатор и загуститель в концентрации от 3 до 7 % [7, 8, 38].



Ксантановая камедь

Гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) — полусинтетический, вязко-упругий полимер; порошок белого или желтоватого цвета. ГЭЦ используется как ре-

гулятор вязкости, стабилизатор и т.д., а в производства МЛФ, как гелеобразователь и эмульгатор в концентрации от 0,75 до 2 % [7, 8, 38] .



Гидроксиэтилцеллюлоза

Ксилит. Ксилитол. ((2R,3r,4S)-пентан-1,2,3,4,5-пентол). Eu Ph, 8[35]. $C_5H_{12}O_5$ м.м. 152,15 г/моль 55. Бесцветные гигроскопические кристаллы сладкого вкуса, без запаха, растворимые в воде, спирте и гликолях.

Глицерин. Пропан-1,2,3-триол. Eu Ph, 8 [35]. $HOCH_2CH_2CH_2OH$ М.м. 92,1 Бесцветная, вязкая, прозрачная, гигроскопическая жидкость, которая смешивается с водой в любых соотношениях.

Сорбиновая кислота. Транс, транс-2,4-гексадиеновая кислота. CAS-110-44-1 Eu Ph, 8 [35]. $C_6H_8O_2$ М.М. 112,1

Белый кристаллический порошок, плохо растворимый в холодной воде, хорошо в этаноле. Антимикробные свойства проявляются при pH 4,0 – 6,5. Относится к часто используемым консервирующим средствам.

Вода очищенная (ДФУ 2.0) [4]. H_2O М.М. 18,02. Прозрачная бесцветная жидкость без вкуса и запаха.

2.3.2 Методы исследований

Фармацевтическая разработка ЖЛС требует комплексного подхода к и проведения целого комплекса исследований. Качество экспериментальных образцов и разработанного ЛС контролировали по методикам ГФУ [4], которые изложены в монографии «Жидкие лекарственные средства для орального применения».

Описание. Определяли органолептические свойства и внешний вид экспериментальных образцов (цвет, запах, консистенция и т.п.). Разработан-

ное средство оценивали по отсутствию признаков физической неустойчивости (агрегация частиц, коалесценция, коагуляция, кремаж и седиментация и т.п.).

Относительную плотность экспериментальных образцов определяли с помощью пикнометра по методике ГФУ [4].

Вязкость экспериментальных образцов определяли капиллярным вискозиметром Освальда (диаметр капилляра $d=1,31$ мм, $T=298$ 0К) по методике ГФУ [4].

Определение pH проводили по методике ГФУ потенциометрическим методом [4]. В колбу на 50 мл помещали 5 мл суспензии и доводили до отметки 50 мл очищенной водой, перемешивали до равномерного распределения средства и в этой дисперсии определяли реакцию среды.

Однородность содержания СОБ определяли по методике ГФУ «Однородность содержания действующего вещества в единице лекарственного дозированного средства» [4].

Определение герметичности контейнера с ЛС проводили в соответствии с методикой ГФУ [4].

Вкусовые характеристики разработанной СОБ определяли по методике, разработанной Тенцовой А. И. [7, 22, 23].

Две группы добровольцев по 20 человек оценивали вкус ЛС без коррегента и с коррегентом вкуса с соблюдением основных правил дегустаций.

Первая группа оценивала вкус по 5 – балльной шкале в соответствии с ощущениями:

- ✓ очень плохой – 1;
- ✓ плохой – 2;
- ✓ неплохой – 3;
- ✓ приятный – 4;
- ✓ очень приятный – 5.

Вторая группа оценивали по 5-балльной системе основного вкуса по показателям:

- ✓ сладко-кислый – 1;
- ✓ несладкий – 2;
- ✓ слабосладкий – 3;
- ✓ не очень сладкий – 4;
- ✓ сладкий – 5.

Двойная оценка способности веществ корректировать дает объективность и надежность этого метода исследования.

В соответствии с методикой способность корректировать вкус выше, чем больше индекс вкуса. Результаты анализа обобщали и рассчитывали числовой индекс вкуса.

Методика вкусовой панели за Егоровой И. А. [7, 22, 23]. По общепринятым правилам дегустации, оценивали вкус исследуемых образцов по вкусовой карте. Оценивали вкус как «некислый», «негорький», «несоленный» и «несладкий» и обозначали индексом (1), который соответствует вкусу воды очищенной. Вкус «слабогорький», «слабокислый», «слабосоленный» и «слабосладкий» обозначали индексом (2), которые соответствуют концентрации эталонных растворов. Вкусы «горький», «кислый», «соленный» и «сладкий» обозначают индексом (3), они аналогичны привычным в повседневной жизни вкусам. Они остро чувствуются и не вызывают отрицательных эмоций. Индексом (4) обозначаются такие резкие вкусовые ощущения как очень горький, очень кислый, очень сладкий, очень соленный и соответствуют таким вкусовым ощущениям, как остро-жгучий, пересоленный, отвратительный, приторно-сладкий.

Выводы к главе 2

1. Приведена характеристика жидких лекарственных форм для перорального использования и оральных суспензий как жидких лекарственных форм. Наведен ассортимент оральных суспензий, представленных на фармацевтическом рынке Украины.

2. Обобщенна информация о классификации, функциональном назначении и ассортименте вспомогательных веществ, которые используются в составе оральных суспензий. На основании анализа состава оральных суспензий показано, что в оральные суспензии вводятся гелеобразователи, которые стабилизируют систему благодаря повышению вязкости, способствуют легкости и точности дозирования ЛС.

3. Наведена информация о свойствах и сфере использования АФИ и вспомогательных веществ, а также изложены методики исследования, выбранные для фармацевтической разработки оральной суспензии будесонида.

