

УДК 615.07:615.453.4:615.281:66.061

РАМИ ФАРЕС, Л. А. БОБРИЦКАЯ, Е. С. НАЗАРОВА*, Н. А. ГЕРБИНА

Национальный фармацевтический университет

* Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения»

ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА С НИФУРОКСАЗИДОМ «ДИАПЛАНТ»

Для подтверждения биодоступности разработанного препарата «Диаплант» в условиях *in vitro* проведено изучение и сравнение профилей растворения нифуроксазида с референтным препаратом «Энтерофурил®» («Bosnalijek», Босния и Герцеговина). Установлено, что профили растворения исследуемых препаратов эквивалентны. Наиболее приемлемой для определения эквивалентности кинетических кривых препаратов с нифуроксазидом является среда растворения боратного буферного раствора с рН 10.0 без добавления солилизатора. Установлено, что плантаглюцид улучшает степень растворения нифуроксазида в капсулах «Диаплант».

Ключевые слова: нифуроксазид; плантаглюцид; кинетика растворения; капсулы; стандартизация

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ

Основными характеристиками фармацевтической разработки является эффективность, безопасность и качество лекарственного препарата. Для оценки качества используется тест «Растворение», который позволяет оптимизировать состав вспомогательных веществ, изучить поведение действующего вещества в эксперименте *in vitro* с последующим прогнозом высвобождения в условиях *in vivo*, контролировать стадии технологического процесса и изменения в процессе производства, анализировать качество готового лекарственного средства, изучать стабильность при хранении.

Для лечения острых кишечных инфекций мы предложили комбинированный лекарственный препарат «Диаплант» в форме капсул с нифуроксазидом (200 мг) и плантаглюцидом (200 мг), обладающий высокой антимикробной, противовоспалительной и спазмолитической активностью [5]. Для подтверждения биодоступности разработанного препарата «Диаплант» актуальным является изучение его кинетики растворения и сравнение полученных данных с профилем растворения для

референтного препарата «Энтерофурил®» («Bosnalijek», Босния и Герцеговина).

АНАЛИЗ ПОСЛЕДНИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПУБЛИКАЦИЙ

Проведенные исследования по изучению растворимости субстанции нифуроксазида в буферных растворах [2] показали, что проведение высвобождения в среде растворения с соляной кислотой с рН 1.2, как без добавления натрия додецилсульфата, так и с добавлением 5 % натрия додецилсульфата нецелесообразно для субстанции нифуроксазида из-за нестабильности растворов. Экспериментально установлено [2, 3], что среды растворения: ацетатного буферного раствора с рН 4.5 и фосфатного буферного раствора с рН 6.8 с добавлением 5 % натрия додецилсульфата, а также среда растворения боратного буферного раствора с рН 10.0 без добавления солилизатора могут быть использованы для субстанции нифуроксазида для определения эквивалентности кинетических кривых.

При проведении процедуры «биоверификация» установлено, что профили растворения *in vitro* для капсул «Энтерофурил®» («Bosnalijek», Босния и Герцеговина) и «Нифуроксазид-Лугал» (производства ПАО «Луганский химико-фармацевтический завод») в средах растворения с рН 4.5, 6.8 и 10.0 с добавлением солилизатора натрия додецилсульфата эквивалентны [3].

© Фарес Рами, Бобрицкая Л. А., Назарова Е. С., Гербина Н. А., 2016

Таблиця

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
IN VITRO ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ
«ДИАПЛАНТ» И «ЭНТЕРОФУРИЛ®»**

Время, мин	Растворение нифуроксазида, %	
	«Энтерофурил®», капсулы	«Диаплант», капсулы
Ацетатный буферный раствор pH 4,5 с добавлением 5 % натрия додецилсульфата		
15	35	40
30	36	45
45	38	48
Фактор сходимости f_2	$f_2 = 54 \geq 50$	
Фосфатный буферный раствор pH 6,8 с добавлением 5 % натрия додецилсульфата		
15	54	60
30	56	65
45	59	67
Фактор сходимости f_2	$f_2 = 55 \geq 50$	
Боратный буферный раствор pH 10.0		
15	57	65
30	71	75
45	77	82
Фактор сходимости f_2	$f_2 = 61 \geq 50$	

ФОРМУЛИРОВАНИЕ ЦЕЛЕЙ СТАТЬИ

Цель работы – изучение кинетики растворения разработанного препарата «Диаплант» и сравнение полученных данных с профилем растворения для референтного препарата «Энтерофурил®» («Vospalijek», Босния и Герцеговина) для установления эквивалентности в условиях *in vitro*.

