

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Нарышкин Савва

**Разработка лекарственных форм метронидазола с применением
твёрдых дисперсий**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор

Краснюк Иван Иванович (мл.)

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Исторические особенности производства лекарственных препаратов и современные тенденции их разработки.....	13
1.2. Имидазолы, нитроимидазолы, метронидазол.....	16
1.3. Анализ лекарственных препаратов метронидазола на фармацевтическом рынке России.....	18
1.4. Актуальные тенденции разработки лекарственных препаратов, включающи метронидазол.....	21
1.5. Биофармацевтические факторы при разработке лекарственных препаратов.....	23
1.6. Метод твёрдых дисперсий для получения лекарственных препаратов метронидазола.....	25
1.7. Быстрорастворимые лекарственные формы.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	30
2.1. Объекты исследования.....	30
2.2. Технология получения и методы анализа твёрдых дисперсий метронидазола.....	33
2.2.1. Получение твёрдых дисперсий.....	33
2.2.2. Методика получения смесей с полимерами.....	34
2.2.3. Растворения метронидазола.....	34
2.2.4. Определение концентрации метронидазола.....	35
2.2.5. Микрорентгенофлуорескопия.....	36
2.2.6. Рентгено-фазовый метод.....	37
2.2.7. Оптические свойства растворов.....	37
2.3. Технология получения и методы анализа быстрорастворимых лекарственных форм.....	38

2.3.1. Определение pH растворов.....	38
2.3.2. Технология гранулятов.....	38
2.3.3. Методы определения технологических свойств гранулята.....	40
2.3.3.1. Ситовой анализ.....	40
2.3.3.2. Сыпучесть.....	40
2.3.3.3. Угол естественного откоса.....	41
2.3.3.4. Насыпные объём и плотность.....	42
2.3.3.5. Потеря в массе при высушивании.....	42
2.3.4. Получение модельных шипучих таблеток метронидазола.....	43
2.3.5. Технологические свойства шипучих таблеток.....	43
2.3.5.1. Описание.....	43
2.3.5.2. Однородность массы.....	43
2.3.5.3. Истираемость.....	44
2.3.5.4. Прочность на раздавливание.....	45
2.3.5.5. Распадаемость.....	45
2.3.6. Количественное определение метронидазола в растворах шипучих гранул и шипучих таблеток.....	46
2.3.7. Изучение стабильности разработанных шипучих гранул и шипучих таблеток метронидазола.....	46
2.3.8. Анализ антимикробной активности образцов метронидазола в опытах <i>in vitro</i>	47
2.3.9. Статистическая обработка.....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОЙСТВ ТВЁРДЫХ ДИСПЕРСИЙ, СОДЕРЖАЩИХ МЕТРОНИДАЗОЛ.....	50
3.1. Результаты получения твёрдых дисперсий метронидазола удалением растворителя.....	50
3.2. Результаты получения смесей метронидазола со вспомогательными веществами.....	50

3.3. Результаты исследования растворимости метронидазола из твёрдых дисперсий	51
3.4. Результаты микрокристаллоскопического анализа.....	57
3.5. Рентгено-фазовый метод.....	59
3.6. Изучение оптических свойств растворов.....	61
Выводы к 3 главе.....	63
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ШИПУЧИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ТВЁРДОЙ ДИСПЕРСИЕЙ МЕТРОНИДАЗОЛА.....	64
4.1. Предпосылки разработки шипучих составов.....	64
4.2. Разработка метода гранулирования, получение основного и кислотных гранулятов.....	65
4.3. Разработка составов смесей шипучих гранулятов.....	68
4.4. Оценка качества и технологических характеристик смесей разработанных гранулятов.....	70
4.4.1. Внешний вид гранулятов.....	70
4.4.2. Качественно-количественное определение метронидазола.....	72
4.4.3. Фракционный состав.....	72
4.4.4. Степень сыпучести.....	72
4.4.5. Определение потери в массе при высушивании.....	75
4.4.6. Определение распадаемости смесей гранулятов.....	75
4.4.7. pH растворов.....	75
4.5. Оптимальное прессование.....	75
4.6. Качество разработанных таблеток.....	78
4.7. Стабильность разработанных таблеток.....	79
4.8. Высвобождение метронидазола из разработанных форм.....	80
4.9. Результаты изучения бактериостатической и фунгистатической активности лекарственных форм метронидазола в опытах <i>in vitro</i>	81
4.10. Технологические стадии производства разработанных шипучих форм.....	84

Выводы к 4 главе.....	89
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	111
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	112
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	116
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На терапевтический эффект активной фармацевтической субстанции (АФС) влияют технология и вид лекарственной формы (ЛФ). Разработка новых лекарственных препаратов (ЛП) с оптимальными свойствами на основе давно известных АФС – направление весьма перспективное.

Комбинируя ассортимент вспомогательных веществ (ВВ) и технологий можно создавать ЛП с оптимальной биологической доступностью (БД) при сниженной дозе АФС.

В случае противомикробного и противопротозойного метронидазола актуально повышение растворимости в воде и разработка быстрорастворимых ЛП.

Вследствие широкого антимикробного спектра метронидазол десятилетия активно применяется в стоматологии и дерматологии, при терапии: мочеполовой системы и ЖКТ.

На фарм. рынке отсутствуют перспективные шипучие ЛФ данной АФС. Данные ЛФ стабильны при хранении, позволяют комфортно принять АФС в форме раствора.

Что стимулирует абсорбцию и нивелирует раздражающее действие. Низкая растворимость метронидазола (1:100 в воде) исключает введение в быстрорастворимые ЛФ.

Метод «твердых дисперсий» (ТД) – передовой способ, решения проблемы низкой растворимости. ТД – твердые растворы или суспензии) АФС в носителе (включая их комплексы).

Роль носителя часто играют полимеры.

Систематический обзор и научно-патентной литературы не выявил сведений о какой-либо разработке на основе ТД метронидазола быстрорастворимых ЛФ антимикробного действия.

Учитывая вышесказанное, разработка состава и технологии быстрорастворимых ЛФ на основе ТД метронидазола – актуальная проблема современной фармацевтической науки.

Степень разработанности темы исследования

Имеются разрозненные отечественные и зарубежные публикации, с описанием введения метронидазола в ТД с некими носителями, однако не решенной остаётся проблема введения этих ТД именно в «шипучие» ЛФ и разработки оптимальной технологии быстрорастворимого метронидазола.

Цель исследования

Теоретически обосновать и экспериментально разработать состав и технологию получения быстрорастворимых ЛФ метронидазола, содержащих его ТД, для приготовления растворов для внутреннего и местного применения.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи

1. Осуществить АФС-скрининг для последующего введения в виде ТД в быстрорастворимые ЛФ по критериям: низкая растворимость в воде; применение АФС в составе таблеток или гранул; отсутствие на фарм. рынке для данного АФС таковых ЛФ в быстрорастворимом виде.
2. Осуществить скрининг носителей оптимальных для введения метронидазола в ТД.
3. Обосновать научно и разработать экспериментально биофармацевтически оптимальную технологию введения метронидазола в ТД, применяемых для дальнейшего введения в шипучие ЛФ.

4. Оценить возможные факторы способствующие оптимизации высвобождения метронидазола из разработанных ТД.
5. Обосновать состав и предложить технологию быстрорастворимых ЛФ с применением ТД метронидазол-носитель.
6. Осуществить комплекс исследований по стандартизации разработанных шипучих ЛФ.

Научная новизна

Впервые проведено научное обоснование с экспериментальной разработкой оптимальных с точки зрения технологии и биофармации состава и технологии быстрорастворимых твердых (шипучих) ЛФ (гранул и таблеток) с введением в их состав ТД метронидазол-носитель.

Осуществлён и описан комплекс фармако-технологических исследований по стандартизации разработанных шипучих ЛФ.

По результатам исследования подана заявка №2021129748/04(063099) на изобретение РФ «Способ получения быстрорастворимых лекарственных форм метронидазола (варианты)».

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложены оптимальные (для улучшения растворения АФС в воде) условия введения метронидазола в ТД.

Экспериментально доказана и обоснована возможность введения ТД метронидазол-носитель в такие быстрорастворимые ЛФ, как: «шипучие» таблетки и гранулы для быстрого (требующего менее 5 мин) приготовления растворов с полностью растворённой (в 0,20 л воды) дозой 0,25-0,50 г метронидазола для внутреннего приема; а также для местного применения с концентрацией 6,25 мг/мл, что соответствует растворению 5 доз гранул или таблеток в 0,20 л воды.

Разработанная наиболее рациональная технологическая схема инновационных быстрорастворимых ЛФ с ТД метронидазол-носитель основанная на процессах отдельного влажного гранулирования одного из ингредиентов «шипучей» системы раствором компонентов ТД – успешная реализация научно-практического, передового направления – «твёрдые дисперсии в фармации и медицине».

Методология и методы исследования

Методологическую основу исследования представляют труды отечественных и зарубежных исследователей по реализации вышеуказанного направления: Sekiguchi и Obi, И.И. Краснюк, И.И. Краснюк (мл.), а также в области разработки твёрдых шипучих ЛФ: А.М. Шевченко, М.В. Леоновой и Т. Хесса и Л.И. Тенцовой, возглавившей в России направление биофармации. Проведены: информационно-аналитический и патентный поиск, библиографический анализ, а также применены фармакопейные методы анализа: установление подлинности, УФ-спектрофотометрия (УФ-СФМ), рентгеновская дифрактометрия, оптическая микрориспаллоскопия, потенциометрия, стабильности оценка, исследования в области микробиологии, статистическая оценка, оценка характеристик шипучих ЛФ технологического плана.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Результаты АФС-скрининга и носителей с целью введения их в виде ТД в быстрорастворимые ЛФ.
2. Результаты оценки влияния получения ТД на динамику высвобождения АФС, комплекс предположительных факторов, влияющих на данный процесс.
3. Разработанные технологии и составы быстрорастворимых ЛФ, содержащих ТД метронидазол-носитель.

4. Результаты исследований, направленных на оценку качества разработанных ЛФ и их стабильности при хранении.
5. Сформулированные технологические схемы разработанных ЛФ.

Степень достоверности и апробация результатов

При проведении исследований экспериментального плана задействовали ряд современных методов физико-химического исследования и специализированное поверенное оборудование. Результаты, полученные независимыми различными методами, согласуются между собой полностью, дополняя друг друга взаимно, обосновывая достоверность выносимых на защиту выводов и положений. Материалы диссертации были представлены на: Science XXI-century-2020, VI Международная научно-практическая конференция (Чехия – Карловы Вары, Россия – Москва, 2020); XXXVII-Студенческая международная научно-практическая конференция «Естественные и медицинские науки. Студенческий научный форум» (Москва, 2021); XXXV-XXXVI-Международная научно-практическая конференция «Естественные науки и медицина: теория и практика» (Новосибирск, 2021); XLV-Международная научно-практическая конференция «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (Москва, 2021). Апробация диссертации проведена «10» июня 2023 г. (Протокол № 6) на заседании кафедр: аналитической, физической и коллоидной химии; фармацевтической технологии; фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор лично провёл анализ источников научно-патентной литературы по теме реализуемого исследования; выполнил поиск патентный; сформулировал цель и задачи научной работы. Автором разработаны оптимальные для повышения

растворимости АФС условия для введения метронидазола и носителя в ТД. Разработаны шипучие ЛФ с введением ТД метронидазол-носитель. Предложены составы и сформулированы соответствующие технологические схемы. Осуществлён комплекс работ по стандартизации разработанных ЛФ. Проведены обобщение и комплексный анализ полученных экспериментальных данных и их стат-обработка. Результаты научно-исследовательской работы изложены в диссертации, автореферате и публикациях в рецензируемых изданиях. Автором подана заявка №2021129748/04(063099) на изобретение РФ.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах: «аналитической, физической и коллоидной химии» и «фармацевтической технологии» Сеченовского Университета (Акты от 20.04.2023 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, пунктам 2, 3 и 4.

Связь темы исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01.2.012.61653).

Публикации

По результатам исследования автором опубликованы 9 работ, в том числе 2 статьи в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты, 2 статьи в научных изданиях, индексируемых в Scopus, 1 статья в иных научных изданиях, 4 тезиса в материалах конференций. Подана 1 заявка на изобретение РФ.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 118 страницах компьютерного текста. Включает: введение, обзор литературы (глава 1), экспериментальную часть (главы 2-4), общие выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы из 150 источников (92 из которых – зарубежные) и 4 приложений. В качестве иллюстраций диссертация содержит 15 рисунков и 13 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Исторические особенности производства лекарственных препаратов и современные тенденции их разработки

Лекарственные средства издревле использовались для лечения болезней в различных культурах, начиная с родоплеменных общин и ранней государственности – лекарство изготавливалось врачом непосредственно для пациента, либо пациент мог купить самостоятельно различные ингредиенты и применять их по указанию врача. В эпоху средневековья происходит разделение профессии врача и фармацевта, так оно закрепляется Салернским эдиктом императора Священной Римской империи Фридриха II от 1231 г. – теперь за изготовление лекарств по рецепту врача отвечает фармацевт, а сговор между врачом и фармацевтом не допускается. Также в эпоху средневековья происходит систематизация фармацевтического знания различными выдающимися личностями. Абу Али ибн Сина во втором томе его «Канона врачебной науки» подробно описывает лекарства, используемые тогда в арабском мире – минералы, части растений и органы животных. В эпоху Нового времени деятельность Парацельса привела к возрастанию роли химического анализа при изготовлении лекарственных средств [8, 10, 14, 70]. В XIX в. вклад Карл-Фридриха Мора, немецкого аптекаря и химика, в химическую науку и фармацию привёл к тому, что до сих пор в аналитической и фармацевтической химии используется соль, пипетка, бюретка и метод титрования, названные его именем. В том же XIX в. в связи с ростом населения и улучшением качества жизни, прежние способы изготовления ЛП в аптеках становятся недостаточными. Так, в начале XIX в. происходит открытие алкалоидов, которые начинают изготавливать промышленным способом, затем синтетические противомикробные средства, а к началу XX в. номенклатура промышленно произведённых лекарственных средств значительно расширяется. Крупнейшими производителями в XX в. становятся Германия и США, вместе с тем СССР старается не отставать и обеспечивать

население страны необходимыми медикаментами, промышленное производство которых было практически не развито в эпоху Российской империи [14, 46].

Наряду с масштабированием производства ЛП, XX в. заставил мировое сообщество по-новому взглянуть на проблемы безопасности лекарственных средств. На протяжении 30 лет героин продавался как эффективное лекарственное средство от кашля, «не вызывающее побочных эффектов». «Талидомидовая трагедия» в 1961 г., вызванная приёмом одноимённого снотворного средства, страшной ценой показала важность исследования побочных эффектов при разработке ЛП [10, 16, 73, 96, 145]. Таким образом, к XXI в. общество и фармацевтическая индустрия подошли с пониманием того, что вывод ЛП на рынок должен контролироваться, а качество ЛП должно определяться не только для готового продукта, а изначально «встраиваться» как в разработку, так и непосредственно в производство. Так появилась классическая на сегодняшний день концепция разработки лекарственного препарата ЛП [15, 16]. В начале представляется рациональным найти мишень – рецептор на/в клетке, с которым взаимодействует разрабатываемое лекарственное средство. После этого с помощью компьютерных технологий создать устойчивую молекулу, которая могла бы, добравшись до места своего действия в организме, связаться с этим рецептором. Затем наступает череда доклинических и клинических исследований, которые движутся параллельно с разработкой ЛФ. На этом моменте разработку ЛП можно считать практически оконченной. Вместе с тем, чтобы ЛП начал оборачиваться на территории любого государства, он должен пройти одобрение соответствующим надзорным органом этого государства, который и проверит полноту осуществления стадий разработки, а также действительно ли ЛП безопасен и эффективен. Далее производитель ЛП должен решить вопросы, связанные с продвижением ЛП. Если препарат рецептурный, а, следовательно, назначается врачом, то необходимо, чтобы врач знал о его существовании и мог бы его назначить. Как известно, весь этот процесс расходует не только огромные деньги (по разной информации на разработку одного ЛП уходит несколько млрд. рублей), но и занимает длительное время: 5-10 лет [44, 46, 50].

Описанная выше концепция общепризнана, вместе с тем проблема стоимости и длительности по рациональным причинам волнует и производителей, и потребителей. Производитель должен вложить огромные денежные средства в разработку, либо собственные, либо привлечённые. Наряду с этим для малого и среднего бизнеса такие расходы будут чрезмерны. Вместе с тем конечное денежное бремя разработки инновационного лекарственного средства ложится на пациентов, или же на государство, реализующее программы по льготному отпуску ЛП для нуждающихся категорий населения. С другой стороны – ЛП может потребоваться срочно и в больших количествах. В фармацевтической отрасли назревал данный вопрос и ранее, однако, в условиях пандемии *covid-19* проявил себя особенно выражено. Стало ясно, что в нынешних условиях должны существовать возможности и технологии разработки, которые позволят, экономично расходуя имеющиеся денежные и производственные средства, получать новые необходимые ЛП надлежащего качества в нужном объёме.

В своё время удешевление разработки привело к появлению на фармацевтическом рынке ЛП-дженериков. Это ЛП, состав которых воспроизведён с оригинальных ЛП, на которые закончилась патентная защита. Производство дженериков дешевле, поскольку разработка минимальна, и проще в одобрении органами власти, поскольку оригинальный ЛП уже обращался на рынке длительное время, и о его побочных явлениях собрано достаточно информации. Однако разработка дженериков не предполагает разработки нового ЛП, а только воспроизведение уже имеющегося [50, 58, 70, 146].

Существующая потребность в разработке и производстве новых ЛП связана с большим количеством факторов, одним из которых можно считать улучшение качества человеческой жизни, из которого вытекает запрос на ЛП с улучшенными потребительскими свойствами [46, 73, 83, 121].

Разрабатывая новые технологии, особенно необходимо использовать опыт, наработанный ранее. Эта концепция может быть применима и к фармацевтической разработке. Так, в последнее время активно развивается тенденция разработки новых ЛП на основе уже имеющихся АФС. Действительно,

такие АФС появились достаточно давно, о них собраны большие массивы информации, как про дозировки, показания к применению, так и про побочные эффекты, что немаловажно для оценки рисков ЛП. Напротив, ранее разработанные ЛП на основе таких АФС не обладают рядом достоинств, характерных для современных ЛП. Таким образом представляется вполне рациональным создание новых ЛП на основе уже имеющихся АФС, так, чтобы они отвечали потребностям настоящего времени. На разработку таких ЛП будет использовано, во-первых, меньше ресурсов, а, во-вторых, побочные эффекты, дозы, показания, в основном будут уже известны медицинской практике, а, следовательно, интенсивно включаться в терапию.

1.2. Имидазолы, нитроимидазолы, метронидазол

Имидазолы – производные имидазола (1,3-диазол), который представляет собой гетероцикл с двумя атомами азота. С химико-фармацевтической точки зрения эта группа лекарственных средств относится к гетероциклическим соединениям [28, 34]. С фармакологической точки зрения эта группа достаточно обширна и включает лекарственные средства с различным действием, которое напрямую связано с характером групп-заместителей в ядре имидазола. Так, нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин, трамазолин – самые широко распространённые антиконгестанты, за счёт их вазоконстрикторного действия на альфа₁-адренорецепторы слизистых оболочек. Тетризолин со схожим механизмом действия используют в офтальмологии для снятия отёков и раздражения слизистой оболочки глаз. Печально известный клонидин (клофелин) так же относится к этой группе – лекарственное средство оказывает не только гипотензивное действие, но и сонливость, замедление психических и двигательных реакций. Часть производных имидазола способна нарушать синтез эргостерола клеточной мембраны грибов за счёт ингибирования 14 α -деметилазы, и поэтому используются в качестве противогрибковых средств: кетоконазол, клотримазол, бифоназол и др. [34, 48].

Ещё одной группой производных имидазола являются нитроимидазолы – метронидазол, тинидазол, орнидазол. Эти вещества способны воздействовать на определённые виды бактерий и простейших за счёт наличия нитрогруппы, связанной с имидазольным циклом. Некоторые виды микроорганизмов способны, за счёт собственных ферментов, восстанавливать нитрогруппу, соединённую с имидазольным ядром. Образующиеся продукты реакции повреждают ДНК микроорганизмов, которые вследствие такого воздействия разрушаются. За счёт этого лекарственные средства этой группы реализуют бактериостатическое и бактерицидное действие [40].

Среди нитроимидазолов наиболее применяемым в настоящее время лекарственным средством является метронидазол (2 – (2 – Метил – 5 – нитро – 1H – имидазол – 1 – ил) этанол). субстанция метронидазола является кристаллическим порошком белого, светло-жёлтого цвета. Малорастворима в воде, этаноле (95%), ацетоне. Своему появлению он обязан французскому производителю «Rhone-Poulenc», который в 1959 году выпустил его на рынок под торговым наименованием «Флагил». Метронидазол представляет собой синтетический аналог азомицина – природного компонента, продуцируемого бактериями рода стрептомицеты (*Streptomyces* spp.) [28, 34, 35, 40, 48].

Первоначально метронидазол использовался для лечения трихомониаза, позже (в 1962 году) был отмечен и антибактериальный эффект данного лекарственного средства. В дальнейшем исследования показали, что метронидазол можно эффективно использовать как против бактериальных инфекций, вызванных анаэробами, так и против паразитарных инфекций (трихомониаз, лямблиоз, амёбиаз и др.) – по этим показаниям метронидазол применяется с 1970-х г. Метронидазол активен против анаэробов грам(+): *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus niger* и анаэробов грам(–) *Bacteroides* spp. (*ovatus*, *fragilis* и т.д. МПК метронидазола 0,125-6,250 мкг/мл [28, 85, 123].

Метронидазол назначают: совместно с ингибиторами насоса протонного, висмутом, блокаторами H₂-рецепторов, для эрадикации *Helicobacter pylori* (замена кларитромицина и/или амоксициллина) [9, 34, 36, 78, 82, 137].

Одно из направления использования метронидазола в дерматологии – лечения розацеа. [52].

В стоматологии метронидазолом лечат инфекций пародонта и челюстно-лицевой области – системно и местно в форме стоматологического геля и в порошка полученного из таблеток.

1.3. Анализ лекарственных препаратов метронидазола на фармацевтическом рынке России

Ввиду широкого распространения во многих направлениях терапии, как системной, так и местной, существуют различные ЛФ метронидазола. Далее будут разобраны ЛФ и ЛП, содержащие метронидазол, представленные на фармацевтическом рынке РФ.

В первую группу по понятной причине – системная терапия – следует отнести растворы для инфузий, ранее регистрируемые также как растворы «для внутривенного введения». Концентрация раствора стандартная – 5 мг/мл, а фасовка может различаться у различных производителей. Наиболее распространены полимерные флаконы по 100 мл [28, 34]. Состав этих растворов различен и определяется технологией производителя. Раствор может изготавливаться с добавлением только натрия хлорида для обеспечения нужной теоретической осмолярности, так и с добавлением, например, натрия дигидрофосфата и динатрия гидрофосфата, а также хлороводородной или лимонной кислоты для создания буферного раствора и формирования подходящей рН среды. Выпускаются ЛП как под международным непатентованным наименованием (МНН) «метронидазол», так и под ТН: «Алимезол», «Бацимекс», «Клион», «Метрогил», «Метролакэр», «Метрон», «Метронидазол-ЭСКОМ», «Метронидал», «Нирмет», «Сиптрогил», «Эдгил» [28, 34, 40].

Следующей группой ЛФ являются таблетки, как с плёночной оболочкой, так и без неё, содержащие 250 мг (обычно) или 500 мг метронидазола. Вспомогательные вещества, используемые в них, достаточно разнообразны. Используются крахмалы (картофельный, пшеничный, кукурузный), сахара (сахароза, лактоза), микрокристаллическая целлюлоза – как наполнители, так и как связующие вещества. Широко используются скользящие вещества: стеариновая кислота, кальция стеарат, магния стеарат, тальк, аэросил (коллоидный кремния диоксид) – они обеспечивают улучшение сыпучести порошков при таблетировании, предотвращают налипание массы на пуансоны, а также облегчают процесс выталкивания из матрицы таблетки. ПВП, как и другие повидоны, используется только как связующее, склеивающее вещество, увеличивая прочность полученных таблеток. В таблетках, покрытых оболочкой, используется как основной материал гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза), титана диоксид вводят как замутнитель, обеспечивающий непрозрачный фон; используются также готовые системы для покрытия оболочкой, такие как, опадрай (Opadry®). Торговое наименование таблеток метронидазола – «Клион», «Трихопол», «Трихоброд» [28, 34].

В следующую группу можно включить гели с метронидазолом. Данная группа, несмотря на немногочисленность ЛП, представленных на российском рынке (около 10 ЛП), является достаточно перспективной, поскольку ЛФ гель можно использовать в дерматологической, стоматологической и других практиках. Соответственно, невзирая на видимую схожесть технологии таких продуктов, их конечные составы будут сильно различаться. Такие гели, как правило, содержат в составе несколько АФС, а вспомогательные вещества служат для формирования необходимых потребительских свойств готового продукта (рН, цвет, запах, текстура и ощущения после нанесения). Поскольку в различных практиках используются различные гели с различным составом, мы разберём данный вопрос чуть более подробно [28, 34, 48].

Гели для наружного применения, содержащие только метронидазол (1%-й гель), выпускаются ЗАО «Зеленая дубрава» и индийским производителем

(торговое наименование – Метрогил®). Показанием к применению является лечение розацеа. ЛП «Метрогил® А» является комбинированным, и содержит дополнительно 0,1% адапалена, что позволяет этому ЛП быть рекомендованным для лечения угревой сыпи различной тяжести на различных участках тела. Российский препарат «Микоферон®» (Интерферона альфа-2b не менее 10000 МЕ/г, метронидазола 1%, тербинафина гидрохлорида 1%) представлен как комбинированное противогрибковое средство для лечения грибковых инфекций кожи, таких как микозов стоп («грибок» стопы), а также грибковых поражений гладкой кожи тела [28, 34, 48].

В стоматологической практике широко используется фармацевтическая комбинация «метронидазола 1% + хлоргексидина биглюконата 0,05%». Её используют для лечения анаэробных инфекций различной локализации (гингивиты различных типов, пародонтиты, стоматиты и т.д.). ЛП выпускаются как на отечественных производственных площадках (ООО «Тюльская фармацевтическая фабрика» с торговым наименованием – Метроксидин дента, АО «Алтайвитамины» с торговым наименованием – Дентамет), так и на индийских («Юник Фармасьютикал Лабораториз» под брендом «Джонсон & Джонсон» с торговым наименованием – Метрогил Дента®, «Синмедик Лабораториз» с торговым наименованием – Метродент) [28, 34, 48].

Наряду с гелями для наружного применения используются по тем же показаниям и крема; выбор ЛФ в данном случае осуществляется врачом-дерматологом исходя из особенностей кожи пациента. Производятся ЛП «Розекс®» (метронидазола 0,75%) и «Розамет» (метронидазола 1%). Состав кремов по вспомогательным веществам является достаточно консервативным: вода очищенная, эмульгатор (воск эмульсионный), «средний» эмомент (изопропилпальмитат), увлажнители (глицерол, сорбитол), консервант (бензиловый спирт); для выравнивания рН используют молочную кислоту и/или натрия гидроксид [28, 34, 48, 52].

В отдельный блок можно сгруппировать вагинальные ЛФ с метронидазолом – вагинальные таблетки, капсулы, суппозитории и гели. Существующее количество

ЛП (около 20) даёт выбор врачам-гинекологам при фармакотерапии пациентов. Большая часть ЛП этой группы – комбинированные препараты, комплексно воздействующие на заболевание [28, 34].

Также субстанция-порошок метронидазола часто используется при изготовлении в аптеках ЛП по различным прописям индивидуальных ЛФ. Противопрозоидное и противомикробное типы действия метронидазола обуславливают применение его в качестве ингредиента суппозиториев и мазей, а также жидких ЛФ. Дерматологи прописывают метронидазол в виде мазей именно как единственную АФС (в комбинации) с различными (по составу) эмульсионными дифильными основами, в сочетании с другими АФС – обладающими дезинфицирующим и антисептическим действием – ихтиолом, серой, цинковой пастой, антибиотиками – линкомицином, гризеофульвином, доксициклином, канамицином и т.п. Метронидазол назначают (как АФС) в составе суппозиториев, изготавливаемых ручным формированием (основа – масло какао). Не редко метронидазол используют в жидких ЛФ (наружно) – например, суспензий. В качестве среды дисперсионной применяют водно-спиртовые растворы или воду. Метронидазол при этом может быть как единственная АФС, так и в сочетании с антибиотиками – линкомицином, хлорамфениколом. Или с другими АФС обладающими антисептическим и дезинфицирующим действием – тальком, цинка оксидом, серой, кислотами салициловой и борной; и резорцином. Также часто врачи сочетают назначение метронидазола в суспензиях с димексидом (противовоспалительное действие); димедролом (антигистаминное) и анестезином (местный анестетик) [28, 34, 40, 48, 82].

1.4. Актуальные тенденции разработки лекарственных препаратов, включающих метронидазол

Метронидазол - АФС социального значения, его ЛП в списке ЖНВЛП. С момента синтеза метронидазола прошло более 60-ти лет. Однако АФС-метронидазол остаётся актуальной и в настоящее время. Научно-патентный поиск

с 2010 года, выявил множество новых технологий использования метронидазола в медицине и фармации [6, 28, 34, 35].