ГЛАВА 3

ИССЛЕДОВАНИЕ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ОРАЛЬНОЙ СУСПЕНЗИИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА 3 БУДЕСОНИДОМ

3.1 Разработке состава лекарственного средства для терапии эозинофильного эзофагита

Учитывая область применения, медико-биологическое назначение разрабатываемого лекарственного средства и свойства будесонида была выбрана форма оральной суспензии, которая благодаря вязкой консистенции фиксируется на пищеводе и оказывает противовоспалительный эффект при терапии ЭЭ. Эффективность местной терапии ЭЭ будесонидом доказана клиническими исследованиями [55].

Разработка лекарственного средства требует использования научного подхода с теоретическим и экспериментальным обоснованием выбора вспомогательных веществ (стабилизаторов, регуляторов вязкости, корригентов вкуса, запаха, консервантов и при необходимости других вспомогательных веществ) [16].

Фармацевтическую разработку оральной суспензии будесонида проводили по схеме, которая включает следующие стадии:

1. Обоснование выбора растворителя и соразтворителей.
2. Подбор природы и концентрации ВМС-загустителей (гелеобразователей).
3. Обоснование выбора корригентов вкуса и запаха.
4. Биофармацевтические исследования *in vitro*.
5. Микробиологическое обоснование выбора консервантов.
6. Обоснование технологии оральной суспензии в условиях производственной аптеки.

7. Выбор критериев и оценка показателей качества СОБ; исследование показателей качества в процессе хранения с целью определения стабильности, срока годности и условий хранения препарата [1, 16].

Каждый из этих этапов является обязательным этапом разработки ЛС. Особое внимание уделяется выбору компонентного состава основы с экспериментальным подтверждением проведением биофармацевтических исследований. Это обусловлено тем, что именно основа обеспечивает стабильность гетерогенной дисперсной системы, которой является разрабатываемый препарат и влияет на его терапевтическую эффективность [14, 38].

3.1.1 Обоснование выбора гелеобразователя

Для уменьшения скорости седиментации, повышения стабильности нерастворимого в воде АФИ за счет создания необходимой вязкости нам необходимо было выбрать природу и концентрацию гелеобразователя среди различных по происхождению групп ВМС. При их выборе учитывали ассортимент, используемых в лекарственных препаратах соответствующей формы выпуска гелеобразователей.

Среди различных по происхождению ВМС из группы природных гелеобразователей для исследований выбрали гуаровую и ксантановую камеди и полусинтетические, производные целлюлозы – гидроксиэтилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромелозу) [1, 7, 8, 12, 14, 38].

На первом этапе исследовали способность гелеобразователей набухать. Результаты исследования скорости набухания гелеобразователей, приведенные в табл. 3.1, показали, что ГЭЦ и ГПМЦ обладают относительно низкой смачиваемостью, а их растворение в воде сопровождается образованием комков, что приводит к увеличению времени растворения. Для предупреждения этого, при растворении используют повышение температуры раствора, что приводит к сокращению времени набухания и последующего растворения ВМС. Но нужно помнить, что повышение температуры проведения техноло-

гического процесса требует использования специального технологического оборудования – с паровой рубашкой для нагрева и охлаждения раствора, и влечет за собой дополнительные энерго- и водозатраты.

Таблица 3.1

Скорость набухания гелеобразователей

Наименование гелеобразователя	Время набухания гелеобразователя, мин.
Гидроксипропилметилцеллюлоза	110 при комнатной температуре
Гидроксипропилметилцеллюлоза	20 при температуре 70 °С
Гидроксиэтилцеллюлоза	130 при комнатной температуре
Гидроксиэтилцеллюлоза	25 при температуре 70 °С
Ксантановая камедь	90
Гуаровая камедь	100

На основании результатов исследований показано, что более высокая скорость набухания гелеобразователя наблюдается для полусинтетических ВМС, которые не отличаются между собой.

При выборе гелеобразователя готовили образцы растворов гелеобразователей и проверяли их фармакотехнологические свойства [1,14, 19].

Экспериментальные образцы готовили по общим правилам изготовления гелей для выбранных гелеобразователей с учетом скорости набухания и образования растворов ВМС. При изготовлении растворов гуаровой и ксантановой камедей, ВМС добавляли к воде очищенной при средних оборотах мешалки (80–100 об/мин) лабораторного гомогенизатора. Получали прозрачную гелеобразную основу светло-желтого цвета.

Гели ГМПЦ и ГЭЦ готовили добавлением их к очищенной воде нагретой до температуры 70 °С, и перемешивали при (80–100 об/мин) лабораторного гомогенизатора.

Получали прозрачные гели разной вязкости без цвета и запаха. Резуль-

таты исследования физико-химических и фармакотехнологических основ наведены в табл. 3.2.

Исследования показали, что образцы прозрачные, без запаха, которые имеют однородную гелеобразную консистенцию. Значение pH близко к нейтральному (7,0).

Таблица 3.2

**Физико-химические и фармакотехнологические свойства
экспериментальных гелевых основ**

Наименование показателя	Экспериментальные образцы гелей			
	ГМПЦ 2%	Ксантановая камедь 2%	Гуаровая камедь 1%	ГЕЦ 1%
	1	2	3	4
Значение pH	6,88 ± 0,10	6,86±0,10	7,00 ±0,07	7,06 ± 0,06
Вязкость	2010 ± 60	2320 ± 80	1730 ± 40	2650±70
Термостабильность при 42 °С	стабильный	стабильный	стабильный	стабильный
Коллоидная стабильность при 3000 об/мин	стабильный	стабильный	стабильный	стабильный

Реологические исследования, которые проводили согласно ГФУ на вискозиметре вращающегося типа с коаксиальными цилиндрами типа Brookfield DV-II+PRO (камера 8,3 г, шпиндель С4-21), при температуре 20 ± 2°С [3, 4, 17].

Для образцов строили реограммы зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига, которые наведены на рисунке 3.1.

Реологические исследования показали, что полученные гели незначительно отличаются по показателям вязкости и другим структурно-механическим показателям, таким как тиксотропность, так как имеют разную площадь петли гистерезиса, также имеют разный предел текучести. Все об-

разцы имеют псевдопластичный тип течения и определенный предел текучести.