ИЗЛОЖЕНИЕ ОСНОВНОГО МАТЕРИАЛА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования являются: оригинальный комбинированный препарат «Диаплант» и референтный препарат «Энтерофурил®» («Vospalijek», Босния и Герцеговина). Эти препараты содержат одинаковое количество активной субстанции нифуроксазида по 200 мг, подобные вспомогательные вещества в одинаковой лекарственной форме капсул, но в состав препарата «Диаплант» кроме нифуроксазида в качестве второго действующего вещества входит плантаглюцид.

Аналитические исследования проводили методом абсорбционной спектrophотометрии в видимой области на спектрофотометре UV-1700 фирмы «Shimadzu» (Япония), на приборе для растворения твердых лекарственных форм «Erweka» (Германия), также использовали аналитические

весы BA 210-S фирмы «Sartorius» (Швейцария), pH-метр MP-512 (Китай). В качестве стандарта использовали стандартный образец (СО) нифуроксазида («Coprma S. L.», Испания). Для приготовления растворов СО навеску нифуроксазида растворяли в среде растворения, а затем аликвоту полученного раствора разводили соответствующей средой растворения до получения концентрации нифуроксазида 6.6 мг/мл. Изучение кинетики растворения проводили в трех буферных средах с различными значениями pH: ацетатном буферном растворе pH 4.5 и фосфатном буферном растворе pH 6.8 с добавлением в качестве соли-буферизатора 5 % натрия додецилсульфата и боратном буферном растворе pH 10 [1, 4, 6, 7], которые готовили согласно ГФУ, дополнение 2, 2.9.3, с. 141. Дегазацию сред растворения проводили путем нагрева до температуры (40+2) °С с последующей фильтрацией под вакуумом через мембранный фильтр с размером пор 45 мкм и интенсивным перемешиванием под вакуумом в течение 5 минут.

Проведение исследований по изучению кинетики растворения *in vitro* проводили на аппарате «Erweka», используя прибор с лопастью; объем среды растворения – 900 мл; температура среды растворения – (37.0+0,5) °С; скорость вращения лопасти – 150 об/мин. Отбор проб проводили через 15, 30 и 45 минут. Полученные пробы фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента». Отобранный объем компенсировали соответствующей средой растворения. Аликвоту полученного фильтрата довели до соответствующей средой растворения до объема 100,0 мл. Для получения статистически достоверных результатов исследования проводили на 12 образцах капсул каждого из объектов. Для каждого интервала времени проводили расчет стандартного отклонения среднего значения (SD), которое должно выдерживать следующие требования: должно быть менее 10 %, начиная со второй и до последней точки контроля и менее 20 % для первой временной точки.

Количественное определение нифуроксазида в среде растворения при проведении исследований *in vitro* проводили методом абсорбционной спектрофотометрии в видимой области: для pH 4.5 и 6.8 при длине волны 375 нм, для pH 10.0 – 390 нм, используя в качестве компенсационного раствора соответствующую среду растворения. Методика количественного определения нифуроксазида с использованием метода абсорбционной спектрофотометрии в видимой области валидирована по основным параметрам: специфичность, линейность, прецизионность (сходимость), правильность, диапазон применения и робастность (стабильность растворов).

