Ф А 2.2.1-32-367

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

факультет по подготовке иностранных граждан

кафедра заводской технологии лекарств

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

по теме: **«РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННЫХ КАПСУЛ С НИФУРОКСАЗИДОМ»**

Выполнил: соискатель высшего образования,
Фм18(5,0д)і
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Ижжаи Фахд

Руководитель: профессор заведения высшего образования кафедры ЗТЛ, д.фарм.н., профессор
Лариса БОБРИЦКАЯ

Рецензент: доцент заведения высшего образования кафедры ТФП, к.фарм.н., доцент Антонина СИЧКАРЬ

Харьков – 2024 год

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа посвящена разработке состава и технологии получения капсул нифуроксазида с экстрактом ромашки для лечения острых кишечных инфекций.

Работа изложена на 40 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, выводов и списка использованных источников. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 20 рисунками. Список литературы содержит 30 наименований.

Ключевые слова: нифуроксазид, экстракт ромашки, капсулы, технология

ANNOTATION

Qualification work is devoted to the development of the composition and technology for producing nifuroxazide capsules with chamomile extract for the treatment of acute intestinal infections.

The work is presented on 40 pages of printed text and consists of an introduction, a literature review, an experimental part, conclusions and a list of sources used. The work is illustrated with 7 tables and 20 drawings. The bibliography contains 30 titles.

Key words: nifuroxazide, chamomile extract, capsules, technology

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……5
РАЗДЕЛ 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……..7
1.1 Эффективный препарат в лечении кишечных инфекционных заболеваний ……..7
1.2 Применение нифуроксазида как наиболее эффективного средства для лечения хеликобактериоза ……..12
РАЗДЕЛ 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ…… .15
2.1 Объекты исследований……...…15
2.2 Методы исследований……19
РАЗДЕЛ 3 РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ С НИФУРОКСАЗИДОМ……..20
3.1 Обоснование комбинации действующих веществ для капсул……20
3.2 Изучение фармакотехнологических свойств порошка нифуроксазида и экстракта ромашки …….....24
3.3 Выбор вспомогательных веществ……..30
3.4 Разработка состава и технологии капсул ……..……38
ВЫВОДЫ……...40
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ..……41

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЛВ – лекарственное вещество

ОКИ - острые кишечные инфекции

ЛЗ - лекарственное средство

АМП - антимикробные препараты

МИК - минимальная ингибирующая концентрация

МБЧ - микробиологическая чистота

ГФУ - Государственная фармакопея Украины

ЛП - лекарственный препарат

МКК - методы контроля качества

НТД - нормативно-техническая документация

НФаУ- Национальный фармацевтический университет

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. По своей этиологии кишечные инфекции подразделяются на несколько типов с учетом вызвавшего болезнь возбудителя:

• бактериальная инфекция — дизентерия, сальмонеллез, инфекции, вызванные протеем, синегнойной палочкой, клебсиеллами, ботулизм и другие;

• протозойная инфекция — амебиаз, лямблиоз;

• вирусная инфекция — ротавирус, энтеровирус, аденовирус и т. д.;

• грибковая инфекция — в большинстве клинических случаев вызываются грибком рода *Candida*.

Наиболее распространенными являются микст-инфекции, вызванные сразу несколькими возбудителями, в частности, смешанной микробно-протозойной флорой.

Основные цели терапии при острых кишечных микст-инфекциях:

• уничтожение возбудителей болезни;

•восстановление и поддержание функции желудочно-кишечного тракта;

• устранение обезвоживания;

• борьба с диареей и прочими патологическими симптомами.

Нифуроксазид активен по отношению к грамм положительным микроорганизмам семейства Staphylococcus и грамм отрицательным микроорганизмам семейства Enterobacteruaceae (Escherichia, Enterobacter, Salmonella, Shigella). Неактивен в отношении бактерий рода Pseudomonas и рода Proteus (вид Proteus inconstans).

По данным литературы известно, что антимикробные свойства экстракта ромашки активны в отношении к следующим патогенным микроорганизмам, особенно стафилококкам, стрептококкам и бактериям рода Pseudomonas и Proteus.

Цель и задания исследования. Целью работы является разработка состава и технологии капсул нифуроксазида с экстрактом ромашки для лечения острых кишечных инфекций. Заданием работы является проведение обзора литературы, комплекса фармакотехнологических исследований, выбор вспомогательных веществ и разработка рациональной технологии.

Объект исследования: лекарственная субстанция нифуроксазида и экстракта ромашки, вспомогательные вещества, масса для капсулирования.

Предмет исследования: разработка состава и технологи капсул для лечения острых кишечных инфекций.

Методы исследования. При решении поставленных в работе задач были использованы следующие методы исследований: технологические, физические, физико-химические.

Структура и объем квалификационной работы. Работа изложена на 40 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, заключения и списка использованных источников. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 20 рисунками. Список литературы содержит 30 наименований.

РАЗДЕЛ 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эффективный препарат в лечении кишечных инфекционных заболеваний

Возбудителями острых кишечных инфекций могут быть вирусы, бактерии и простейшие, поскольку они поражают слизистую оболочку желудка и кишечник.

При попадании в пищеварительный тракт, патогенные и условно-патогенные микроорганизмы провоцируют тошноту, гастрит с рвотой, острую диарею и как следствие - обезвоживание организма (рис. 1.1).

Общая интоксикация (отравление) проявляться в легкой, умеренной и тяжелой форме.

Заболеванию подвержены абсолютно все: дети, взрослые и люди преклонного возраста. Для маленьких пациентов в возрасте до 2 лет и людей с хроническими болезнями ЖКТ наиболее опасна ОКИ [1-5].

Рис. 1.1 Характерные симптомы при ОКИ

Широко распространенными являются так называемые микст-инфекции. Эти заболевания вызываются сразу несколькими возбудителями, в частности, смешанной микробно-протозойной флорой [5, 6-10].

Анализируя структуру назначений [9-15] при многих диагнозах, в том числе с диареей (рис. 1.2) определили, что ее развитие имеет инфекционный характер и при этом сравнительно составляет 42 %.

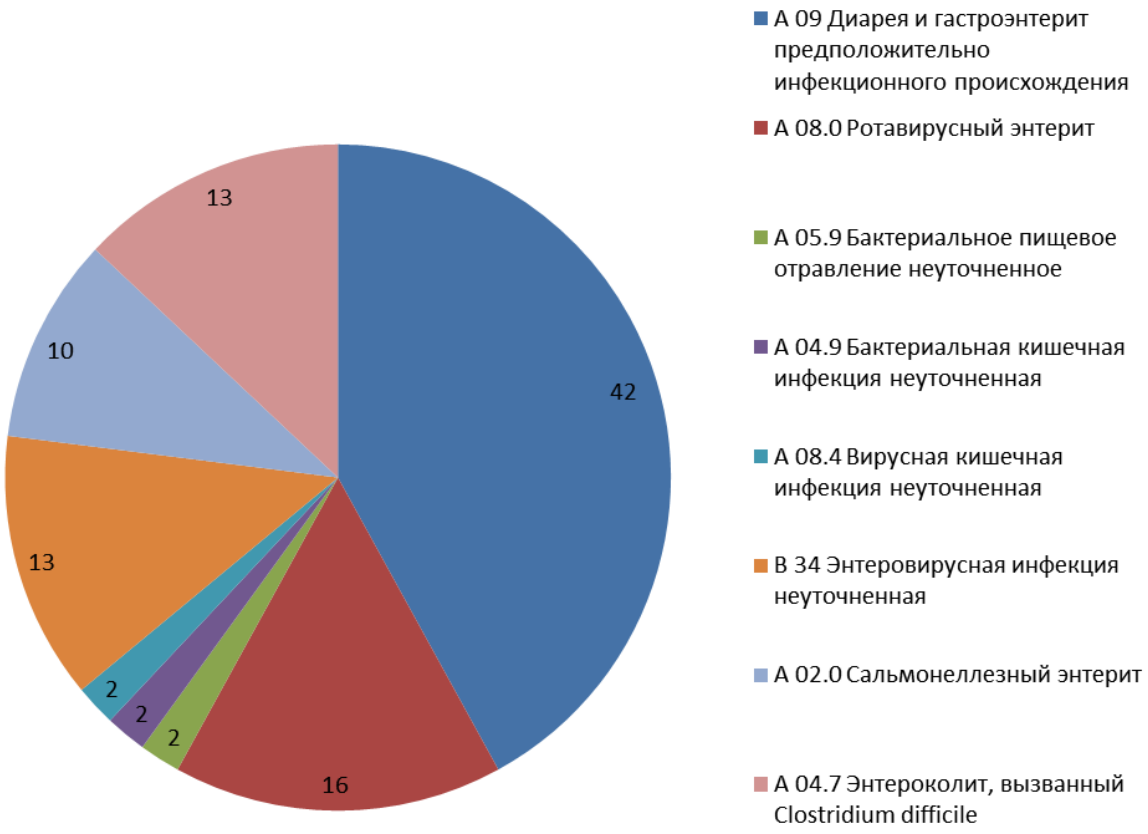


Рис. 1.2 Распределение диагнозов, вызывающих диарею

При лечении инфекционной диареи [8-12] лидирующее место занимает нифуроксазид. Это лекарственный препарат выпускается в твердой форме (таблетки, капсулы) и в жидкой форме (рис. 1.3).

Для лечения диареи также применяются препараты «Атоксил», «Смекта», «Энтерол» и «Регидрон» [16].