На рисунке (рис.3.1) продемонстрировано, что образец геля ГМПЦ обладает псевдопластичным типом течения с незначительными тиксотропными свойствами.

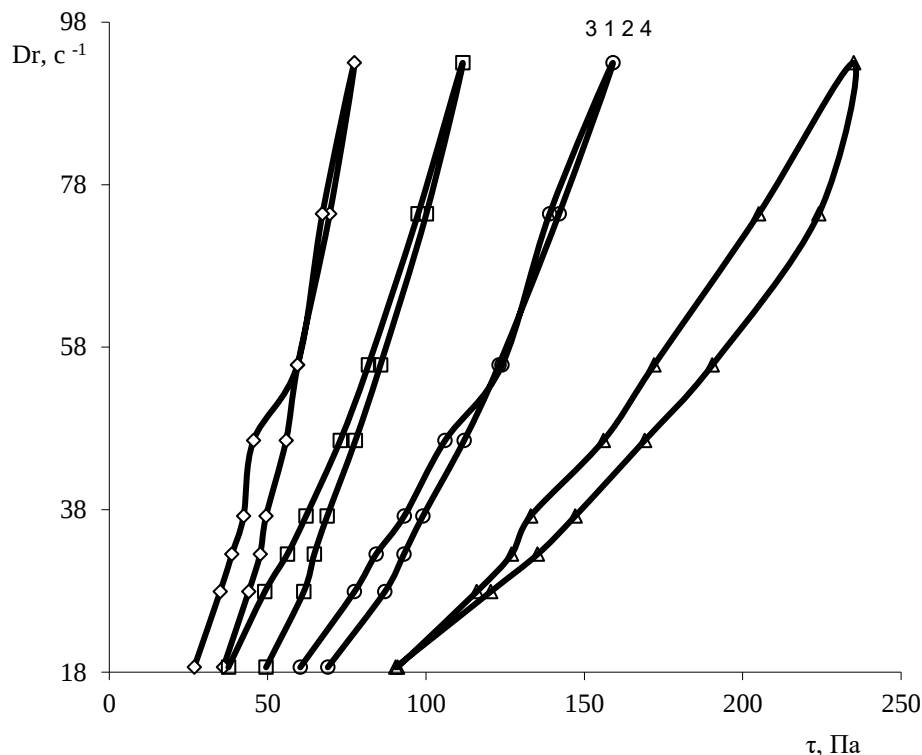


Рис. 3.1 Реограмма зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига

Это подтверждается снижением показателем вязкости геля ГМПЦ при росте скорости сдвига, что будет способствовать равномерному распределению АФИ на стадии гомогенизации и также точному дозированию и легкому использованию при глотании (рис. 3.2).

Образцы были коллоидно- и термостабильными, не имели признаков расслоения, кремажа и др. непосредственно после приготовления, в процессе хранения и при условии интенсивной нагрузке (центрифугирование и повышение температуры).

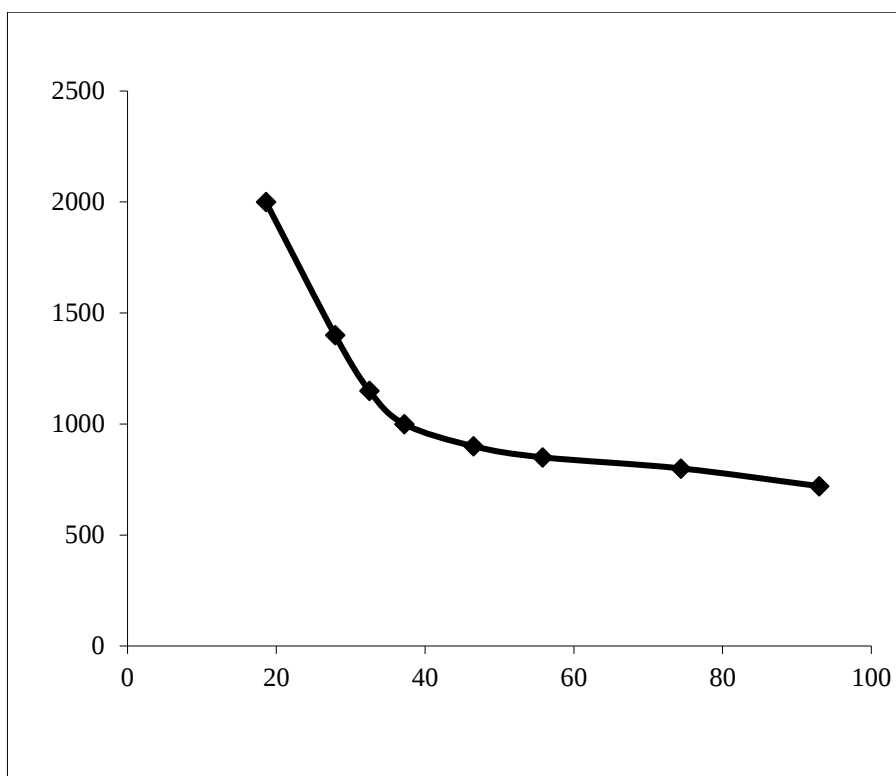


Рис. 3.2 Зависимость вязкости образца геля гипромелозы от скорости сдвига

Учитывая скорость набухания и структурно-механические свойства экспериментальных образцов, дальнейшие исследования по обоснованию состава геля будут проведены с ГПМЦ.

3.1.2 Обоснование концентрации сорбита

Учитывая результаты анализа литературных источников и состав оральных суспензий в качестве подсластителя (корригента вкуса) мы использовали сорбит в воде 70 % раствора. Сорбитол в разных концентрациях используется как подсластитель и заменитель сахарозы. Он имеет определенные преимущества перед другими углеводами. Гели с сорбитом микробиологически более устойчивы, его очень легко вводить в ЛФ, то есть отличается большей технологичностью [11, 13, 18]. Важным является то, что сорбит разрешен к использованию в пероральных лекарственных формах.