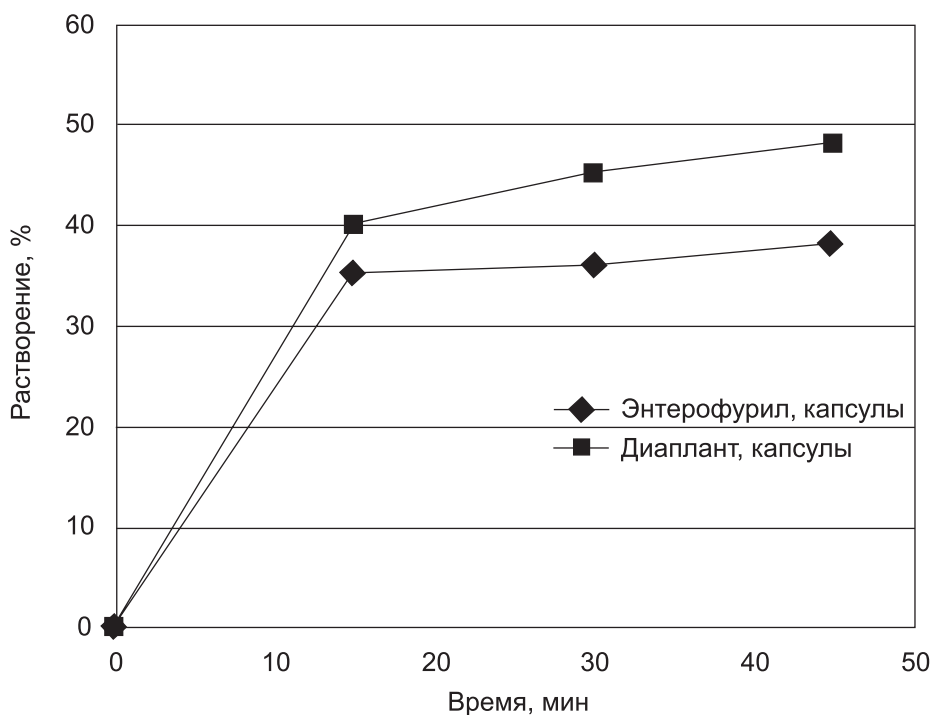


Рис. 1. Профили кинетики растворения препаратов «Диаплант» (капсулы) и «Энтерофурил®» (капсулы) в среде ацетатного буферного раствора pH 4.5 ($n = 12$)

В табл. приведены результаты исследования *in vitro* для подтверждения эквивалентности исследуемых препаратов: значение растворения нифуроксазида в каждой временной точке и рассчитанное значение фактора сходимости.

Кинетические кривые растворения нифуроксазида для оригинального комбинированного препарата «Диаплант» (капсулы) и референтного препарата «Энтерофурил®» (капсулы) в трех средах растворения приведены на рис. 1-3.

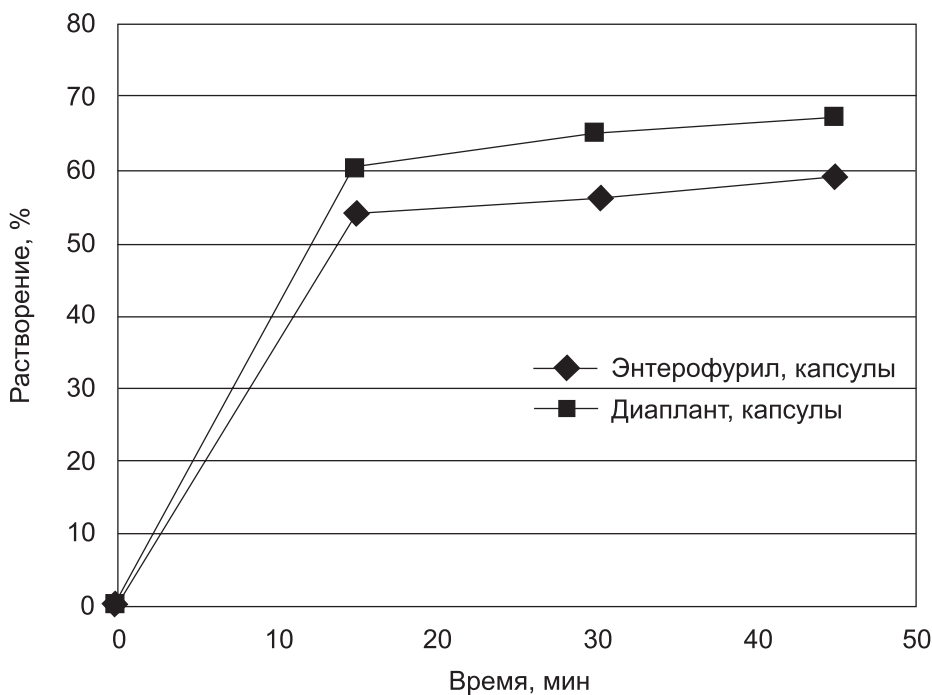


Рис. 2. Профили кинетики растворения препаратов «Диаплант» (капсулы) и «Энтерофурил®» (капсулы) в среде фосфатного буферного раствора pH 6.8 ($n = 12$)