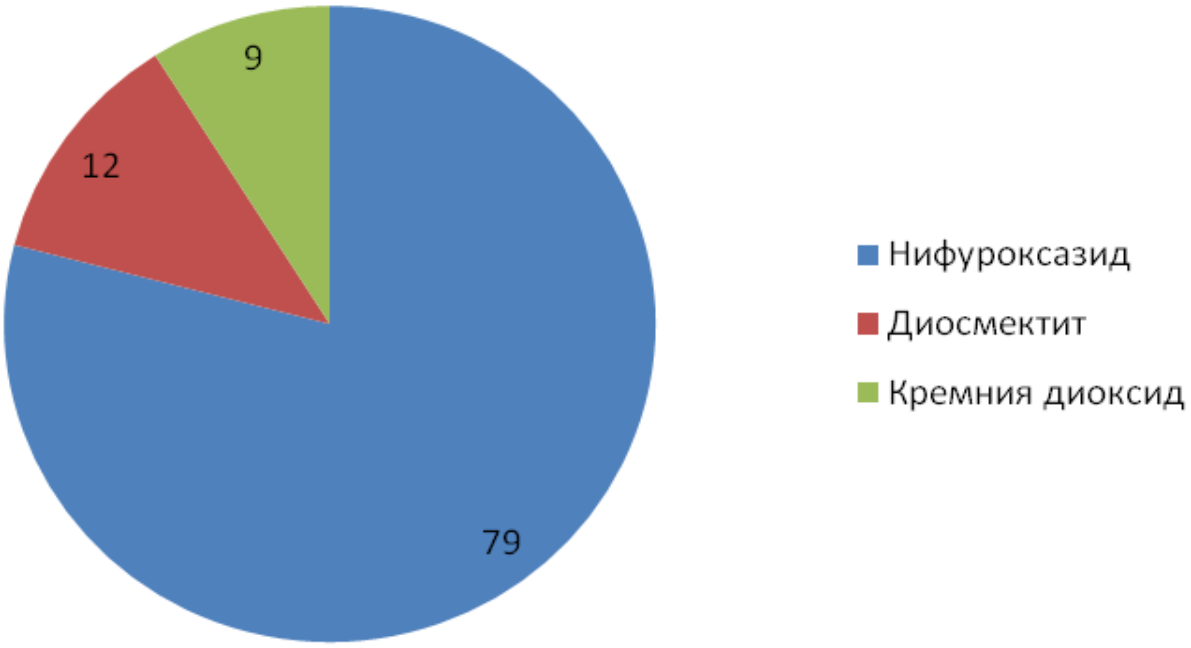


Рис. 1.3 Частота назначений в качестве стартовой терапии для лечения ОКИ (в Украине)

Многие семейные врачи и терапевты чаще всего в качестве стартовой терапии используют нифуроксазид - 71 % назначений, в сравнении с другими АМП при лечении кишечных инфекций (рис. 1.4).

Также назначают фуразолидон (8,4% назначений).

Однако у него высокая резистентностью к основным группам возбудителей кишечных инфекций. И при этом имеет достаточно высокую токсичность.

Применение гентамицина, который характеризуется специфической токсичностью и не может использоваться без четкого мониторинга

безопасности. В результате имеет невысокий показатель и составляет 4,7 % [14-18].

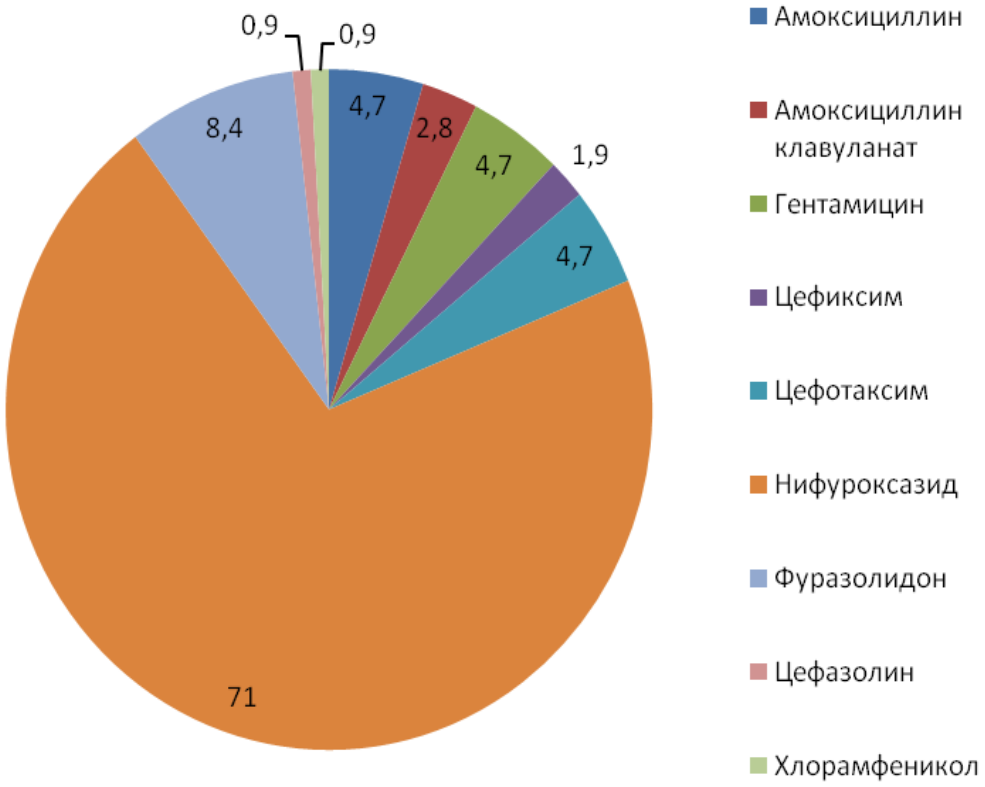


Рис. 1.4 Частота назначений в качестве стартовой терапии для лечения ОКИ

В единичных случаях (7,5%) отмечено назначение цефалоспоринов, таких как цефазолин, цефотаксим, цефиксим.

В единичных случаях (0,9%) в амбулаторных картах отмечено назначение хлорамфеникола.

Хлорамфеникол относится к наиболее гематотоксичным препаратам из антибактериальных средств [15-18].

Важно соблюдать меры профилактики при острых кишечных инфекциях (рис. 1.5).

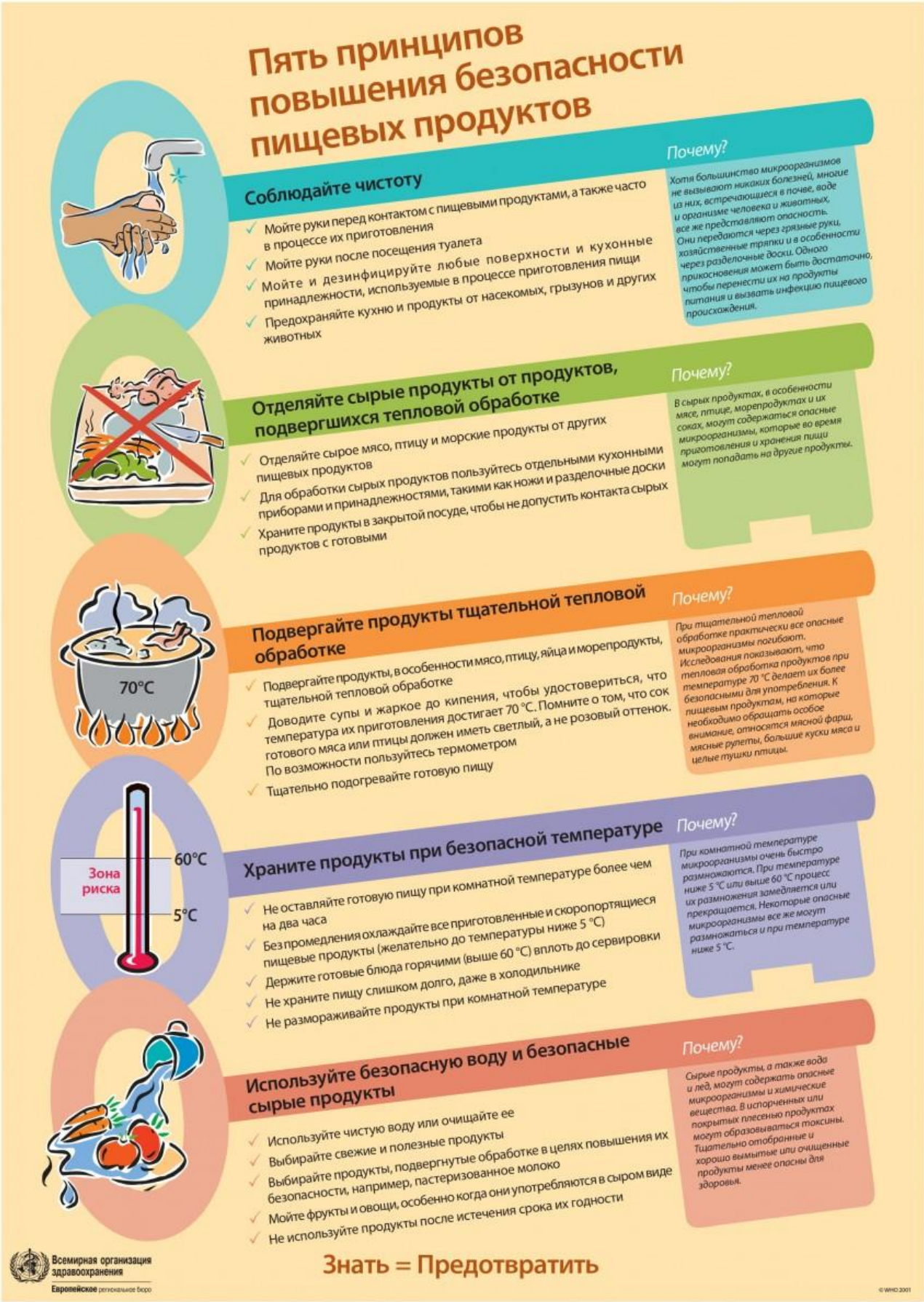


Рис. 1.5 Меры профилактики при ОКИ

1.2 Применение нифуроксазида как наиболее эффективного средства для лечения хеликобактериоза

Фармакотерапия хеликобактериоза на сегодняшний день является одной из динамично развивающихся областей медицины и фармации.