В отечественном патенте [RU 2564963 C1] предложена комбинация препаратов метронидазола для лечения *Helicobacter pylori* в зубном налёте. В изобретении [RU 2674447 C1] комплексная терапия с метронидазол – направлена на эрадикации *Helicobacter pylori* путём нормализацию микробиоты в тонком кишечнике. Согласно нескольким отечественным патентам метронидазол применяют для лечения предраковых заболеваний желудка [RU 2628812 C1 и RU 2646450 C1] метронидазол (и кларитромицин) повышают эффективность. В отечественном патенте [RU 2578811 C1] метронидазол вводят в мезоректальную клетчатку.

В отечественном патенте в офтальмологии [RU 2648184 C1] метронидазол применяют косметически в форме геля. В другом отечественном патенте [RU 2633054 C1] разработан гель состава: метронидазол, рекомбинантный интерферон, борная кислота и флуконазол.

Для дерматологии разрабатываются такие ЛФ, как плёнки. В отечественных патентах [RU 2578969 C1, RU 2646462 C1 и RU 2601897 C1] описаны плёнки метронидазола. В патенте [RU 158996 U1] «Раневое покрытие» также описаны противовоспалительные, противоопухолевые, противомикробные и ранозаживляющие плёнки метронидазола на основе биodeградируемые полимеры. А также применяются в лечении (комплексном) пациентов с воспалительными заболеваниями и ранами, для лечения рака кожи для нивелирования последствий химиотерапии и рентгенотерапии. Некоторые из таких плёнок содержат метронидазол, как одну из АФС.

Фарм. разработки ЛП для гинекологии раскрыты в патентах [RU 2633056 C1 и RU 2553353 C1] предложены: мазь, суппозитории, гель и овули метронидазола.

Ряд изобретений, касающихся метронидазола, относится к стоматологии. В отечественных патентах [RU 2605260 C1, RU 2624867 C1, RU 2628880 C1, RU 2671815 C2] приведены способы терапии заболеваний (стоматологических) с применением метронидазола. В отечественном патенте [RU 2617469 C2]

предложена паста (миноциклин, ципрофлоксацин, гидроксид кальция и метронидазол) для пломбирования корней зубов. Применение пасты помогает добиться оптимального репаративного остеогенеза за счёт элиминации микрофлоры патогенной. В отечественных патентах [RU 2564944 С1, RU 2564944 С1] описаны: стоматологический карандаш и мазь метронидазола. В изобретении [RU 2678821 С1] описана композиция: метронидазол, гентамицин ампициллин, димексин, антигистаминное средство (димедрол), анестезирующее вещество (новокаин), противовоспалительное средство (преднизолон). а также воду. Использование этого изобретения повышает эффективность лечения и профилактики воспалений слизистой ротовой полости и тканей пародонта (путём воздействия на все микроорганизмы полости рта) [28, 35].

1.5. Биофармацевтические факторы при разработке лекарственных препаратов

Биофармация как наука начала складываться во второй половине XX века в связи с большим количеством накопленных данных, свидетельствующих о том, что одна и та же доза АФС, введённая в организм человека перорально в различных ЛФ или же в одной ЛФ, но с различным составом вспомогательных веществ, может в одних случаях оказывать недостаточное действие на организм пациента, а в других вызывать токсические поражения. Так, возник термин «биодоступность» [7, 10, 15, 16, 18-21, 76, 102]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет биодоступность как «скорость и степень, с которой АФС абсорбируется из ЛФ и становится доступным в месте своего действия». Но поскольку надёжно измерить концентрацию АФС в конкретном органе или ткани порой невозможно, с этой целью вводится допущение о том, что концентрация в системном кровотоке находится в определённом равновесии с концентрацией в конкретном органе или ткани [49, 57, 58]. Поэтому, биодоступность можно выразить как АФС (%), в системном кровотоке, от введённой внутривенно дозы . Для практического применения при разработке лекарственных средств используется термин

«биоэквивалентность». Два ЛП считаются биоэквивалентными, если «во-первых содержат одну АФС, а во-вторых их биодоступность по показателям скорости (C_{max} и t_{max}) и степени абсорбции – «площадь под кривой» (AUC) равны [15, 16, 19, 23, 28].

Для метронидазола различные авторы приводят данные по биодоступности по показателю «площадь под кривой» от 80,0% до 98,9%. Вместе с тем требуемая терапевтическая концентрация (показатели C_{max} и t_{max}) достигается в очень широком диапазоне значений: от получаса до четырёх часов. Быстрое достижение необходимой терапевтической концентрации обеспечивает быстрое достижение эффекта от принятого ЛП. В данной работе мы стремились, в том числе, повысить скорость достижения терапевтической концентрации, используя современные и проверенные биофармацевтические методы [28].

На сегодняшний день существует определённое количество методов повышения растворимости и биодоступности для АФС, а также различные их классификации. Тем не менее, обычно используется деление на химические, физико-химические, физические и технологические методы [24, 56, 60, 65, 89, 93, 100, 103-105, 115].

Химический метод подразумевает изменение химической структуры – образование сложных эфиров, полиморфных форм или получение солевых форм за счёт изменения рН [4-6, 109, 117-120, 134]. Так, коллективом учёных было синтезировано пролекарство метронидазола – цитратный эфир метронидазола – которое предлагается использовать для внутривенного введения. Солевые формы метронидазола по факту уже используются в ЛФ для внутривенного введения. Физико-химический метод предлагает различные варианты: солюбилизация (за счёт растворения в поверхностно-активных веществах), использование соразтворителей, а также комплексообразование. Физическим методом является метод получения твёрдых дисперсий. К технологическим приёмам относятся эмульгирование, получение липосом, получение микро- и наночастиц, модифицирование высвобождения за счёт полимеров и т.д. [69, 71, 79, 108, 110, 113].

Важно подчеркнуть тот факт, что использование «метода твёрдых дисперсий» существенно повышает растворимость именно несолевых форм АФС. Малорастворимую АФС (в солевой форме) можно применять в различных ЛФ. Это отчасти позволяет преодолеть проблему низкой растворимости этой АФС в воде [29-33]. Однако вещество (молекула) в ионизированном виде, хуже (как правило) преодолевает биологические мембраны. Поэтому для исследования выбран в качестве объекта – именно не солевой метронидазол. Использование перспективного метода ТД повышает существенно растворимость именно несолевой (молекулярной) формы метронидазола, что весьма актуально для облегчения прохождения биологических мембранных барьеров. По данным литературы не найдено фактов использования несолевого метронидазола в виде ТД при разработке дозированных твёрдых ЛФ [1, 2, 24, 28, 60, 68, 86].

1.6. Метод твёрдых дисперсий для получения лекарственных препаратов метронидазола

Такие объекты, как «твёрдые дисперсии» («solid dispersions»). ТД – это системы состоящие 2 или больше, ингредиента – полимер-носитель с диспергированной в нём отдельной фазой АФС; или АФС в форме раствора [4, 5, 22, 25, 26, 88, 94, 110, 114, 127]. ТД по физико-химической структуре твёрдые растворы, суспензии или коллоиды, в которых компоненты могут формировать различные комплексы [95, 110, 125]. ТД считаются многообещающей стратегией повышения биодоступности для малорастворимых АФС, поскольку размер частиц АФС возможно уменьшить до абсолютного минимума молекулы разрушением кристаллической решётки АФС, формируя продукт с улучшенной смачиваемостью [27, 29, 30-33, 41, 42, 45, 47, 49, 111, 129-133, 143, 144, 147]. С учётом вышеизложенного считать метод ТД исключительно физическим представляется не совсем корректным, скорее можно считать этот метод комплексным, сочетающим в себе различные физические, физико-химические и технологические аспекты.

Существует достаточно обширное количество способов создания ТД, однако основными являются методы плавления и методы выпаривания растворителя. Данные методы широко описаны в литературе и различаются по технике проведения и по используемому оборудованию [30-33, 38, 39, 41, 42, 47, 49, 90, 149, 150].

Наиболее перспективным методом получения ТД метронидазола нами был признан «метод выпаривания растворителя с вакуумной сушкой». Такой метод основывается на растворении АФС и полимера-носителя в подходящем растворителе с последующей отгонкой растворителя вакуумной сушкой. В качестве растворителя возможно использование как воды очищенной, так и различных растворителей (органических) [31]. Оптимальный неводный растворитель – этиловый спирт 95%, который помимо прочего является широко распространённым вспомогательным веществом в фармацевтической технологии [4, 5, 22, 25-27, 29-33].

В качестве полимера-носителя возможно использование большого количества соединений: ПЭГ, ПВП, производные целлюлозы (гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиэтилметилцеллюлоза и др.), полиакрилаты и полиметакрилаты, фосфолипиды, многоатомные спирты, циклодекстрины [4, 5, 7, 11, 17, 29-33, 37, 41, 42, 72, 81, 87, 91, 98, 99, 101, 112, 114, 116, 119, 128, 138, 139-141, 148]. В ходе рационального выбора полимера-носителя требуется учитывать различные свойства, такие как: растворимость полимера в воде, отсутствие токсического влияния в используемых дозах на организм, химическую структуру полимера и перспективную возможность образовать ТД с повышенной растворимостью и скоростью растворения АФС. В конечном счёте, при выборе полимера-носителя должны быть достигнуты оптимальные показатели по высвобождению АФС. Учитывая столь значительное количество факторов, на основании литературных данных мы установили, что в качестве полимеров-носителей чаще всего используются ПЭГ и/или ПВП разной массы (молекулярной) [41-43, 49, 59, 74, 75, 77, 87, 135, 136].

Метод улучшения растворимости с помощью ТД постоянно развивается и на сегодняшний день правильнее говорить о полноценной технологии ТД. Развиваются классификации ТД: по поколениям, по классам в зависимости от физического взаимодействия между АФС и полимером-носителем, по технологиям получения ТД, что позволяет считать данный метод широко востребованным и имеющим значительные перспективы в создании ЛП с улучшенной биодоступностью [4, 5, 13, 29-30, 61, 62, 64, 66, 67, 84, 92, 106, 107, 117].

1.7. Быстрорастворимые лекарственные формы

В настоящее время Минздрав РФ выделяет следующие наименования растворимых ЛФ применительно к таблеткам: «таблетки шипучие», «таблетки диспергируемые» и «таблетки растворимые» – с указанием таких ЛФ определённые ЛП зарегистрированы в ГРЛС [12, 34, 43, 48, 122, 124].

В настоящее время в данных ЛФ зарегистрировано и включено в ГРЛС около 90 ЛП. Широко распространёнными являются шипучие таблетки, содержащие в качестве АФС ацетилсалициловую кислоту, парацетамол и витамины; диспергируемые таблетки представлены в основном антибиотиками [3, 7, 51, 53, 55, 63, 122, 126, 142].

Следует, однако, отметить, что шипучие таблетки могут обращаться на рынке и продаваться в аптеках как БАД к пище – для приёма внутрь, так и для очистки зубных протезов («Корег», «Protefix», «President»).

Во внеаптечном ассортименте следует выделить набравшие огромную популярность за последние годы «бомбочки для ванн»; шипучие таблетки используются в качестве дезинфицирующих («Алмадез-Хлор», «Хлортаб» и др.), а также косметологических средств [55].

Так, мы видим своеобразное «перетекание» шипучих таблеток из области фармацевтической – для лечения пациентов, в область химической промышленности и парафармазии. Данное обстоятельство можно считать очень хорошим сигналом для фармации, поскольку, во-первых, это означает, что

технология шипучих таблеток экономически выгодна в ближайшей исторической перспективе, а, во-вторых, химическая промышленность будет разрабатывать и производить новые вспомогательные вещества, которые затем можно будет использовать и в фармацевтической технологии.

Возвращаясь к рынку лекарственных средств, следует отметить, что, поскольку наша страна входит в Евразийский экономический союз (ЕАЭС), в перспективе обязательным является выполнение требований, изложенных Евразийской коллегией экономической комиссии «Об утверждении лекарственных форм номенклатуры» (от 22 декабря 2015 года N 172). В этом решении «таблетки шипучие» – это таблетки без оболочки, имеющие в составе кислоты (органические) и карбонаты (гидрокарбонаты). Которые в воде реагируют с образованием углекислого газа. Предназначение – диспергирование или растворение в воде перед приёмом.

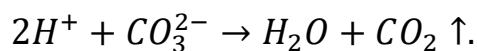
«Таблетки диспергируемые» – таблетки без оболочки (или с плёночным покрытием). Перед приёмом диспергируются в растворителе, образуя суспензию.

Есть «таблетки для приготовления...». Но, если из этой ЛФ получают раствор, предназначенный для приёма внутрь, то данную ЛФ следует называть уже «таблетки растворимые» [12, 80, 34]. По существующему документу невозможно провести однозначную границу между составом и технологией получения ЛП и его регистрируемой ЛФ; в каждом конкретном случае это будет оставаться предметом обсуждения производителя и регулятора.

В научной классификации принято разделять «таблетки шипучие» и «таблетки диспергируемые» следующим образом: «таблетки шипучие» при растворении образуют прозрачные растворы, а «таблетки диспергируемые» – суспензию [49, 53, 97, 122].

В тексте данной работы понятие «шипучие таблетки» – таблетки без оболочки. Содержат кислоты (органические) и карбонаты (гидрокарбонаты). Которые в воде реагируют с образованием углекислого газа. Перед приёмом образуют прозрачный раствор.

В качестве обязательных вспомогательных веществ в шипучих таблетках используются вещества (газообразующая смесь), образующие углекислый газ при контакте с водой в ходе химической реакции:



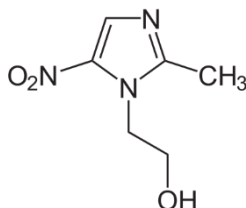
В качестве кислотного компонента обычно используют пищевые органические кислоты – лимонную, яблочную, винную, фумаровую, янтарную или др. В качестве основного компонента используют гидрокарбонаты и карбонаты натрия. Выделяющийся углекислый газ «разрывает» шипучую таблетку, обеспечивая её быстрое растворение. Содержание газообразующей смеси обычно колеблется от 80% до 95% [49, 53].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объекты исследования

В качестве АФС была выбрана несолевая форма метронидазола, которая соответствует цели и задачам исследования. Для выполнения данного исследования использовались две группы вспомогательных веществ. Первая группа вспомогательных веществ использовалась для получения ТД метронидазола – с их помощью проводились изменения физико-химических свойств АФС. Вторая группа вспомогательных веществ использовалась при разработке технологии получения ЛФ – шипучих гранул и шипучих таблеток, с заданными технологическими параметрами и определёнными потребительскими свойствами.

Метронидазол ГФРФ(ФС.2.1.0136.18).



Наименование по ИЮПАК: 2-(2-Метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанол.

Молекулярная (брутто) формула: $C_6H_9N_3O_3$.

Молярная масса: 171,15 г/моль.

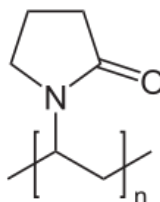
Описание: порошок кристаллический, цветом белый или светло-жёлтый.

Растворимость: в воде, этаноле (95%), ацетоне растворим мало.

Температура плавления: 158-160 °С.

Производитель использованного образца: «Хубэй Хунюань Фармасьютикал Текнолоджи Ко., Лтд.», Китай.

Поливинилпирролидон-10000±2000 (Ph. Eur.).



Другие наименования: поли[1-этенил-2-пирролидинон], повидон, PVP10, Luviskol® К 90, KoVidone™ К90.

Молекулярная (брутто) формула: $C_{6n}H_{9n+2}N_nO_n$.

Молярная масса: 10000 ± 2000 г/моль.

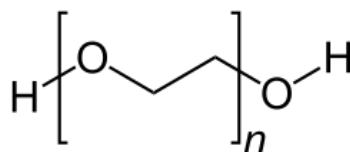
Описание: порошок белый; запах специфический выражен слабо, гигроскопичен. В воде образует раствор желтоватого цвета.

Растворимость: в воде, хлороформе, этаноле 95%, метаноле – растворим легко; в ацетоне – растворим очень мало; в диэтиловом эфире –нерастворим практически.

Температура плавления: 140-160 °С.

Производитель использованного образца: «Sigma-Aldrich», США.

Полиэтиленгликоли различных молекулярных масс (ПЭГ-1500, ПЭГ-2000 и ПЭГ-3000) /. (Ph. Eur.).



Другие наименования: поли(оксиэтилен), макрогол.

Молекулярная (брутто) формула: $C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$.

Описание: твёрдое вещество (чешуйки воскообразной консистенции или плотной массы), цвета белого, без вкуса и запаха.

Температуры плавления: 45-50 °С, 49-52 °С, 55-58 °С соответственно.

Производитель использованных образцов: «MERCK», Германия.

Вода очищенная ГФРФ(ФС.2.2.0020.18).

Жидкость бесцветная прозрачная, без запаха и вкуса. рН значение в пределах от 5,0 до 7,0.

Этанол 95% (Спирт этиловый 95%) ГФРФ(ФС.2.1.0036.15).

Горючая и летучая жидкость, прозрачная, без цвета, имеет специфический запах. С водой, хлороформом и глицерином смешивается в любых соотношениях. Из-за хорошей способности растворяющей, широко задействована в фарм. промышленности – гидрофильный растворитель.

Производитель использованных в данной работе образцов: ОАО «Ферейн».

Кислота винная (2,3 – дигидроксибутандиовая кислота), (ГОСТ5817-77) х.ч.

Порошок белый (прозрачные, бесцветные кристаллы); в воде растворимы.

Производитель использованных в данной работе образцов: ООО «ГРАНХИМ».

Кислота лимонная безводная (ФС.2.1.0024.15; ГОСТ3652-69) х.ч.

Порошок кристаллический белый. Кристаллы белые, бесцветные.

Растворимые очень легко в воде и в этиловом спирте – легко.

Производитель использованных в данной работе образцов: ООО «МНПК «БИОТИКИ».

Кислота яблочная (ГОСТ32748-2014) х.ч.

Порошок кристаллический, белый. В воде и этаноле растворим легко.

Производитель использованных образцов: ООО «Полисинтез».

Натрия бензоат (ГОСТ32777-2014) х.ч.

Порошок кристаллический белый. В воде – растворим легко; в этаноле – растворим умеренно.

Производитель использованных в данной работе образцов: ОАО «Ивановская фармацевтическая фабрика».

Натрия гидрокарбонат (ФС.2.2.0011.15) х.ч.

Порошок кристаллический, белый (почти белый). В воде – растворим; в спирте – практически не растворим.

Производитель использованных в данной работе образцов: ОАО «Фармстандарт-Лексредства».

Натрия карбонат безводный (ГОСТ83-79) х.ч.

Порошок зернистый, белый. Растворим в воде хорошо.

Производитель использованных в данной работе образцов: ООО «ЛАНХИТ».

2.2. Технология получения и методы анализа твёрдых дисперсий метронидазола

2.2.1. Получение твёрдых дисперсий

Осуществляли на базе: Сеченовского Университета (кафедры: «аналитической, физической и коллоидной химии»; «фармацевтической технологии») (далее по тексту – «на базе Сеченовского Университета»). Из различных по технологии методов получения ТД был выбран метод образования ТД путём удаления растворителя как наиболее оптимальный способ на основании литературных источников. Суть метода заключается в образовании ТД в процессе удаления растворителя из растворов компонентов ТД.

Рассчитанные количества АФС и полимера помещают в выпарительную чашку из фарфора или в химический стакан из термостойкого стекла, добавляют 50 мл этанола 95% и растворяют при перемешивании при температуре 65 °С до образования прозрачного раствора. Затем ёмкость выпаривают полученный раствор под вакуумом (водяная баня). Образовавшуюся сухую массу переносят в герметичную тару, не дожидаясь её остывания.

Для перемешивания нами был использован комплект из магнитной мешалки и магнитов (IKA® RCT basic IKAMAG™ safety control), позволяющий не только проводить операцию перемешивания, но и непосредственно нагревать и термостатировать пробу. Перемешивание осуществляли на скорости 200 об/мин, что обеспечивало достаточный массоперенос. Для вакуумирования использовали насос мембранный – KNF от фирмы «GmbH KNF Neuberger» (Германия).

Образовавшаяся сухая масса по своему внешнему виду была желтовато-белого цвета, а по другим характеристикам визуально соответствовала исходному вспомогательному веществу – носителю получаемой ТД (ПВП, ПЭГ). Перенесение образовавшейся ТД в герметичную тару препятствует излишней сорбции молекул воды из воздуха при охлаждении.

2.2.2. Методика получения смесей с полимерами

Осуществляли на базе Сеченовского Университета. Для сравнительного анализа смеси метронидазола с полимерами готовили в фарфоровой ступке. Измельчение производили пестиком с неглазурованной внутренней поверхностью. Для выбора ступки учитывали необходимость заполнения измельчаемыми веществами не более 20% от объёма ступки. Измельчение производили ударом и растиранием до образования визуально однородной смеси в течение 1-2 минут, в зависимости от массы.

2.2.3. Растворения метронидазола

Осуществляли на базе Сеченовского Университета. На основании литературных данных была выявлена нецелесообразность использования фармакопейного теста по методике из ГФРФ(ОФС.1.4.2.0014.15). Это связано с особенностью физических (консистенция) свойств, полученных в работе ТД (ТД – это липкие, вязкие массы, которые трудно измельчить в обычных условиях). Модифицированная методика, предложенная для исследования растворимости и динамики процесса растворения метронидазола, изложена далее. Применение данной методики вызвано необходимостью добиться максимальной концентрации АФС при растворении ТД (насыщенный раствор) в процессе растворения образцов. Данная методика успешно использовалась рядом исследователей на других объектах исследования ранее, что сделало её применение возможным в данном исследовании

Навеску образца ТД (избыток) вносили в коническую колбу и добавляли 150 мл очищенной воды. Колбу устанавливали на мешалку магнитную (3 оборота/сек; термостат 37 ± 1 °С). Пробы (5 мл) отбирали: в интервал с 1-й по 20-ю минуту – каждые 5 минут. Начиная с 20-й по 60-ю минуту – 10 минут. Каждый раз после взятия пробы в изучаемый раствор возвращали воду очищенную 5 мл для восполнения объёма среды. Полученные пробы затем были профильтрованы.

Фильтрацию осуществляли с помощью одноразовых инъекционных шприцев (производитель – «BD Discardit») в которые переносили пробу; на место иглы закрепляли шприцевые насадки-фильтры «Minisart®» (производства Satorius); материал фильтра – нейлон; диаметр фильтрующих пор – 0,45 мкм.

Магнитная мешалка с функцией термостатирования использована та же, что и в методике получения ТД удалением растворителя. Пробы отбирали стеклянной химической пипеткой на 5 мл, восполнение воды осуществляли через бюретку с ценой наименьшего деления в 0,1 мл (предел погрешности $\pm 0,05$).

2.2.4. Определение концентрации метронидазола

Осуществляли на базе Сеченовского Университета. УФ-спектрофотометрию использовали для установления концентрации метронидазола в растворах, полученных растворением субстанции метронидазола, ТД метронидазола и физической смеси метронидазола с полимерами.

Исследование проводили на UNICO 2800 – УФ-спектрофотометре производства UnitedProducts&Instruments (США). Использовали в работе кюветы кварцевые (толщина слоя поглощающего 10 мм). Растворы ТД, (см. пункт 2.2.3.), разводили очищенной водой в нужное число раз. Для разведений измеряли оптическую плотность (максимум поглощения 318 ± 2 нм). В качестве сравнения раствора применяли очищенную воду.

Спектры исследуемых образцов снимали в диапазоне длин волн 450-190 нм (шаг шкалы – 2 нм). Максимум для поглощения спектра образца метронидазола, полученного при растворении ТД, совпадал с максимумом поглощения спектра образца, полученного при растворении метронидазола-субстанции. В ходе исследования смещение максимума поглощения в растворах не превышало 2 нм, что было связано с конструкционной особенностью прибора.

Концентрацию метронидазола рассчитывали методом графика калибровочного – график, представляющий зависимость плотности оптической (D) раствора исследуемого, от концентрации (C) АФС, формировали на основе

измерения плотности оптической растворов, полученных растворением навески (точной) метронидазола в точном количестве очищенной воды, необходимом (минимальном) для её растворения. Разведением готовили 5 растворов метронидазола (стандартных) в очищенной воде и изучали для них оптическую плотность (при 318 ± 2 нм). Исследования осуществляли 5-ти концентраций АФС. При построении графика использовали значение поглощения (среднюю величину) для каждой приготовленной концентрации метронидазола. По результатам анализа была построена зависимость плотности оптической растворов (водных) метронидазола от концентрации АФС (Приложение А, Рисунок А.1). Установлено, что показатель поглощения растворов метронидазола (водных) с одинаковой концентрацией был постоянен (при 318 ± 2 нм).

2.2.5. Микрористаллоскопия

Осуществляли на базе Сеченовского Университета. Микрористаллоскопию проводили используя в работе микроскопа цифровой марки «D50L NG» от фирмы «Levenhuk» (Китай) и соответствующего программного обеспечения (Levenhuk Tour View) для ПК. Данный прибор оснащён цифровой камерой, что позволяет осуществить микрофотографию образцов при соответствующем увеличении. Исследование проводили для субстанции, полимеров, и для полученных ТД.

Для исследования субстанции метронидазола образец помещали на стекло предметное, накрывали стеклом покровным и микроскопировали. Аналогично исследовали образцы ТД.

Для исследования перекристаллизованной субстанции метронидазола образец предварительно растворяли в этаноле 95%. Затем каплю раствора помещали на стекло предметное, дожидались испарения растворителя, накрывали покровным стеклом и микроскопировали. Аналогично микроскопировали образцы полимеров.

Для исследования ТД каплю раствора метронидазола и полимера (в соответствующих массовых соотношениях) в этаноле 95% помещали на предметное стекло, упаривали, затем микроскопировали.

2.2.6. Рентгено-фазовый метод

Осуществляли в ФГУП «ВИАМ». Анализ проводили на рентгеновском дифрактометре НПП«Буревестник» – ДРОН-4 (Россия).

Условия: съемки диапазон по 2θ : 10-50°; $CoK\alpha$ – излучение; 3 с – время набора импульсов; 35 кВ – напряжение; пирографит – монохроматор; 23 мА – ток трубки; масло вазелиновое в качестве наполнителя; 0,02° – шаг съемки.

2.2.7. Оптические свойства растворов

Осуществляли на базе Сеченовского Университета. Для приготовления изучаемых растворов использовались следующие методики:

Раствор метронидазола в воде очищенной, насыщенный. В колбу на 250 мл опускают магнитную мешалку, ставят на весы, тарируют, добавляют более 3 г метронидазола, добавляют 150 г воды очищенной. Колбу помещают на мешалку магнитную (скорость – 3 об/сек); нагревают до $37\pm 1^\circ\text{C}$; термостатируя, перемешивают 60 мин. Полученная система представляет суспензию нерастворённых частиц метронидазола. Раствор фильтровали (см. пункт 2.2.3.).

Раствор ПВП. В колбу на 250 мл опускают мешалку магнитную, ставят на весы, тарируют, добавляют 0,2000 г ПВП, добавляют 150 г воды очищенной. Колбу устанавливали на мешалку магнитную (3 об/сек) с термостатированием ($37\pm 1^\circ\text{C}$), перемешивают до растворения. Раствор фильтровали (см. пункт 2.2.3.).

Растворы ПЭГ-1500, ПЭГ-2000 и ПЭГ-3000. В колбу на 250 мл опускают магнитную мешалку, ставят на весы, тарируют, добавляют 0,5000 г соответствующего ПЭГ, добавляют 150 г воды очищенной. Колбу устанавливали

на мешалку магнитную (3 об/сек) с термостатированием (37 ± 1 °С), перемешивают до растворения. Раствор фильтровали (см. пункт 2.2.3.).

Растворы ТД с: ПВП; ПЭГ-1500; ПЭГ-2000; ПЭГ-3000. В колбу на 250 мл опускают магнитную мешалку, ставят на весы, тарируют, добавляют указанное количество ТД, добавляют 150 г воды очищенной. Колбу устанавливали на мешалку магнитную (3 об/сек) с термостатированием (37 ± 1 °С), перемешивают. Раствор прозрачный. Фильтрация (см. пункт 2.2.3.).

Кювету из кварца (5,0 см) наполняли раствором. В темноте просвечивали кювету тонким ($\varnothing\approx 0,1$ см) лучом белого света. Фото (экспозиция – 0,25 мин) снимали на камеру Nikon Coolpix P510; n=3.

2.3. Технология получения и методы анализа быстрорастворимых лекарственных форм

2.3.1. Определение pH растворов

Осуществляли на базе Сеченовского Университета. Исследование проводили в соответствии с ГФРФ(ОФС.1.2.1.0004.15«Ионометрия»). pH исследуемых в работе растворов изучали потенциометрически. Прибор: И-160МИ; «Измерительная техника» (Россия). pH-электрод – стеклянный ЭСК-10603; «ТД Автоматика» (Россия).

2.3.2. Технология гранулятов

Осуществляли на базе Сеченовского Университета. Грануляты получали с помощью гранулятора «Mucrolab» (BOSH, Германия), с возможностью гранулирования в «кипящем слое». Система впрыска представлена трёхкомпонентной форсункой. В процессе гранулирования прибор обеспечивает мягкое и равномерное перемешивание продукта. Возможный объём загрузки составляет от 50 до 1000 г в продуктовый контейнер на 3,8 или же 5,2 л.