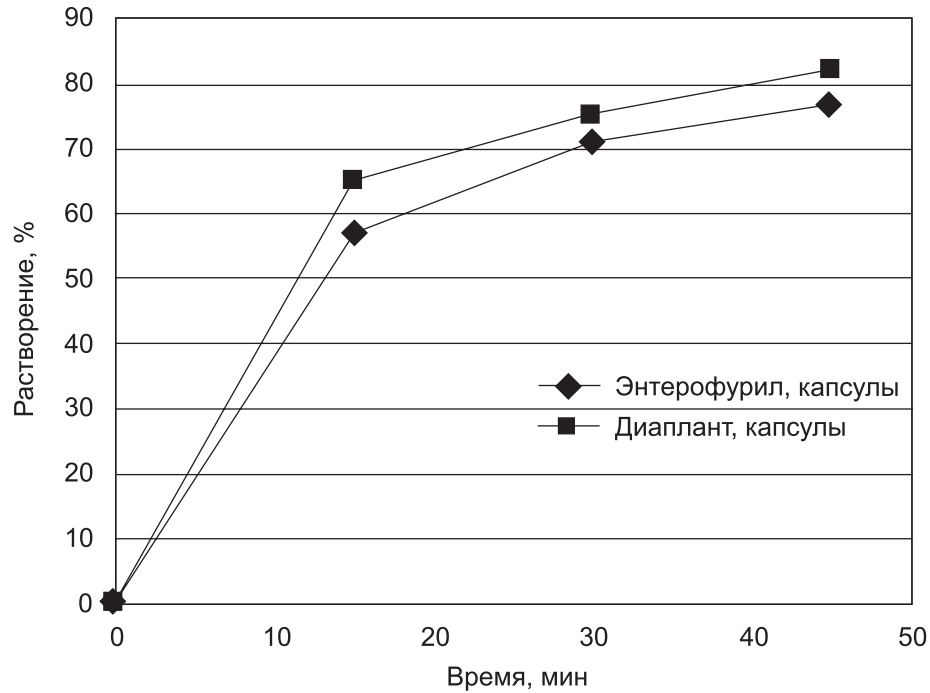


Рис. 3. Профілі кінетики розчинення препаратів «Діаплант» (капсули) та «Ентерофурил» (капсули) в середі боратного буферного розчину рН 10.0 ($n = 12$)

На основаних отриманих нами даних встановлено, що для досліджуваних препаратів спостерігається еквівалентність профілів розчинення для всіх досліджуваних серед розчинення (рН 4.5, 6.8 і 10.0). Фактори схожості профілів розчинення (f_2), розраховані для серед розчинення ацетатного буферного розчину з рН 4.5 з додаванням 5 % натрія додецилсульфата, фосфатного буферного розчину рН 6.8 з додаванням 5 % натрія додецилсульфата і боратного буферного розчину рН 10.0 (табл.) перевищують значення 50, відповідно, профілі розчинення (кінетическі криві розчинення) даних препаратів в цих серед подібні. Величина стандартного відхилення (SD) для всіх результатів не перевищує 10 %, що відповідає вимогам, пред'являемим до даної величини в відповідності з ГФУ 1.2. (5.N.2.). Встановлено, що ступінь розчинення во всіх серед розчинення має тенденцію до зростання в комбінованому препараті, то є входять в склад препарату плантаглюцид сприяє покращенню розчинюючої здатності ніфуноксазиду.

ВИВОДИ І ПЕРСПЕКТИВИ ДАЛЬНІЙШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Для підтвердження біодоступності розробаного препарату «Діаплант» в умовних *in vitro* проведено дослідження і порівняння

профілів розчинення ніфуноксазиду з референтним препаратом «Ентерофурил» («Bosnalijek», Боснія і Герцеговіна).