На этом этапе исследований подбирали концентрацию сорбита в сиропе. Образцы сиропа сорбитола готовили массо-объемным способом. Образцы готовили с использованием водного раствора сорбита при концентрации в пересчете на сухое вещество от 5 до 20% с шагом 5 %. При выборе концентрации сорбитола исследовали температуру растворения сорбита и органолептические, физико-химические и фармакотехнологические свойства растворов (табл. 3.3, 3.4).

Таблица 3.3

Зависимость растворения сорбита от концентрации и температуры

Концентрация сорбита, %	Температура, при которой растворяли сорбит, °С			
	60 °С	70 °С	80 °С	90°С
5	раствор прозрачный	раствор прозрачный	раствор прозрачный	раствор прозрачный
10	фиксируются одиночные кристаллы	раствор прозрачный	раствор прозрачный	раствор прозрачный
15	фиксируются кристаллы	фиксируются одиночные кристаллы	раствор прозрачный	раствор прозрачный
20	фиксируются кристаллы	фиксируются одиночные кристаллы	раствор прозрачный	раствор прозрачный

Полученные данные исследования растворов, дали возможность выбрать для разработки оральной суспензии 10% сорбита.

Использование сорбита и глицерина, который в составе оральных суспензий, обычно вводимого в концентрации 5% повышает вязкость. Это утверждение подтверждают полученные результаты.

Таблица 3.4

**Свойства водных растворов в зависимости
от концентрации сорбита**

Показатель/метод исследования/нормативный документ	Концентрация сорбита в растворе, %			
	5	10	15	20
Описание	Бесцветная, прозрачная, вязкая жидкость без запаха со сладким вкусом			
Идентификация. Качественная реакция	Сине-фиолетовая окраска на фильтровальной бумаге по- сле обработки раствором медного купороса и едкого натра			
Значение pH, Потенциометрически ДФУ 2.0, т 1	6,8±0,1	6,6±0,1	6,3±0,2	6,2±0,1
Показатель прелом- ления n_D^{20} ГФУ 2.0, т.1	1,1600± 0,0015	1,1780± 0,0012	1,3160± 0,0006	1,2450± 0,0008
Относительная плот- ность ГФУ 2.0, т 1	1,1150 ± 0,0008	1,1260 ±0,0006	1,1290± 0,0008	1,1560± 0,0011
Вязкость, ГФУ 2.0, т 1	81,0± 1,0	87,0± 2,0	96,0± 2,0	103,0± 4,0

Поэтому, нами были проведены исследования по обоснованию необходимой концентрации ГМПЦ. В эксперименте содержание гелеобразователя варьировали в диапазоне от 1 до 2 % с шагом 0,25 %. Раствор ГМПЦ с ГНР готовили по аналогично ранее описанной технологии.

Все полученные образцы были прозрачными без цвета, с не резко выраженным запахом со слабогорьковатым вкусом гелеобразной консистенции,

которые имели разную вязкость. Свойства гелей наведены в табл. 3.5.

Принимая во внимание консистентные свойства опытных образцов для разработки оральной суспензии, целесообразно выбрать 1,5 % ГПМЦ. При этой концентрации ВМС суспензия будет легко дозироваться, а достаточно вязкая консистенция будет способствовать однородности распределения АФИ в дисперсионной среде и препятствовать его быстрому осаждению. И, что важно, будет способствовать высокой адгезии АФИ на поверхности слизистой пищеводе, благодаря чему ЛП обеспечит необходимый терапевтический эффект.

Таблица 3.5

Свойства экспериментальных образцов гелей гипролозы с разной концентрацией гелеобразователя

Наименование исследуемого параметра	Экспериментальные образцы гелей, содержащих 5 % глицерина и 10 % сорбита				
	ГМПЦ				
	1 %	1,25 %	1,5 %	1,75 %	2 %
	1	2	3		4
рН	$6,8 \pm 0,1$	$6,6 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,1$
Структурная вязкость	620 ± 30	950 ± 40	1350 ± 50	1850 ± 60	2250 ± 60
Термостабильность при 42 °С	стабильный	стабильный	стабильный	стабильный	стабильный
Коллоидная стабильность при 3000 об/мин	стабильный	стабильный	стабильный	стабильный	стабильный

3.1.3 Выбор корригентов вкуса и запаха

Для жидких пероральных лекарственных средств важное значение имеют их вкусовые характеристики, а необходимость коррекции вкуса СОБ

обусловлена слабо-горьким вкусом будесонида, для маскировки которого нужно необходимо вводить не только подсластитель, но еще и пищевые эссенции.

В качестве вкусовых корригентов выбрали разрешенные к использованию пищевые эссенции: эссенцию вишневую, клубничную, смородиновую и цитрусовую. При выборе эссенции определяли органолептические свойства суспензии по методикам, приведенным в литературных источниках [11, 13].

Оценку эффективности маскирующей способности эссенций исследовали для образцов, которые содержат 0,025 % будесонида, 10 % сорбита, 5 % глицерина, 1,5 % ГМПЦ, 0,2 5% эссенции и воды очищенной. Вкус оценивали по объективным ощущениям бадами от 1 до 5, где:

- 1 – очень плохой;
- 2 – плохой;
- 3 – неплохой;
- 4 – приятный;
- 5 – очень приятный.

Результаты исследования влияния эссенции на вкус образцов приведены в табл. 3.6.

Учитывая результаты исследования влияния эссенций на вкусовые свойства образцов для дальнейшей работы, выбрана цитрусовая эссенция.

Таблица 3. 6

**Результаты исследования влияния пищевой эссенции на вкус
лекарственного средства**

Название пищевой эссенции	Средний балл объективной оценки образцов
Вишневая	3,8
Клубничная	4,2
Смородиновая	4,0
Цитрусовая	4,5

Концентрацию эссенция выбирали оценивая вкус сравнительно с первоначальным по тесту:

- 1 – очень горький;
- 2 – горький;
- 3 – слабо-горький;
- 4 – не очень горький;
- 5 – не горький.