В качестве компонента основного использовался натрия гидрокарбонат или натрия карбонат безводный. Порошок компонента основного микронизировали в мельнице A11basic (скорость 17 об/сек) производства ИКА, (Германия) и просеивали последовательно с использованием просеивающей машины марки «AS200control» производства Retsch (Германия) через сита (ячейки 250 мкм – 45 мкм). Фракцию с величиной частиц от 45-250 мкм использовали для дальнейшего гранулирования.

Порошок загружали в контейнер продуктовой установки для грануляции марки «Mucrolab» производства BOSCH (Германия).

Параллельно получали жидкость гранулирующую – раствор компонентов ТД, растворяя ПВП и метронидазол 1:1 (по массе), в этаноле 95% при 65 ± 5 °С при перемешивании.

Затем гранулировали порошок компонента основного приготовленной жидкостью. В процессе грануляции жидкость термостатировали при 65 ± 5 °С. Параметры грануляции: нагрев – 60,0 °С, температура стенки – 57,6 °С, температура слоя – 51,2 °С, давление – -13,6 кПа, подача воздуха – 23,0 м³/ч, скорость – 100 г/м.

В качестве кислотного компонента использовалась пищевая органическая кислота (лимонная, яблочная, винная). Порошок кислотного компонента микронизировали в мельнице A11basic (скорость 17 об/сек) производства ИКА, (Германия) и просеивали последовательно с использованием просеивающей машины марки «AS200control» производства Retsch (Германия) через сита (ячейки 250 мкм – 45 мкм). Фракцию с величиной частиц от 45-250 мкм использовали для дальнейшего гранулирования.

Порошок загружали в контейнер продуктовой установки для грануляции марки «Mucrolab» производства BOSCH (Германия). В качестве гранулирующей жидкости использовали 1% раствор ПВП в этаноле (95%), который получали, растворяя ПВП в растворителе, равномерным перемешиванием при 25 ± 1 °С. Затем осуществляли гранулирование порошка кислотного компонента гранулирующей жидкостью при 25 ± 1 °С.

Параметры грануляции: нагрев – 30,0 °С, температура стенки – 28,2 °С, температура слоя – 26,5 °С, давление – -27,4 кПа, подача воздуха – 32,3 м³/ч, скорость – 100 грт.

2.3.3. Методы определения технологических свойств гранулята

2.3.3.1. Ситовой анализ

В работе таблеточной машины, как для её ритмичности и исправности, так и для получения продукта со стандартными характеристиками необходимо, чтобы размер частиц, попадающих в матричное гнездо при прессовании, был однородным, то есть сами частицы имели бы близкий размер или преимущественно состояли из одной фракции.

Для определения фракционного (гранулометрического) состава образцов полученных гранулятов был проведён ситовой анализ согласно ГФРФ(ОФС.1.1.0015.15). Точную навеску (100,00 г) просеивали методом механического просеивания через набор последовательно соединённых в порядке уменьшения размера отверстий пяти сит. Диаметр отверстий составлял: 2,000; 1,250; 0,710; 0,315; 0,100; соответственно.

Точную навеску гранулята помещали на верхнее сито, накрывали крышкой и просеивали в течение 5 минут, затем аккуратно взвешивали каждое сито. Просеивание выполняли до тех пор, пока изменение массы гранулята в каждом сите не станет менее 5%. Для каждого гранулята проводили испытание на 3-х навесках. В зависимости от размера распределение частиц представляли, как долю гранулята (массовую), прошедшего через сита, процентах.

2.3.3.2. Сыпучесть

Согласно ГФРФ(ОФС.1.4.2.0016.15) – «под степенью сыпучести» понимается технологическая комплексная характеристика, связанная с формой

частиц, остаточной влажностью, дисперсностью и гранулометрическим составом исследуемого порошка». Эта характеристика определяет способность порошка сыпаться с определённой скоростью под действием силы тяжести, что, в конечном счёте, при проведении научных исследований и создании промышленной технологии получения конкретного препарата позволяет снизить риски и предупредить нежелательные свойства, в данном случае, гранулята.

Несмотря на то, что степень сыпучести может характеризоваться через различные критерии (обычно – один, реже – два), нами было проведено исследование всех 3-х критериев: угла естественного откоса, сыпучести, и насыпного объёма. Для определения непосредственно сыпучести (через отверстие), задействовали тестер для исследования сыпучести гранулята марки «GT» производства «ERWEKA» (Германия). Точную навеску (от общего объёма воронки – 80-90%) помещали при закрытом выходном отверстии в предварительно очищенную и высушенную воронку (диаметр отверстия $10,00 \pm 0,01$ мм) без уплотнения навески материала. Открывали у воронки отверстие выходное и измеряли время, когда образец просыплется через отверстие. Определение проводили для каждого гранулята три раза. Полученные результаты сыпучести представляли, как время в секундах (точность – 0,1 с) отнесённых к образцу массой 0,100 кг. Т.к. результаты не отклонялись от значения среднего больше, чем на 10%, представляли результаты как среднее значение.

2.3.3.3. Угол естественного откоса

Параллельно с изучением сыпучести определяли угол естественного откоса. Истечение порошка производилось на ровную металлическую поверхность. Измерение проводили угломером в 3-х плоскостях по 3 раза для каждого образца гранулята.

Угол естественного откоса представляли, как вычисленное среднее значение в угловых градусах.

2.3.3.4. Насыпные объём и плотность

Для определения насыпного объёма и насыпной плотности использовали тестер насыпного объёма модели «SVM 102» от компании «ERWEKA», Германия.

В ходе испытания измеряли объёмы до и после уплотнения, а также рассчитывали насыпную плотность и коэффициент прессуемости.

В сухой цилиндр прибора помещали навески гранулятов, не уплотняя их, и фиксировали их объём (мл).

Затем прибор осуществлял процедуру уплотнения, состоящую в совершении определённого количества соскоков (10, 500 и 1250 соскоков), после производили фиксирование получившихся объёмов (мл).

Насыпную плотность вычисляли как:

$$\rho_n = \frac{m}{V_x},$$

где: ρ_n –плотность насыпная, г/мл; m –гранулята масса, г; V_x – гранулята объем до или после уплотнения, мл.

Коэффициент прессуемости:

$$\text{КП} = 100 * \left(\frac{V_0 - V_1}{V_0} \right),$$

где: КП – коэффициента прессуемости; V_x –порошка объем в цилиндре (после уплотнения), мл; V_0 –порошка объем в цилиндре (до уплотнения), мл.

2.3.3.5. Потеря в массе при высушивании

Производили аналогично требованиям ГФРФ(ОФС.1.2.1.0010.15).

Для исследования использовали анализатор влажности «МА-35» от компании «Sartorius», Германия.

Данный прибор является инфракрасным термогравиметрическим анализатором с функцией автоматического взвешивания и основан на обезвоживании образца при помощи ИК-излучения.

Результаты измерения отображаются на дисплее.

Прогревали влажности анализатор, тарировали, далее осуществляли измерение – результат фиксировали на дисплее. 5,000 г – точная навеска исследуемого гранулята. Нагревали образцы (до достижения постоянной массы) не выше 60 °С.

Потерю при высушивании в массе (X) в процентах вычисляли, используя формулу:

$$X = (m_0 - m_1) \times 100\%,$$

где: X – потеря в массе; m_1 – масса образца после высушивания; m_0 – масса образца до высушивания, г.

2.3.4. Получение модельных шипучих таблеток метронидазола

Осуществляли на базе Сеченовского Университета. Модельные шипучие таблетки получали с помощью пресса ручного гидравлического. Использовали «Испытательный пресс», марки ПРГ; «ВНИР» (Россия), Пуансоны ($\varnothing=2,5$ см) плоскоцилиндрические.

2.3.5. Технологические свойства шипучих таблеток

2.3.5.1. Описание

Внешний вид таблеток оценивали путём осмотра 20 таблеток невооружённым глазом. Описывали форму, цвет и характеристику поверхности таблеток.

2.3.5.2. Однородность массы

Изучали в соответствии с ГФРФ, ОФС.1.4.2.0009.15 Исследовали все предложенные рецептуры таблеток. Для каждой рецептуры таблетки брали 20

единиц (таблеток) и взвешивали с точностью 0,001 г, а затем рассчитывали среднюю массу.

2.3.5.3. Истираемость

Поскольку разработанные таблетки являются таблетками без оболочки, представляется необходимым провести анализ на истираемость. В ходе транспортировки таблетки могут повреждаться механическим ударом или растиранием. Эта проблема представляется особенно важной вследствие того, что в настоящее время увеличилась цепь поставки от производителя до конечного потребителя. На таблетки в ходе перевозки автотранспортом влияет качество дорог, коробки ЛП кантуются в ящиках в процессе их доставки от оптового поставщика в аптеку. Вместе с тем, таблетки должны сохранить не только свою цельность, но и не истереться, поскольку это может привести к снижению дозы при использовании таблетки потребителем.

Испытание проводили по методике ГФРФ(ОФС.1.4.2.0004.15) на приборе «Pharma test PTF 20ER double drum friability tester», Германия. Предварительно обеспыленные, 10 таблеток взвесили с точностью до 0,001 г, загрузили в барабан, установили скорость вращения 20 об/мин, а длительность измерения – 5 мин. За это время барабан совершает 100 оборотов. Далее таблетки вынимают, проводят обеспыливание, взвешивают (точность аналогичная). Истираемость – потеря в массе (в процентах) от исходной массы таблеток, загруженных в прибор.

Расчёт по формуле:

$$X = \frac{m_0 - m_1}{m_0} \times 100\%,$$

где: X – истираемость таблетки, %; m_1 – таблеток масса после испытания, г;
 m_0 – таблеток масса до испытания, г;

Истираемость таблеток не должна быть более 3%.

2.3.5.4. Прочность на раздавливание.

Позволяет оценить устойчивость таблеток к силе, разрушающей их, и установить нормирование их механической прочности.

Исследование проводили в соответствии с методикой ГФРФ(ОФС.1.4.2.0011.15). Исследование проводили на приборе «ТВН 220» производителя «ERWEKA», Германия.

Функциональная часть прибора – подставка, окружённая 2-мя зажимами, расположенными напротив друга друг, перемещающихся в направлении один к другому. У зажимов плоскость поверхности перпендикулярна движению.

В момент нарушения целостности таблетки прибор автоматически прекращает сдавливание.

Таблетку располагали ребром (по отношению к подвижной части прибора, между зажимами) и сжимали до момента разрушения. Опыт проводили на 10 таблетках.

Поверхность тщательно очищали после каждого тестирования от остатков предыдущей таблетки для проведения нового измерения.

Результаты представляли, указывая значения измеренной силы в ньютонах (Н).

Данным прибором определяли также диаметр таблетки, который определяли параллельно на 10 таблетках. Результаты представляли, как среднее значение.

2.3.5.5. Распадаемость

Анализ проводили в соответствии с методикой ГФРФ(ОФС.1.4.1.0015.15). Шипучие таблетки растворяются полностью менее 5 мин. Заполняют стакан воды очищенной 0,200 л (15-25 °С). Таблетку кладут в стакан. Выделяться углекислый газ. Тест проводят на 5-ти таблетках.

2.3.6. Количественное определение метронидазола в растворах шипучих гранул и шипучих таблеток

Осуществляли на базе Сеченовского Университета. Испытание для шипучих таблеток и шипучих гранул проводили согласно ГФРФ(ОФС.1.4.2.0008.15).

Приготовление раствора шипучих таблеток. Шипучую таблетку растворяли в 0,200 л очищенной воды при 25 ± 1 °С.

Приготовление раствора шипучих гранул. Каждую дозу шипучих гранул растворяли в 0,200 л очищенной воды при 25 ± 1 °С.

В приготовленных растворах концентрацию метронидазола устанавливали методом УФ-спектрофотометрии аналогично п. 2.2.4. Отобранные пробы разводили. Далее исследовали оптическую плотность (318 ± 2 нм). Раствор сравнения – очищенная вода. Концентрацию рассчитывали по калибровочному графику.

2.3.7. Изучение стабильности разработанных шипучих гранул и шипучих таблеток метронидазола

Осуществляли на базе Сеченовского Университета. Поскольку в процессе хранения ЛП наблюдаются изменения физико-химических и потребительских свойств, было проведено исследование стабильности разработанных шипучих гранул и шипучих таблеток метронидазола с целью определить срок годности. Испытание проводили согласно ГФРФ(ОФС.1.1.0009.15). Образцы разработанных ЛП разделили на 2 группы. 1-ю группу хранили герметично укупоренную в естественных условиях при 25 ± 1 °С в термостате Bio TDB-100 (Biosan, Латвия). Контрольные точки: 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца. Вторую группу хранили герметично укупоренную в условиях «ускоренного старения» при 40 ± 2 °С в термостате Bio TDB-100 (Biosan, Латвия). Контрольные точки: 3 месяца и 6 месяцев. Образцы оценивали по показателям: внешний вид, подлинность, однородность, рН водного раствора, средняя масса,

количественное содержание АФС, распадаемость, потеря в массе (при высушивании). Для таблеток дополнительно определяли: коэфф. прессуемости, прочность на истирание, механическую прочность (на сжатие). Результаты представлены в Приложении Б (Таблицы: Б.1, Б.2, Б.3, Б.4).

2.3.8. Анализ антимикробной активности образцов метронидазола в опытах *in vitro*

Проводили в ФГБНУ ВИЛАР (лаборатория микробиологических исследований). Изучали антимикробную активность образцов субстанции метронидазола и экспериментальных быстрорастворимых таблеток на его основе составов № 2 и № 3. Исследование проводилось для сравнительного анализа антимикробного действия разработанных форм метронидазола (шипучие таблетки) с промышленными формами метронидазола: инфузионный раствор (метрогил) и таблетки.

Анализ фунгистатического и бактериостатического действия

Применяли метод 2-у кратных серийных разведений образцов в питательных жидких средах.

Микроорганизмы

Применяли: грибы дрожжеподобные (АТСС10231) *Candida albicans*; грибы мицелиальные *Microsporum canis* 352; патогенные грам(+) бактерии: (АТСС6538) *Staphylococcus aureus* 209-Р, грам(-) (АТСС9027) *Pseudomonas aeruginosa*, (АТСС6896) *Proteus vulgaris*, (АТСС25922) *Escherichia coli*.

Питательные среды

Анализ фунгистатической активности проводили на жидкой среде Сабуро. Бактериостатической – на бульоне мясо-пептонном (МПБ).

Анализ бактериостатической активности

Для анализа метронидазола и бензоата натрия навеску (32 мг) (использовали весы лабораторные CAS CAUX 120), вносили в пробирку (стерильную) и стерилизовали (смачивали) в течение 1 часа спиртом этиловым 95%. Для

улучшения растворения образца применяли 3 капли ДМСО. Далее добавляли в пробирку 4 мл (необходимо для получения концентрации препарата исходной – 8000 мкг/мл) выбранной питательной среды. Для анализа пределов антимикробного действия исследуемого объекта далее осуществляли (уточняющую) «раститровку» его активности методом подбора навески.

При анализе плацебо и таблеток (заранее измельченных в порошок) их вносили в колбу и смешивали с 31,25 мл воды стерильной очищенной, добиваясь тем самым в растворе концентрации АФС – 8000 мкг/мл. Отбирали 2 мл полученного раствора, вносили в 1-ю пробирку и смешивали с 2 мл среды питательной, добиваясь в 1-й пробирке концентрации 4000 мкг/мл. При анализе плацебо – разведение составляет 1:2 в 1-й пробирке (питательная среда 2 мл и раствор плацебо 2 мл).

При анализе (метрогил) инфузионного раствора изотонического (5 мг/мл) вносили 2 мл раствора в 1-ю пробирку, смешивали с питательной средой (тоже 2 мл), добиваясь концентрации АФС – 2500 мкг/мл.

Создавали подборку пробирок опытных (каждая содержит среду питательную – 2 мл МПБ). Далее разведением последовательным (в 2 раза) образцов в среде питательной получали последовательность снижающихся концентраций. Последняя из пробирок (без раствора) содержала только среду – контроль опыта. Во все пробирки сеяли тест-микроорганизмы.

Суспензии грам(+) и грам(–) тест-бактерий получали в растворе хлорида натрия изотоническом (по ОСО42-28-85-2020) – 109 микробных тел/мл). Из 1-ой пробирки (109 тел/мл) 10-ти кратными разведениями (раствор NaCl изотонич.) получали последовательность концентраций: 108-107-106-105-104 микробных тел/мл. В пробирки добавляли по суспензии (104 тел/мл) по 0,2 мл. Проводили инкубацию полученных посевов (термостат, 37 °С, 24 ч). Проводили анализ в 3-х повторностях.

Анализ фунгистатической активности

Все объекты получали аналогично определению бактериостатического действия. Однако применяли при этом среду питательную Сабуро. Получали

последовательность изучаемых пробирок – в каждую вносили 2 мл среды питательной Сабуро. Далее последовательном разведении (в 2 раза) изучаемых объектов в среде питательной получали последовательность снижающихся (разведений) концентраций. Контролем служила последняя (без раствора, среда). В пробирки (контроль и опыт) сеяли тест-микроорганизмов.

Суспензию грибов получали в растворе хлорида натрия изотоническом (использовали бактериальный стандарт ОСО42-28-85-2020 мутности 10 МЕ (109 микробных тел/мл). Проводили разведение суспензий (20 раз) раствором NaCl изотонич. В пробирки (контроль и опыт) сеяли суспензию (по 0,2 мл). Инкубировали посеvy (30-32°C); грибы: мицелиальные – 10-14 сут), дрожжеподобные – 48 ч. Проводили анализ в 3-х повторностях.

Противомикробное действие анализировали по минимальному разведению экстракта, при котором отсутствовал рост грибов и бактерий.

2.3.9. Статистическая обработка

ГФРФ(ОФС.1.1.0013.15). Использовали методы статистики (вариационной), с помощью ПК и программы «Microsoft Excel 2010». В случае выборки однородной, равной 5 или более ($n \geq 5$), рассчитывали величину интервала доверительного. При формировании однородной выборки, количеством 3 ($n=3$), приводили показатели как среднее арифметическое – без расчёта доверительного интервала.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОЙСТВ ТВЁРДЫХ ДИСПЕРСИЙ, СОДЕРЖАЩИХ МЕТРОНИДАЗОЛ

3.1. Результаты получения твёрдых дисперсий метронидазола удалением растворителя

При разработке ЛФ промышленного производства необходимо учитывать конечные требования, предъявляемые к полученному продукту. В нашем исследовании конечным этапом представляется создание шипучей таблетки, из которой высвобождение АФС и её растворение в воде будет происходить максимально быстро. Развивая эту мысль дальше необходимо признать, что вариант, при котором газообразующая система шипучей таблетки успевает раствориться в воде за необходимое время, а АФС – нет, противоречит концепции продукта. В многообразии методов повышения и ускорения растворения, подробно разобранных в литературном обзоре, нам представляется, что метод образования твёрдой дисперсии АФС является оптимальным.

Нами были получены различные составы ТД с метронидазолом. По своему внешнему виду полученные ТД с ПЭГ можно описать как от белого до желтовато-белого аморфный порошок либо же аморфные образования плотной массы, склонные к слипанию. ТД с ПВП представляют собой желтовато-белый аморфный порошок либо же аморфные образования, конденсирующиеся менее плотно с образованием чуть более рассыпчатой структуры.

3.2. Результаты получения смесей метронидазола со вспомогательными веществами

Данное исследование проводилось с целью сравнения внешнего вида и свойств ТД и физической смеси метронидазола с соответствующим полимером. В ходе совместного измельчения компонентов (метронидазол и полимер) получали

продукт, представляющий собой визуально однородную смесь. По внешнему виду образовавшиеся продукты отличались от соответствующих ТД.

3.3. Результаты исследования растворимости метронидазола из твёрдых дисперсий

Растворимость вещества в растворителе является термодинамической характеристикой и зависит как от свойств вещества, так и от природы растворителя.

Поскольку растворителем для шипучей таблетки в эксперименте выступает вода, что имитирует растворение шипучей таблетки в стакане воды при употреблении пациентом, нас интересовала способность метронидазола растворяться в воде.

Метронидазол является твёрдым кристаллическим веществом, а, следовательно, для его растворения необходимо разрушение кристаллической решётки и ионизация молекул метронидазола молекулами растворителя (воды).

Такой разрыв должен быть компенсирован образованием новых водородных связей в растворе, что сопровождается переносом энергии. Следовательно, эти процессы имеют определённую продолжительность, на которую требуется обратить внимание.

По требованиям ГФРФ шипучая таблетка должна растворяться при температуре 25 °С в течение 5 минут, что, как мы понимаем, должно приводить к тому, что доза метронидазола должна, во-первых, раствориться в воде, во-вторых, раствориться полностью, в-третьих, оставшегося времени должно хватить на диффузию молекул метронидазола в объёме стакана с образованием однородного раствора.

Результаты эксперимента демонстрируют медленное растворение исходной метронидазола-субстанции в очищенной воде. Наблюдается плавный рост концентрации АФС до максимальных 9,003 мг/мл (60 мин (Рисунок 1).

На Рисунке 2 и в Таблице 1 представлены данные по высвобождению метронидазола из ТД с ПВП.

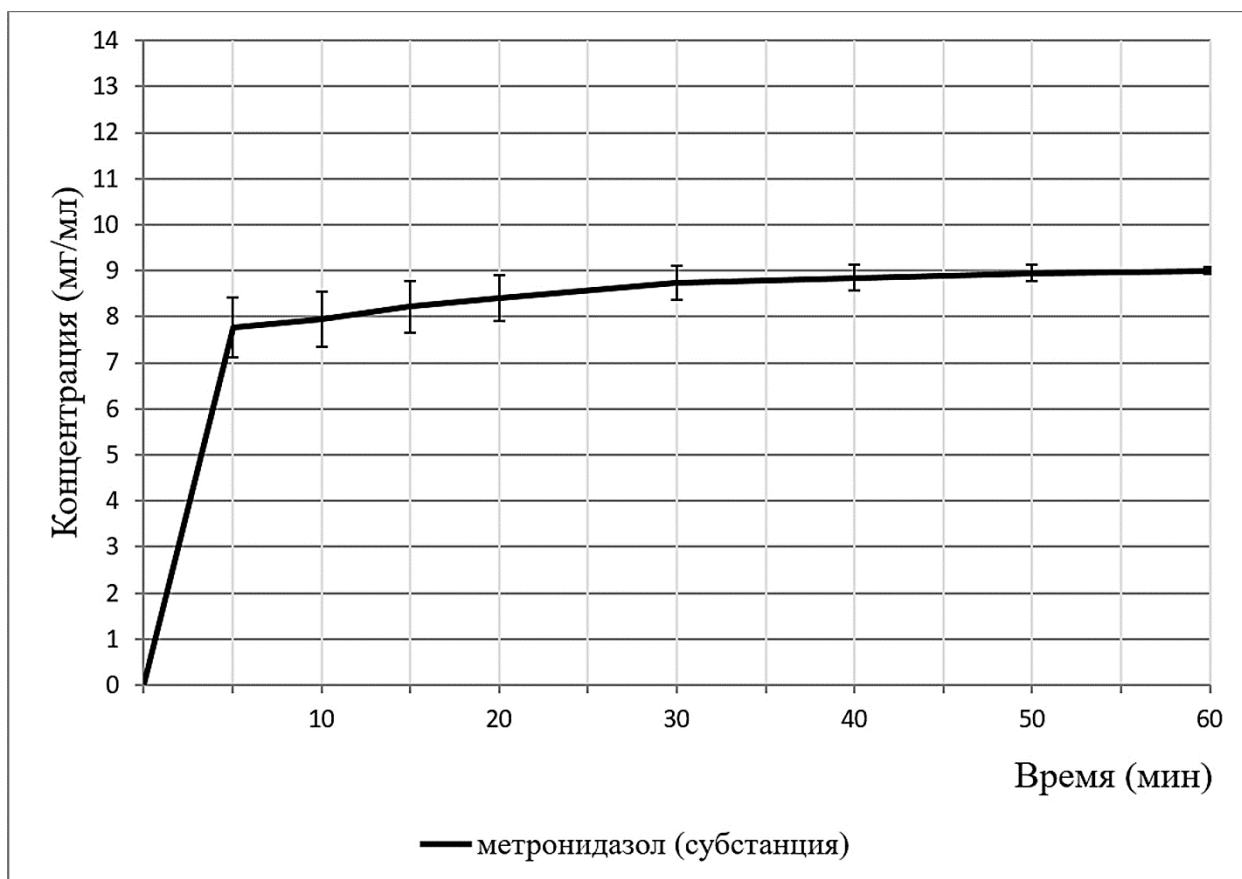


Рисунок 1 – Динамика насыщения водного раствора метронидазола

По полученным данным можно говорить о том, что растворимость метронидазола в составе ТД с ПВП отличается от растворимости АФС.

Так для соотношения АФС:ПВП 2:1 повышения растворимости не происходит. Вероятно, это связано с недостаточным количеством ПВП для образования ТД.

Для ТД с отношениями АФС:ПВП – 1:1, 1:2 и 1:3 наблюдается увеличение растворимости к 60-й минуте от начала растворения. Вместе с тем только дисперсия в соотношении АФС:ПВП 1:1 демонстрирует быстрое высвобождение метронидазола в течение 5 мин.

Это значение коррелирует со значением по растворимости из справочной литературы и превосходит на 28,8% растворимость метронидазола-субстанции, полученное на 5-й минуте в ходе эксперимента. В итоге, растворимость АФС для данной ТД возрастает на 17,1 % (в сравнении с субстанцией метронидазола). В

Таблице 1 и на Рисунках 3, 4 приведены данные о высвобождении АФС из ТД на основе ПЭГ.

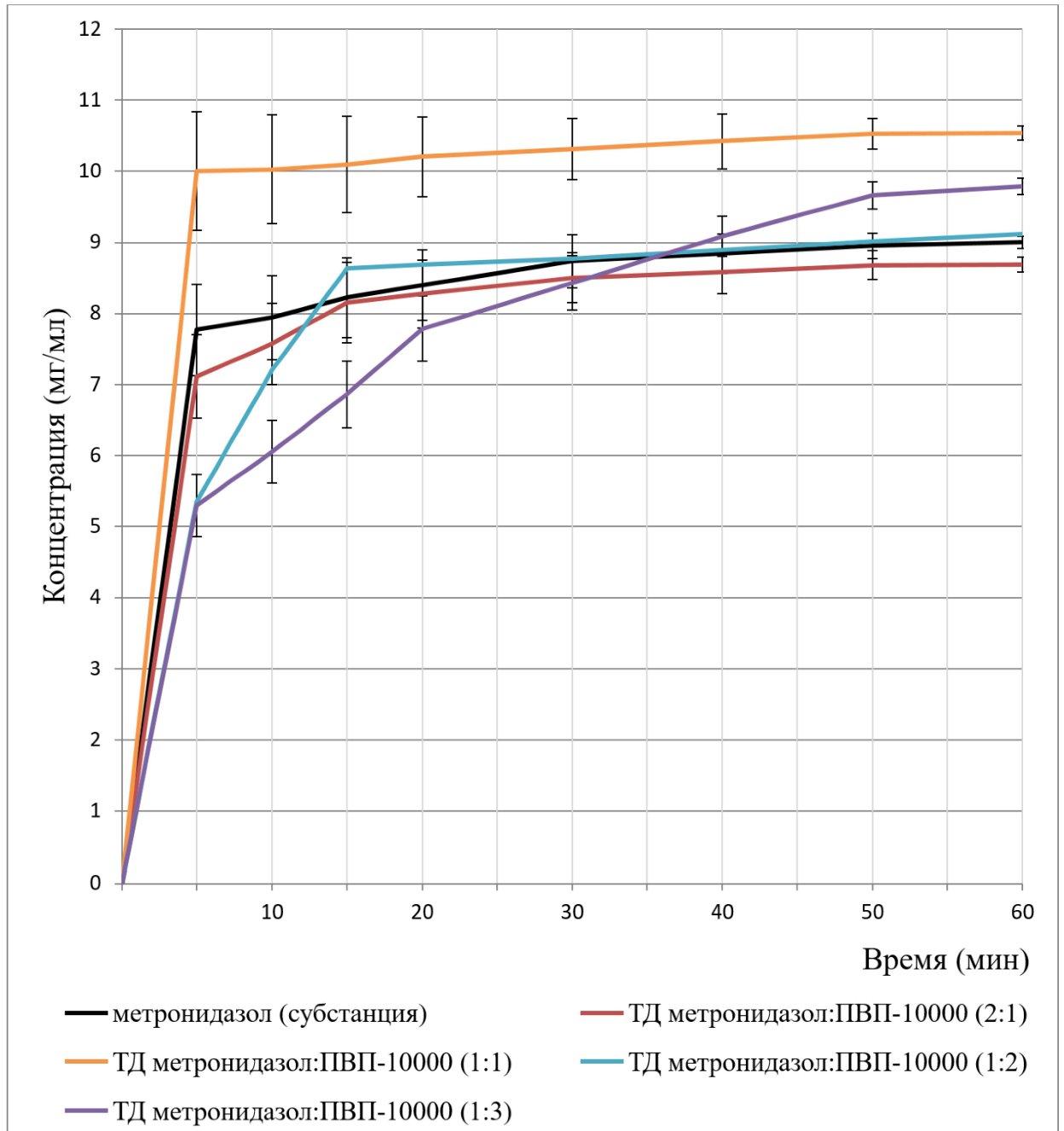


Рисунок 2 – Влияние содержания ПВП в ТД на растворение метронидазола

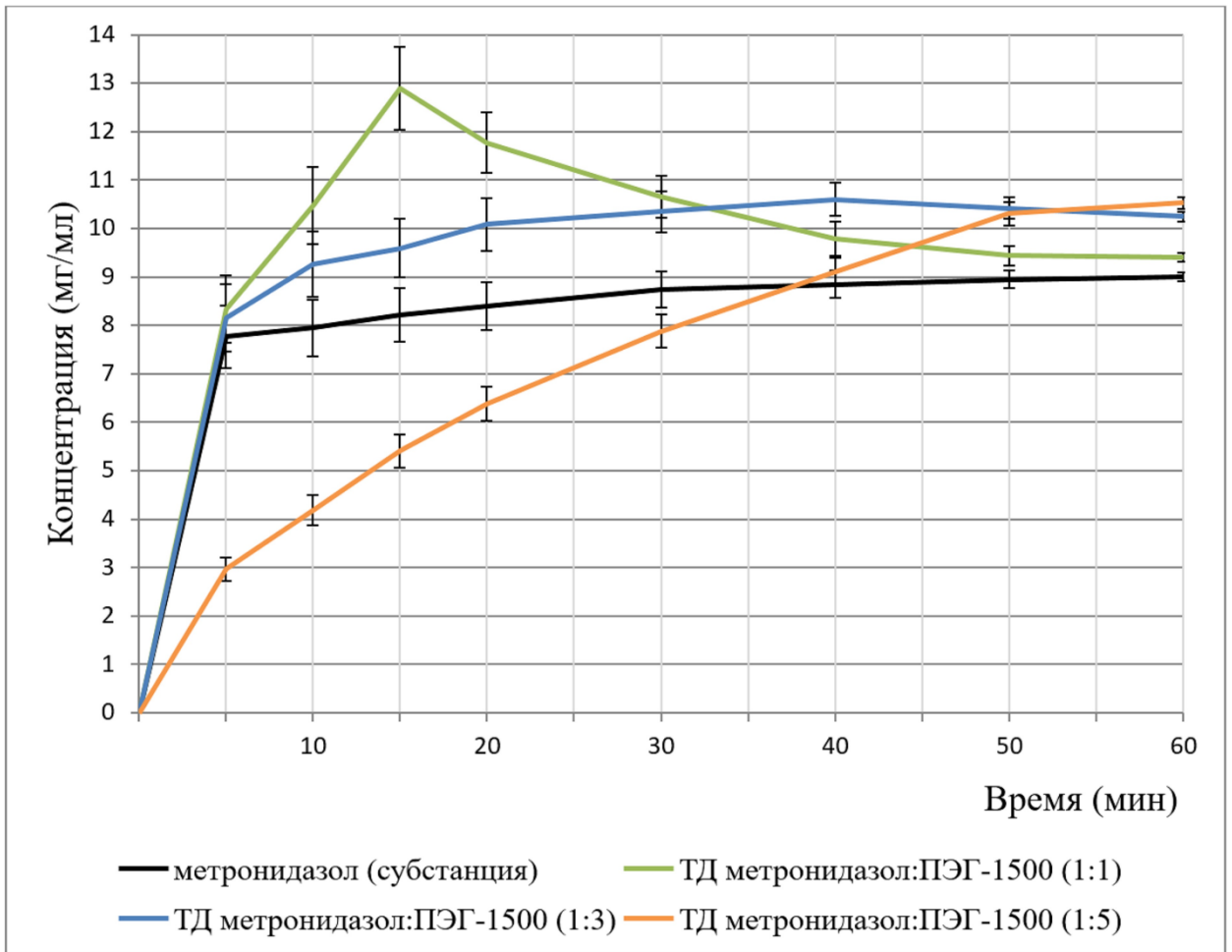


Рисунок 3 – Влияние содержания ПЭГ-1500 в ТД на растворение метронидазола

Полученные данные высвобождения метронидазола из ТД с ПЭГ позволяют утверждать, что использование «метода ТД» повышает растворимость АФС.