Способность H. pylori колонизировать слизистую желудка и вызывать гастрит либо язву желудка зависит не только от состояния иммунитета, но и от индивидуальных особенностей конкретного штамма бактерии (рис. 1.6).

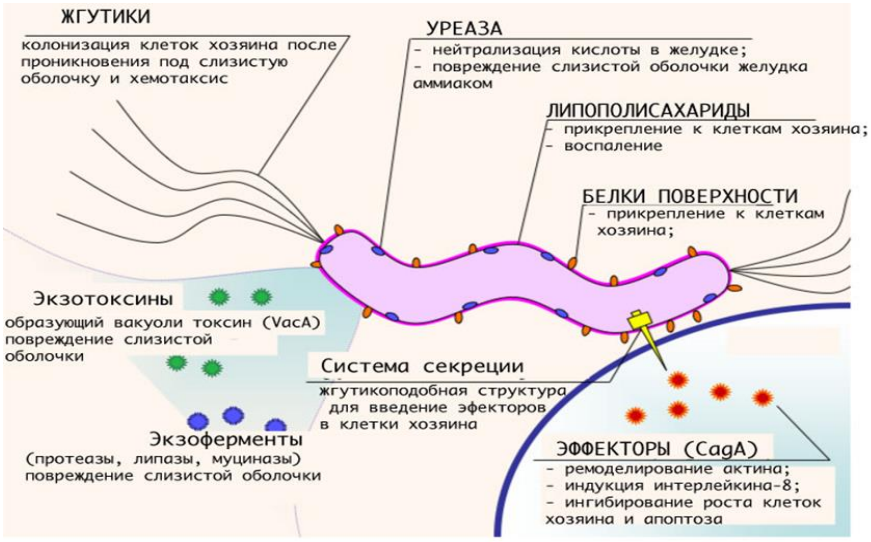


Рис.1.6 Строение бактерии Helicobacterpylori и функции ее составляющих

Одним из важных факторов вирулентности хеликобактера является наличие у него жгутиков [14-18].

Липополисахариды и белки наружной оболочки бактерии обладают свойством адгезии к наружной оболочке мембран клеток слизистой желудка. Очень важную роль в вирулентности бактерии и в её способности выживать в кислом содержимом желудка играет секреция бактерией уреазы фермента (рис. 1.7), расщепляющего мочевину с образованием аммиака.

Рис.1.7 Молекулярная модель уреазы Helicobacter pylori

Бактерия также вызывает окислительный стресс и запускает механизм программируемой клеточной гибели клеток эпителия желудка (рис. 1.8).

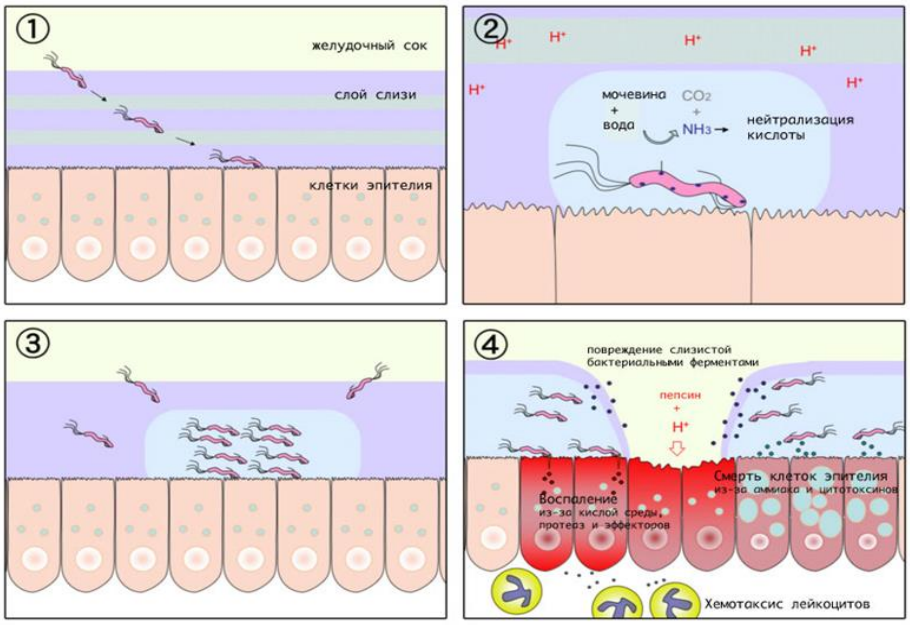


Рис.1.8 Процесс заражения бактерией Helicobacter pylori клеток эпителия желудка

На сегодняшний день самый безопасный и достаточно эффективный способ эрадикации HP-инфекции это применение нифуроксазида.

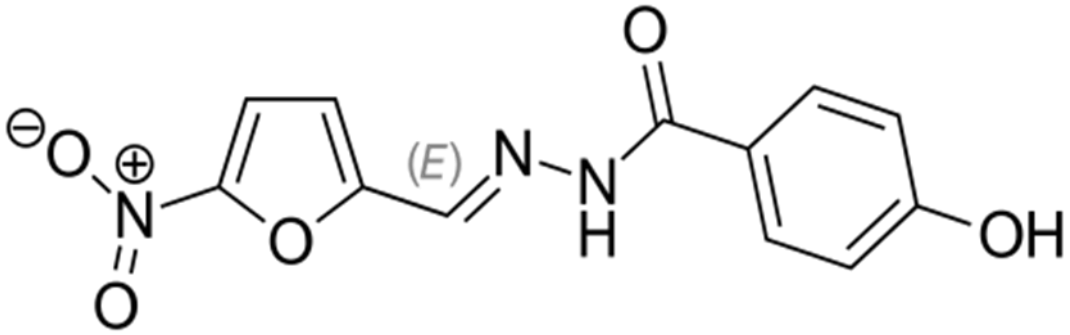
Выводы к разделу 1

1. На основании представленной информации для эффективного лечения острых кишечных инфекций (ОКИ) целесообразно применять нифуроксазид.
2. Широкое применение нифуроксазида в лечебной практике является современным подходом не только для острых кишечных инфекций, а также и для схем лечения хеликобактериоза.

РАЗДЕЛ 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Объекты исследований

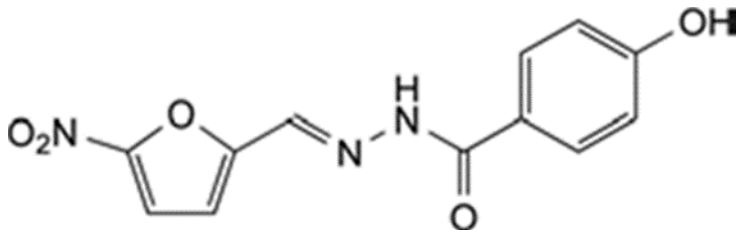
Характеристика основных веществ



4-гидрокси-N-[(E)-(5-нитрофуран-2-ил)метилиденамино]бензамид

Синтетическая субстанция нифуроксазид является кристаллическим порошком ярко желтого цвета. По свойствам практически не растворяется в воде и мало растворим в этаноле.

В научной литературе описаны исследования по изучению таких физико-химических свойств субстанции нифуроксазида, как растворимость субстанции нифуроксазида в буферных растворах с различными значениями pH. На основании этих исследований установлено, что в буферном растворе с pH 1,2 происходит разложение субстанции нифуроксазида и полученные растворы нестабильны во времени. Доказано, что в буферных растворах с pH 4,5 и pH 6,8 с добавлением натрия додецилсульфата в качестве солюбилизатора растворимость субстанции достаточна, чтобы использовать эти среды для проведения исследований по кинетике растворения из твердых лекарственных форм (таблеток или капсул). Также установлено, что в буферном растворе с pH 10,0 без добавления солюбилизатора, мера растворения нифуроксазида хорошая в сравнении с другими изученными буферными растворами [23].