Для этого готовили образцы, в которых содержание эссенции варьировали от 0,1 до 0,5 %. Результаты исследования наведены в табл. 3.7.

Таблица 3.7

Воздействие концентрации эссенции на вкусовые ощущения при дегустации образцов суспензии будесонида

Номер образца	Состав средства/ содержание эссенции в составе лекарственного средства, %	Числовые показатели (средние баллы)	
		Базовый вкус	Вкус с точки зрения объективных ощущений
1	0,1	3,5	4,1
2	0,2	4,3	4,5
3	0,3	4,0	4,3
4	0,4	3,6	4,2
5	0,5	3,5	4,1

На основании анализа полученных результатов для коррекции вкуса оральной суспензии выбрано 0,2 % цитрусовой эссенции.

3.1.4 Обоснование выбора консерванта

Наличие в составе СОБ гелеобразователя и невысокая концентрация сорбитола в водном растворе повышают риск контаминации микроорганизмами, поэтому необходимо выбрать природу и концентрацию консерванта. В

качестве консерванта использовали сорбиновую кислоту, которая используется в пищевой и фармацевтической промышленности. Производитель рекомендует, и это подтверждено данными научной литературы [10, 34], использовать ее в количестве 0,1–0,2 %.

В соответствии с требованиями ГФУ проводили испытания эффективности антимикробных консервантов (критерий А), путем оценки эффективности консерванта [2, 9]. Результаты исследования введены в табл. 3.8.

Таблица 3.8

**Результаты исследования эффективности антимикробного консерванта
в составе суспензии будесонида**

Тест-культуры микроорганизмов	Концентрация консерванта, %	Микробная нагрузка после инокуляции, lg КОЕ/мл	Lg уменьшение исходной микробной нагрузки (требования ГФУ/образец)			
			2 суток	7 суток	14 суток	28 суток
1	2	3	4	5	6	7
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	№1 без консерванта	5,72	2/1,38	3/2,61	-	ЧП/НО
	№2 сорбиновая кислота 0,1 %	5,73	2/2,31	3/3,27	-	ЧП/НП
	№3 сорбиновая кислота 0,15 %	5,90	2/3,07	3/4,10	-	ЧП/НП
	№4 сорбиновая кислота 0,2 %	5,70	2/3,61	3/4,48	-	ЧП/НП
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	№ 1 без консерванта	5,81	2/1,38	3/2,53	-	ЧП/НО
	№2 сорбиновая кислота 0,1 %	5,82	2/1,67	3/3,05	-	ЧП/НП
	№3 сорбиновая кислота 0,15 %	5,81	2/2,32	3/4,07	-	ЧП/НП
	№4 сорбиновая кислота 0,2 %	5,85	2/3,11	3/4,38	-	ЧП/НП

Продолжение табл. 2.2

1	2	3	4	5	6	7
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	№1 без консерванта	5,78	-	-	2/1,90	ЧП/2,88
	№2 сорбиновая кислота 0,1 %	5,73	-	-	2/3,49	ЧП/НП
	№3 сорбиновая кислота 0,15 %	5,83	-	-	2/3,99	ЧП/НП
	№4 сорбиновая кислота 0,2 %	5,85	-	-	2/НВ	ЧП/НП
<i>A.brasiliensis</i> ATCC 16404	№1 без консерванта	5,75	-	-	2/4,10	ЧП/НП
	№2 сорбиновая кислота 0,1 %	5,83	-	-	2/3,31	ЧП/НП
	№3 сорбиновая кислота 0,15 %	5,75	-	-	2/НВ	ЧП/НП
	№4 сорбиновая кислота 0,2 %	5,67	-	-	2/НВ	ЧП/НП

Результаты исследования показали необходимость введения в разрабатываемый препарат консерванта. Установлено, что в состав оральной суспензии необходимо вводить сорбиновую кислоту как консервант в концентрации 0,15 %. Показано, что повышение содержания до 0, 2 % не приводит до более быстрого уменьшения количества микроорганизмов и не целесообразно с экономической точки зрения. Подтверждена эффективность сорбиновой кислоты в указанной концентрации.

Показано, что ОСБ отвечает требованиям критерия А в соответствии с требованиями ДФУ, а консервант обеспечивает стабильность суспензии на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Таким образом, результаты исследования дали возможность обосновать состав оральной суспензии будесонида, наведенный в табл. 3.9.

Таблица 3.9

Состав оральной суспензии будесонида

Наименование вещества	Количество г в 100 г препарата	Функциональное назначение
1	2	3
Будесонид	0,0125/0,025	Активный фармацевтический ингредиент
Гипромеллоза	1,5	Гелеобразователь, стабилизатор, регулятор вязкости
Сорбит	10,0	Подсластитель
Глицерин	5,0	Гидрофильный неводный растворитель, загуститель
Цитрусовая эссенция	0,2	Корригент вкуса
Сорбиновая кислота	0,15	Консервант
Вода очищенная	до 100 г	Растворитель

3.2 Разработка технологии оральной суспензии будесонида

Суспензию оральную будесониду готовят в реакторе при перемешивании со скоростью 70 ± 10 об/мин и нагревают до температуры 75 ± 5 °С по следующей технологии: отмеренное количество воды очищенной по трубопроводу подают в реактор, рассчитанное отвешенное количество сорбита при перемешивании рамной мешалкой и нагревании до температуры 75 °С перемешивают в течение 30 мин до полного растворения сорбита. Полноту растворения контролируют зрительно. После растворения сорбита в реактор добавляют отвешенное количество сорбиновой кислоты и гипромеллозы, перемешивают со скоростью 60–80 об/мин. до получения однородного вязкого прозрачного раствора и охлаждают при перемешивании до 40 °С. После чего при перемешивании добавляют приготовленную дисперсию будесонида с глицерином, цитрусовую фруктовую эссенцию и перемешивают до гомогенности. Смешивание производят в реакторе и при перемешивании до получения однородной массы. Однородность контролируют визуально.