Для растворов ТД (в первые 15-20 мин) наблюдали эффект – скачок и снижение (из-за рекристаллизации) концентрации АФС.

К этому моменту растворимость АФС из ТД с ПЭГ различных молекулярных масс повышается на 10-15% по сравнению с АФС.

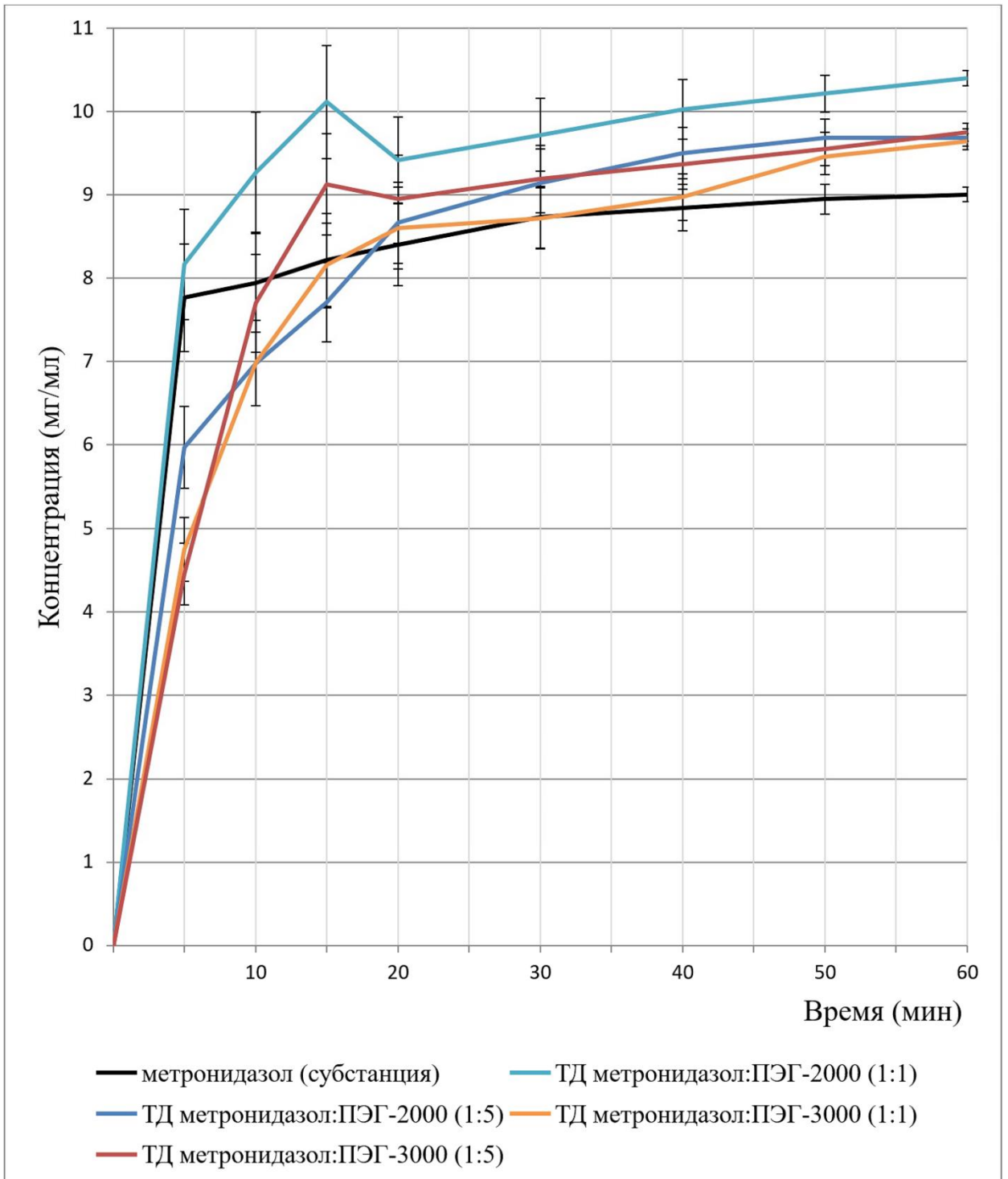


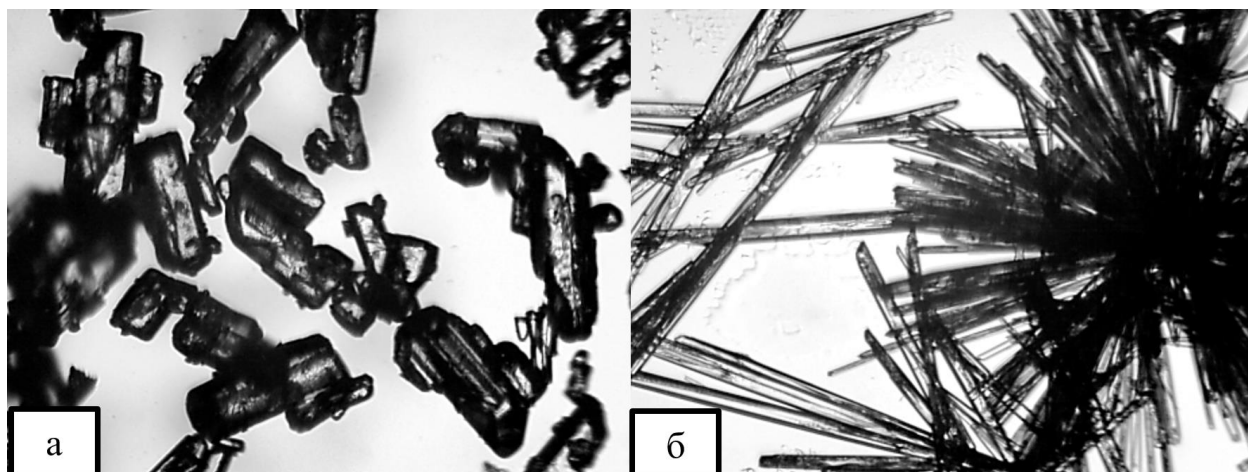
Рисунок 4 – Влияние содержания ПЭГ-2000 и ПЭГ-3000 в ТД на растворение метронидазола

Таблица 1 – Динамика концентрации метронидазола

Образец	АФС: полимер масса (г)	концентрации метронидазола (мг/мл), n=5										Погрешность относит. (%)
		Отбор проб (мин от старта)										
		пять	десять	пятнадцать	двадцать	тридцать	сорок	пятьдесят	шестьдесят			
АФС	3,00	7,767 ±0,646	7,944 ±0,592	8,221 ±0,557	8,400 ±0,491	8,734 ±0,371	8,846 ±0,278	8,950 ±0,180	9,003 ±0,087			4,85
ТД АФС:ПВП-10000 (2:1)	2,00:1,00	7,114 ±0,583	7,574 ±0,570	8,154 ±0,568	8,272 ±0,479	8,499 ±0,350	8,585 0,306	8,681 0,199	8,690 ±0,103			4,96
ТД АФС:ПВП-10000 (1:1)	2,00:2,00	10,001 ±0,834	10,028 ±0,765	10,099 ±0,679	10,206 ±0,561	10,314 ±0,433	10,422 ±0,386	10,530 ±0,213	10,541 ±0,105			4,89
ТД АФС:ПВП-10000 (1:2)	2,00:4,00	5,358 ±0,441	7,206 ±0,551	8,633 ±0,558	8,692 ±0,474	8,767 ±0,355	8,891 ±0,299	9,015 ±0,178	9,123 ±0,095			4,78
ТД АФС:ПВП-10000 (1:3)	2,00:6,00	5,299 ±0,436	6,055 ±0,442	6,866 ±0,468	7,784 ±0,458	8,433 ±0,379	9,087 ±0,284	9,662 ±0,192	9,786 ±0,114			4,88
ТД АФС:ПЭГ-1500 (1:1)	2,00:2,00	8,342 ±0,693	10,473 ±0,805	12,885 ±0,857	11,773 ±0,629	10,661 ±0,438	9,789 ±0,347	9,444 ±0,201	9,402 ±0,095			4,85
ТД АФС:ПЭГ-1500 (1:3)	2,00:6,00	8,156 ±0,688	9,267 ±0,669	9,590 ±0,605	10,083 ±0,546	10,343 ±0,418	10,602 ±0,341	10,423 ±0,217	10,244 ±0,106			4,72
ТД АФС:ПЭГ-1500 (1:5)	2,00:10,00	2,971 ±0,246	4,180 ±0,313	5,408 ±0,343	6,383 ±0,349	7,875 ±0,343	9,112 ±0,279	10,303 ±0,243	10,534 ±0,121			4,82
ТД АФС:ПЭГ-2000 (1:1)	2,00:2,00	8,165 ±0,665	9,272 ±0,720	10,114 ±0,682	9,415 ±0,517	9,721 ±0,436	10,026 ±0,362	10,214 ±0,222	10,402 ±0,093			4,91
ТД АФС:ПЭГ-2000 (1:5)	2,00:10,00	5,969 ±0,493	6,980 ±0,514	7,711 ±0,472	8,667 ±0,487	9,144 ±0,405	9,499 ±0,309	9,683 ±0,228	9,686 ±0,103			4,81
ТД АФС:ПЭГ-3000 (1:1)	2,00:2,00	4,757 ±0,383	6,984 ±0,513	8,156 ±0,508	8,601 ±0,493	8,717 ±0,364	8,973 ±0,277	9,457 ±0,212	9,639 ±0,092			4,73
ТД АФС:ПЭГ-3000 (1:5)	4,00:20,00	4,460 ±0,369	7,698 ±0,584	9,127 ±0,609	8,950 ±0,529	9,190 ±0,401	9,370 ±0,298	9,549 ±0,201	9,751 ±0,109			4,90

3.4. Результаты микрокристаллоскопического анализа

На основании литературных данных нами была выбрана группа исследований, позволяющих подтвердить изменение структуры в ТД метронидазола в сравнении со смесями и исходной субстанцией. В процессе микрофотографирования субстанции метронидазола были выявлены следующие свойства. В поле зрения микроскопа (Рисунок 5) в проходящем свете наблюдаются частицы с выраженным кристаллическим строением. Кристаллы – бесцветные, прозрачные, вытянутые, форма близка к прямоугольному параллелепипеду. Грани ровные. Размер частиц разный. Форма подобная. Предположительно, субстанция-метронидазола не подвергалась механическому воздействию (измельчению).



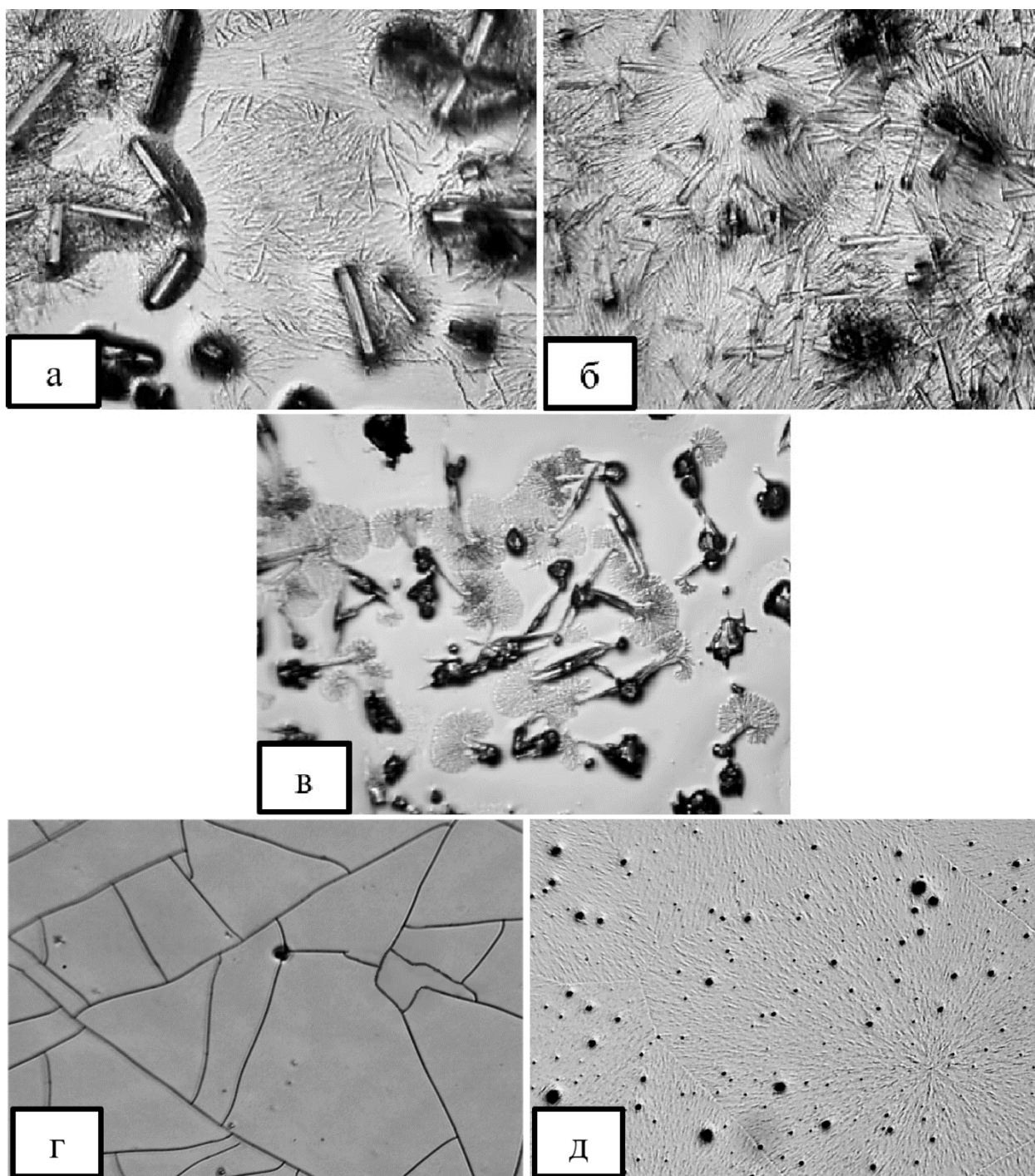
а – исходная метронидазол-субстанция; б – перекристаллизованная метронидазол-субстанция.

Рисунок 5 – Результаты микрокристаллоскопии

При микрофотографировании перекристаллизованной метронидазол-субстанции отмечено изменение кристаллов: рекристаллизованные частицы – игольчатые кристаллы, более вытянутые, нежели в исходной субстанции. Других специфических изменений в структуре кристаллов не отмечено.

Полимеры-носители (ПЭГ и ПВП) в процессе микрофотографирования представляют собой прозрачные массы без цвета и внутренней структуры. Поверхность имеет вид возвышающихся, неправильных, многогранных, плоских

конусов (ПЭГ). У ПВХ поверхность покрытой бороздками (слой трескается) (Рисунок 6).



а – ТД АФС:ПЭГ (1:1); б – ТД АФС:ПЭГ (1:3); в – ТД АФС:ПВП-10000 (1:1); г – ПВХ после удаления растворителя; д – ПЭГ после удаления растворителя.

Рисунок 6 – Результаты микрокристаллографического анализа ТД

ТД с ПЭГ по внешнему виду неомогенны. При микроскопировании мы видим прозрачную матрицу ПЭГ, которая идентифицируется по характерной складчатой поверхности, в которой в виде отдельной фазы наблюдаются кристаллы исходного метронидазола. Кристаллы – вытянутые, прямоугольные и прозрачные, но по размерам сильно уменьшившиеся, по сравнению с исходной субстанцией. Вместе с тем принципиального изменения формы и граней кристаллов не произошло.

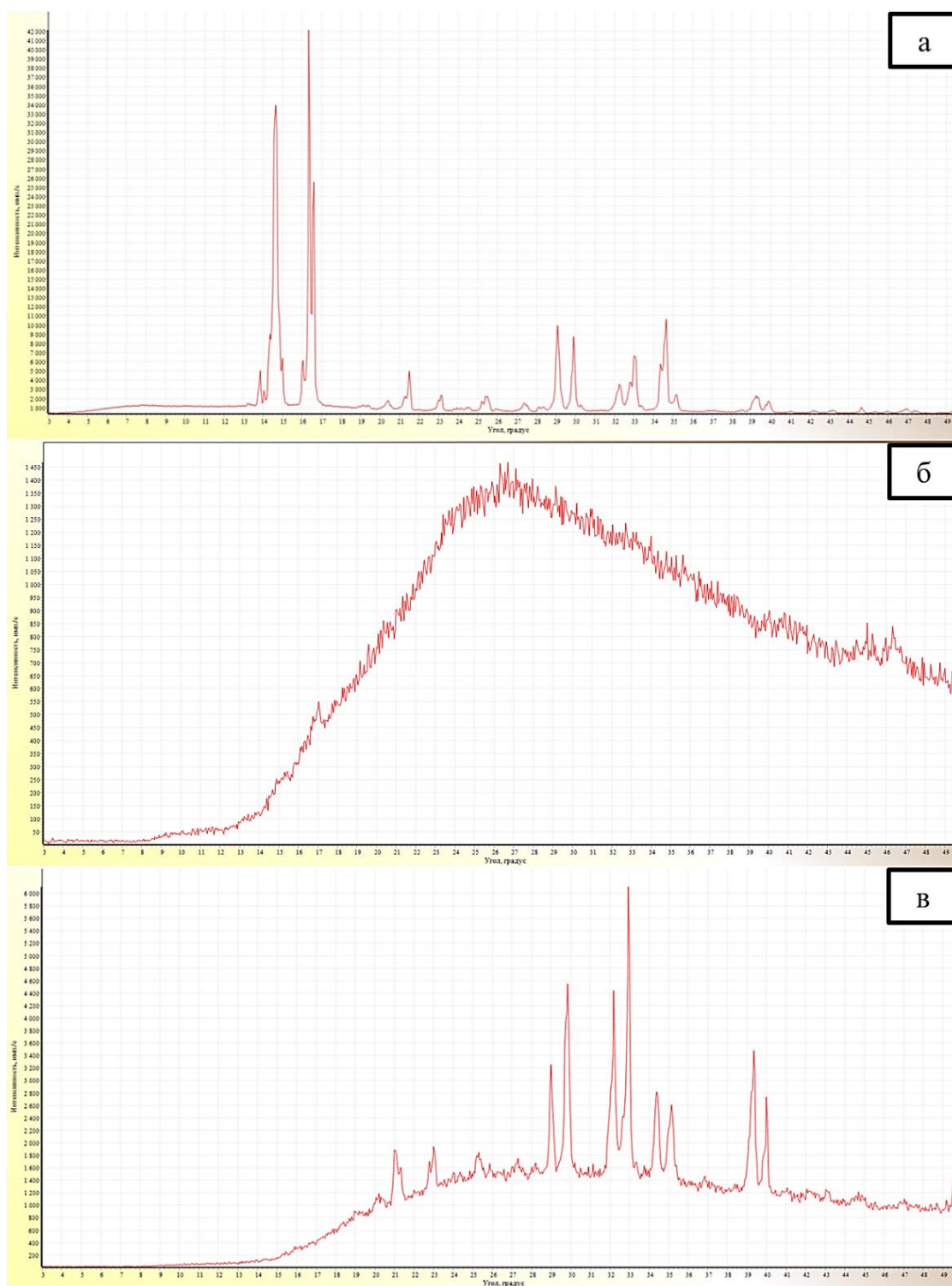
ТД с ПВП представляют собой при микроскопировании неомогенный сложный рисунок. Образовавшиеся структуры собраны в игольчатые скопления. Наблюдается сложная структура кристаллов подобных исходным, и их обломков. Таким образом, мы видим сложный характер строения получившегося продукта, имеющий как черты субстанции метронидазола, так и ПВП, но кристаллической структуры. Вероятно, это связано с тем, что в момент получения ТД образуется комбинированная система, представляющая собой раствор АФС в ПВП и предположительно кристаллическую фазу АФС (твёрдая суспензия).

3.5. Рентгено-фазовый метод

Проведение рентгенофазового анализа вызвано необходимостью проанализировать потерю кристаллической структуры в полученной ТД с образованием сложной структуры. Рентгенограммы для субстанции метронидазола, ПВП и ТД метронидазола с ПВП представлены на Рисунке 7. По данным рентгенофазового анализа субстанция метронидазола имеет выраженный спектр из характеристических пиков – результат дифракции X-лучей на кристаллах метронидазола. На спектре полимера (ПВП) отсутствуют отдельные пики, присущие кристаллическим частицам.

Рентгенограмма ТД – это сумма пиков: АФС и ПВП (компонентов ТД). Несмотря на соотношение 1:1 по массе наблюдается значительное снижение интенсивности одних пиков (для метронидазола в составе ТД) и исчезновение ряда других. Предположительно не произошло изменение кристаллической структуры

АФС. Кристаллическая структура АФС, оставшегося в твёрдой фазе не изменилась. ТД представляет собой комбинированную систему из раствора метронидазола в полимере и твёрдой суспензии частиц метронидазола в матрице ПВП.



б – полимер (ПВП-10000); в – ТД АФС:ПВП-10000 (1:1).
Рисунок 7 – Рентгенограммы образцов: а – субстанция метронидазола

3.6. Изучение оптических свойств растворов

О коллоидной структуре частиц в водных растворах ТД можно судить по наличию эффекта Тиндаля-Фарадея.

Данный эффект характерен для коллоидных растворов. Огибая коллоидные частицы, волны света рассеиваются в разных направлениях, проявляясь конусом, светящимся голубым оттенком.

При эксперименте (рисунок 8) показано, что при прохождении пучка сходящихся лучей (тонкого) кварцевую кювету с раствором ТД метронидазола (и с ПВП, и с ПЭГ) виден конуса синего оттенка.

В растворах субстанции-метронидазола, отдельно полимерных носителей или их смесей с АФС – конус не наблюдается.

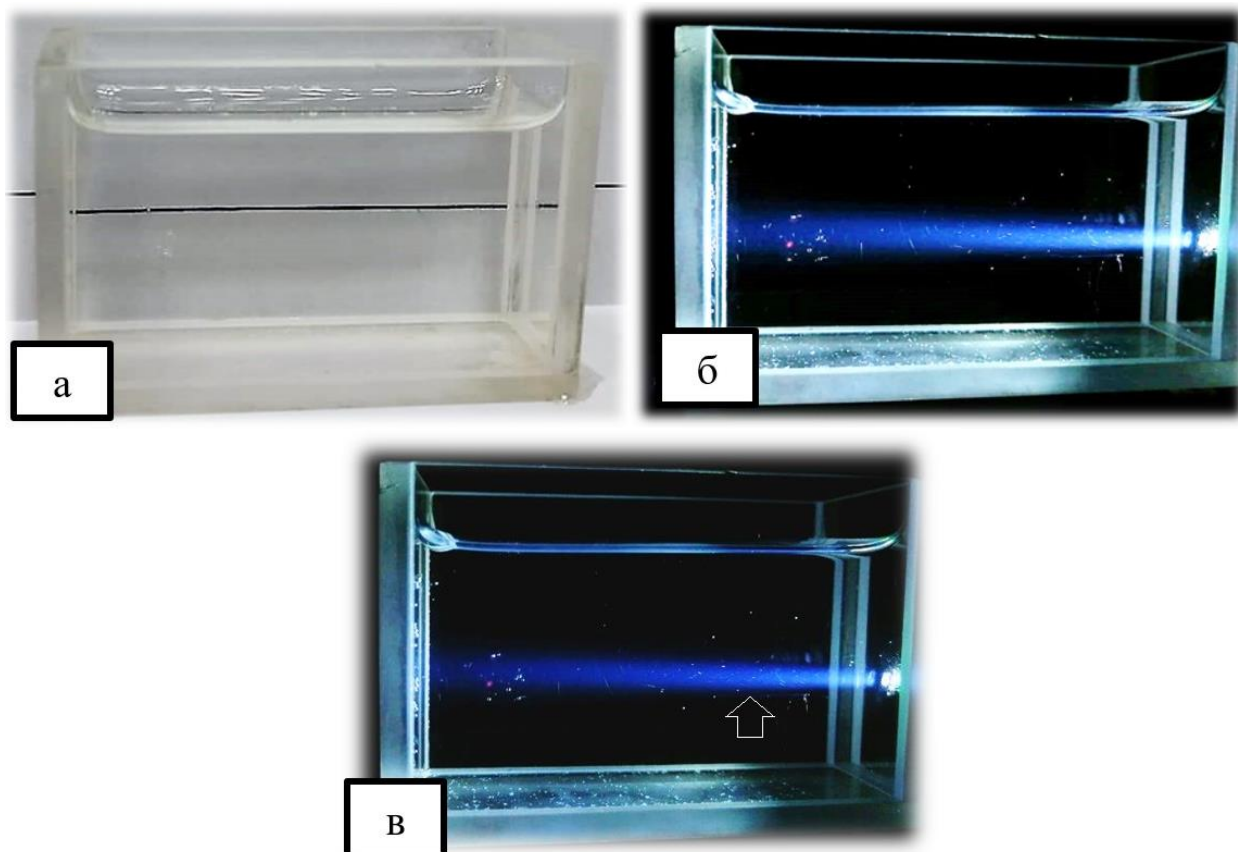
Эффект Тиндаля-Фарадея (именно в растворах ТД метронидазола) подтверждает переход АФС в водную фазу из ТД в состоянии коллоидной дисперсности.

Экспериментально полученные данные позволяют предположить, что и растворимость, и скорость высвобождения метронидазола (из ТД) повышается в сравнении (например, со смесью АФС:полимер или исходной субстанцией).

Отношение по массе АФС:полимер и технология приготовления ТД («удалением растворителя») принципиальны для оптимизации высвобождения АФС из ТД. В большинстве случаев из ТД установлено повышение и растворимости, и скорости растворения АФС (сравнительно с порошком метронидазола-субстанции).

Установлено, что получение ТД приводит к значительному увеличению растворимости и скорости высвобождения АФС в воде.