Химическое название:	(*E*)-4-Гидрокси-*N′*-[(5-нитрофуран-2-ил) метилиден]-бензогидразид (*E*)-4-Hydroxy-*N′*-[(5-nitrofuran-2-yl)methylidene]-benzohydrazide
Международное непатентованное название (INN):	Nifuroxazide
Структурная формула:	
Молекулярная формула:	$C_{12}H_9N_3O_5$
Молекулярная масса:	275,2

Экстракт ромашки (Chamomilla recutita Extract (and) Maltodextrin) оказывает противомикробное, противовоспалительное, противоаллергическое, болеутоляющее, спазмолитическое действие на желудочно-кишечный тракт, стимулирует желчевыделение и секреторную активность пищеварительных желез, нормализует обмен веществ и улучшает кровообращение в коже, стимулирует питание волосяных луковиц и ногтевых пластинок, уменьшает ломкость волос, оказывает противозудное и смягчающее действие на кожу. Используют при воспалении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, для лечения гнойных ран, ожогов, конъюнктивита, насморка, отита.

Лечебное действие ромашки аптечной обусловливается наличием в ней

комплекса веществ, прежде всего эфирного масла, флавоноидов, кумаринов, а также сесквитерпенового лактона матрицина, который под действием кислот, щелочей, водяного пара превращается в хамазулен.

Одними из основных флавоноидов ромашки аптечной цветков являются апигенин и его производные. Также в сырье обнаружены лютеолин, кверцетин, изорамнетин, хризоэриол, хризоспленетин и их гликозиды. Содержание суммы флавоноидов в указанном растительном сырье может достигать 3% [24, 25].

Рис. 2.1. Экстракт ромашки

2.2 Методы исследований

Фармако-технологические свойства, а именно сыпучесть, угол естественного откоса, насыпной объем и насыпную плотность изучали на приборах фирмы «Pharma Test» (Германия). Для изучения кристаллографических свойств использовали микроскоп Krüss MBL.

Выводы к разделу 2

1. Приведены объекты и методы исследования. Представлены основные свойства субстанции нифуроксазида и экстракта ромашки, а также вспомогательных веществ, которые широко применяются в фармацевтической технологии.

2. Приведены методы физико-химических, фармакотехнологических, аналитических исследований, которые были использованы в работе.

РАЗДЕЛ 3 РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ С НИФУРОКСАЗИДОМ

3.1 Обоснование комбинации действующих веществ для капсул

По своей этиологии кишечные инфекции подразделяются на несколько типов с учетом вызвавшего болезнь возбудителя [19-21, 26]:

• бактериальная инфекция — дизентерия, сальмонеллез, инфекции, вызванные протеем, синегнойной палочкой, клебсиеллами, ботулизм и другие;

• протозойная инфекция — амебиаз, лямблиоз;

• вирусная инфекция — ротавирус, энтеровирус, аденовирус и т. д.;

• грибковая инфекция — в большинстве клинических случаев вызываются грибком рода *Candida*.

Наиболее распространенными являются так называемые микст-инфекции, вызванные сразу несколькими возбудителями, в частности, смешанной микробно-протозойной флорой (рис. 3.1).

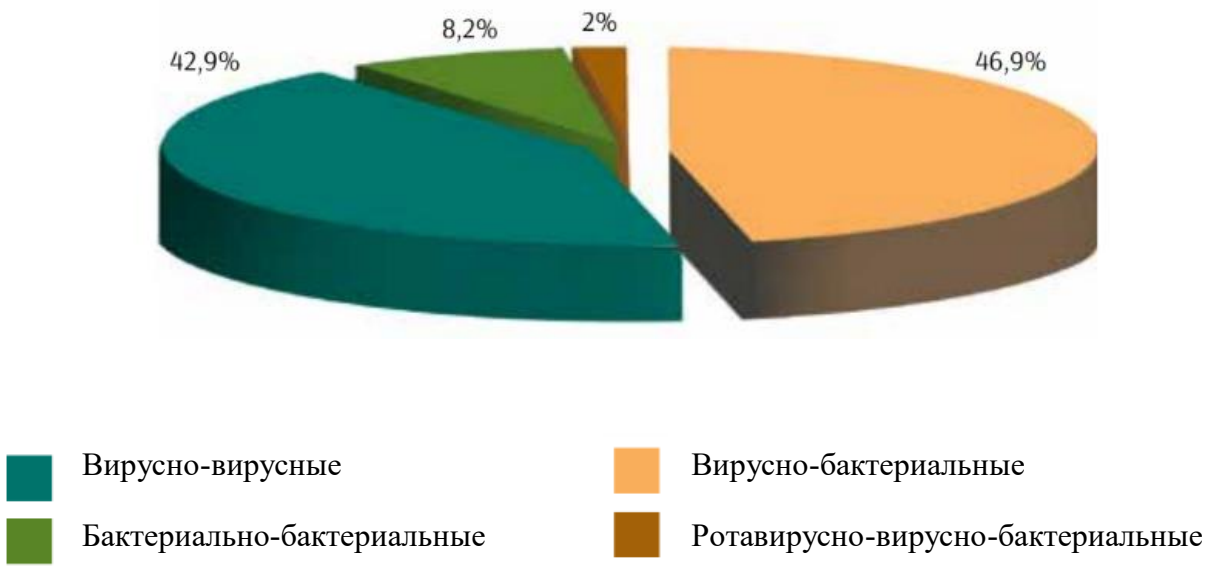


Рис. 3.1 Этиология острых кишечных микст-инфекций

Определяющее значение при развитии микст-инфекций играет состояние иммунной системы человека, а также биологические свойства возбудителей. Часто у больных отмечается сочетание сальмонеллеза с дизентерией, дизентерии с амебиазом или лямблиозом. При пищевых токсикоинфекциях возможно сочетание сразу нескольких агентов: сальмонелл и условно-патогенных бактерий (синегнойной палочки, стафилококка). Другие данные свидетельствуют о преобладании вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций. В этих случаях преимущественно встречались ротавирусы. Как правило, смешанные инфекции протекают в более тяжелой форме.

Основные цели терапии при острых кишечных микст-инфекциях:

• уничтожение возбудителей болезни;

•восстановление и поддержание функции желудочно-кишечного тракта;

• устранение обезвоживания;

• борьба с диареей и прочими патологическими симптомами.

Таким образом, комплексная терапия ОКИ включает применение антимикробных препаратов (АМП), обладающих широким спектром воздействия на возбудителей ОКИ, а также пребиотиков, энтеросорбентов.

Согласно назначению врачей [5-12] для лечения ОКИ наиболее эффективный нифуроксазид. При терапии так называемых микст-инфекций, целесообразно применять комбинированные препараты широкого спектра действия.

Нифуроксазид проявляет активность в отношении грамм положительных микроорганизмов семейства Staphylococcus и грамм отрицательных микроорганизмов семейства Enterobacteruaceae (Escherichia, Enterobacter, Salmonella, Shigella). Неактивен в отношении бактерий рода Pseudomonas и рода Proteus (вид Proteus inconstans), а также штаммов подгруппы А вида Providentia alcalifaciens.

По данным литературы известно, что экстракт ромашки обладает антимикробными свойствами по отношению к патогенным микроорганизмам. Изучение указанных свойств порошка экстракта ромашки в количестве 100 мг, проводили методом диффузии в агар (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Антимикробная активность экстракта ромашки

Тест культуры	Диаметры зон задержки роста микроорганизмов, мм
	Порошок экстракта ромашки
Staphylococcus aureus ATCC 26923	19,5±2,1
Escherichia coli ATCC 25922	21,2±1,2
Bacillus subtilis ATCC 6633	22,4±1,5
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	23±1,2
Proteus vulgaris ATCC 4636	20,5±1,3
Candida albicans ATCC 653/885	23,2±1,3

Прим. n=3.

Как видно из табл. 3.1, порошок экстракта ромашки оказывает антибактериальное действие к микроорганизмам.

Используя материалы и данные ATC/DDD-индекса Центра ВОЗ установленная средняя суточная доза для нифуроксазида составляет 0,3 г. В результате терапевтическая доза для нифуроксазида составляет 100 мг и предусматривает 3 приема в день.

Антимикробное действие образцов, содержащих нифуроксазид и экстракт ромашки, изучали в отношении тест-штаммов и клинических штаммов микроорганизмов (табл. 3.2).

Как препарат сравнения выбрали капсулы «Энтерофурил» производства «Bosnalijek», (Босния и Герцеговина).

Таблица 3.2

Антимикробные свойства образцов препаратов

Штаммы микроорганизмов	МИК, мг/мл	
	Комбинированный препарат	Препарат сравнения «Энтерофурил»
тест-штаммы		
S. aureus ATCC 25923	15,6	31,25
E. coli ATCC 25922	7,8	15,6
P. aeruginosa ATCC 27853	125,0	> 125,0
P. vulgaris ATCC 4636	125,0	> 125,0
B. subtilis ATCC 6633	31,25	62,5
C. albicans ATCC 653/885	15,6	31,25
клинические штаммы		
S. aureus	15,6	31,25
S. epidermidis	7,8	15,6
E. faecalis	15,6	31,25
E. coli (з гемолітичними властивостями)	7,8	15,6
E. coli (лактозонегативна)	7,8	15,6
K. pneumoniae	15,6	31,25
K. mobilis	31,25	62,5
E. cloacea	31,25	62,5
C. freundii	15,6	31,25
P. mirabilis	31,25	62,5
P. vulgaris	31,25	62,5
P. aeruginosa	125,0	> 125,0
Clostridium spp	7,8	15,6
C. albicans	15,6	31,25

Проведенные микробиологические исследования показали, что МИК модельных образцов микроорганизмов, значительно отличаются и проявляют хорошую антимикробную активность. В комбинации с нифуроксазидом на основании проведенных микробиологических исследований установлено, что

экстракт ромашки (100 мг) расширяет антимикробный спектр нифуроксазида. Таким образом, разработанная комбинация нифуроксазида с экстрактом ромашки имеет дополнительный микробиологический эффект.