2. Встановлено, що для досліджуваних препаратів спостерігається еквівалентність профілів розчинення для всіх досліджуваних серед розчинення (рН 4.5, 6.8 і 10.0).
3. Для визначення еквівалентності кінетических кривих препаратів з ніфуноксазидом найбільш прийнятною є серед розчинення боратного буферного розчину з рН 10.0 без додавання солубілізатора.
4. Вплив плантаглюциду на ступінь розчинення ніфуноксазиду в капсулах «Діаплант» доводить доцільність комбінації цих речовин в одній лікарській формі.

ПЕРЕЧЕНЬ ВИКОРИСТАНИХ ІСТОЧНИКІВ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – Доп. 1. – 2004. – 520 с.
2. Назарова О. С. Вивчення розчинності субстанції ніфуноксазиду в буферних розчинах / О. С. Назарова // Фармаком. – 2014. – № 3. – С. 15-22.
3. Назарова О. С. Вивчення кінетики розчинення *in vitro* лікарських препаратів з

- ніфуроксазидом у формі капсул / [О. С. Назарова, Ю. М. Вербова, М. О. Казарінов та ін.] // Фармаком. – 2015. – № 3. – С. 5-11.
4. Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності (Настанова 42-7.1:2005). – К.: «Моріон», 2005. – 22 с.
 5. Пат. 103886 Україна, МПК А 61 Р 1/04, А 61 К 9/48, А 61 Р 31/02. Лікарський засіб антимікробної, протизапальної та спазмолітичної дії / [Л. О. Бобрицька, Р. Фарес, М. І. Гончаров та ін.]; заявник і патентовласник Л. О. Бобрицька. – № u2015 04344. – Заявл.: 05.05.2015. Опубл.: 12.01.2016. – Бюл. № 1.
 6. Проведення порівняльних досліджень in vitro для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії: [метод. рекомендації]. – К.: Моріон, 2007. – 41 с.
 7. Who Expert Committee On Specifications For Pharmaceutical Preparations, Who Technical Report Series 937, Fortieth Report, Geneva. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf. – Назва з екрану.

УДК 615.07:615.453.4:615.281:66.061

Рамі Фарес, Л. О. Бобрицька, О. С. Назарова, Н. А. Гербіна

**ВИВЧЕННЯ КІНЕТИКИ РОЗЧИНЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ
З НІФУРОКСАЗИДОМ «ДІАПЛАНТ»**

Для підтвердження біодоступності розробленого препарату «Діаплант» в умовах *in vitro* проведено вивчення і порівняння профілів розчинення ніфуроксазиду з референтним препаратом «Ентерофурил®» («Bosnalijek», Боснія і Герцеговина). Встановлено, що профілі розчинення досліджуваних препаратів еквівалентні. Найбільш прийнятним для визначення еквівалентності кінетичних кривих препаратів з ніфуроксазидом є середовище розчинення боратного буферного розчину з рН 10.0 без додавання солюбілізатора. Встановлено, що плантаглюцид покращує ступінь розчинення ніфуроксазиду в капсулах «Діаплант».

Ключові слова: ніфуроксазид; плантаглюцид; кінетика розчинення; капсули; стандартизація

UDC 615.07:615.453.4:615.281:66.061

Ramy Fares, L. A. Bobritskaya, E. S. Nazarova, N. A. Gerbina

**STUDY OF KINETICS OF DISSOLUTION OF COMBINED MEDICINE WITH NIFUROXAZIDE
«DIAPLANT»**

For confirmation of bioavailability of designed medicine «Diaplant» under *in vitro* conditions study and comparison of profiles of dissolution of Nifuroxazide with referent medicine «Enterofuril®» («Bosnalijek», Bosnia and Herzegovina). It is found that profiles of dissolution of studied medicines are equivalent. The most acceptable for determination of equivalence of kinetic curves of medicines with nifuroxazide is environment of dissolution of borate buffer solution with pH 10.0 without addition of solubilizer. It is found that Plantaglyutsid improves rate of dissolution of nifuroxazide in capsules «Diaplant».

Key words: nifuroxazide; plantaglyutsid; kinetics of dissolution; capsules; standardization

Адреса для листування:

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

Тел. (0572) 67-88-52. E-mail: ztl@nuph.edu.ua.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.02.2016 р.