При растворении ТД концентрация АФС, как правило, на протяжении всего эксперимента выше, чем при растворении исходной субстанции. Можно утверждать, что наибольшее повышение растворимости АФС из ТД наблюдается при использовании ПВП (по массе 1:1 с АФС), при этом концентрация АФС достигает своих максимальных значений – более, чем 10,5 мг/мл.



а – внешний вид раствора ТД,
б – ТД АФС:ПЭГ-1500; в – ТД АФС:ПВП-10000 (1:1).
(все растворы профильтрованы – диаметр пор 0,45 мкм, см. пункт 2.2.3.).
Рисунок 8 – Оптические свойства растворов

Выводы к 3 главе

Доказано положительное влияние процесса получения ТД на параметры растворения в воде метронидазола. Установлено, ключевое влияние на динамику растворения АФС оказывают:

- природа полимера-носителя;
- технология ТД;
- отношение АФС:полимер в ТД.

Предложена следующая технология ТД для метронидазола:

- растворение АФС и полимера в «общем растворителе» спирте этиловом 95% при $65 \pm 2^\circ\text{C}$; выпаривание под вакуумом;
- применение в роли полимера-носителя ПВП-10000. Из ПЭГ более рационально применение ПЭГ-1500;
- формирование ТД (АФС:ПВП) с отношением компонентов 1:1 (по массе); ТД (АФС:ПЭГ-1500) – от 1:3 до 1:1 (по массе).

Комплекса физ.-хим. методов анализа полученных в работе ТД позволяет сделать вывод, что вклад в оптимизации динамики растворения АФС из ТД оказывают:

- *синтез ТД:*
 - потеря кристалличности АФС; ТД – многофазная система – твёрдая суспензия + твёрдый раствор;
- *растворение ТД:*
 - формирование коллоидного раствора АФС, где высвободившиеся из полимерной матрицы молекулы АФС сольбилизируются и стабилизируются (по типу коллоидной защиты) молекулами полимера (подтверждено наблюдением конуса Тиндаля-Фарадея исключительно в растворах ТД).

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ШИПУЧИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ТВЁРДОЙ ДИСПЕРСИЕЙ МЕТРОНИДАЗОЛА

4.1. Предпосылки разработки шипучих составов

По данным Минздрава РФ на российском рынке обращаются таблетки метронидазола с дозировкой 250 мг и 500 мг. Поскольку конечный продукт нам представляется шипучей таблеткой, растворяющейся в одном стакане воды, мы выбрали дозировку 250 мг метронидазола и допустили требование, что в одном стакане воды должны раствориться, по меньшей мере, две шипучие таблетки (500 мг метронидазола), что обеспечит пациента возможностью принять как стандартную, так и увеличенную дозу.

В ходе разработки соотношения метронидазол : полимер в составе ТД оптимальные результаты для дальнейшего использования уже в составе шипучих систем продемонстрировал вариант «метронидазол : ПВП, 1:1». В данной ТД происходит достаточное и быстрое высвобождение метронидазола, вместе с тем количество используемого полимера невелико, что позволяет избежать склеивания и комкования полученного продукта, а так же налипания на стенках оборудования, приводящего к технологическим потерям.

В составе шипучей таблетки основную долю по массе занимают компоненты газообразующей системы. По проведённому анализу литературы и патентов можно считать, что на газообразующую систему должно приходиться от 85% до 95% общей массы таблеток. Исходя из этого, перед нами стояла задача составить систему, содержащую АФС – 250 мг метронидазола в форме ТД, от 85% до 95% газообразующих веществ, а так же функциональные добавки. Поскольку выбранное соотношение метронидазола и полимера составляет 1:1, на одну таблетку должно приходиться 500 мг ТД. Вместе с тем увеличение массы таблетки свыше 4 г представляется нам неразумным, так как такая таблетка будет в дальнейшем иметь скорее неудовлетворительные как потребительские, так и технологические характеристики, а уменьшение массы таблетки до менее 3,3 г

приведёт к снижению процента газообразующей системы в составе, что также приведёт к неудовлетворительным последствиям. Как мы видим, диапазон массы шипучей таблетки метронидазола в данном случае очень мал и составляет всего 0,7 г. Исходя из вышесказанного, для целей разработки мы задали требование к разрабатываемой ЛФ по массе – $3,65 \pm 0,35$ г.

В качестве основного компонента нами были выбраны натрия карбонат безводный и натрия гидрокарбонат, а в качестве кислотного – лимонная, яблочная и винная кислоты. Данные кислоты с химической точки зрения являются органическими кислотами, диссоциирующие по двум (яблочная, винная) или трём (лимонная) ступеням. Натрия карбонат также диссоциирует по двум ступеням, а образующийся в ходе кислотно-основного взаимодействия углекислый газ удаляется из системы не полностью. Можно сказать, что в системе происходят сложные кислотно-основные взаимодействия, а, следовательно, полученные в ходе расчётов через константы кислотности данные будут значительно отличаться от экспериментальных. Следовательно, соотношение основного и кислотного компонентов предстоит определять практически методом потенциометрии после получения гранулятов.

4.2. Разработка метода гранулирования, получение основного и кислотных гранулятов

Анализируя значительное количество вариантов для получения шипучих таблеток, мы остановились на способе отдельного влажного гранулирования. Такой метод имеет ряд весомых преимуществ, а именно: получение кислотного и основного гранулята по отдельности уменьшает поверхность контакта и тем самым предотвращает химическое взаимодействие кислотного и основного компонентов, а, следовательно, такой продукт будет более стабильным; влажное гранулирование впоследствии обеспечивает более точное дозирование компонентов; при введении в состав шипучих таблеток твёрдых дисперсий

влажное гранулирование позволяет объединить технологические операции по получению ТД с влажным гранулированием в одну технологическую стадию.

Следуя по пути рациональности при разработке ЛП, нами было принято решение вводить АФС – метронидазол только в состав основного гранулята. Это связано с тем, что при вводе метронидазола как в состав основного, так и в состав кислотного гранулята увеличивается не только количество технологических операций, но и существенно возрастают риски неравномерного дозирования АФС при образовании готовых смесей. При промышленном производстве это приведёт к увеличению контрольных точек для отбора проб, что повлечёт за собой многократное увеличение работы при контроле качества. Данное обстоятельство, в конечном счёте, может привести к простоем производственных мощностей, и отрицательно сказаться на управлении производством и на стоимости полученного ЛП.

Широко распространёнными гранулирующими растворами при получении таблеток являются растворы гранулирующего агента, одного или нескольких, в воде очищенной. Такой подход признаётся неприменимым при получении шипучих гранулятов, поскольку удаление внесённой воды очищенной увеличивает время сушки гранулятов. При нарушении данной технологической операции грануляты будут содержать остаточную воду, которая будет катализировать процесс химического взаимодействия между кислотным и основным гранулятом, а, следовательно, полученный ЛП будет обладать неудовлетворительными характеристиками по показателю «стабильность». Помимо этого, преждевременный контакт воды очищенной с ТД метронидазола недопустим, поскольку происходит растворение ТД с высвобождением метронидазола.

Данные проблемы при получении шипучих гранулятов могут быть решены использованием в качестве гранулирующей жидкости растворов компонентов ТД (метронидазола и ПВП) в спирте этиловом 95%. Данное обстоятельство позволяет объединить две технологические стадии – получение ТД метронидазола и гранулирование – в одну стадию. Так, в качестве гранулирующей жидкости для получения основного гранулята решили использовать нагретый до 75 ± 5 °С раствор

метронидазола и ПВП в спирте этиловом 95%. В данных условиях будет происходить образование ТД, которая и будет наноситься на частицы основного компонента, формируя основной гранулят.

Получение кислотных гранулятов предлагается осуществлять использованием в качестве гранулирующей жидкости раствора ПВП в спирте этиловом 95%; используемая масса ПВП составляет 1% от массы гранулируемого кислотного компонента.

На основе вышесказанного нами были составлены методики и получены в псевдооживленном слое грануляты: два основных (содержащих метронидазол в виде ТД) с натрия карбонатом или натрия гидрокарбонатом и три кислотных – с лимонной, яблочной и винной кислотами. Технологические режимы получения могут быть изменены, поскольку зависят непосредственно от используемого оборудования.

В полученных основных гранулятах метронидазол находится в виде ТД, которая образует равномерную оболочку на поверхности частиц натрия карбоната или натрия гидрокарбоната. В дальнейшем при растворении в воде и взаимодействии кислотного и основного гранулятов оболочка из ТД метронидазола будет интенсивно дезинтегрироваться под влиянием образующихся пузырьков углекислого газа, а выбранное соотношение компонентов в составе ТД обеспечит быстрое высвобождение АФС – метронидазола.

По окончании гранулирования необходимо было опудрить полученные грануляты. При выборе скользящего вещества были исключены широко используемые стеараты, поскольку они не растворяются в воде, а, следовательно, растворы шипучих таблеток будут мутные или опалесцировать.

С учётом этого мы использовали натрия бензоат, который является растворимым в воде веществом, для введения в количестве 2% от массы полученных гранулятов.

После получения гранулятов становится возможным провести выбор конечных соотношений в составе разрабатываемых ЛФ – шипучих таблеток и шипучих гранул.

4.3. Разработка составов смесей шипучих гранулятов

Основным фактором, влияющим на соотношение основного и кислотного гранулятов в конечном продукте является водородный показатель (рН) готового к употреблению раствора, получаемого в процессе растворения разрабатываемых быстрорастворимых ЛФ.

Известно, что комфортным для употребления внутрь является раствор с рН в пределах от 5,0 до 7,0 ($\text{pH} = 6,0 \pm 1,0$). На основании этого, нами были практически (потенциометрическим методом) определены соотношения основного и кислотных гранулятов в составе шипучих смесей (Таблицы 2 и 3).

В составе №1 в качестве кислотного компонента была использована лимонная кислота, а в качестве основного – натрия карбонат, в отношении (по массе) 1,18:1,00. Состав №1 получали смешиванием гранулята кислотного (кислоты лимонной) и гранулята основного, включающего карбонат натрия и ТД (АФС:ПВП) в отношении (по массе) 1,00:1,12.

В составе №2 в качестве кислотного компонента была использована яблочная кислота, а в качестве основного – натрия карбонат, в соотношении 1,02 : 1,00 (по массе).

Состав №2 получен смешиванием кислотного гранулята яблочной кислоты и основного гранулята, содержащего натрия карбонат и ТД (метронидазол с ПВП) в соотношении 1,00:1,29 (по массе).

В составе №3 в качестве кислотного компонента была использована винная кислота, а в качестве основного – натрия карбонат, в отношении (по массе) 1,20:1,00. Состав №3 приготовлен смешением гранулята кислотного (кислоты винной) и гранулята основного, включающего карбонат натрия с ТД (АФС: ПВП) в отношении (по массе) 1,00:1,10.

В составе №4 в качестве кислотного компонента была использована винная кислота, а в качестве основного – натрия гидрокарбонат при отношении (по массе) 1,00:3,28. Состав №4 сформирован смешением гранулята кислотного (кислоты

винной) и гранулята основного, включающего гидрокарбонат натрия с ТД (АФС: ПВП) в отношении (по массе)1,00:4,33.

Таблица 2 – Составы разработанных смесей шипучих гранулятов на 100 г

Компонент	Состав №1	Состав №2	Состав №3	Состав №4
Жидкость гранулирующая	для гранулята основного – раствор компонентов ТД (АФС и ПВП) в этаноле 95%; для гранулята кислотного – раствор ПВП (1%) в этаноле 95%			
Метронидазол	6,46	6,91	6,42	9,96
ПВП-10000 + ПВП (в кислом грануляте)	$6,46+0,47$ =6,93	$6,91+0,41$ =7,32	$6,42+0,47$ =6,89	$9,96+0,18$ =10,14
Соотношение метронидазол:ПВП в основном грануляте	1:1			
Натрия карбонат	38,78	41,44	38,54	-
Натрия гидрокарбонат	-	-	-	59,74
Лимонная кислота	45,87	-	-	-
Яблочная кислота	-	42,37	-	-
Винная кислота	-	-	46,19	18,20
Натрия бензоат	1,96	1,96	1,96	1,96
Соотношение кислотного и основного компонентов	1,18:1,00	1,02:1,00	1,20:1,00	1,00:3,28
Основной гранулят	52,74	56,35	52,42	81,25
Кислотный гранулят	47,26	43,65	47,58	18,75
Соотношение кислотного и основного гранулятов	1,00:1,12	1,00:1,29	1,00:1,10	1,00:4,33

Полученные составы (смеси гранулятов) возможно использовать как самостоятельную ЛФ – шипучие гранулы. Получение готовой ЛФ «шипучие гранулы» для составов №1-3 осуществляется дозированием и смешиванием основного и кислотного гранулятов с последующей фасовкой в одно саше.

Состав №4 получен с использованием натрия гидрокарбоната, содержащего кристаллизационную воду, вследствие чего, при совместном хранении возможно преждевременное протекание реакции нейтрализации – данный состав следует упаковывать, не смешивая кислотный и основной гранулят, в два смежных саше.

Таблица 3 – Составы разработанных смесей шипучих гранулятов

Компонент на одну дозу	Состав №1		Состав №2		Состав №3		Состав №4	
	(г)	(%)	(г)	(%)	(г)	(%)	(г)	(%)
Метронидазол	0,250	6,46	0,250	6,91	0,250	6,42	0,250	9,96
ПВП-10000 + ПВП (в кислом грануляте)	0,250+	6,46+	0,250+	6,91+	0,250+	6,42+	0,250+	9,96+
	0,018=	0,47=	0,015=	0,41=	0,018=	0,47=	0,005=	0,18=
	0,268	6,93	0,265	7,32	0,268	6,89	0,255	10,14
Натрия карбонат	1,500	38,78	1,500	41,44	1,500	38,54	-	-
Натрия гидрокарбонат	-	-	-	-	-	-	1,500	59,74
Лимонная кислота	1,774	45,87	-	-	-	-	-	-
Яблочная кислота	-	-	1,534	42,37	-	-	-	-
Винная кислота	-	-	-	-	1,798	46,19	0,457	18,20
Натрия бензоат	0,076	1,96	0,071	1,96	0,076	1,96	0,049	1,96
Масса дозы	3,868	100,00	3,620	100,00	3,892	100,00	2,511	100,00
Основной гранулят	2,040	52,74	2,040	56,35	2,040	52,42	2,040	81,25
Кислотный гранулят	1,828	47,26	1,580	43,65	1,852	47,58	0,471	18,75

4.4. Оценка качества и технологических характеристик смесей разработанных гранулятов

На качество разрабатываемых шипучих таблеток и шипучих гранул существенное влияние оказывают технологические и физико-химические свойства получаемых гранулятов. Для оценки качества и технологических характеристик мы руководствовались требованиями ГФРФ и нормативной документации. Методики анализа приведены в соответствующем разделе. Результаты анализа качества и технологических характеристик смесей разработанных гранулятов (для составов №1-3) и для каждого из гранулятов состава №4 (по отдельности). Показатели качества приведены в Таблицах 4 и 5.

4.4.1. Внешний вид гранулятов

По внешнему виду полученные грануляты представляли собой порошки от желтовато-белого до белого цвета. Частицы основных гранулятов, содержащие ТД метронидазола – мелкие, сферические, имеют более выраженный желтовато-белый

цвет за счёт наличия ТД метронидазола. Частицы кислотных гранулятов также были мелкими и сферическими, от желтовато-белого до белого цвета.

Таблица 4 – Оценка качества и технологических характеристик разработанных составов гранулятов

Состав №		1	2	3	4	
					основн.	кисл.
Внешний вид		смесь гранул светло-жёлт. и белого цвета			гранулы светло-жёлт.	гранулы белые
Подлинность		1. Окрашивание оранж.-красн. (см. прилож. 2) 2. УФ-спектр – макс. АФС 318±2 нм.				аналит. эффекта нет
АФС в 1 дозе, n=5, г		0,250 ±0,003	0,250 ±0,003	0,250 ±0,003	0,250 ±0,003 ¹	
АФС в растворах, n=5	г/л	1,25 ±0,02	1,25 ±0,02	1,25 ±0,02	1,25 ±0,02 ¹	
	% ²	100,00 ±1,29	100,00 ±1,37	100,00 ±1,15	100,00 ±1,24 ¹	
Сыпучесть, n=5, г/с		15,8±0,4	12,7±0,6	11,6±0,5	9,8±0,3	11,1±0,2
Угол естественного откоса, n=5, °		25±2	22±2	24±2	23±2	25±2
Объем насыпной, мл	V ₁₂₅₀	95,00± 0,93	87,00± 0,86	92,00± 0,90	87,00± 0,79	92,00± 0,80
	V ₅₀₀	95,00± 0,94	89,00± 0,87	93,00± 0,92	89,00± 0,85	94,00± 0,85
	V ₁₀	97,00± 0,97	93,00± 0,91	95,00± 0,94	91,00± 0,89	96,00± 0,87
	V ₀	99,00± 0,98	99,00± 0,98	97,00± 0,96	93,00± 0,91	100,00± 0,91
Способность к уплотнению, мл		2,00± 0,03	4,00± 0,03	2,00± 0,02	2,00± 0,04	2,00± 0,02
Плотность насыпная, n=6, г/мл	после	0,89± 0,03	0,92± 0,04	0,89± 0,03	0,89± 0,02	0,83± 0,03
	до	0,85± 0,05	0,81± 0,06	0,83± 0,04	0,84± 0,03	0,76± 0,02
Потеря в массе при высушивании, n=5, (%)		0,92 ±0,03	0,75 ±0,02	0,84 ±0,02	0,85 ±0,03	1,04 ±0,11
Распадаемость, n=6, с		62 ± 25	76 ± 35	137 ± 43	160 ± 33 ¹	
pH, n=5		6,0 ± 0,5	6,0 ± 0,5	6,0 ± 0,5	6,0 ± 0,5 ¹	

¹ – состав №4, после растворения смеси основного и кислого гранулятов;
² – от массы АФС, в навеске гранулята для растворения.

Следует также отметить, что гранулят лимонной кислоты проявляет сильную гигроскопичность и склонность к слипанию по сравнению с другими кислотными гранулятами.

4.4.2. Качественно-количественное определение метронидазола

Спектр поглощения раствора субстанции метронидазола в видимой и УФ-области приведён на Рисунке 10. При растворении в воде составы №1-3 и основной гранулят натрия гидрокарбоната (состав №4) также проявляют максимум поглощения (318 ± 2 нм) типичный для метронидазола. Разработанные смеси гранулятов составов №1-3 и основной гранулят натрия гидрокарбоната (состав №4) дают качественную реакцию на первичные ароматические амины после восстановления цинковой пылью. Наблюдают появление оранжевато-красного окрашивания.

4.4.3. Фракционный состав

Согласно ГФРФ(ОФС1.4.1.0004.18): размер гранул находится в диапазоне от 3,0 до 0,2 мм. Результаты анализа разработанных составов смесей шипучих гранулятов (составы №1-3) и гранулятов состава №4 приведены в Таблице 5.

4.4.4. Степень сыпучести

ГФРФ(ОФС.1.4.2.0016.15): «под степенью сыпучести – подразумевают технологическую комплексную характеристику, которая определяется формой частиц, влажностью, дисперсностью и гранулометрическим составом порошка».

Эта характеристика позволяет оценить способность порошкованных материалов сыпаться (под силой тяжести) с некой скоростью, что, безусловно, необходимо для правильной настройки оборудования и обеспечения равномерного дозирования при получении шипучих гранул и шипучих таблеток.

Таблица 5 – Фракционный состав разработанных шипучих гранулятов

Состав		Размер гранул, мм					
		более 2,00	2,00-1,25	1,25-0,71	0,71-0,315	0,315-0,10	менее 0,10
		Масса фракции, n=5 (%)					
№1		0,19±	0,24±	12,62±	60,20±	25,76±	0,99±
		0,02	0,04	0,37	1,82	0,76	0,04
№2		0,10±	0,14±	7,10±	42,60±	48,29±	1,77±
		0,01	0,03	0,20	1,30	1,44	0,06
№3		0,11±	0,11±	22,20±	50,49±	24,43±	2,66±
		0,02	0,01	0,68	1,51	0,74	0,07
№4	гранулят кислый	-	-	29,02±	42,55±	24,20±	4,23±
				0,88	1,27	0,72	0,12
№4	гранулят основной	0,48±	0,34±	18,75±	63,88±	15,32±	1,23±
		0,01	0,02	0,55	1,93	0,47	0,05



Рисунок 9 – Внешний вид основного гранулята с натрия карбонатом, содержащий ТД метронидазола

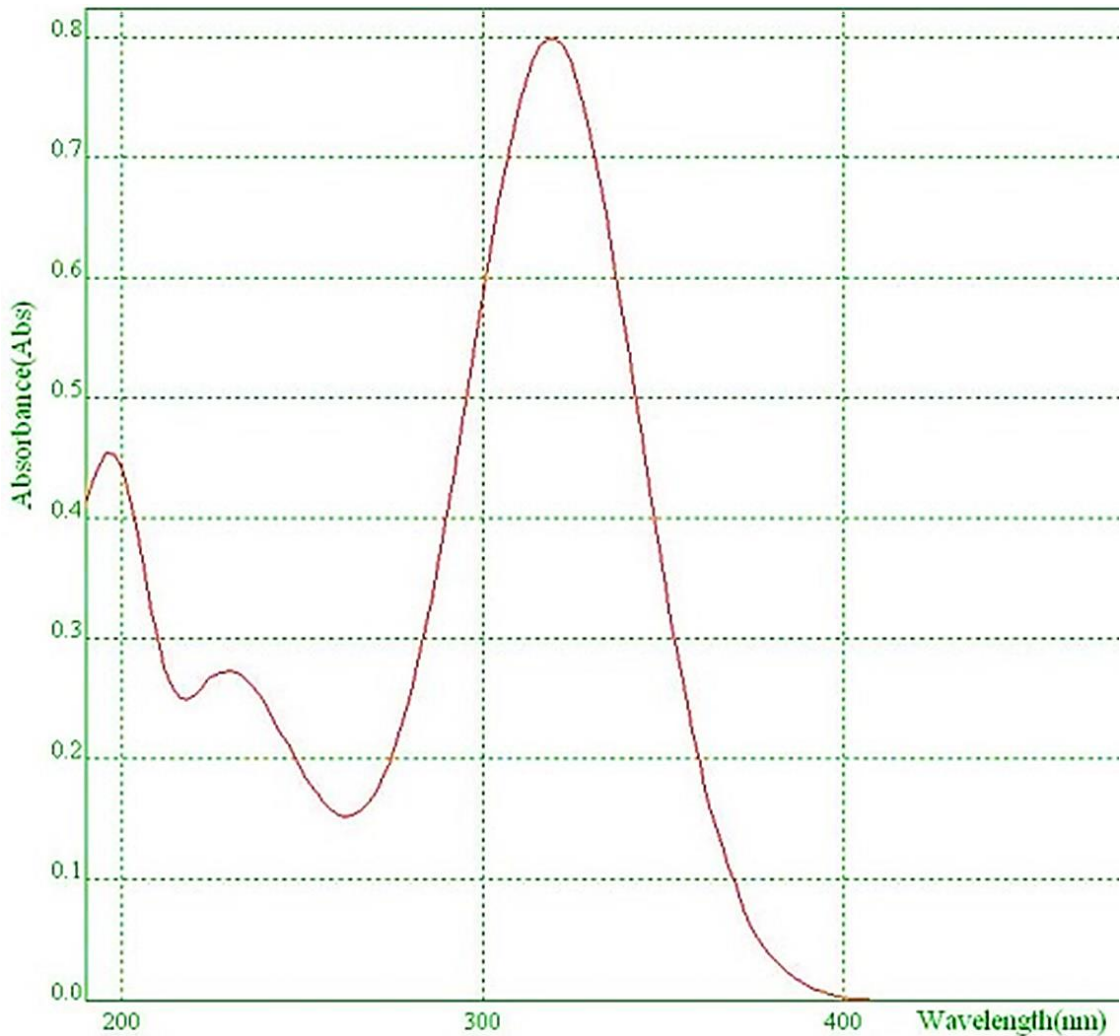


Рисунок 10 – УФ-спектр водного раствора субстанции метронидазола

Степень сыпучести характеризуется тремя критериями: углом естественного откоса, сыпучестью и насыпным объёмом.

Результаты анализа по показателям угол естественного откоса, сыпучесть и насыпной объём представлены в Таблице 4. По результатам анализа сыпучесть составила: для состава №1 – $15,8 \pm 0,4$ с, для состава №2 – $12,7 \pm 0,6$ с, для состава №3 – $11,6 \pm 0,5$ с, для основного гранулята состава №4 – $9,8 \pm 0,3$ и для кислотного гранулята состава №4 – $11,1 \pm 0,2$ с. Угол естественного откоса составлял $25 \pm 2^\circ$, $22 \pm 2^\circ$, $24 \pm 2^\circ$, $23 \pm 2^\circ$ и $25 \pm 2^\circ$ соответственно.

Вывод: разработанные составы обладают очень хорошей сыпучестью. Также дополнительно рассчитаны способность к уплотнению и насыпная плотность, результаты представлены в Таблице 4.

4.4.5. Определение потери в массе при высушивании

Данный показатель оказывает выраженное влияние на технологические свойства гранулятов – они могут «слёживаться», ухудшается их сыпучесть. При разработке шипучих ЛФ следует помнить, что наличие воды будет приводить к преждевременной реакции нейтрализации между компонентами шипучей системы. Наряду с этим ТД, растворяясь в воде, будет высвобождать метронидазол, который может повторно выкристаллизовываться. Для этих целей была определена потеря при высушивании в массе согласно требованиями ГФРФ(ОФС.1.2.1.0010.15). Результаты приведены в Таблице 4. Для составов №1-3 показатели составили менее 1%, а для состава №4 – менее 2%.

4.4.6. Определение распадаемости смесей гранулятов

Результаты распадаемости смесей №1-4 (Таблица 4) удовлетворяют требованиям ГФРФ – менее 5 мин. При растворении составов образуется прозрачный раствор, не содержащий посторонних включений, видимых невооружённым глазом.

4.4.7. pH растворов

Поскольку составы разрабатывались исходя из значения pH получаемых растворов, результаты измерения pH при определении качества составили $6,0 \pm 0,5$ для всех образцов.

4.5. Оптимальное прессование

В ходе выбора оптимального режима для процесса таблетирования разработанных составов (шипучих) учитывали динамику следующих основных характеристик полученных таблеток: прочности на сжатие и истирание, а также

распадаемость в зависимости от приложенного давления прессования (Таблица 6). Экспериментально найдено оптимальное давление прессования. При получении составов №3-1 давление прессования составляет: 13, 10, и 10 кН, соответственно. При этом у изучаемых составов механическая прочность (на сжатие) составляет: 123,27, 106,99 и 147,49 Н, а прочность (на истирание): 98,6%, 99,5% и 98,7% соответственно (Таблица 6). На основе разработанных составов шипучих гранул дальнейшим этапом представлялось получение шипучих, быстрорастворимых таблеток. Составы смесей шипучих, подготовленных далее для таблетирования, описаны в Таблице 7. Грануляты полученных составов №1-3 предназначены для совместного наличия основного и кислотного компонентов в одной дозе гранулята. Эти составы – смесь основного и кислотного гранулятов в единой упаковке (типа саше).

Таблица 6 – Зависимость прочности и распадаемости шипучих таблеток от давления при прессовании

Давление		Распадаемость (с) (n=5)	Прочность(сжатие) (n=5)		Прочность (истирание) (%) (n=5)
			(кгс)	(Н)	
кН	МПа				
Состав № 1 (с лимонной кислотой)					
7	0,392	96	13,95	136,80	98,3
10	0,560	112	15,07	147,49	98,7
13	0,728	123	16,38	160,63	98,9
16	0,896	152	18,24	178,87	99,0
19	1,064	180	20,09	197,02	99,1
Состав № 2 (с яблочной кислотой)					
7	0,392	135	7,25	71,10	99,0
10	0,560	148	10,91	106,99	99,5
13	0,728	160	13,53	132,68	99,9
16	0,896	170	16,97	166,42	99,9
19	1,064	187	18,76	183,97	99,9
Состав № 3 (с винной кислотой)					
7	0,392	182	7,75	76,00	93,8
10	0,560	215	10,08	98,85	97,2
13	0,728	234	12,57	123,27	98,6
16	0,896	257	14,73	144,45	98,8
19	1,064	270	15,58	152,79	99,4

Таблица 7 – Составы (на одну таблетку) разработанных шипучих таблеток

Компонент	Состав №1 (с лимонной кислотой)		Состав №2 (с яблочной кислотой)		Состав №3 (с винной кислотой)	
	(г)	(%)	(г)	(%)	(г)	(%)
Метронидазол	0,250	6,46	0,250	6,91	0,250	6,42
ПВП-10000	0,250+	6,46+	0,250+	6,91+	0,250+	6,42+
	<u>0,018=</u>	<u>0,47=</u>	<u>0,015=</u>	<u>0,41=</u>	<u>0,018=</u>	<u>0,47=</u>
	0,268	6,93	0,265	7,32	0,268	6,89
Натрия карбонат	1,500	38,78	1,500	41,44	1,500	38,54
Лимонная кислота	1,774	45,87	-	-	-	-
Яблочная кислота	-	-	1,534	42,37	-	-
Винная кислота	-	-	-	-	1,798	46,19
Бензоат натрия	0,076	1,96	0,071	1,96	0,076	1,96
Гранулят кислотный	1,828	47,26	1,580	43,65	1,852	47,58
Гранулят основной	2,040	52,74	2,040	56,35	2,040	52,42
Масса одной таблетки	3,868	100,00	3,620	100,00	3,892	100,00

Состава №4 – это гранулы в упаковке подразумевающей отдельное содержание основного и кислотного гранулятов в разных отсеках саше. Данное отличие в упаковке обусловлено тем, что составы №1-3 содержат ингредиенты безводные, которые не реагируют по типу нейтрализации при хранении совместном, а состав №4 содержит кристаллогидрат – натрия гидрокарбонат и кристаллическая влага, преждевременную провоцирующая (при совместном хранении) реакцию нейтрализации.