3.2 Изучение фармакотехнологических свойств порошка нифуроксазида и экстракта ромашки

Физико-химические свойства действующих веществ обусловлены их природной кристаллографической структурой и оказывают влияние на фармакотехнологические показатели [22, 28].

Для определения формы и размеров кристаллов порошка лекарственного вещества нифуроксазида применяли распространенный метод с помощью микроскопа.

Результаты под микроскопом (рис. 3.2 и рис. 3.3) показали, что исследуемая субстанция порошка нифуроксазида является мелкодисперсным порошком.

Кристаллы частиц порошка имеют неправильную анизодиаметрическую форму в виде призм. Основная фракция имеет размер 30-50 мкм [24-26].

Учитывая кристаллографические данные, нужно сказать, что субстанция нифуроксазида будет иметь низкое значение сыпучести из-за сложности поверхности частичек и при этом еще дополнительно имея большое межчастичное трение и сцепление.

Эти свойства в комплексе будут оказывать влияние на значение сыпучести, достаточно снижая его.

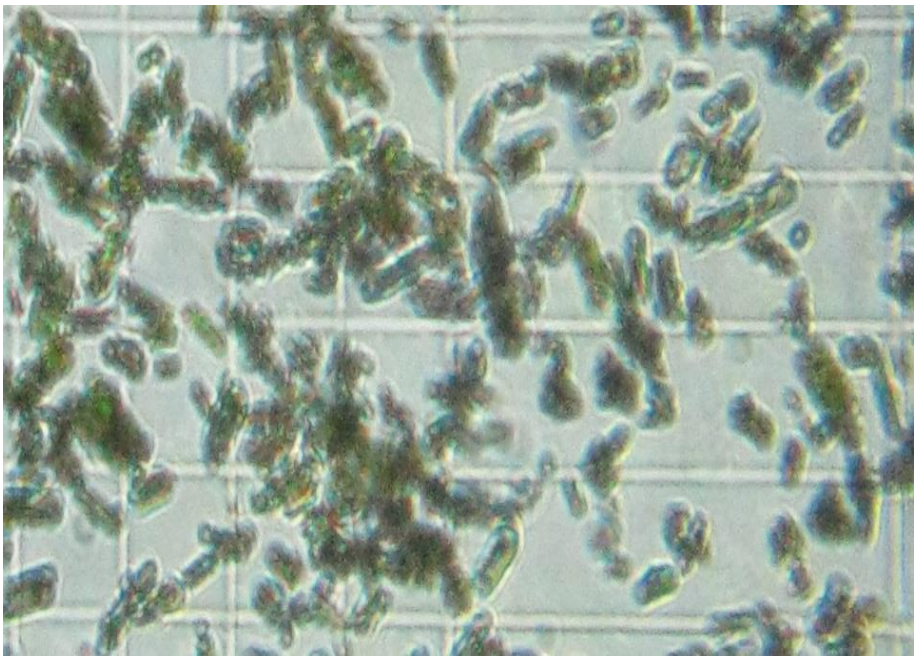


Рис. 3.2 Частицы субстанции нифуроксазида с увеличением в 300 раз

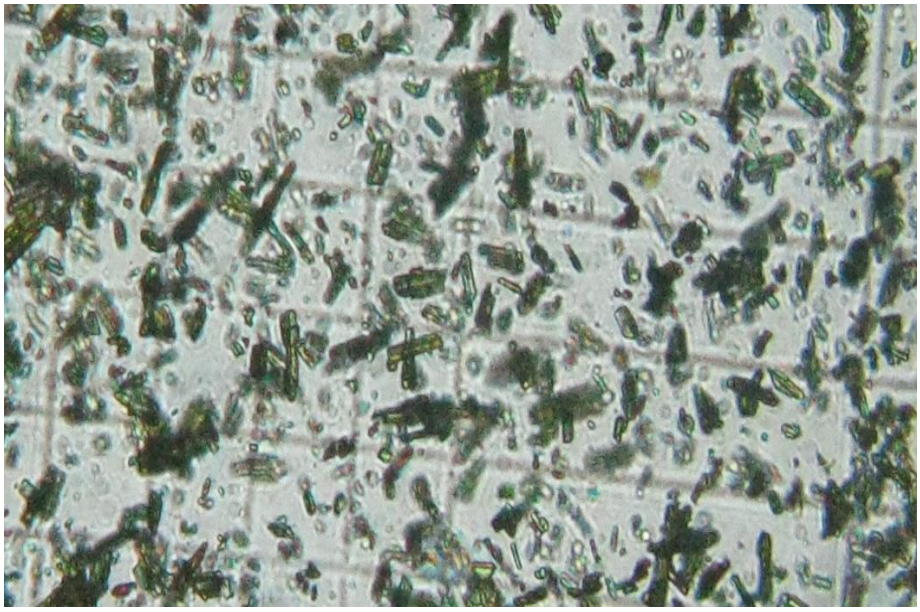


Рис. 3.3 Частицы субстанции нифуроксазида с увеличением в 150 раз

На рис. 3.4 и 3.5 описаны результаты ИК-спектров стандартного образца нифуроксазида (*EP CRS*) и исследуемой субстанции порошка нифуроксазида.

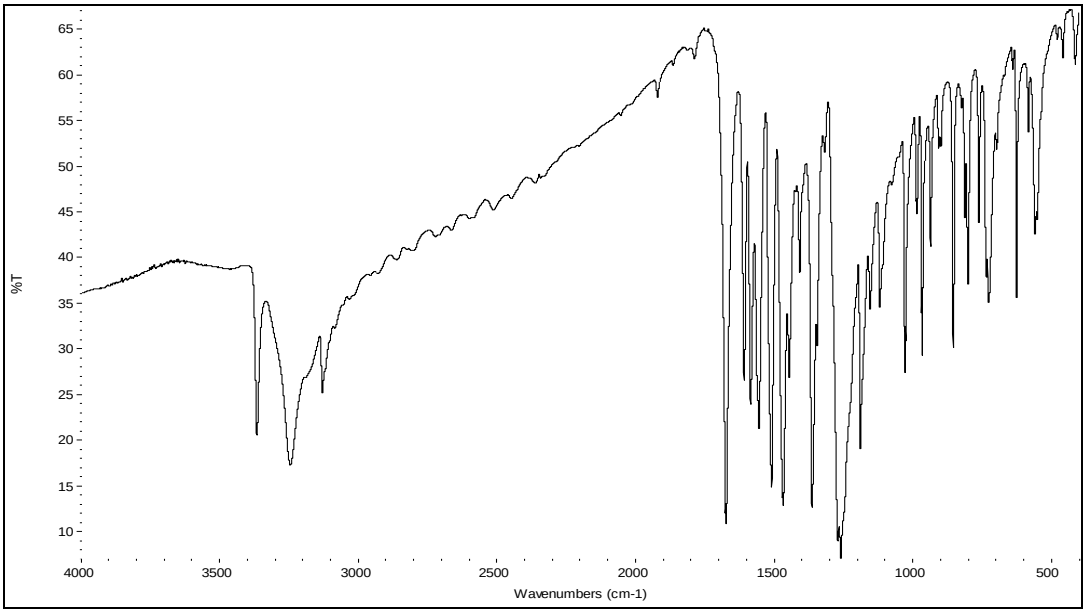


Рис. 3.4 ИК-спектр стандартного образца нифуроксазида

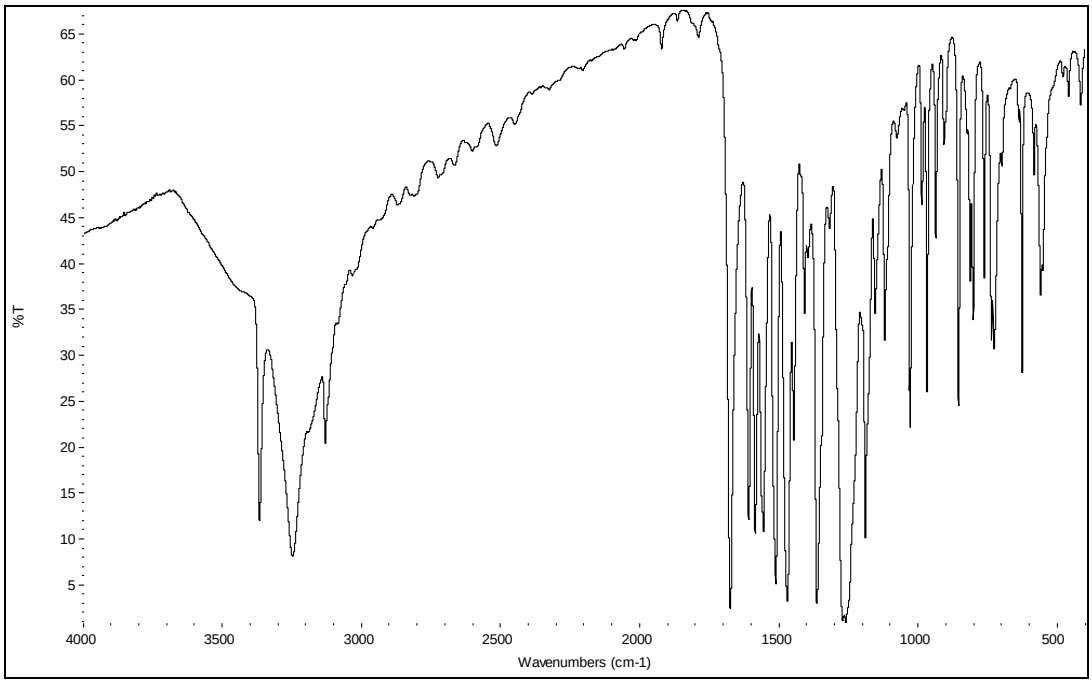


Рис. 3.5 ИК-спектр образца субстанции нифуроксазида для капсул

Поскольку изучаемая субстанция нифуроксазида боится влияния света, целесообразно применение капсул как лекарственной формы.