По апробированной технологии составлена технологическая схема процесса производства оральной суспензии будесонида (рис. 3.3).

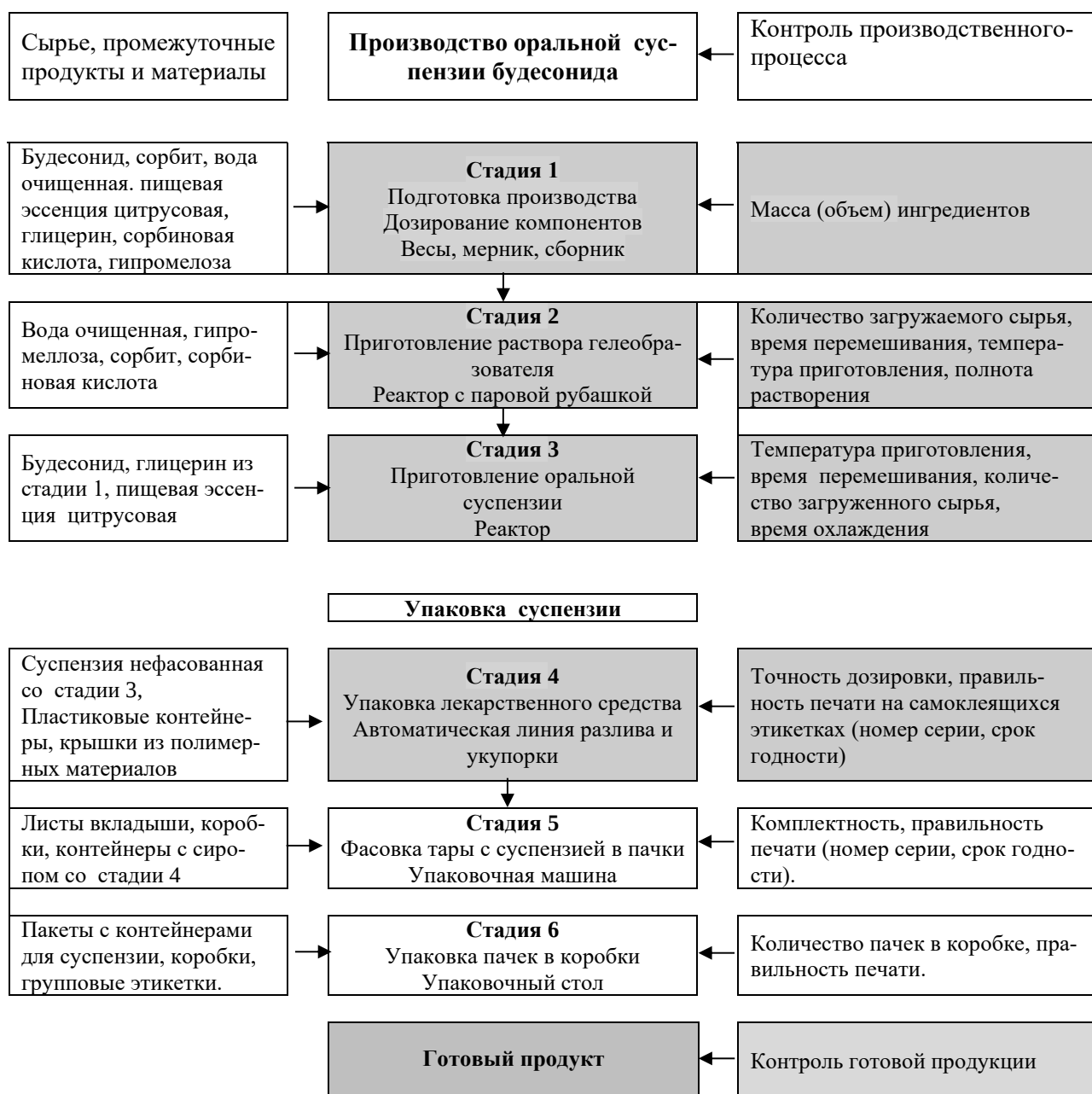


Рис. 3.3 Технологическая схема производства суспензии оральной будесонида

К критическим параметрам процесса производства суспензии будесонида относятся масса и объем сырья; температурный режим приготовления раствора гипромеллозы; количество оборотов мешалки и время перемешивания

при приготовлении основы, дисперсии будесонида с глицерином и приготовлении геля (последние влияют на растворение веществ, стабильность и однородность суспензии).

3.3 Исследование показателей качества суспензии оральной будесонида

Оральные жидкие лекарственные средства контролируют по следующим показателям: описание, идентификация АФИ, pH, объем содержимого контейнера (для многодозовых контейнеров), однородность дозированных единиц или однородность содержания/однородность массы, доза и однородность дозировки (для капель), количественное определение АФИ и микробиологическая чистота. Для оральных жидких лекарственных средств вязкой консистенции дополнительно контролируют плотность и вязкость. Для жидких лекарственных средств для орального применения на основе суспензий дополнительно контролируют устойчивость суспензии как гетерогенной системы.

Оральную суспензию исследовали по органолептическим показателям: описание, которое включает однородность, цвет, вкус и запах ОСБ, а также физико-химических и фармакотехнологических свойств: вязкость, pH, относительная плотность, идентификация АФИ и микробиологическая чистота [4]. В эксперименте использовали методы физико-химических исследований в соответствии с требованиями ГФУ [4]: описание (п.п. 2.2.1., 2.2.2.), относительная плотность (п. 2.2. 5.), pH (п. 2.2.3.), вязкость (п. 2.2.8.). Относительную плотность СОБ определяли пикнометром с точностью до 0,001 по методике ГФУ.

Результаты исследования (табл. 3.10) свидетельствуют о том, что суспензия является достаточно вязкой системой, что связано с наличием ВМС гипромелозы и сорбита, которые стабилизируют суспензию и обеспечивают ее фиксацию на поверхности пищевода.