В виду этого кислотный и основной грануляты в данном саше упаковывают порознь – через перегородку.

Следует отметить, что получение таблеток состава №1 вызывает определённые технологические трудности. Смесь гранулятов, содержащая кислоту лимонную обладает высокой адгезией к матрице и пуансонам (несмотря на скользящее вспомогательное вещество). От чего после нескольких циклов требуется очищать матрицу и пуансоны от налипающего состава. Состав №4 в принципе не планировался к таблетированию из-за кристаллизационной воды в гидрокарбонате. Ввиду этого, составы: №1 и №4 признаются нетехнологичными для дальнейшего получения шипучих таблеток.

Распадаемость таблеток (состав: №3, №2) при данном давлении – удовлетворительна (не более 5 мин): 234 сек и 147 сек. Прочности на истирание и на сжатие – важные показатели качества таблеток, т.к. описывают их устойчивость во время транспортировки и последующего хранения.

4.6. Качество разработанных таблеток

Качество полученных шипучих таблеток метронидазола составов №2 и №3 оценивали в соответствии с требованиями ГФРФ. Методики анализа изложены в разделе 2.3.5. Результаты анализа представлены в Таблице 8 и на Рисунке 11.

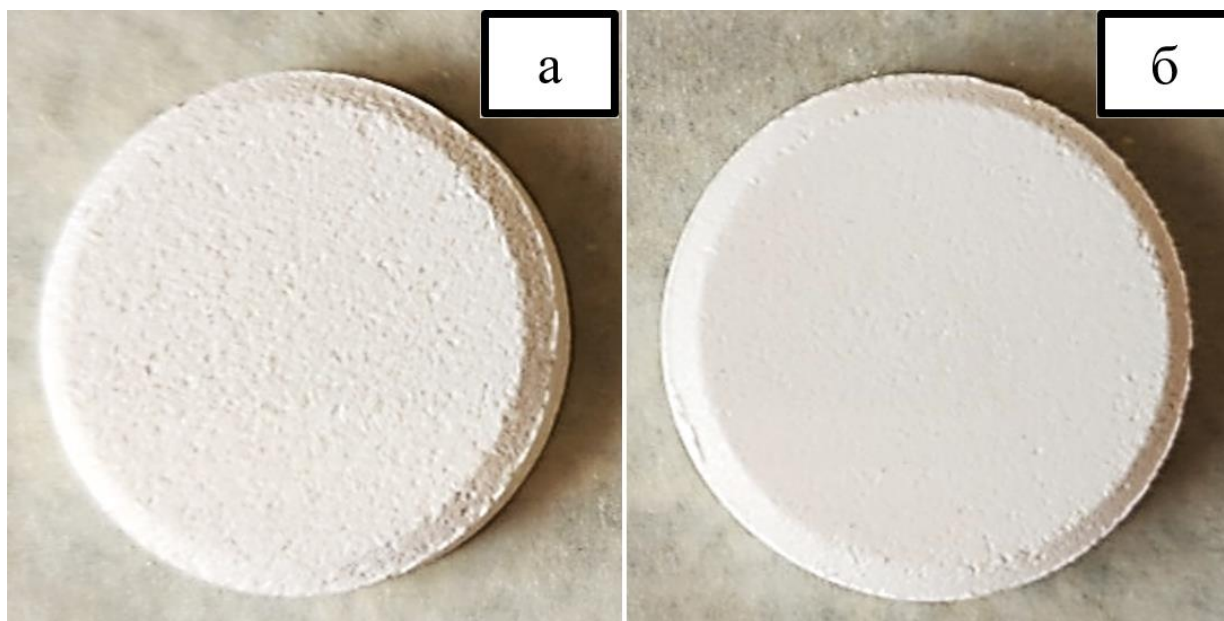
Таблица 8 – Анализ показателей шипучих таблеток составов №2 и №3

Показатель	Метод	Состав №2 (с яблочной кислотой)	Состав №3 (с винной кислотой)
Описание	Визуальный	таблетки желтовато-белого цвета с едва заметной мраморностью	таблетки желтовато-белого цвета
Подлинность (метронидазол)	УФ-СФМ	соответствует	соответствует
	Качественная реакция на ароматическую нитрогруппу	соответствует	соответствует
Количественное определение, n=6	УФ-СФМ	г/мл 0,124±0,02	0,125±0,01
		% 100,20±1,37	100,73±1,15
Однородность массы (m _{ср} ±Δm), n=20, г	ГФРФ	3,618±0,006	3,891±0,005
Истираемость, n=10, %	ГФРФ	0,50±0,02	1,31±0,02
Прочность на раздавливание, n=5, (Н) ³	ГФРФ	108,4±2,7	124,7±2,1
Потеря в массе при высушивании (остаточная влажность), n=6, %	ГФРФ	0,75±0,02	0,84±0,02
Распадаемость, n=6, с	ГФРФ	147±36	234±35
pH, n=5	ГФРФ	6,02±0,48	6,01±0,49

По результатам оценки качества можно сделать однозначный вывод о том, что шипучие таблетки данных составов (состав №2 и состав №3) удовлетворяют требованиям ГФРФ. На основе представленных данных (Таблица 8, Рисунок 11) возможно составить спецификацию на разработанные шипучие таблетки с учётом данных о стабильности, обсуждаемых далее.

4.7. Стабильность разработанных таблеток

Показатели стабильности шипучих таблеток метронидазола изучали для подтверждения качества и установления сроков годности ЛП. Полученные данные (приведены в Приложении Б) позволяют оценить срок хранения разработанных таблеток (составы №3 и №2), расфасованных в полимерные, герметичные пеналы содержащих осушающий агент в крышке, при температуре 25 ± 2 °С.



а – состав №2; б – состав №3.

Рисунок 11 – Внешний вид шипучих таблеток метронидазола

Ускоренным методом при температуре 40 ± 2 °С («ускоренное старение») были получены данные о стабильности разработанной ЛФ – шипучие таблетки – на срок в 6 месяцев.

На основании этих данных можно утверждать, что минимальный срок годности шипучих таблеток метронидазола составляет 2 года.

Согласно проведённым исследованиям (Приложение Б) показатель качества «подлинность» в процессе хранения оставался постоянным для шипучих таблеток составов №2 и №3.

По показателю качества «описание» наблюдается изменение внешнего вида шипучих таблеток состава №2: появляется мраморность окраски таблетки; шипучие таблетки состава №3 по данному показателю не изменяются.

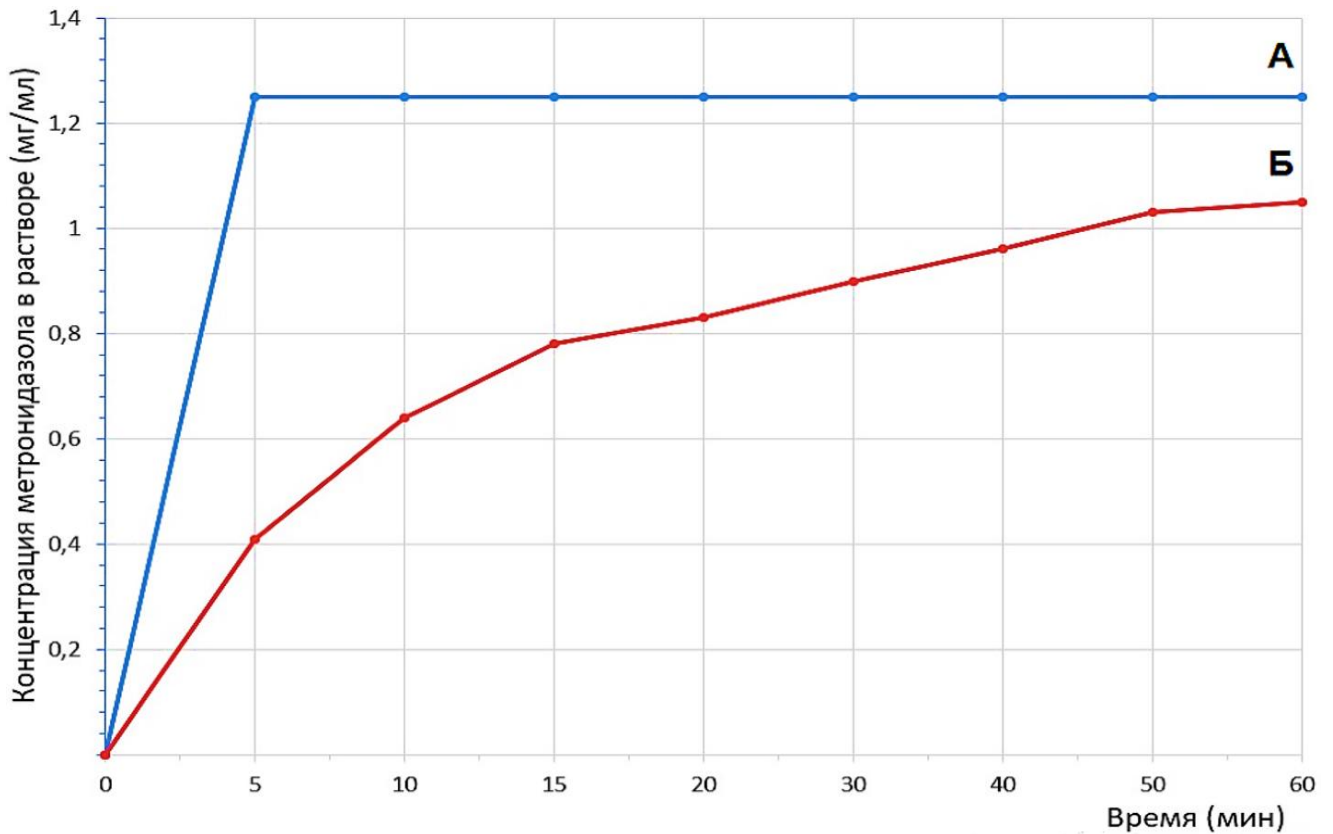
Остальные показатели качества шипучих разработанных таблеток и гранул при хранении менялись (в допустимых пределах) незначительно.

Результаты, полученные для определения сроков годности в «ускоренных испытаниях» (при $40\pm 1^\circ\text{C}$), практически совпадают с результатами, полученными в условиях «долгосрочных испытаний» (при $25\pm 1^\circ\text{C}$).

4.8. Высвобождение метронидазола из разработанных форм

В случае промышленных таблеток, имеющих на фармацевтическом рынке – высвобождение АФС (в 0,2 л воды при 25°C) происходит медленно, по истечении часа, не превышая концентрации 1,03 мг/мл, что согласуется с малой растворимостью метронидазола.

Разработанные шипучие таблетки, напротив, быстро и полностью высвобождают метронидазол, менее, чем за 5 мин, образуя готовый к применению прозрачный раствор с дозой 250 мг метронидазола (в 0,2 л воды – 1 стакан) в растворённом виде – 1,25 мг/мл. Графики зависимостей концентрации метронидазола в растворе от времени (высвобождение метронидазола) представлены на Рисунке 12.



А – Разработанные быстрорастворимые (шипучие) таблетки и гранулы метронидазола (250 мг); Б – Таблетки промышленного производства (250 мг) ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия.

Рисунок 12 – Графики зависимостей концентрации метронидазола в растворе от времени (высвобождение метронидазола)

4.9. Результаты изучения бактериостатической и фунгистатической активности лекарственных форм метронидазола в опытах *in vitro*

Анализируемые образцы:

- субстанция АФС (метронидазол);
- порошок промышленно изготовленных таблеток – форма применения раствор с концентрацией метронидазола 0,125%;
- быстрорастворимые таблетки метронидазола (состав №2) – форма применения раствор с концентрацией метронидазола 0,125%;
- быстрорастворимые таблетки метронидазола (состав №3) – форма применения раствор с концентрацией метронидазола 0,125%;
- плацебо быстрорастворимых таблеток метронидазола (состав №2) – раствор;

- плацебо быстрорастворимых таблеток метронидазола (состав №3) – раствор;
- раствор для инфузий 5мг/мл – концентрация метронидазола 0,5%.

Установлено (Таблица 9), АФС-субстанция проявляет умеренный бактериостатический эффект на грам(+) бакт. 209-Р *Staphylococcus aureus*, грам(-) бакт. (АТСС 25922) *Escherichia coli*, (АТСС6896) *Proteus vulgaris* (при 500 мкг/мл) и более слабый эффект на (АТСС 9027) *Pseudomonas aeruginosa* (при 1000-2000 мкг/мл).

Установлен фунгистатический эффект субстанции АФС (слабый) на гриб дрожжеподобный (АТСС 10231) *Candida albicans* (при 4000 мкг/мл) и на гриб мицелиальный *Microsporium canis* 352 (при 2000-4000 мкг/мл).

Таблица 9 – Антимикробное действие образцов метронидазола

объект	<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	(АТСС6896) <i>Proteus vulgaris</i>	(АТСС25922) <i>Escherichia coli</i>	(АТСС9027) <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Microsporium canis</i> 352	(АТСС 10231) <i>Candida albicans</i>
	мкг/мл, разведение					
(трихопол) АФС	500	500	500	2000 част. 1000	4000 част. 2000	4000
таблетки №2	500	1000 част. 500	1000	2000	4000 част. 2000	4000
таблетки промыш.	500	500	1000	2000 част. 1000	4000	част. 4000
таблетки №3	1000	1000 част. 500	1000	2000	2000 част. 1000	4000
плацебо №2	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2	1:4	н/а 1:2
плацебо №1	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2	н/а 1:2	1:2	н/а 1:2
натрия бензоат	2000	2000	2000	2000	2000	част. 4000
(метрогил) инфузионный раствор изотонический	500	500	1250	част. 2500	4000 част. 2000	част. 4000

Результаты анализа свидетельствуют, что все исследуемые объекты, метронидазола: таблетки промышленного изготовления, разработанные шипучие

таблетки (измельченные, составов №2 и №3), изотонический инфузионный раствор (метрогил) – по антимикробному (и фунгистатическому, и бактериостатическому) действию совпадают и друг с другом, и с действием АФС, содержащейся в них. Это подтверждает высокий процент высвобождения АФС из разработанных шипучих форм. А также исключает взаимодействие АФС с ингредиентами плацебо каких-либо нерастворимых в воде комплексов, мешающих высвобождению АФС из шипучих форм.

Сравнительный анализ антимикробного эффекта таблеток составов №2 и №3 показал минимальную разницу для стафилококка золотистого и гриба мицелиального (*Microsporium canis*), связанную, предположительно, с разными кислотами в их прописи: яблочная (№2) и винная (№3).

Анализ плацебо показал отсутствие бактериостатического эффекта с разведением 1:2 (1-я пробирка). Фунгистатический эффект плацебо в для грибов патогенных выявлен при концентрации 1:2-4. Предположительно из-за натрия бензоата.

Анализ натрия бензоата (скользящее вспомогательное вещество) выявил слабый бактериостатический эффект для всех использованных тест-штаммов при концентрации 2000 мкг/мл. Это в 2-4 раза слабее эффекта изученных объектов, содержащих АФС. Поэтому натрия бензоат не влияет на их эффективность. Для (АТСС 9027) *Pseudomonas aeruginosa* – эффект одинаков.

Что касается фунгистатического эффекта натрия бензоата – его действие равно или несколько ниже в сравнении с другими изучаемыми объектами.

Выводы: установлен антимикробный эффект у всех изученных объектов (промышленные таблетки метронидазола, разработанные шипучие таблетки (в виде порошка, составы №2 и №3), инфузионный изотонический раствор (метрогил). Эффект объектов практически равен эффекту АФС, содержащийся в их прописи. Данные анализа говорят об отсутствии получения, каких-либо (нерастворимых в воде) комплексов со вспомогательными веществами разработанных таблеток (плацебо), мешающих высвобождению АФС. Считаю нужным обратить внимание, что рекомендуемое нами применение разработанных

быстрорастворимых форм (1 доза гранулята или 1 таблетка в 0,2 л воды) будет иметь эффект в случае только антибактериального действия. Для грибов патогенных этой концентрации АФС будет не хватать для фунгистатического эффекта разработанных шипучих форм (составы №2 и №3). Рекомендовано растворять данные шипучие формы в меньшем объёме воды – 0,1 л, повышая их эффект в 2 раза (для достижения антифунгального действия). Результаты рекомендуют разработанные шипучие формы как инновационные ЛП – быстрорастворимые таблетки (и гранулы) метронидазола для терапии воспалительных процессов, ротовой полости.

4.10. Технологические стадии производства разработанных шипучих форм

Объединяя результаты, полученные на различных этапах исследования, мы можем подойти к описанию технологических стадий производства разработанных шипучих ЛФ, которые для наглядности были представлены в виде технологических схем (Рисунки 13 и 14). Нельзя не отметить, что трансфер фармацевтической технологии с опытно-промышленных разработок до промышленного производства влечёт за собой огромное количество трудностей.

Технологический процесс производства обеспечивается чётким соблюдением всех стадий производства

Стадии, включаемые в: *«BP 1. Подготовка производства и персонала»* должны обеспечить соблюдение требований GMP при получении продукта. Однако эти стадии не являются специфическими и подробно не подлежат обсуждению в рамках данной работы.

В стадиях *«BP 2. Подготовка сырья»* исходные компоненты взвешивают, при необходимости измельчают, просеивают, упаковывают в оборотную тару (отдельные контейнеры) и надлежащим образом маркируют. Фракции частиц меньше допустимого размера считают отходами и отправляют на стадию переработки.

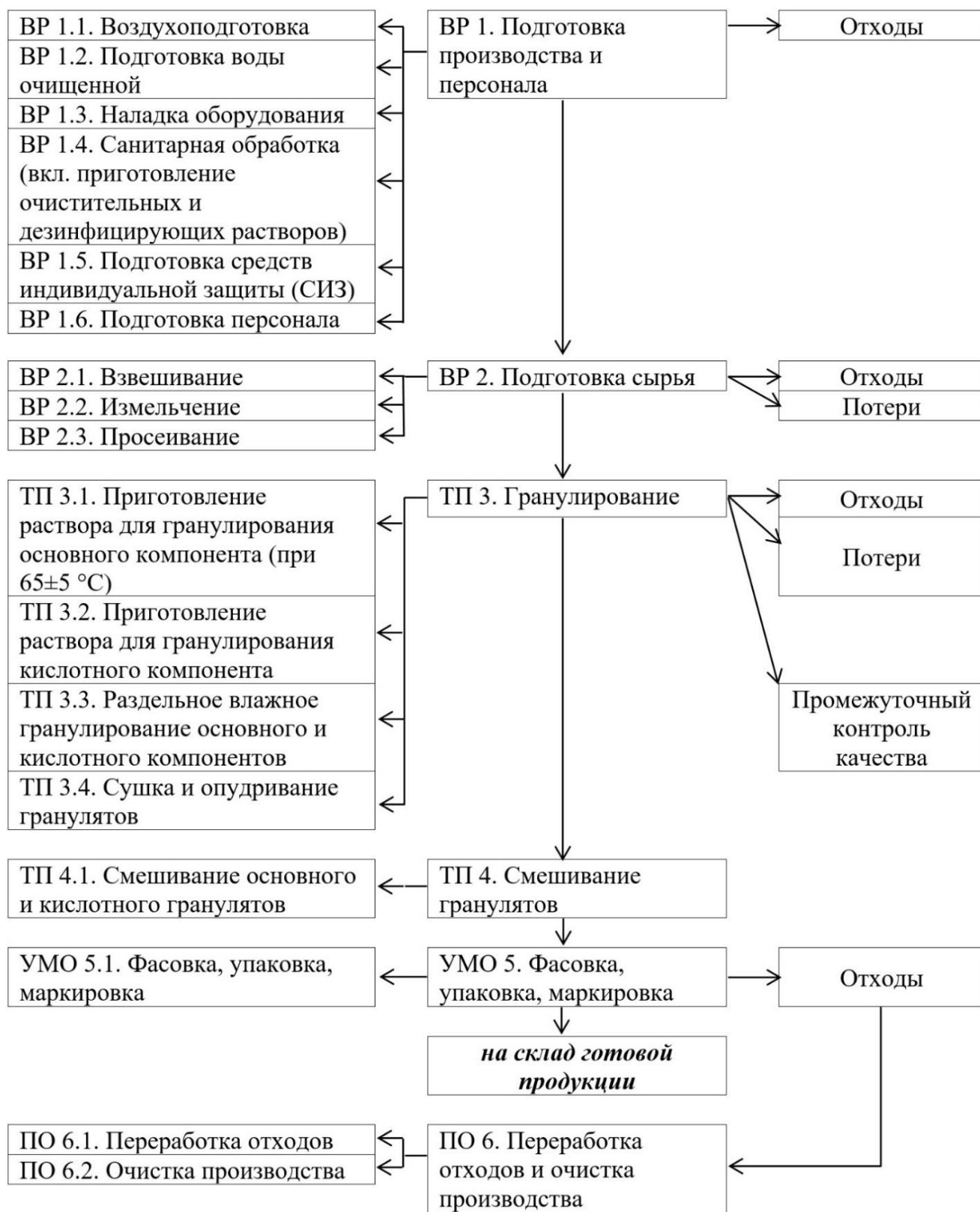


Рисунок 13 – Технологическая схема производства разработанных шипучих гранул составов №1-4 с ТД метронидазола, упаковываемых в саше

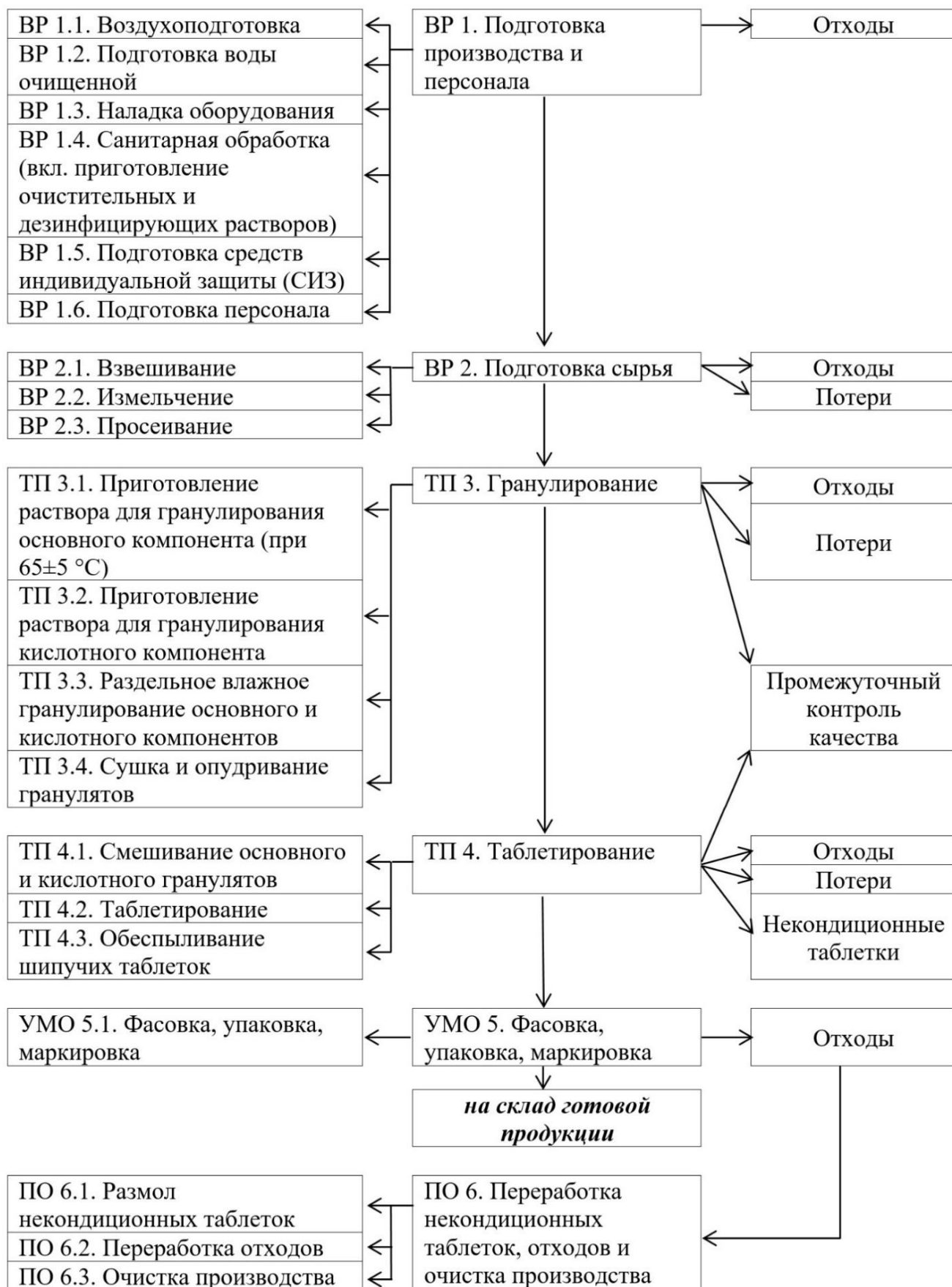


Рисунок 14 – Технологическая схема производства разработанных шипучих таблеток составов №2 и №3 с ТД метронидазола методом влажного гранулирования

Дозирование спирта этилового 96 % (этанола) можно осуществлять как массовым, так и объёмным способом – предпочтительный вариант определяется на усмотрение технолога.

В стадиях «**ТП 3. Гранулирование**» производится большой комплекс операций.

Гранулирующая жидкость для получения кислотного гранулята готовится путём растворения отмеренного количества ПВП в спирте этиловом 95% при 25 ± 5 °С. Напротив, гранулирующая жидкость для получения основного гранулята готовится путём последовательного растворения ПВП и метронидазола в этиловом спирте 95% (65 ± 5 °С)!

Полученные растворы должны быть прозрачны и не содержать посторонних включений. Гранулирование основного гранулята следует проводить, по возможности, не охлаждая жидкость гранулирующую. После получения грануляты сушат.

Далее просеивают (сита 1 мм). В случае натрия карбоната смешивают кислотный и основной грануляты в необходимом соотношении. В случае натрия гидрокарбоната – не смешивают.

Проводят опудривание скользящим агентом (бензоат натрия – 1-2% по массе от опудриваемого гранулята). В отобранной из полученной смеси пробе проводят количественное определение АФС.

При удовлетворительных результатах грануляты передают на этап таблетирования (или фасования в саше).

В случае состава, содержащего карбонат натрия в саше фасуют смесь кислотного и щелочного гранулятов.

В случае гидрокарбоната натрия – опудренные грануляты фасуют отдельно в саше с отдельным хранением кислотного и основного гранулятов в разных отсеках.

Стадии «**ТП 4. Таблетирование**» включают смешивание основного и кислотного гранулятов, таблетирование и обеспыливание полученных таблеток.

Таблетирование осуществляют при выбранном (10 или 13 Н) давлении с использованием пуансонов плоскоцилиндрических (\varnothing 25 мм). Некондиционные таблетки удаляются на переработку.

Обеспыливают таблетки воздухом в специальном оборудовании. Готовые таблетки упаковывают; отбирают пробу на промежуточный контроль качества.

Поступившие на стадию «**Фасовка, упаковка, маркировка. УМО 5.**» Таблетки N.20 упаковывают в тубус (материал пропилен) с пробкой (материал – полиэтилен низкой плотн.).

В колпачке встроен высушивающий агент.

Грануляты расфасовывают в (герметичные) пакетики – саше. При использовании натрия гидрокарбоната упаковку основного и кислотного гранулятов в пакетики проводят отдельно – через перегородку.

Пакетики упаковывают по 20 штук в картонные коробки. На упаковки наклеивают этикетки. Готовую продукцию упаковывают в транспортную тару и отправляют на склад. Отдел контроля качества осуществляет контроль качества продукции, затем уполномоченное лицо принимает решение о выпуске серии в оборот.

На стадиях «**ПО 6. Переработка некондиционных таблеток, отходов и очистка производства**» производят комплекс процедур по очистке производства.

Современные экологические тренды побуждают производителей бережно относиться, в том числе, и к окружающей среде. Так, этиловый спирт 95%, используемый на стадии «ТП 3.1.

Приготовление раствора для гранулирования основного компонента (при 65 ± 5 °С)», можно отгонять и конденсировать, снижая его расход. Некондиционные таблетки можно размалывать и таблетировать повторно.

Отдельно следует отметить момент очистки производства – необходимо помнить, что метронидазол обладает противомикробным действием против определённых микроорганизмов, а, следовательно, оборудование и промывные воды следует контролировать с целью недопущения образования нечувствительных к нему штаммов.

При производстве шипучих гранул технологическая схема облегчается отсутствием стадий «ТП 4.2. Таблетирование» и «ТП 4.3. Обеспыливание шипучих таблеток», вместе с тем следует сказать, что это ведёт к изменению состава оборудования на стадии «УМО 5. Фасовка, упаковка, маркировка».