Большая популярность лекарственных препаратов в капсулах объясняется рядом преимуществ таких как:

- высокой биодоступностью;
- стабильностью;
- эстетичностью;
- легкостью глотания;
- возможностью регулировать фармакологическое действие препарата;
- корректирующей способностью;
- возможностью капсулировать препараты в неизменном виде;
- возможностью комбинации несовместимых веществ в одной капсуле.

Рис. 3.6 Капсула с ГПМЦ

Благодаря развитию науки о биополимерах стало возможным получение оболочек капсул на растительной основе с ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза). Это полусинтетическое вещество, содержащее молекулы целлюлозы. Также используют пуллулан (Pullylan) - полимер, извлекаемый из крахмала с помощью гриба Aureobasidium pullulans. Технология их производства включает сублимационную сушку, которая отвечает стандартам GCM и прошла процесс патентования. Соответствуют растительные оболочки и требованиям международных фармакологических организаций, регламентирующих выпуск вспомогательных медицинских средств согласно сертификации ISO 9001. Такие капсулы прекрасно подходят для наполнения гигроскопичных лекарственных веществ, быстро растворяются в желудке, растительные компоненты оболочек способствуют высокой биодоступности.

Согласно запатентованной технологии, капсулы растительного происхождения нового поколения производятся из ГПМЦ без применения желирующих систем. Это обеспечивает им более приемлемые показатели растворимости, чем у желатиновых капсул. Для полного высвобождения лекарственного вещества из растительной оболочки требуется примерно 10 минут, причем независимо от ионной силы и от уровня pH тестовых сред.

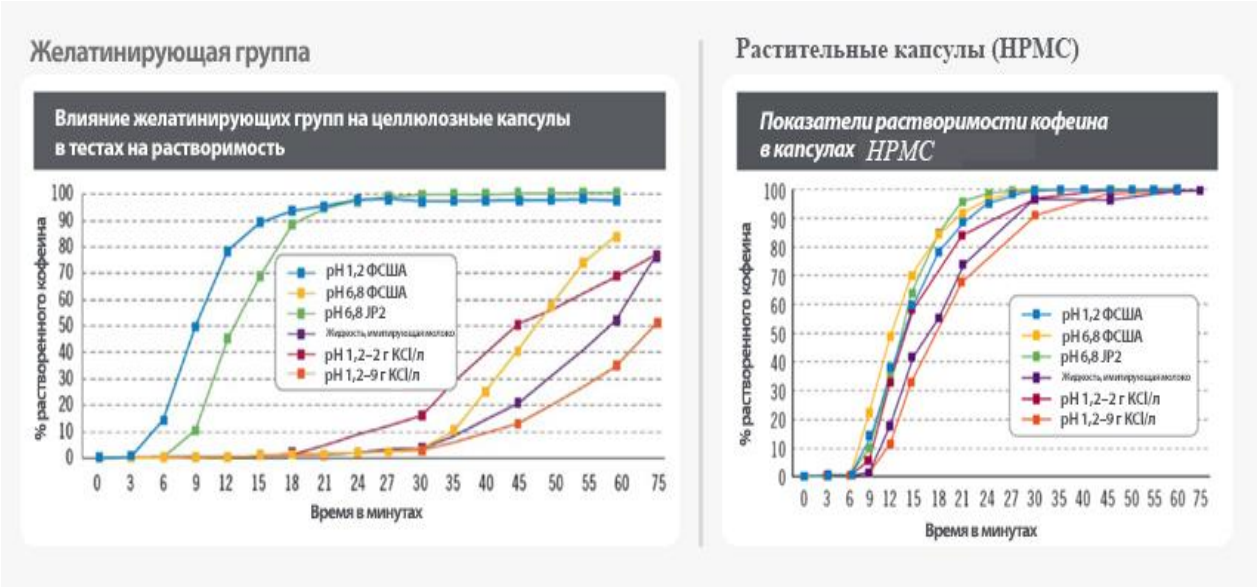


Рис. 3.7 Сравнительная растворимость оболочек капсул

Учитывая перечисленные преимущества, капсулы растительного происхождения позволяют расширить ассортимент новых лекарственных препаратов, в том числе и комбинированных. Дальнейшие исследования заключались в определении фармако-технологические свойства действующих веществ (табл. 3.3 и 3.4).

Таблица 3.3

Фармако-технологические свойства порошка субстанции нифуроксазида

№ п/п	Параметры	Единицы измерения	Значения
1	Насыпная плотность	г/мл	0,38±0,01
2	Плотность после усадки	г/мл	0,58±0,01
3	Сыпучесть	с / 100 г образца	92,10±1,30
4	Угол естественного укоса	Град	65±1,0
5	Carr Index	%	34,50±1,0
6	Hausner Index	-	1,53±0,01

Прим. n=5, P=95%.

Полученные значения технологических свойств исследуемой субстанции (табл. 3.3) показали, что порошок субстанции нифуроксазида имеет низкое значение сыпучести, которое подтверждается высоким значением угла естественного укоса.

Мелкодисперсность частиц порошка также влияет на это свойство. Показатели Hausnera Index и Carra Index также свидетельствуют о неудовлетворительном значении сыпучести.

Результаты исследований фармако-технологических свойств экстракта ромашки описаны в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Фармако-технологические свойства экстракта ромашки

№ п/п	Параметры	Единицы измерения	Значения
1	Насыпная плотность	г/мл	0,47±0,01
2	Плотность после усадки	г/мл	0,65±0,02
3	Текучесть	с / 100 г зразку	71,40±1,20
4	Угол естественного укоса	град	62±1,5
5	Carr Index	%	27,70±1,0
6	Hausner Index	-	1,38±0,03

Прим. n=5, P=95%.

Результаты исследований значений фармакотехнологических свойств порошка экстракта ромашки (табл. 3.4) показали, что субстанция имеет низкое значение сыпучести, которое подтверждается его мелкодисперсностью.

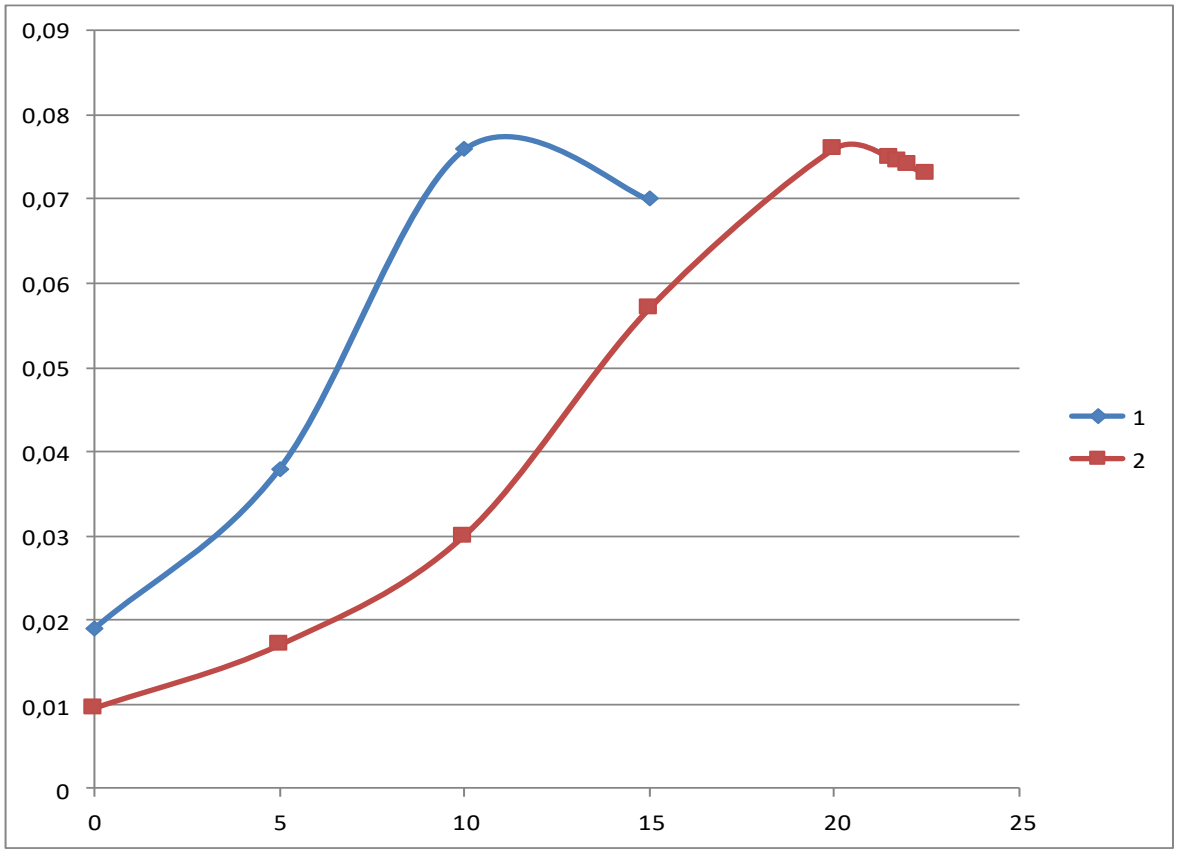
На основании полученных результатов целесообразно применять технологию раздельного приготовления масс для капсулирования.