Таблица 3.10

Результаты исследования показателей качества оральной суспензии

Показатели	Результаты исследования
Описание	Вязкая жидкость желтоватого цвета, сладковатого вкуса со специфическим цитрусовым запахом
рН	$6,25 \pm 0,06$
Вязкость, мПа·с	$1300,0 \pm 10$
Относительная плотность	$1,6562 \pm 0,0005$
Идентификация будесонида (цветные качественные реакции)	реакция с кислотой серной – раствор окрашивается в желтый цвет, который меняется на коричневый или красно-коричневый – при добавлении воды обесцвечивается; образованию голубой окраски с кислотой фосфорно-молибденовой
Микробиологическая чистота: - бактерии; - грибы	не более 10^3 не более 10^2

Из приведенных результатов видно, что ЛС обладает слабокислым значением рН, которое приближается к нейтральному (рН 6,25), благодаря которому пищевод не будет раздражаться.

Идентификацию будесонида проводили с помощью цветных качественных реакций: по образованию голубого окрашивания с кислотой фосфорно-молибденовой, а также по реакции с кислотой серной – раствор окрашивается в желтый цвет, который меняется на коричневый или красно-коричневый, а при добавлении воды раствор обесцвечивается [4].

Выводы к главе 3

1. Обоснован состав оральной суспензии будесонида.
2. Обоснован выбор гелеобразователя – 1,5 % гидропропилметилцеллюзы (гипромелозы), которая обеспечит стабильность суспензии будесонида, легкость и точность дозировки ОСБ и ее фиксацию на поверхности пищевода.
3. На основании результатов исследования выбрана концентрация сорбита в оральную суспензию – 10 %.
4. Микробиологическими исследованиями установлена, необходимость введения в состав оральной суспензии в качестве консерванта сорбиновой кислоты 0,15%.
5. На основании результатов исследования влияния фруктовых эссенций на вкус суспензии будесонида обосновано введение цитрусовой эссенции в концентрации 0,15 %.
6. Составлена технологическая схема производства оральной суспензии будесонида.
7. Исследованы органолептические и физико-химические показатели качества разработанного лекарственного средства.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основании анализа литературных источников изучены этиопатогенез, клинических проявлений и фармакотерапии эозинофильного эзофагита показана перспектива создания оральной суспензии будесонида.
2. Анализ состава таких оральных ЛС как сиропы, гели и суспензии, очерчен перечень групп вспомогательных веществ, необходимых для фармацевтической разработки оральной суспензии будесонида.
3. Экспериментально обоснован состав оральной суспензии будесонида. Показано, что при содержании 1, 5 % гипромелозы, 10 % сорбита, 5 % глицерина обеспечивается стабильность суспензии, точность дозирования будесонида. Микробиологическими исследованиями показана необходимость использования консерванта, в качестве которого обрано 0,15 %. сорбиновой кислоты. Обосновано введение корригента вкуса – цитрусовой эссенции в концентрации 0,2 %.
4. Составлена технологическая схема производства суспензии оральной будесонида для лечения.
5. Исследованы органолептические и физико-химические показатели качества разработанного лекарственного средства.
6. Роботу апробовано на заседании кружка СНО кафедры аптекной технологии лекарств во время работы XXX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы создания новых лекарственных средств», Харьков 17 апреля 2024 г. Доклад на тему «Justification of the choice of excipients for the composition of the oral suspension» Приложение А.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Білоус С. Б., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Актуальні питання фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування. *Фармацевтический журнал*. 2010. № 2. С. 16–27.
2. Бондаренко А. С., Гладух Є. В. Методи визначення в'язкості зразків рослинного сиропу для лікування застудних захворювань. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : матеріали IV наук.-прак. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16-17 жовт. 2014 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2014. С. 54–55.
3. Давтян Л. Л., Ващук В. А., Полищук Ю. П. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 52–58.
4. Державна фармакопея України: у 3-х томах / ДП «Український науковий фармакопений центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопений центр якості лікарських засобів», 2014. Вип. 1. 1128 с.
5. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument> (дата звернення: 22.02.2019).
6. Компендіум. Лікарські препарати України. 2022 URL: <https://compendium.com.ua>. (дата звернення: 22.02.2024).
7. Допоміжні речовини в технології ліків : вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
8. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм : довід. посіб. / Ф. Жогло та ін. Львів, 1996. 95 с.
9. Дунай О. В., Жемерова К. Г., Ляпунов М. О. Розробка підходу до випробування ефективності антимікробних консервантів у м'яких лікарських засобах. *Фармаком*. 2008. № 1. С. 38–43.

10. Жарикова Ю. В. Еозинофільний езофагіт. Лікування. *Український медичний часопис*. 2021. URL: www.umj.com.ua/uk/novyna-214272-eozinofilnij-ezofagit-likuvannya. (дата звернення: 22.02.2024).
11. Зубченко Т. М. Обґрунтування складу та технології рідкої лікарської форми гепатопротекторної дії. *Вісник фармації*. 2013. № 1 (73). С. 26–30.
12. Іванов Л. С., Орлова І. М. Біофармацевтичні дослідження, спрямовані на оптимізацію складу, властивостей та шляхів введення лікарських засобів. У *Технологія та стандартизація лікарських засобів*. Харків : Рирег, 2000. Т. 2. С. 558–613.
13. Кім М. Є., Степанова Є. Ф., Євсєєва С. Б. Сиропи: склад, технологія сучасного стану естледності (огляд літератури). *Фармація та фармакологія*. 2014. № 3. С. 7–14.
14. Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О. Технологічна та фізико–хімічна характеристика гелів. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 3. С. 38–42.
15. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2009. 27 с.
16. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : настанови з якості / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 33 с.
17. Орленко Д. С., Яковенко В. К., Андрюкова Л. М. Дослідження з вибору допоміжних речовин у складі комбінованого стоматологічного гелю / *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Вип. 5. Харків : Вид-во НФаУ, 2018. С. 272–275.
18. Синьова Т.Д. Фармакологічні аспекти застосування сорбітолу як допоміжної речовини у лікарських засобах для дітей. Питання біологічної, медичної та фармацевтичної хімії. 2008. № 2. С. 41–45.
19. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов.

Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.

20. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: навч. посіб. для студ., магістрів, аспірантів, викладачів, наук. співробітників та спеціалістів фармації / І. В. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Вид. 2-ге, перероб. та доп. Вінниця : Нова Книга, 2007. 641 с.

21. A New Viscous Budesonide Formulation for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Children: A Preliminary Experience and Review of the Literature / J. Warzecha M. et al. *Clin Med.* 2022. Vol. 11, № 22. P. 6730.

22. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. / M. R. Konikoff et al. *Gastroenterology.* 2006. Vol. 131, №5. P. 1381–1391.

23. Accuracy of the eosinophilic esophagitis endoscopic reference score in diagnosis and determining response to treatment / E. S. Dellon et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016. Vol. 14, № 1. P. 31–39.

24. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. / A. Straumann et al. *Gastroenterology.* 2010. Vol. 139, № 5. P. 1526–1537.

25. Budesonide Oral Suspension Improves Outcomes in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Results from a Phase 3 Trial. / I. Hirano et al *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022. Vol. 20, № 3. P. 525–534.e10. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.04.022. (Date of access: 02.10.2023).

26. Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. / E.S. Dellon et al *Gastroenterology.* 2017. Vol. 152, № 4. P. 776-786. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.021. (Date of access: 02.10.2023).

27. Collins M. H., Martin L. J., Alexander E. S. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus.* 2017. Vol. 30, № 3. P. 1–8.

28. Comparison of different biopsy forceps models for tissue sampling in

eosinophilic esophagitis. / C. Bussmann et al. *Endoscopy*. 2016. Vol. 48, № 12 P. 1069–1075.

29. Dellon E. S., Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154, № 2. P. 319–332.

30. Dellon E. S. Eosinophilic esophagitis: treatment with oral viscous budesonide. *Int J Pharm Compd*. 2012. Vol.16, № 4. P. 288–293.

31. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic esophagitis: validation of a novel classification and grading system. / I. Hirano et al. *Gut*. 2013. Vol. 62, № 4. P. 489–495.

32. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment / G.T. Furuta et al. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 133, № 4. P.1342–1363.

33. Eosinophilic esophagitis reference score accurately identifies disease activity and treatment effects in children / J. B. Wechsler et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 16, № 7. P. 1056–1063.

34. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults / C. A. Liacouras et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2011. № 128. P. 3–20.

35. European Pharmacopoeia / European Directorate for Quality of Medicines & Health Care. 9th ed. Strasbourg, 2016. 4016 p. 129.

36. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. / A. J. Lucendo et al. *United European Gastroenterol. J*. 2017. Vol. 14, № 5. P. 335–358. DOI: 10.1177/2050640616689525. (Date of access: 02.10.2023).

37. Gupta S. K., Vitanza J. M., Collins M. H. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. Vol. 13, № 1. P. 66–76.

38. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by R. C. Rowe et al. 7th ed. London : Pharmaceutical Press, 2012. 1064 p.

39. Health-care utilization, costs, and the burden of disease related to eo-

sinophilic esophagitis in the United States / E.T. Jensen et al. *Am J Gastroenterol*. 2015. Vol. 110, № 5. P. 626–632.

40. Health-related quality of life and costs associated with eosinophilic esophagitis: a systematic review / V. Mukkada et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 16, № 4. P. 495–503.

41. Investigators. Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Budesonide Oral Suspension / E. S. Dellon et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022. Vol. 20, № 7. P. 1488–1498. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.06.020. (Date of access: 02.10.2023).

42. Long-term assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids / J. Rajan et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137. № 1. P. 147–156.

43. Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Q1 Budesonide Oral Suspension / E. D. Dellon et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021. Vol. 15, № 42. P. 35–65. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.06.020. (Date of access: 02.10.2023).

44. Medical treatment of eosinophilic esophagitis / J. P. Franciosi et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023. Vol. 7, № 7. P. CD004065. DOI: 10.1002/14651858. (Date of access: 02.10.2023).

45. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course / N. J. Shaheen et al. *Dis Esophagus*. 2018. Vol. 31, № 8. P. 7–15.

46. Sherlock M. E., MacDonald J. K., Griffiths A. M. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 26; 2015(10):CD007698. DOI: 10.1002/14651858.CD007698.pub3. (Date of access: 02.10.2023).

47. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children / S. S. Aceves et al. *Am J Gastroenterol*. 2007. Vol. 102, № 10. P. 2271–2279.

48. Reliability of histologic assessment in patients with eosinophilic oe-

sophagitis / M. J. Warners et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018. Vol. 47, № 7. P. 940–950.

49. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids / S. S. Aceves et al. *Allergy.* 2010. Vol. 65, № 1. P. 109–116.

50. Safety and Efficacy of Budesonide Oral Suspension Maintenance Therapy in Patients With Eosinophilic Esophagitis / E. S. Dellon et al. *J. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019. Vol. 17, № 4. P. 666–673. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.051. (Date of access: 02.10.2023).

51. Sallam A. S., Hamudi F. F., Khalil E. A. Effect of ethylcellulose and propylene glycol periodontal gel. *Pharm. Dev. Technol.* 2015. Vol. 20, № 2. P. 159–168.

52. Subepithelial collagen deposition, profibrogenic cytokine gene expression, and changes after prolonged fluticasone propionate treatment in adult eosinophilic esophagitis: a prospective study / A. J. Lucendo et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 128, № 5. P. 1037–1046.

53. United States Pharmacopeia and National Formulary 2017 [USP 40 – NF35]. Rockville : United States Pharmacopeial Convention, 2016. 7970 p.

54. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE conference. / E.S. Dellon et al. *Gastroenterology.* 2018. Vol. 155, № 4. P. 1022–1033.

55. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis / E. S. Dellon et al. *Gastroenterology.* 2012. Vol. 143, № 5. P. 321–324.

ПРИЛОЖЕНИЯ