Образец титульного листа к разрабатываемой нормативной документации находится в Приложении В.

Представленный вариант технологических схем производства позволяет оптимизировать оборудование и унифицировать технологические процессы для получения двух инновационных (для метронидазола) ЛФ – быстрорастворимых (шипучих) таблеток и гранул, содержащих его ТД.

Выводы к 4 главе

Разработана технология и составы шипучих гранул и шипучих таблеток, содержащих твёрдую дисперсию метронидазола. Разработан метод гранулирования, псевдооживленным методом получены основные и кислотные грануляты.

Проведена оценка качества и технологических характеристик смесей разработанных гранулятов и таблеток. Найдено оптимальное давление прессования. Полученные шипучие ЛФ (гранулы и таблетки) были проанализированы на соответствие требованиям ГФРФ.

Данные исследования могут быть использованы для создания спецификации и нормативной документации на шипучие таблетки и шипучие гранулы метронидазола.

В сравнении с нешипучими промышленными таблетками, имеющимися на фармацевтическом рынке доказано более быстрое и полное высвобождение метронидазола (менее, чем за 5 мин) из разработанных шипучих таблеток и гранул – образуется готовый к применению прозрачный раствор с дозой 250 мг метронидазола (в 0,2 л воды) в растворённом виде – 1,25 мг/мл.

Изучена стабильность шипучих таблеток метронидазола.

Предлагаемый срок годности – не менее 2 лет, с возможностью дальнейшего увеличения.

Описаны технологические стадии.

Описанные схемы предполагают возможность выбора ЛФ с учётом имеющегося оборудования у производителя.

Предложены технологические схемы быстрорастворимых ЛФ, содержащих в качестве АФС метронидазол: шипучих гранулятов и таблеток.

Особенность предложенных схем – то, что в технологии шипучих ЛФ можно применять, как компоненты безводные, так и ингредиенты с кристаллизационной водой.

В случае безводных ингредиентов возможно получение быстрорастворимых ЛФ, одновременно содержащих смесь основных и кислотных гранулятов в одной дозе гранулята или таблетке.

В случае ингредиентов-кристаллогидратов (с гидрокарбонатом) упаковка основного и кислотного гранулятов в пакетик-саше следует проводить через перегородку – отдельно.

Представленный вариант технологических схем производства позволяет оптимизировать оборудование и унифицировать технологические процессы для получения двух инновационных (для метронидазола) ЛФ – быстрорастворимых (шипучих) таблеток и гранул, содержащих его ТД.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Осуществлён АФС-скрининг для последующего введения в виде ТД в быстрорастворимые ЛФ. В качестве потенциальной АФС выбран метронидазол, имеющий ЛФ – таблетки; обладающих малой растворимостью – 1:100 в воде; не имеющий российском фарм. рынке быстрорастворимых ЛФ.
2. Предложен оптимальный полимер-носитель для введения метронидазола в ТД – ПВП-10000, максимально повышающий растворимость и скорость растворения АФС в воде.
3. Обоснованы научно и разработаны экспериментально состав и биофармацевтически оптимальная технология введения метронидазола в ТД, применяемых для дальнейшего введения в шипучие ЛФ. Предложено максимально улучшающее процесс растворения отношение (по массе) ингредиентов ТД (АФС:ПВП-10000) – 1:1. Введение метронидазола в ТД оптимально методом растворения ингредиентов в спирте этиловом 95% с его дальнейшим удалением (под вакуумом) при температуре не выше $65 \pm 2^\circ\text{C}$.
4. Оценены возможные факторы, способствующие оптимизации высвобождения метронидазола из разработанных ТД – потеря АФС кристалличности, растворение АФС в ПВП (твёрдый раствор), а также высвобождение АФС из ТД (в процессе её растворения в воде) в форме истинных и коллоидных растворов.
5. Обоснованы состав и предложены технологические схемы быстрорастворимых ЛФ с применением ТД метронидазол-носитель – «шипучие» гранулы и таблетки. Предложены 4 состава, содержащие: ТД (АФС:ПВП-10000); компоненты шипучей пары (натрия карбонат/гидрокарбонат, винную, яблочную и лимонную кислоты) скользящее ВВ – натрия бензоат. Основной компонент гранулируют раствором (1:1 по массе) АФС и ПВП в спирте этиловом 95% при температуре $65 \pm 5^\circ\text{C}$. Кислотный – 1% раствором ПВП в спирте этиловом 95%. Грануляты опудривают; совместно или отдельно в соотношении, необходимым

для получения $pH=6,0\pm 0,5$ при растворении ЛФ в воде; таблетуют или фасуют в герметичные упаковки.

6. Проведена стандартизация «шипучих» таблеток и гранул с ТД метронидазола. Доказано наличие антимикробной активности разработанных ЛФ. Доказана стабильность разработанных ЛФ при хранении в течение 2 лет в естественных условиях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС	– активная фармацевтическая субстанция;
ГФРФ	– Государственная фармакопея Российской Федерации;
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт;
ЛП	– лекарственный препарат;
ЛФ	– лекарственная форма;
ПВП	– поливинилпирролидон;
ПЭГ	– полиэтиленгликоль;
ТД	– твёрдая дисперсия;
УФ	– ультрафиолетовый;
УФ-СФМ	– УФ-спектрофотометрия;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, К.В. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ / К.В. Алексеев, Н.В. Тихонова, Е.В. Блынская // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – № 4. – С. 43-47.
2. Арчаков, А.И. Патент N 2417079 Российская Федерация, МПК А61К 31/405(2006.01), А61К 9/127(2006.01), А61Р 29/00(2006.01). Фармацевтическая композиция для лечения ревматических и воспалительных заболеваний на основе индометацина, включенного в фосфолипидные наночастицы : N 2009139992/15 : заявл. 30.10.2009 : опубл. 27.04.2011 / Арчаков А.И., Ипатова О.М., Медведева Н.В. и др. // Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. № 12. 27.04.2011. URL: https://www1.fips.ru/Archive/PAT/2011FULL/2011.04.27/INDEX_RU.HTM (дата обращения 08.07.2022).
3. Балакина, М.В. Быстрорастворимые гранулы – рациональная и современная лекарственная форма / М.В. Балакина, В.Ф. Охотникова, О.А. Семкина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 11. – С. 22-26.
4. Беляцкая, А.В. Изучение растворимости кетопрофена из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном / А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк // Вестник Московского университета. Серия 2. «Химия». – 2019. – Т. 60. – № 2. – С. 124-131.
5. Беляцкая, А.В. Изучение растворимости кетопрофена из твердых дисперсий с полиэтиленгликолями / А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк // Химико–фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52. – № 12. – С. 39-44.
6. Беляцкая, А.В. Использование готовых лекарственных препаратов при экстемпоральном изготовлении мягких лекарственных форм / А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк // Фармация. – 2017. – № 4. – С. 28-32.
7. Бочков, П.О. Влияние высокомолекулярных вспомогательных веществ на

- оптимизацию фармакокинетических свойств лекарственных препаратов / П.О. Бочков, Г.Б. Колыванов, А.А. Литвин // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – № 1. – С. 3-11.
8. Верлан, Н.В. Взаимозаменяемость лекарств с позиций фармацевтического соответствия и клинической эффективности, и безопасности / Верлан Н.В., Ковальская Г.А., Жукова Д.Я. // Качественная клиническая практика. – 2016. – № 3. – С. 66-72.
9. Воронина, Л.П. К вопросу об эрадикационной терапии / Л.П. Воронина // Медицинские новости. – 2015. – № 4. – С. 29-31.
10. Ганичева, Л.М. Биофармацевтические аспекты разработки, производства и применения лекарственных препаратов / Л.М. Ганичева, Г.П. Вдовина // Вестник ВолгГМУ. – 2012. – Т. 43. – № 3. – С. 3-9.
11. Горбунова, М.Н. Прикладные аспекты химии N–винилпирролидона и его полимеров / М.Н. Горбунова // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2013. – № 1. – Р. 17-21.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV–е изд. т. I, II. – Москва: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2018.
13. Грих, В.В. Разработка лекарственных форм нифедипина с применением твердых дисперсий : специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Грих Виктория Владимировна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2018. – 151 с.
14. Гузев, К.С. Гален и фармацевтическая технология / К.С. Гузев // Фармация и фармакология. – 2016. – № 3. – С. 84-95.
15. Гуреева, С.Н. Фармацевтическая разработка и внедрение в промышленное производство инновационных твердых лекарственных форм / С.Н. Гуреева // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 195 – № 24 (195). – С. 173-176.
16. Демина, Н.Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств / Н.Б. Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013.

– № 1. – С. 8-13.

17. Жилиякова, Е.Т. Применение различных загустителей – пролонгаторов марок коллидона в фармацевтической технологии / Е.Т. Жилиякова, А.В. Агарина, М.Ю. Новикова // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т. 2. – № 4. – С.95-100.

18. Журавлева, М.В. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) / М.В. Журавлева, В.Г. Кукес, А.Б. Прокофьев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6 (часть 4). – С. 687-696.

19. Засадкевич, Ю.М. Роль кадгеринов в норме и при развитии рака молочной железы / Ю.М. Засадкевич, А.А. Бриллиант, С.В. Сазонов // Архив патологии. – 2015. – № 3. – С. 57-64.

20. Ипатова, О.М. Патент N 2456979 Российская Федерация, МПК А61К 9/127(2006.01), А61Р 27/02(2006.01). Индометацин на основе фосфолипидных наночастиц для применения в офтальмологии : N 2011113704/15 : заявл. 11.04.2011 : опубл. 27.07.2012 / Ипатова О.М., Стрекалова О.С., Прозоровский В.Н. и др. // Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности. № 21. 27.07.2012. URL: https://www1.fips.ru/Archive/PAT/2012FULL/2012.07.27/INDEX_RU.HTM (дата обращения 08.07.2022).

21. Исаева, Н.В. Таблетки. Нормативные требования государственной фармакопеи XIII издания / Н.В. Исаева, А.И. Тулайкин, Е.В. Шешегова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – Т. 20. – № 3. – С. 178-183.

22. Кошелева, Т.М. Изучение твёрдых дисперсий индометацина методом рентгенофазового анализа / Т.М. Кошелева, И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая // Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 12. – С. 157-158.

23. Краснюк, И.И. (мл.) Аспекты применения индометацина в медицине и фармации / И.И. Краснюк (мл.), Т.М. Кошелева, А.В. Беляцкая // Вестник

- Российской академии медицинских наук. – 2018. – Т. 73. – № 2. – С. 130-134.
24. Краснюк, И.И. (мл.) Биофармацевтические аспекты применения твёрдых дисперсий / И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк // Антонина Ивановна Тенцова. Эпоха в Фармации. – М.: Перо, 2014. – С. 62-66.
25. Краснюк, И.И. (мл.) Влияние твёрдых дисперсий на растворимость метронидазола / И.И. Краснюк (мл.), С.Р. Нарышкин, И.И. Краснюк // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9. – № 3. – С. 195-204.
26. Краснюк, И.И. (мл.) Влияние твердых дисперсий с полиэтиленгликолем на растворимость индометацина / И.И. Краснюк (мл.), Т.М. Кошелева, А.В. Беляцкая // Химико–фармацевтический журнал. – 2018 – Т. 52. – № 3. – С. 46-49.
27. Краснюк, И.И. (мл.) Разработка лекарственных форм, содержащих твердую дисперсию диклофенака / И.И. Краснюк (мл.), Л.В. Овсянникова, О.И. Степанова // Химико–фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52. – № 4. – С. 44-47.
28. Краснюк, И.И. (мл.) Метронидазол – 60 лет применения / И.И. Краснюк (мл.), С.Р. Нарышкин, А.В. Беляцкая // Вестник ВГУ, серия: химия. Биология. Фармация. – 2020. – Т. – № 1. – С. 81-90.
29. Краснюк, И.И. (мл.) Перспективы применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации / И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк // Фармация. – 2016. – № 6. – С. 7-11.
30. Краснюк, И.И. (мл.) Повышение биодоступности малорастворимых лекарственных веществ с помощью твердых дисперсий с полиэтиленгликолем / И.И. Краснюк, В.А. Попков, В.Ю. Решетняк // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 6. – С. 34-74.
31. Краснюк, И.И. (мл.) Применение твёрдых дисперсий с нестероидными противовоспалительными средствами в фармации / И.И. Краснюк (мл.), Л.В. Овсянникова, О.И. Степанова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 40-44.
32. Краснюк, И.И. (мл.) Разработка состава и технологии быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина / И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, О.И. Степанова // Фармация. – 2015. – № 3. – С. 36-39.

33. Краснюк, И.И. (мл.). Разработка и совершенствование технологии мягких лекарственных форм с применением твердых дисперсий и физических смесей с ПЭГ : специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Краснюк Иван Иванович ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2003. – 199 с.
34. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. 16–е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский ; – Москва : Новая Волна, 2014. – 1216 с.: ил.; ISBN 978–5–7864–0320–7. – Текст : непосредственный¹.
35. Нарышкин, С.Р. Изучение специфической активности инновационной лекарственной формы химиотерапевтического средства / С.Р. Нарышкин, И.И. Краснюк (мл), И.И. Краснюк // Фармация. – 2022. – Т. 71. – № 4. – С. 19-25.
36. Непомнящий, В.В. Динамика кумуляции метронидазола в стенке кишечника на модели механического кишечника / В.В. Непомнящий, Т.И. Тамм, Д.П. Полянский // Медичні перспективи. – 2018. – Т. 23 (4 (часть1)). – С. 94-100.
37. Николаева, Л.Л. Анализ поливинилпирролидона в лекарственных формах / Л.Л. Николаева, И.Д. Гулякин, Н.А. Оборотова // Фармация и фармакология. – 2016. – Т. 4. – № 2 (15). – С. 88-94.
38. Овсянникова, Л.В. Повышение биодоступности нестероидного противовоспалительного средства методом твердых дисперсий : специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Овсянникова Любовь Витальевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2017. – 154 с.
39. Овсянникова, Л.В. Роль твердых дисперсий с полимерами в изменении оптических свойств растворов и кристаллического строения диклофенака / Л.В. Овсянникова, И.И. Краснюк (мл.), О.И. Никулина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – № 12. – С. 59-60.
40. Падейская, Е.Н. Метронидазол – антимикробный препарат для лечения бактериальных и протозойных инфекций / Е.Н. Падейская // Русский медицинский

журнал. – 2005. – Т. 14. – С. 909.

41. Попков, В.А. Перспективы использования твердых дисперсий в разработке лекарственных форм лечебного и профилактического назначения / В.А. Попков, Ю.В. Сковпень, В.Ю. Решетняк // Вестник РАМН. – 2001. – № 1. – С. 46-48.
42. Попков, В.А. Твердые дисперсии с полиэтиленгликолями в фармации / В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, И.И. Краснюк // Фармация. – 2005. – № 3. – С. 39-42.
43. Рубан, Е.А. Современные направления в технологии твердых лекарственных средств / Е.А. Рубан, Л.Н. Хохлова, Л.А. Бобрицкая – Харьков : НФаУ, 2016 – 88 с. – Текст : непосредственный¹.
44. Сеткина, С.Б. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности / С.Б. Сеткина, О.М. Хишова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13. – № 4. – С. 162-172.
45. Силаева, С.Ю. Применение твердых дисперсных систем в фармации / С.Ю. Силаева, А.С. Беленова, А.И. Сливкин // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 3-11.
46. Скатков, С.А. Эффективность и безопасность лекарств или чему служит биотрансформация / С.А. Скатков // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – Т. 2. – № 1. – С. 14-19.
47. Сковпень, Ю.В. Исследование твердых дисперсий малорастворимых лекарственных веществ для совершенствования лекарственных форм : специальность 15.00.02. «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Сковпень Юлия Валерьевна ; ММА им. И.М. Сеченова. – Москва, 2002. – 162 с.
48. Справочник лекарств РЛС : сайт : некоммерч. интернет-версия. – URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 25.06.2021).
49. Степанова, О.И. Разработка быстрорастворимых противомикробных лекарственных препаратов, содержащих твердые дисперсии : специальность 14.04.01 «Технология получения лекарств» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Степанова Ольга Ивановна; ФГАОУ

ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2015. – 207 с.

50. Тихонов, А.И. Биофармация / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, А.И. Зупанец // Харьков: НФаУ, 2003. – 240 с. – Текст : непосредственный¹.

51. Тригубчак, О.В. Изучения фармако–технологических свойств продуктов Sorb–Cel для создания шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты / О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовый // Научные ведомости. – 2015. – Т. 219. – № 22. – С. 191-200.

52. Хайрутдинов, В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении / В.Р. Хайрутдинов // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. – 2014. – Т. 19. – № 2. – С. 32-37.

53. Шевченко, А.М. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм : специальность 15.00.01. «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» : диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук / Шевченко Александр Михайлович; ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Москва, 2009. – 42 с.

54. Шевченко, А.М. Перспективы производства и применения твердых быстрорастворимых лекарственных форм / А.М. Шевченко // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2006. – № 2. – С. 418-420.

55. Шикова, Ю.В. Использование в технологии получения лекарственных препаратов современных вспомогательных веществ – высокомолекулярных соединений / Ю.В. Шикова, А.Р. Кадыров, О.Е. Зайцева // Журнал Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 222-226.

56. Широнин, А.В. Повышение биодоступности и противовоспалительной эффективности индометацина при встраивании в фосфолипидные наночастицы / А.В. Широнин, О.М. Ипатова, Н.В. Медведева // Биомедицинская химия. – 2011. –

Т. 57. – № 6. – С. 671-676.

57. Шостак, Н.А. Нестероидные противовоспалительные препараты – современные аспекты их применения / Н.А. Шостак, А.А. Клименко // Клиниист. – 2013. – № 3–4. – С. 53-61.

58. Шохин, И.Е. Важнейшие биофармацевтические свойства лекарственных веществ на стадии абсорбции в ЖКТ (обзор) / И.Е. Шохин, Ю.И. Кулинич, Г.В. Раменская // Химико–фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45. – № 7. – С. 37-40.

59. Abreu–Villela, R. Electron microscopy/energy dispersive X–ray spectroscopy of drug distribution in solid dispersions and interpretation by multifractal geometry / R. Abreu–Villela, C. Adler, I. Caraballo // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2018. – Vol. 150. – P. 241-247.

60. Ahire, B.R. Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drug by Solid Dispersion Technique / B.R. Ahire, B.R. Rane, S.R. Bakliwal // International Journal of Pharm tech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 2007-2015.

61. Andonova, V.Y. Indomethacin nanoparticles for applications in liquid ocular formulations / V.Y. Andonova, G.S. Georgiev, V.T. Georgieva // Folia Medica. – 2013. – Vol. 55. – N 1. – P. 76-82.

62. Asare–Addo, K. Effect of preparation method on the surface properties and UV imaging of indomethacin solid dispersions / K. Asare–Addo, M. Alshafiee, K. Walton // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2019. – Vol. 137. – P. 148-163.

63. Aslani, A. Formulation, Characterization and Physicochemical Evaluation of Ranitidine Effervescent Tablets / A. Aslani, H. Jahangiri // Advanced Pharmaceutical Bulletin. – 2013. – Vol. 3. – N 2. – P. 315-322.

64. Ayenew, Z. Effect of compression on non–isothermal crystallization behaviour of amorphous indomethacin / Z. Ayenew, A. Paudel, P. Rombaut // Pharm. Res. – 2012. – Vol. 29. – N 9. – P. 2489-2498.

65. Balasaheb, P. Solid dispersions: An overview on solubility enhancement of poorly water soluble drugs / P. Balasaheb, T. Balaji, B. Avinash // International Journal of Pharma and Bio Sciences. – 2014. – Vol. 5. – N 3. – P. 7-25.

66. Bertoni, S. Exploring the use of spray congealing to produce solid dispersions with enhanced indomethacin bioavailability: In vitro characterization and in vivo study / S. Bertoni, B. Albertini, L. Ferraro // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2019. – Vol. 139. – P. 132-141.
67. Bhugra, C. Role of mechanical stress in crystallization and relaxation behavior of amorphous indomethacin / C. Bhugra, R. Shmeis, M.J. Pikal // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – Vol. 97. – N 10. – P. 4446-4458.
68. Brunelli, C. The non-steroidal anti-inflammatory drug indomethacin activates the eIF2 α kinase PKR, causing a translational block in human colorectal cancer cells / C. Brunelli, C. Amici, M. Angelini // *Biochemical Journal*. – 2012. – Vol. 443. – N 2. – P. 379-386.
69. Censi, R. Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs / R. Censi, P. Martino // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20. – P. 18759-18776.
70. Charalabidis, A. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines / A. Charalabidis, M. Sfouni, C. Bergström // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 566. – P. 264-281.
71. Chaudhary, A. Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review / A. Chaudhary, U. Nagaich, N. Gulati // *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. – 2012. – Vol. 1. – P. 32-67.
72. Chinna Gangadhar, B. Formulation and evaluation of Indomethacin microspheres using natural and synthetic polymers as controlled release dosage forms / B. Chinna Gangadhar, R. Shyam Sunder, M.V.K. Varma // *International Journal of Drug Discovery*. – 2010. – Vol. 2. – P. 8-16.
73. Chow, S.C. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development / S.C. Chow // *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat*. – 2014. – Vol. 6. – N 4. – P. 304-312.
74. Comer, J. The intrinsic aqueous solubility of indomethacin / J. Comer, S. Judge, D. Matthews // *ADMET & DMPK*. – 2014. – Vol. 2. – N 1. – P. 18-32.
75. D'souza, A.A. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical

- applications / A.A. D'souza, R. Shegokar // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2016. – Vol. 13. – N 9. – P. 1257-1275.
76. David, J. Effervescent Granules Are a Safe, Effective, and Cost-Saving Initial Strategy in Acute Esophageal Food Impaction / J. David, D.W. Backstedt, K.J. O'Keefe // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2017. – Vol. 85. – P. 5.
77. De Mello Costa, A.R. Quercetin-PVP K25 solid dispersions / A.R. De Mello Costa, F.S. Marquiasavel // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2011. – Vol. 104. – N 1. – P. 273-278.
78. Diyya, S.M. Formulation and evaluation of metronidazole effervescent granules / S.M. Diyya, N.V. Thomas // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2018. – Vol. 9. – N 6. – P. 2525-2529.
79. El-Badry, M. Improvement of solubility and dissolution rate of indomethacin by solid dispersions in Gelucire 50/13 and PEG4000 / M. El-Badry, G. Fetih, M. Fathy // *Pharmaceutical Journal*. – 2009. – Vol. 17. – N 3. – P. 219-230.
80. *European Pharmacopoeia*. 8th ed. ; Strasbourg: Council of Europe, 2013. – 3513 p.; ISBN 978-92-871-7525-0. – Текст : непосредственный¹.
81. Ewing, A.V. Stability of indomethacin with relevance to the release from amorphous solid dispersions studied with ATR-FTIR spectroscopic imaging / A.V. Ewing, G.S. Clarke, S.G. Kazarian // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Vol. 60. – P. 64-71.
82. Feres, M. The ideal time of systemic metronidazole and amoxicillin administration in the treatment of severe periodontitis: study protocol for a randomized controlled trial / M. Feres, B. Retamal-Valdes, M. Josefa Mestnik // *Trials*. – 2018. – Vol. 19. – N 1. – P. 1-7.
83. Florence, A.T. *Physicochemical Principles of Pharmacy* / A. T. Florence, D. Attwood // *Pharmaceutical Press*. – 2011. – 492 p.
84. Fridgeirsdottir, G.A. Support Tools in Formulation Development for Poorly Soluble Drugs / G.A. Fridgeirsdottir, R. Harris, P.M. Fischer // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 105. – N 8. – P. 2260-2269.
85. Gajdács, M. The Concept of an Ideal Antibiotic: Implications for Drug Design / M.

Gajdács // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – N 5. – P. 892.

86. García, E.R. Current evidence in the stability of medicines in dose administration aids: implications for patient safety / E.R. García, S. Thalhauser, H.R. Loscertales // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2018. – Vol. 15. – N 6. – P. 577-587.

87. Gullapalli, R.P. Polyethylene glycols in oral and parenteral formulations—A critical review / R.P. Gullapalli, C.L. Mazzitelli // *Int. J. Pharm.* – 2015. – Vol. 496. – N 2. – P. 219-239.

88. Habiba, N.A. Solid dispersion: a substitute approach for poorly water soluble drug / N.A. Habiba // *BRAC University*. – 2015. – P. 53.

89. Han, L. Indometacin Ameliorates High Glucose–Induced Proliferation and Invasion Via Modulation of E–Cadherin in Pancreatic Cancer Cells / L. Han, B. Peng, Q. Ma // *Current Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 20. – N 33. – P. 4142-4152.

90. Hilton, E. The effect of wetting agents on the dissolution of indomethacin solid dispersion systems / E. Hilton, M.P. Summers // *Int. J. Pharm.* – 1986. – Vol. 31. – P. 157-164.

91. Hosono, T. Formation of complex compound with PVP / T. Hosono, S. Tsuchiya, H. Matsumary // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – Vol. 7. – N 2. – P. 824-826.

92. Hou, H.H. Impact of Method of Preparation of Amorphous Solid Dispersions on Mechanical Properties: Comparison of Coprecipitation and Spray Drying / H.H. Hou, A. Rajesh, K.M. Pandya // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 108. – N 2. – P. 870-879.

93. Hu, L. Alginate encapsulated mesoporous silica nanospheres as a sustained drug delivery system for the poorly water–soluble drug indomethacin / L. Hu, C. Sun, A. Song // *Asian journal of pharmaceutical sciences*. – 2014. – N 9. – P. 183-190.

94. Huang, S. Solubility Advantage (and Disadvantage) of Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersions / S. Huang, C. Mao, R.O. Williams // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 105. – N 12. – P. 1-13.

95. Huang, Y. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs / Y. Huang, W.G. Dai // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2014. – Vol. 4. – N 1. – P.

18-25.

96. Ipci, K. Effervescent tablets: a safe and practical delivery system for drug administration / K. Ipci, T. Öktemer, L. Birdane // *ENT Updates*. – 2016. – Vol. 6. – N 1. – P. 46-50.
97. Jassim, Z.E. Study the effect of wet granulation and fusion methods on preparation, characterization, and release of lornoxicam sachet effervescent granules / Z.E. Jassim, N.A. Rajab, N.H. Mohammed // *Drug Invention Today*. – 2018. – Vol. 10. – N 9. – P. 1612-1616.
98. Jelić, D. Thermal stability of indomethacin increases with the amount of polyvinylpyrrolidone in solid dispersion / D. Jelić, T. Liavitskaya, S. Vyazovkin // *Thermochimica Acta*. – 2019. – Vol. 676. – P. 172-176.
99. Kaffash, E. Development and characterization of a multiparticulate drug delivery system containing indomethacin–phospholipid complex to improve dissolution rate / E. Kaffash, A. Badiie, A. Akhgari // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2019. – Vol. 53. – P. 101177.
100. Kalepu, S. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects / S. Kalepu, V. Nekkanti // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2015. – Vol. 5. – N 5. – P. 442-453.
101. Kamal, M.A.H.M. Development of Indomethacin Sustained Release Microcapsules using Ethyl Cellulose and Hydroxy Propyl Methyl Cellulose Phthalate by O/W Emulsification / M.A.H.M. Kamal, M. Ahmed, M.I.I. Wahed // *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – Vol. 7. – N 1. – P. 83-88.
102. Kassab, S.E. Indomethacin from Anti–Inflammatory to Anticancer Agent / S.E. Kassab // *Medicinal Chemistry*. – 2018. – P. 45-62.
103. Kawakami, K. Supersaturation and crystallization: Non–equilibrium dynamics of amorphous solid dispersions for oral drug delivery / K. Kawakami // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2016. – Vol. 14. – N 6. – P. 735-743.
104. Khan, S. Genomic evaluation during permeability of indomethacin and its solid dispersion / S. Khan, A. ElShaer, A.S. Rahman // *Journal of Drug Targeting*. – 2011. – Vol. 19. – N 8. – P. 615-623.

105. Khodaverdi, E. Preparation, Characterization and Stability Studies of Glassy Solid Dispersions of Indomethacin using PVP and Isomalt as carriers / E. Khodaverdi, N. Khalili, F. Zangiabadi // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. – 2012. – Vol. 15. – N 3. – P. 820-832.
106. Kosheleva, T.M. Application of indomethacin in medicine and pharmacy / T.M. Kosheleva, A.V. Belyatskaya, I.I. Krasnuk // *Annals of the Russian academy of medical sciences*. – 2018. – T. 73. – N 2. – P. 130-134.
107. Krasnyuk, I.I. (Jr.) Effect of Solid Dispersions with Polyethylene Glycol 1500 on the Solubility of Indomethacin / I.I. Krasnyuk (Jr.), T.M. Kosheleva, A.V. Belyatskaya // *Pharmaceutical chemistry journal*. – 2018. – Vol. 52. – N 3. – P. 241-244.
108. Liu, H. Encapsulation and sustained release of a model drug, Indomethacin, using CO₂-based microcapsulation / H. Liu, N. Finn, M.Z. Yates // *Langmuir*. – 2005. – Vol. 21. – P. 379-385.
109. Luebbert, C. Investigating phase separation in amorphous solid dispersions via Raman mapping / C. Luebbert, C. Klanke, G. Sadowski // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 535. – N 1–2. – P. 245-252.
110. Meng, F. Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques / F. Meng, U. Gala, H. Chauhan // *Chauhan Drug. Dev. Ind. Pharm.* – 2015. – Vol. 41. – N 9. – P. 1401-1415.
111. Mishra, D.K. Amorphous solid dispersion technique for improved drug delivery: basics to clinical applications / D.K. Mishra, V. Dhote, A. Bhargava // *Drug. Deliv. Transl. Res.* – 2015. – Vol. 5. – N 6. – P. 552-565.
112. Moseson, D.E. Dissolution of Indomethacin Crystals into a Polymer Melt: Role of Diffusion and Fragmentation / A.S. Parker, C.J. Gilpin // *Crystal growth and design*. – 2019. – P. 3315-3328.
113. Mulye, S.P. Formulation development and evaluation of Indomethacin emulgel / S.P. Mulye, K.A. Wadkar, M.S. Kondawar // *Der Pharmacia Sinica*. – 2013. – Vol. 4. – N 5. – P. 31-45.
114. Nikghalb, L.A. Solid Dispersion: Methods and Polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs / L.A. Nikghalb, G. Singh, G. Singh // *Journal of Applied*

Pharmaceutical Science. – 2012. – Vol. 2. – N 10. – P. 170-175.