3.3 Выбор вспомогательных веществ

На основании полученных значений кристаллографических и фармакотехнологических свойств порошка субстанции нифуроксазида целесообразно применение метода влажной грануляции.

Поэтому следующие исследования были нацелены на определение вспомогательных веществ с хорошими связующими свойствами для получения гранул.

Для выбора природы увлажнителя использовали конусный метод для определения максимальной пластической прочности (δ_m, кгс/см^2) порошка нифуроксазида с разными связующими веществами [22, 29].



1 – порошок экстракта ромашки ; 2 – порошок нифуроксазида

Рис. 3.8 Значения пластической прочности порошков с водой

При увлажнении порошка субстанції экстракта ромашки, максимальное значение пластической прочности имеет значение около 7 - 9% влаги.

Для порошка из субстанцией нифуроксазида значение пластической прочности составляет где-то 23 - 25%.

Результаты приведены на рис. 3.9.

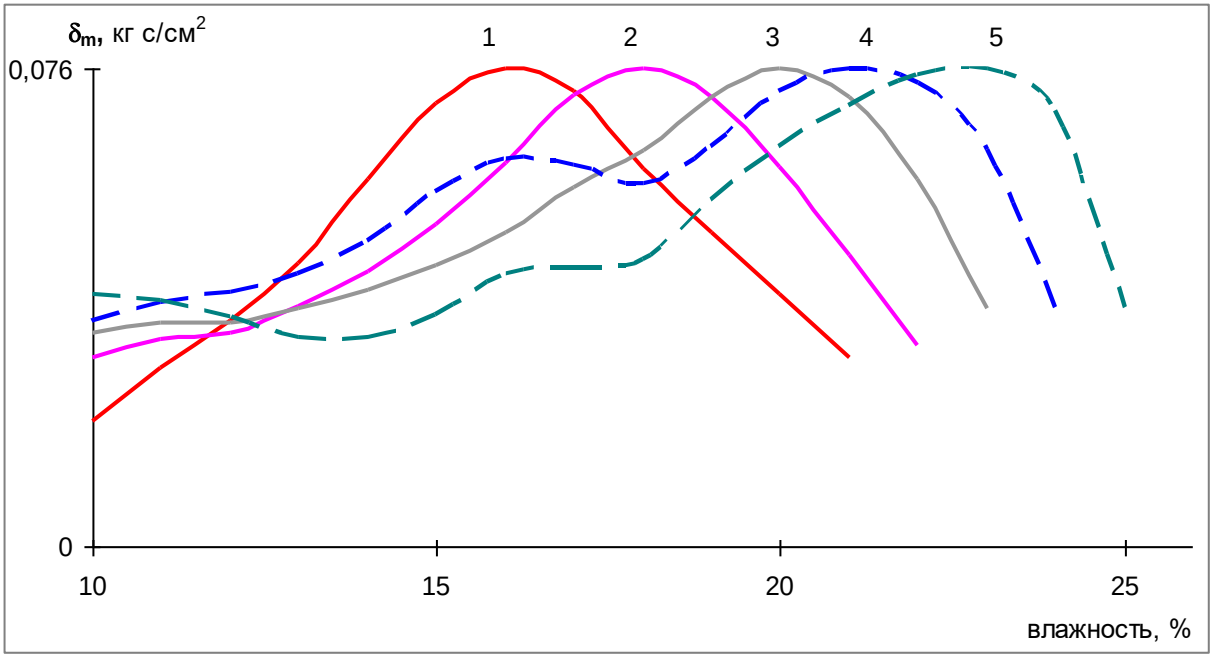


Рис. 3.9 Определение максимальной пластической прочности порошка нифуроксазида

1 – раствор ПВП К-29/32 10 % 4- раствор ГПМЦ 2 % (50 сР)

2 – сахарный сироп 34 % 5- крахмальный клейстер 10 %

3 – раствор пласдона S-630 10 %

Результаты рис. 3.9 показали, что на максимальное значение пластической прочности порошка нифуроксазида влияет природа, влажность и концентрация раствора.

Максимальное значение пластической прочности достигается при увлажнении порошка 10 % раствором ПВП К-29/32, при этом минимальная влажность 17 %. С другими растворами увлажнителей это значение уже отличается и имеет другие значения 18 - 25 % [22, 29].

Для улучшения значений технологических свойств порошка экстракта ромашки использовали следующие вещества из группы наполнителей, а именно: капсулак 60, кальция фосфат, сахароза [22, 27- 30].

В табл. 3.5 описаны их фармакотехнологические свойства.

Таблица 3.5

Фармакотехнологические свойства наполнителей

Название вещества	Растворимость	Насыпная плотность, г/мл	Плотность после усадки, г/мл	Текучесть с/100 г образца	Индекс Карра, %
Капсулак 60 ф. «Meggle Excipients», Германия	Медленно растворима в воде	0,65±0,01	0,72±0,01	2,8±0,1	9,7
Кальция фосфат ф. «Budenheim», Германия	Нерастворим в воде	0,42±0,01	0,73±0,01	9,7±0,1	23±1
Сахароза ф. «Südzucker» Германия	Растворима в воде	0,62±0,01	0,71±0,01	2,6±0,1	9,5

Прим. n=5, P=95%.

С целью определения оптимального наполнителя были изготовлены массы с порошком экстракта ромашки и приведенными веществами, а затем определена сыпучесть. Полученные результаты описаны на рис. 3.10.

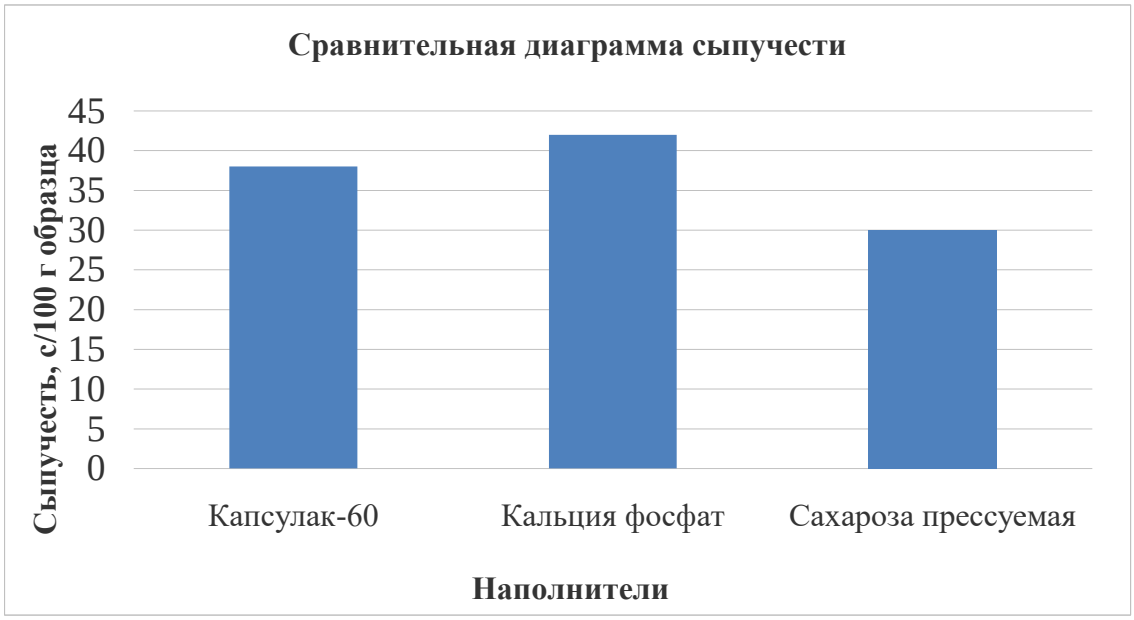


Рис. 3.10 Сравнительная диаграмма сыпучести

Применение вспомогательных веществ улучшает значение сыпучести. Как видно из рис. 3.10, для каждого наполнителя эти значения разные и зависят от фармако-технологических свойств каждого вещества, которые описаны в табл. 3.7.

По сравнению хорошие результаты получены для массы с сахарозой (30 с /100 г образца), немного ниже для кальция фосфата (42 с /100 г образца) и капсулака 60 (38 с /100 г образца).

Для состава капсул выбираем как наполнитель сахарозу, сферическая форма ее частиц равномерно распределяется между частицами порошка экстракта ромашки, улучшая при этом сыпучесть и однородность получаемой капсульной массы.

Устройства по наполнению твердых капсул на стадии заполнения порошком работают с возможной подпрессовкой.

Дозатор опускается в массу, происходит набор дозы смеси и затем она спрессовывается.

После дозатор с помощью поршня производит наполнение смеси в капсулу.

Такой механизм работы может стать причиной комкообразования массы в капсуле.

Образуются так называемые «столбики» из капсульной массы, которые в дальнейшем будут влиять на значения при тестировании распадаемости и растворения.