115. Okada, K. A Novel Approach to Evaluate Amorphous-to-Crystalline Transformation of Active Pharmaceutical Ingredients in Solid Dispersion Using Time-Domain NMR / K. Okada, D. Hirai, Y. Hayashi // Pharm. Bull. – 2019 – Vol. 67. – N 3. – P. 265-270 .

116. Osman, Y.B. Polyvinylpyrrolidone affects thermal stability of drugs in solid dispersions / Y.B. Osman, T. Liavitskaya, S. Vyazovkin // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 551. – N 1–2. – P. 111-120.

117. Palanisamy, M. Effect of physiochemical variables on phase solubility and dissolution behavior of indomethacin solid dispersion system / M. Palanisamy, J. Khanam // Journal of Pharmaceutical Investigation. – 2014. – Vol. 44. – N 3. – P. 147-162.

118. Panigrahy, R. N. Formulation and Evaluation of Indomethacin Solid Dispersion by using Hydrophilic Polymers / R.N. Panigrahy, K.M. Chinnala // International Journal of Pharma Research and Health Sciences. – 2014. – Vol. 2. – N 1. – P. 87-95.

119. Petry, I. Solid state properties and drug release behavior of co-amorphous indomethacin-arginine tablets coated with Kollicoat Protect / I. Petry, K. Löbmann, H. Grohganz // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2017. – Vol. 119. – P. 150-160.

120. Petry, I. Undesired co-amorphisation of indomethacin and arginine during combined storage at high humidity conditions / I. Petry, K. Löbmann, H. Grohganz // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 544. – N 1. – P. 172-180.

121. Preisner, A. Non-steroidal anti-inflammatory drug indometacin enhances endogenous remyelination / A. Preisner, S. Albrecht, Q.L. Cui // Acta Neuropathol. – 2015. – Vol. 130. – N 2. – P. 247-261.

122. Saigal, N. Fast-dissolving intra-oral drug delivery systems / N. Saigal, S. Baboota, A. Ahuja // Expert Opin. Ther. Patents. – 2008. – Vol. 18. – N 7. – P. 769-781.

123. Samuelson, J. Why Metronidazole Is Active against both Bacteria and Parasites / J. Samuelson // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1999. – Vol. 43. – N 7. – P. 1533-1541.

124. Shahiwala, A. Formulation approaches in enhancement of patient compliance to oral drug therapy / A. Shahiwala // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2011. – Vol. 8. – N 11. – P. 1521-1529.
125. Shende, P.K. Effect of Solubility Enhancement Methods, In-Vitro Release and Stability Studies of Indomethacin / P.K. Shende, R.S. Gaud, F. Naik // *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research.* 2016. – Vol. 3. – N 7. – P. 56-62.
126. Shet, N. Formulation and evaluation of aceclofenac sodium effervescent taste masked granules / N. Shet, I. Vaidya, N. Banerjee // *International Journal of Biopharmaceutics.* – 2014. – Vol. 5. – N 1. – P. 50-58.
127. Shweta, U.K. Solid dispersion – a Technique for solubility enhancement of weakly water soluble drug – a review / U.K. Shweta, B.V. Bakade // *Journal of Pharm Research.* – 2014. – Vol. 4. – N 6. – P. 2839-2848.
128. Siepmann, J. Lipids and polymers in pharmaceutical technology: Lifelong companions / J. Siepmann, A. Faham, S.D. Clas // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2019. – Vol. 568. – P. 128-142.
129. Singh, N. Solid Dispersion – a Novel Approach for Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs in Oral Drug Delivery System / N. Singh, M.K. Sarangi // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2017. – Vol. 3. – N 2 – P. 1-8.
130. Singh, A. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions // A. Singh, G. Van den Mooter // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2016. – Vol. 100. – P. 27-50.
131. Sridhar, I. Solid Dispersions: an Approach to Enhance Solubility of poorly Water Soluble Drug / I. Sridhar, A. Doshi, B. Joshi // *Journal of Scientific and Innovative Research.* – 2013. – Vol. 2. – N 3. – P. 685-694.
132. Sridhar, V. Solubility improvement by Solid Dispersion and Their Characterization: Indomethacin and Phenytoin / V. Sridhar // *The University of Toledo.* – 2013. – P.181.
133. Sunny, J.R. Solubility enhancement of indomethacin by solid dispersion technique and development of fast dissolving tablets / J.R. Sunny, V. Rajashekar, A. Thudi // *IRJP.* – 2012. – Vol. 3. – N 12. – P. 145-150.
134. Surwase, S.A. Indomethacin: new polymorphs of an old drug / S.A. Surwase, J.P.

- Boetker, D. Saville // *Mol. Pharm.* – 2013. – Vol. 10. – N 12. – P. 4472-4480.
135. Surwase, S.A. Polymer incorporation method affects the physical stability of amorphous indomethacin in aqueous suspension / S.A. Surwase, L. Itkonen, J. Aaltonen // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2015. – Vol. 96. – P. 32-43.
136. Teodorescu, M. / M. Teodorescu, M. Bercea, S. Morariu // *Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: perspectives and challenges. Biotechnology Advances.* – 2019. – Vol. 37. – P. 109-131.
137. Van der Hulst, R.W. Treatment of *Helicobacter pylori* infections / R.W.M. van der Hulst, B.W. van 't Hoff, A. van der Ende // *Ned Tijdschr Geneesk.* – 1999. – Vol. 143. – N 8. – P. 395-400.
138. Van Duong, T. Crystallization Kinetics of Indomethacin/Polyethylene Glycol Dispersions Containing High Drug Loadings / T. Van Duong, J. Van Humbeeck, G. Van den Mooter // *Mol. Pharmaceutics.* – 2015. – Vol. 12. – N 7 – P. 2493-2504.
139. Van Duong, T. Microstructure of pharmaceutical semicrystalline dispersions: the significance of polymer conformation / T. Van Duong, B. Goderis, J. Van Humbeeck // *Mol. Pharm.* – 2018. – Vol. 15. – N 2. – P. 629-641.
140. Van Duong, T. The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part I: crystalline and semi-crystalline carriers / T. Van Duong, G. Van den Mooter // *Expert Opinion on Drug Delivery.* – 2016. – Vol. 10. – N 12 – P. 1583-1594.
141. Van Duong, T. The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part II: amorphous carriers / T. Van Duong, G. Van den Mooter // *Expert Opinion on Drug Delivery.* – 2016. – Vol. 13. – N 12 – P. 1681-1694.
142. Varma, K. Excipients used in the Formulation of Tablets / K. Varma // *Research and Reviews: Journal of Chemistry.* – 2016. – Vol. 5. – N 2. – P. 143-154.
143. Vasconcelos, T. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs / T. Vasconcelos, B. Sarmiento, P. Costa // *Drug Discovery Today.* – 2007. – Vol. 12. – N 23–24. – P. 1068-1075.
144. Verma, S. Solid dispersion: a strategy for solubility enhancement / S. Verma, A. Rawat, M. Kaul // *International Journal Of Pharmacy&Technology.* – 2011. – Vol. 3. – N 2. – P. 1062-1099.

145. Wagner, J.G. Biopharmaceutic Absorption Aspects / J.G. Wagner // *J. Pharm. Sci.* – 1961. – Vol. 50. – P. 359-387.
146. Wong, R.S.Y. Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Cancer Prevention and Cancer Promotion / R.S.Y. Wong // *Advances in Pharmacological Sciences.* – 2019. – P. 1-10.
147. Yang, M. Bioavailability Improvement Strategies for Poorly Water-Soluble Drugs Based on the Supersaturation Mechanism: An Update / M. Yang, W. Gong, Y. Wang // *J. Pharm. Sci.* – 2016. – Vol. 19. – N 2 – P. 208-225.
148. Younis, M.A. Solid Dispersion Technology, a Contemporary Overview on a well Established Technique / M.A. Younis // *Universal Journal of Pharmaceutical Research.* – 2017. – Vol. 2. – N 3. – P.15-19.
149. Yuan, X. Hydrogen Bonding Interaction sin Amorphous Indomethacin and Its Amorphous Solid Dispersions with Poly (vinylpyrrolidone) and Poly (vinylpyrrolidone-co-vinylacetate) Studied Using ^{13}C Solid-State NMR / X. Yuan, T. Xiang, B.D. Anderson // *Mol. Pharmaceutics.* – 2015. – Vol. 12. – P. 4518-4528.
150. Zhang, W. Factors Affecting the Dissolution of Indomethacin Solid Dispersions / W. Zhang, C. Zhang, Y. He // *AAPS PharmSciTech.* – 2017. – Vol. 18. – P. 3258-3273.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

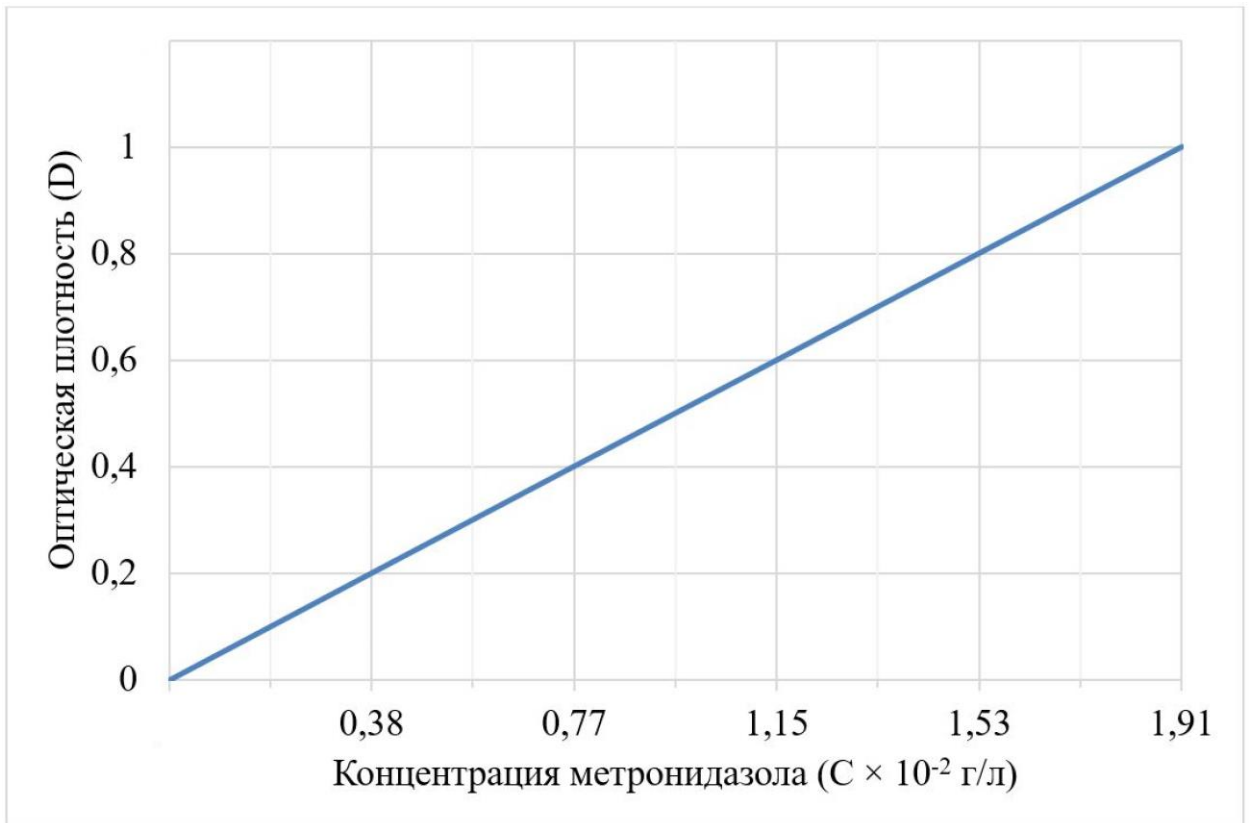


Рисунок А.1 – Зависимость оптической плотности от концентрации водного раствора метронидазола

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Показатели качества шипучего гранулята состава №3 в условиях ускоренных испытаний (при 40±1°C)

№ состава	№ серии	Срок хранения, мес.	Описание	Однородность	Подлинность ¹	Содержание АФС n=5, (%) ²	Содержание АФС n=5, (г)	Потеря в массе при высуш., n=5, (%)	Распада- емость, n=5, (с)	рН раствора n=5, (ед.)
1	1	0	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	100,13 ± 3,23	0,251 ± 0,008	0,840 ± 0,020	137,0 ± 43,0	6,00 ± 0,50
		3	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	100,24 ± 3,65	0,251 ± 0,009	0,845 ± 0,057	136,0 ± 25,0	6,01 ± 0,31
		6	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	100,04 ± 3,17	0,251 ± 0,008	0,842 ± 0,062	139,0 ± 29,0	6,06 ± 0,30
	2	0	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	101,24 ± 2,78	0,253 ± 0,007	0,842 ± 0,068	132,0 ± 23,0	5,99 ± 0,49
		3	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	101,20 ± 2,78	0,253 ± 0,007	0,848 ± 0,058	135,0 ± 19,0	6,10 ± 0,29
		6	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	101,10 ± 2,03	0,253 ± 0,005	0,845 ± 0,047	138,0 ± 33,0	6,12 ± 0,38
	3	0	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	102,50 ± 1,03	0,252 ± 0,003	0,846 ± 0,067	134,0 ± 19,0	5,99 ± 0,49
		3	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	102,69 ± 1,11	0,252 ± 0,003	0,844 ± 0,054	134,0 ± 18,0	6,00 ± 0,39
		6	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	102,84 ± 1,03	0,252 ± 0,003	0,842 ± 0,059	140,0 ± 22,0	6,11 ± 0,06

Примечания:

1 – реакция на метронидазол (качественная реакция на первичные ароматические амины после восстановления цинковой пылью. Появление оранжево-красного окрашивания) и УФ-СФМ (совпадение характеристических пиков);

2 – от общей массы АФС в растворяемой таблетке.

Таблица Б.2 – Показатели качества шипучего гранулята состава №3 в условиях долгосрочных испытаний (при 25±1 °С)

№ состава	№ серии	Срок хранения, мес.	Описание	Однородность	Подлинность ¹	Содержание АФС n=5, (%) ²	Содержание АФС n=5, (г)	Потеря в массе при высуш., n=5, (%)	Распада- емость, n=5, (с)	рН раствора n=5, (ед.)
1	1	0	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	100,13 ± 3,23	0,251 ± 0,008	0,840 ± 0,020	137,0 ± 43,0	6,00 ± 0,50
		3	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	100,21 ± 3,62	0,251 ± 0,009	0,845 ± 0,057	136,0 ± 25,0	6,01 ± 0,31
		6	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	100,01 ± 3,14	0,251 ± 0,008	0,842 ± 0,062	139,0 ± 29,0	6,06 ± 0,30
		9	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	100,11 ± 3,69	0,251 ± 0,009	0,848 ± 0,069	142,0 ± 26,0	6,01 ± 0,21
		12	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	100,35 ± 3,56	0,251 ± 0,009	0,844 ± 0,076	146,0 ± 34,0	6,09 ± 0,36
		18	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	100,34 ± 3,16	0,251 ± 0,008	0,847 ± 0,064	152,0 ± 21,0	6,10 ± 0,11
		24	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	100,54 ± 3,30	0,251 ± 0,008	0,840 ± 0,064	158,0 ± 34,0	6,11 ± 0,12
	2	0	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	101,24 ± 2,78	0,253 ± 0,007	0,842 ± 0,068	132,0 ± 23,0	5,99 ± 0,49
		3	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	101,17 ± 2,75	0,253 ± 0,006	0,848 ± 0,058	135,0 ± 19,0	6,10 ± 0,29
		6	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	101,07 ± 2,00	0,253 ± 0,005	0,845 ± 0,047	138,0 ± 33,0	6,11 ± 0,49
		9	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	101,22 ± 2,22	0,253 ± 0,006	0,841 ± 0,069	141,0 ± 30,0	6,06 ± 0,21
		12	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	101,89 ± 2,02	0,253 ± 0,005	0,847 ± 0,074	144,0 ± 37,0	6,19 ± 0,14
		18	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	101,17 ± 2,35	0,253 ± 0,006	0,840 ± 0,066	150,0 ± 27,0	6,20 ± 0,08
		24	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	101,66 ± 2,19	0,253 ± 0,005	0,842 ± 0,067	156,0 ± 36,0	6,31 ± 0,01
	3	0	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	102,50 ± 1,03	0,252 ± 0,003	0,846 ± 0,067	134,0 ± 19,0	5,99 ± 0,49
		3	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	102,69 ± 1,11	0,252 ± 0,003	0,844 ± 0,054	134,0 ± 18,0	6,00 ± 0,39
		6	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	102,84 ± 1,03	0,252 ± 0,003	0,842 ± 0,059	140,0 ± 22,0	6,11 ± 0,06
		9	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	102,40 ± 1,24	0,252 ± 0,003	0,840 ± 0,069	143,0 ± 22,0	6,15 ± 0,32
		12	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	102,13 ± 1,67	0,252 ± 0,004	0,848 ± 0,057	146,0 ± 24,0	6,02 ± 0,41
		18	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	102,63 ± 1,16	0,252 ± 0,003	0,844 ± 0,063	152,0 ± 29,0	6,16 ± 0,15
		24	смесь из белых и светло-жёлтых гранул	соответствует	соответствует	102,12 ± 1,01	0,252 ± 0,002	0,840 ± 0,060	157,0 ± 30,0	6,15 ± 0,21

Примечания:

1 – реакция на метронидазол (качественная реакция на первичные ароматические амины после восстановления цинковой пылью. Появление оранжево-красного окрашивания) и УФ-СФМ (совпадение характеристических пиков);

2 – от общей массы АФС в растворяемой таблетке.

Таблица Б.3 – Показатели качества быстрорастворимых таблеток (состав №3), ускоренные испытания (40±1 °С)

№ состава	№ серии	Срок хранения, мес.	Описание	Однородность	Подлинность ¹	Содержание АФС n=5, (%) ²	Содержание АФС n=5, (г)	Прочность на раздавливание, n=5, (Н) ³	Истираемость n=5, (%)	Потеря в массе при высушивании, n=5, (%)	Распадаемость, n=5, (с)	рН раствора n=5, (ед.)
1	1	0	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	100,12 ± 3,22	0,251 ± 0,008	124,7 ± 2,1	1,31 ± 0,02	0,848 ± 0,067	234,0 ± 35,0	6,01 ± 0,49
		3	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	100,23 ± 3,64	0,251 ± 0,009	109,0 ± 32,0	0,87 ± 0,11	0,844 ± 0,056	237,0 ± 27,0	6,00 ± 0,30
		6	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	100,03 ± 3,16	0,251 ± 0,008	119,0 ± 23,0	0,78 ± 0,09	0,841 ± 0,061	240,0 ± 31,0	6,05 ± 0,29
	2	0	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	101,22 ± 2,76	0,253 ± 0,007	98,0 ± 39,0	1,00 ± 0,15	0,841 ± 0,067	235,0 ± 25,0	5,98 ± 0,48
		3	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	101,18 ± 2,76	0,253 ± 0,007	107,0 ± 40,0	0,90 ± 0,10	0,847 ± 0,057	238,0 ± 21,0	6,09 ± 0,28
		6	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	101,08 ± 2,01	0,253 ± 0,005	118,0 ± 28,0	0,66 ± 0,12	0,844 ± 0,046	241,0 ± 35,0	6,11 ± 0,48
	3	0	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	102,48 ± 1,01	0,252 ± 0,002	100,0 ± 38,0	1,21 ± 0,17	0,845 ± 0,066	233,0 ± 21,0	5,98 ± 0,48
		3	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	102,67 ± 1,09	0,252 ± 0,003	109,0 ± 35,0	1,04 ± 0,10	0,845 ± 0,055	236,0 ± 20,0	5,99 ± 0,38
		6	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	102,82 ± 1,01	0,252 ± 0,002	119,0 ± 37,0	0,67 ± 0,11	0,843 ± 0,058	239,0 ± 24,0	6,10 ± 0,05

Примечания:

1 – реакция подлинности на метронидазол (качественная реакция на первичные ароматические амины после восстановления цинковой пылью. Появление оранжево-красного окрашивания) и УФ-СФМ (совпадение характеристических пиков);

2 – от общей массы АФС в таблетке;

3 – нагрузка, на боковую грань таблетки, которая её разрушает (Н).

Таблица Б.4 – Показатели качества быстрорастворимых таблеток (состав №3), ускоренные испытания (25 ± 1 °C)

№ состава	№ серии	Срок хранения, мес.	Описание	Однородность	Подлинность ¹	Содержание АФС n=5, (%) ²	Содержание АФС n=5, (г)	Прочность на раздавливание, n=5, (Н) ³	Истираемость n=5, (%)	Потеря в массе при высушивании, n=5, (%)	Распадаемость, n=5, (с)	рН раствора n=5, (ед.)
1	1	0	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	100,12 ± 3,22	0,251 ± 0,008	124,7 ± 2,1	1,31 ± 0,02	0,840 ± 0,020	234,0 ± 35,0	6,01 ± 0,49
		3	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	100,20 ± 3,62	0,251 ± 0,009	125,0 ± 6,0	1,24 ± 0,11	0,845 ± 0,056	237,0 ± 25,0	5,99 ± 0,29
		6	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	100,00 ± 3,13	0,251 ± 0,008	138,0 ± 4,0	0,79 ± 0,20	0,841 ± 0,061	240,0 ± 29,0	6,04 ± 0,28
		9	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	100,10 ± 3,68	0,251 ± 0,009	133,0 ± 13,0	0,38 ± 0,15	0,847 ± 0,068	243,0 ± 26,0	6,05 ± 0,39
		12	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	100,34 ± 3,55	0,251 ± 0,009	135,0 ± 14,0	0,58 ± 0,20	0,843 ± 0,075	247,0 ± 34,0	6,07 ± 0,34
		18	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	100,33 ± 3,15	0,251 ± 0,008	142,0 ± 17,0	0,45 ± 0,12	0,846 ± 0,063	253,0 ± 21,0	6,07 ± 0,09
		24	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	100,53 ± 3,29	0,251 ± 0,008	144,0 ± 10,0	0,52 ± 0,22	0,839 ± 0,063	259,0 ± 34,0	6,09 ± 0,10
	2	0	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	101,22 ± 2,76	0,253 ± 0,007	89,0 ± 6,0	1,00 ± 0,15	0,661 ± 0,067	235,0 ± 25,0	5,99 ± 0,49
		3	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	101,16 ± 2,74	0,253 ± 0,007	129,0 ± 11,0	1,26 ± 0,17	0,847 ± 0,057	238,0 ± 19,0	6,09 ± 0,27
		6	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	101,06 ± 1,99	0,253 ± 0,005	132,0 ± 16,0	0,66 ± 0,22	0,844 ± 0,046	241,0 ± 33,0	6,10 ± 0,47
		9	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	101,21 ± 2,21	0,253 ± 0,006	138,0 ± 17,0	0,40 ± 0,13	0,840 ± 0,068	244,0 ± 31,0	6,04 ± 0,19
		12	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	101,88 ± 2,01	0,253 ± 0,005	143,0 ± 14,0	0,65 ± 0,12	0,846 ± 0,073	247,0 ± 37,0	6,17 ± 0,12
		18	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	101,16 ± 2,34	0,253 ± 0,006	145,0 ± 18,0	0,53 ± 0,16	0,839 ± 0,065	253,0 ± 27,0	6,18 ± 0,06
		24	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	101,65 ± 2,18	0,253 ± 0,005	146,0 ± 15,0	0,50 ± 0,20	0,841 ± 0,066	259,0 ± 36,0	6,29 ± 0,01
	3	0	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	102,48 ± 1,01	0,252 ± 0,002	84,0 ± 9,0	1,21 ± 0,17	0,675 ± 0,066	233,0 ± 21,0	5,99 ± 0,49
		3	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	102,67 ± 1,09	0,252 ± 0,003	113,0 ± 16,0	1,05 ± 0,30	0,843 ± 0,053	231,0 ± 18,0	5,98 ± 0,37
		6	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	102,82 ± 1,01	0,252 ± 0,002	124,0 ± 20,0	0,93 ± 0,12	0,84 ± 0,058	229,0 ± 22,0	6,09 ± 0,04
		9	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	102,38 ± 1,22	0,252 ± 0,003	128,0 ± 18,0	0,71 ± 0,16	0,839 ± 0,068	227,0 ± 22,0	6,13 ± 0,30
		12	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	102,11 ± 1,65	0,252 ± 0,004	132,0 ± 19,0	0,65 ± 0,22	0,847 ± 0,056	225,0 ± 24,0	6,00 ± 0,39
		18	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	102,61 ± 1,14	0,252 ± 0,003	139,0 ± 13,0	0,56 ± 0,18	0,843 ± 0,062	221,0 ± 29,0	6,14 ± 0,13
		24	таблетки желтовато-белого цвета	соответствует	соответствует	102,11 ± 0,09	0,252 ± 0,000	144,0 ± 15,0	0,50 ± 0,14	0,839 ± 0,059	218,0 ± 30,0	6,13 ± 0,19

Примечания:

1 – реакция подлинности на метронидазол (качественная реакция на первичные ароматические амины после восстановления цинковой пылью. Появление оранжево-красного окрашивания) и УФ-СФМ (совпадение характеристических пиков);

2 – от общей массы АФС в таблетке;

3 – нагрузка, на боковую грань таблетки, которая её разрушает (Н).

ПРИЛОЖЕНИЕ В**Проект фармакопейной статьи предприятия
«Метронидазол быстрорастворимый, таблетки шипучие 250 мг».**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации «__» _____ 20__ г.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2
(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение,
адрес)

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

_____ (номер)

Метронидазол быстрорастворимый
торговое наименование лекарственного препарата

Метронидазол
международное непатентованное или химическое наименование

таблетки шипучие, 250 мг
лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко»

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко»

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко»

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко»

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебно-воспитательной работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Т.М. Литвинова



2023 г.

АКТ № 1

внедрения в учебный процесс

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

результатов диссертационного исследования Нарышкина Саввы Руслановича
на тему: «Разработка лекарственных форм метронидазола с применением твёрдых
дисперсий».

Мы, нижеподписавшиеся: к.х.н., доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Плехотная Ольга Николаевна, к.ф.н., доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Янкова Виктория Германовна, к.ф.н., доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Грих Виктория Владимировна удостоверяем факт внедрения результатов научной работы Нарышкина С.Р. в учебный процесс кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Материалы исследований используются при чтении лекций, подготовке учебных материалов и проведении семинаров для студентов: Института фармации им. А.П. Нелюбина; Института биодизайна и моделирования сложных систем; Передовой инженерной школы «Интеллектуальные системы тераностики».

Доцент кафедры,
аналитической, физической и коллоидной химии
Института фармации им. А.П. Нелюбина
к.х.н.

О.Н. Плехотная

Доцент кафедры
аналитической, физической и коллоидной химии
Института фармации им. А.П. Нелюбина
к.ф.н.

В.Г. Янкова

Доцент кафедры
аналитической, физической и коллоидной химии
Института фармации им. А.П. Нелюбина
к.ф.н.

В.В. Грих

Начальник Учебного управления,
к.м.н.

Л.Ю. Юдина

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебно-воспитательной работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Т.М. Литвинова

« 20 / 04 / 2023 г.

АКТ N 2

внедрения в учебный процесс

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

результатов диссертационного исследования Нарышкина Саввы Руслановича
на тему: «Разработка лекарственных форм метронидазола с применением твёрдых
дисперсий».


Мы, нижеподписавшиеся: д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой
фармацевтической технологии Краснюк Иван Иванович, к.ф.н., доцент кафедры
фармацевтической технологии Растопчина Ольга Вячеславовна, к.ф.н., доцент кафедры
фармацевтической технологии Козлова Жанна Михайловна удостоверяем факт внедрения
результатов научной работы Нарышкина С.Р. в учебный процесс кафедры
фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Материалы исследований используются при чтении лекций, подготовке учебных
материалов и проведении семинаров для студентов Института фармации им. А.П.
Нелюбина.


Зав. кафедрой
фармацевтической технологии
Института фармации им. А.П. Нелюбина
д.ф.н., профессор

 И.И. Краснюк

Доцент кафедры
фармацевтической технологии
Института фармации им. А.П. Нелюбина
к.ф.н.

 О.В. Растопчина

Доцент кафедры
фармацевтической технологии
Института фармации им. А.П. Нелюбина
к.ф.н.

 Ж.М. Козлова

Начальник Учебного управления,
к.м.н.

 Л.Ю. Юдина