Для уменьшения явления комкообразования массы, в составе использовали комбинированное вспомогательное вещество, тонкодисперсное порошковое соединение диоксида кремния, кальция карбоната, микрокристаллической целлюлозы и талька CompactCel® MAB (BIOGRUND).

Смесь ведет себя как антикомкообразующая сухая масса.

При разработке состава наполнитель для капсул (комбинация лекарственных и вспомогательных веществ) должен соответствовать следующим требованиям:

- ✓ наполнитель должен быть однородным;
- ✓ масса при наполнении в капсулы должна обладать достаточной сыпучестью, чтобы обеспечить технологичность при инкапсулировании;
- ✓ насыпная плотность наполнителя для капсул должна определять вместимость номера размера соответствующей капсулы;
- ✓ при наполнении смеси в капсулы на автоматах работающих с подпрессовкой массы [22-27].

Фармакотехнологические свойства капсульной массы описаны в табл. 3.6.

Таблица 3.6

Фармакотехнологические свойства массы для капсул

Показатели	Единицы измерения	Значения
1. Описание		Гранулят желто-коричневого цвета, со специфическим запахом
2. Насыпная плотность	г/мл	0,62±0,01
3. Плотность после усадки	г/мл	0,65±0,01
4. Сыпучесть	с / 100 г образца	15,10±1,20
5. Угол естественного откоса	град	25±1,0
6. Carr Index	%	5,0±1,0
7. Hausner Index	-	1,05±0,01
8. Масса наполнителя	г	0,40± 0,02

Прим. n=5, P=95%.

Экспериментальные результаты в табл. 3.6 показали, что фарматехнологические свойства капсульной массы имеют удовлетворительные значения.

Для содержимого наполнителя выбрали твердые капсулы на растительной основе с ГПМЦ № 0 белого цвета.

Рис. 3.11 Капсула с ГПМЦ № 0 белого цвета.

3.4 Разработка состава и технологии капсул

В результате проведенных исследований определены вспомогательные вещества и был предложен следующий состав капсул с нифуроксазидом и экстрактом ромашки при соотношении компонентов приведенных в табл. 3.7.

Таблица 3.7

Количественное содержание вспомогательных веществ для капсул

Состав на одну капсулу	г	%
1	2	3
Нифуроксазид	0,100	25,0
Экстракт ромашки	0,100	25,0
Сахароза	0,120	30,0
ПВП	0,003	0,75
CompactCel® MAB	0,077	19,25
Всего	***0,400***	***100***

Выводы к разделу 3

1. Комбинация нифуроксазида с экстрактом ромашки дает дополнительные микробиологические эффекты, поэтому терапевтическая доза экстракта ромашки составляет 100 мг.
2. Учитывая результаты кристаллографических, физико-химических и фармакотехнологических исследований действующих субстанций нифуроксазида и экстракта ромашки, обоснована целесообразность применения технологии раздельного приготовления масс для инкапсулирования с этими веществами.

ВЫВОДЫ

1. В настоящее время наиболее распространенными являются кишечные микст-инфекции, которые вызываются несколькими возбудителями. Для лечения такого рода инфекций целесообразно применение комплексной терапии ОКИ.

2. Комплексная терапия ОКИ включает применение антимикробных препаратов (АМП), обладающих широким спектром воздействия на возбудителей ОКИ, а также пребиотиков, энтеросорбентов. Фармацевтическая разработка нифуроксазида с экстрактом ромашки проявляет дополнительный микробиологический эффект.

3. Учитывая результаты кристаллографических, физико-химических и фармакотехнологических исследований действующих субстанций нифуроксазида и экстракта ромашки, обоснована целесообразность применения технологии раздельного приготовления масс для инкапсулирования с этими веществами. Для капсул были использованы следующие вспомогательные вещества: увлажнитель, наполнитель, смесь разрыхлителя, влагорегулятора и скользящего вещества.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Епідеміологія і профілактика ротавірусної інфекції : метод. рек. / І. В. Дзюблик та ін. Київ, 2011. 322 с.

2. Інфекції – реальна загроза населенню України / Ж. І. Возіанова та ін. *Інфекційні хвороби*. 2007. № 1. С. 347.

3. Ніфуроксазид ТОВ «Тернофарм» - дослідження ефективності та безпеки. *Укр. мед. часопис*. 2011. № 3 (83). URL: www.umj.com.ua (дата звернення: 01.05.2024).

4. Research of the pharmacological activity of capsules Diaplant / R. Fares et al. *Likarska sprava*. 2017. № 8. P. 144–148.

5. Технологічні та фармакоекономічні аспекти розробки препарату для комплексної терапії гострих кишкових інфекцій / Р. Фарес та ін. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* 2020. № 3 (63). С. 17-26.

6. Інфекційні хвороби : підручник / О. А. Голубовська та ін. ; за ред. О. А. Голубовської. 4-е вид., переробл. і доповн. Київ : ВСВ «Медицина», 2022. 464 с.

7. Basualdo W., Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003. Vol. 22. P. 374–377.

8. Casburn-Jones A. C., Farthing M. J. G. Management of infectious diarrhoea. *Gut*. 2004. Vol. 53(2). P. 296–305.

9. Антибактеріальні властивості фармацевтичної композиції орнідазолу з фламіном / Л. О. Бобрицька та ін. *Аннали Мечниковського інституту*. 2013. № 1. С. 27–31.

10. Germanyuk T., Bobrytska L., Ivko T., Fares R. Diaplant: development of technology and pharmacoeconomic evidence of therapy : monograph / Edited by Germanyuk T. ; Lambert Academic Publishing of International Book Market Service Ltd., 2019. P. 60.

11. Ніфуроксазид Ріхтер: ім'я, яке не потребує представлення! *Аптека*. 2010. № 743 (22). URL: http://www.apteka.ua/article/42091 (дата звернення: 27.03.2024).

12. Бабак О. Я. Досягнення і перспективи розвитку сучасної гастроентерології. *Сучасна гастроентерол. і гепатол*. 2000. № 1. С. 11 – 15.

13. Вивчення кінетики розчинення *in vitro* лікарських препаратів з ніфуроксазидомв формі капсул / О. С. Назарова та ін. *Фармаком*. 2015. № 3. С. 5–11.

14. Назарова О. С. Вивчення розчинності субстанції ніфуроксазиду в буферних розчинах. *Фармаком*. 2014. № 3. С. 15–22.

15. DuPont A. W., DuPont H. L. Travelers' diarrhea: Modern concepts and new developments. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2005. Vol. 9. P. 13–21.

16. Дроговоз С. М. Звіт про науково-дослідну роботу «Вивчення фармакологічної активності капсул «Діаплант». Харків, 2015. 13 с.

17. Drogovoz S. M., Shtrygol S. Y, Shchekina E. G. Pharmacology to help the student, pharmacist and doctor: Textbook-directory. Kharkov, 2013. P. 444-452.

18. Perederiy V. G., Tkach S. M. Principles of Internal Medicine: Textbook 1. Kiev, 2009. P. 359-371.

19. Авраменко С. В., Бобрицька Л. О. Пошук ефективних комбінацій АФІ для лікування мікст-кишкових інфекцій. *Youth Pharmacy Science :* матеріали II Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7-8 груд. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 130.

20. Фарес Р., Бобрицкая Л. А. Розробка складу та технології комбінованого лікарського препарату з ніфуроксазидом для лікування кишкових інфекцій. *Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 29-30 берез. 2018 р. / за ред. акад. УАН О. І. Тихонова. Харків : Вид-во «Оригінал», 2018. С. 177–184.

21. Авраменко С. В., Бобрицька Л. О., Спиридонов С. В., Ковальов В. В. Застосування комбінацій АФІ для лікування кишкових мікст-інфекцій.

Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук: матеріали II Всеукр. студентської наук.-практ. конф., м. Житомир, 24–25 лют. 2022 р. С. 70-72.

22. Технологія ліків промислового виробництва: підр. для студ. вищ. навч. закл. / В. І. Чуєшов та ін. ; НФаУ. Вінниця : Нова Книга, 2014. 696 с.

23. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg : EDQM, 2013.

24. European Pharmacopoeia 9.0. Vol. I. Matricaria flower. Matricaria liquid extract. Matricaria oil. EDQM, 2017. P. 1431–1436.

25. Rutkowska M., Namiersnik J., Konieczka P. Ultrasound-Assisted Extraction. The Application of Green Solvents in Separation Processes. Elsevier Inc., 2017. P. 301–324. DOI: 10.1016/B978-0-12-805297-6.00010-3 (Date of access: 02.11.2023).

26. Вивчення антимікробної дії комбінованої лікарської композиції для лікування кишкових інфекцій / Р. Фарес та ін. *Annals of Mechnikov Institute*. 2016. № 4. С. 112–115. URL: www.imiamn.org.ua/journal.htm (дата звернення: 14.07.2017).

27. Лікарський засіб антимікробної, протизапальної та спазмолітичної дії : пат. 103886 Україна. № u 2015 04344 ; заявл. 05.05.2015 ; опубл. 12.01.2016, Бюл. № 1.

28. Diaplant: Manufacturing technology and rationalization of costs of acute intestinal infection pharmacotherapy / R. Fares et al. *International Journal of Green Pharmacy*. 2017. № 11 (3). P. 584–589.

29. Concering the role of plastic strength in granulation /R. Fares et al. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXIII International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student (April, 2016). In 2 vol. Kh. : Publishing Office NUPh, 2016. Vol. 1. C. 253.

30. 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.