



УДК 615.453.3:615.212

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.3.13237>

РОЗРОБКА СКЛАДУ ГРАНУЛ ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ НА ОСНОВІ НІМЕСУЛІДУ

К. В. Тарапон¹, Т. А. Groшовий²

АТ «Фармак»¹, Київ

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²

k.tarapon@farmak.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
10.08.2022

Після доопрацювання / Revised:
17.08.2022

Прийнято до друку / Accepted:
18.08.2022

Ключові слова:

гранули;
фармако-технологічні показники;
органолептичні характеристики;
німесулід;
профілі розчинення.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Розробка складу гранул для оральної суспензії на основі німесуліду, вивчення впливу розміру часток активного фармацевтичного інгредієнта та допоміжних речовин на критичні показники якості препарату.

Матеріали і методи. В процесі досліджень використовували діючу речовину німесулід, а також допоміжні речовини з груп наповнювачів, зв'язувальних речовин, стабілізаторів рН, коригентів смаку, ароматизаторів та солюбілізаторів. Приготування гранул здійснювали методом вологої грануляції. Визначення фармако-технологічних показників проводили за допомогою сучасного обладнання. Для аналізу характеристик порошкових мас, готової суспензії використовували органолептичні методи. Кількісний вміст діючої речовини визначали методом ВЕРХ.

Результати й обговорення. За результатами експериментальних досліджень встановлено, що мікронізована субстанція німесуліду (D90 < 30 мкм) забезпечує відповідність приготованої суспензії німесуліду за показником «Опис», а також відповідність профілю розчинення референтному препарату. Найкращі органолептичні характеристики суспензії отримано при використанні як наповнювача цукру подрібненого в кількості від 75,50 до 90,00 %. Для забезпечення значення рН, аналогічного референтному препарату, необхідно до складу розроблюваного лікарського засобу вводити кислоту лимонну безводну в кількості від 0,95 до 1,0 %. Використання у складі солюбілізатора кетомакрогону 1000 у кількості 1 % забезпечує профіль розчинення препарату та кількісний вміст відповідно встановленим вимогам.

Висновки. При розробці складу препарату з діючою речовиною німесулід у формі гранул для оральної суспензії встановлено цільовий профіль препарату, визначено критичні показники якості, проведено оцінку ризиків варіабельності формуляції. В ході роботи підібрано оптимальний розмір часток діючої речовини, вивчено вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні та фізико-хімічні показники та запропоновано науково обґрунтований склад препарату, який відповідає цільовому профілю.

Вступ. Поряд із традиційними пероральними лікарськими формами, такими як таблетки та капсули, на сучасному етапі розвитку фармацевтичної галузі

набувають популярності препарати у вигляді гранул або порошоків для приготування оральних суспензій [1, 2]. Незважаючи на ряд суттєвих переваг лікар-

ських засобів у формі таблеток або капсул, таких як легкість введення, простота дотримання пацієнтом режиму лікування, стабільність препарату, зручність зберігання, недоліком даних лікарських форм є труднощі при ковтанні, особливо при застосуванні препарату для педіатричних або пацієнтів похилого віку. Ще одним важливим недоліком є можливі труднощі з біодоступністю [1].

Лікарські засоби у вигляді порошків або гранул для приготування суспензії мають переваги в розчинності та біодоступності. Таблетки або капсули після перорального введення мають спочатку розпастися, перш ніж вивільниться діюча речовина, тоді як вивільнення діючої речовини з порошкоподібних або гранульованих препаратів, введених таким самим шляхом, буде, як правило, швидшим, внаслідок розпадання їх у воді, поза ротовою порожниною, що в результаті сприяє швидшому всмоктуванню в шлунково-кишковому тракті [1, 3].

Перевагами оральних суспензій також є швидкий та повний прояв фармакологічної дії; можливість коригування неприємного смаку, кольору та запаху лікарської речовини, за рахунок введення до складу суспензії коригентів смаку; простота та зручність застосування [2].

Як відомо, багато захворювань супроводжуються больовим синдромом, тому нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗП) є найбільш затребуваними при знеболювальній терапії. До них належить німесулід, який займає 2-гу позицію в рейтингу НПЗП, які призначають строком на 14 днів [4]. Це потужний лікарський засіб, що належить до групи селективних інгібіторів циклооксигенази-2 та використовується для лікування болю різного генезу, запалення після ревматоїдного артриту та остеоартриту, респіраторного запалення, дисменореї, операційного болю, лихоманки [5–7]. Препарати з німесулідом використовують більш ніж у 50 країнах світу та, незважаючи на суперечливі дані останнього десятиріччя щодо можливої гепатотоксичної дії, залишаються в пріоритеті для симптоматичного лікування больового синдрому [8, 9].

Німесулід належить до малорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), належить до II класу за біофармацевтичною системою класифікації (БСК), відповідно має низьку розчинність та високу біодоступність, тобто біодоступність обмежується тільки розчиненням [10–12]. Для покращення розчинності, і тим самим біодоступності, препаратів із малорозчинними діючими речовинами використовують різні механізми. Так, одним із них є введення до складу рецептур відповідних допоміжних речовин, наприклад, дезінтегрантів (крохмаль), супердезінтегрантів (натрію крохмаль гліколят) або поверхнево-активних речовин (натрію лаурилсульфат). Застосування спеціальних технологій або лікарських форм також є механізмами для покращення розчинності лікарських препаратів [13, 14].

Використання німесуліду у вигляді суспензії, приготованої безпосередньо перед застосуванням, сприяє більш швидкому терапевтичному ефекту порівняно з іншими знеболювальними препаратами. Відомо, що аналгетичний ефект німесуліду у формі суспензії може проявлятися вже через 15–20 хв після приймання [7].

Сучасна фармацевтична розробка ґрунтується на принципах ІСН Q8 [15] та потребує науково обґрунтованого вибору допоміжних речовин, що будуть забезпечувати необхідні фармако-технологічні властивості та показники якості готового продукту [16, 17]. Найважливішою частиною підходу «Quality by design» (QbD) є усвідомлення того, як параметри процесу та рецептури вплинуть на характеристики продукту, а також оптимізація цих параметрів, відповідно до необхідних кінцевих специфікацій. Визначення критичних параметрів має за мету контролювати ці параметри в процесі виробництва [15].

Актуальною є розробка складу вітчизняного препарату знеболювальної та протизапальної дії у формі гранул для оральної суспензії на основі німесуліду з використанням науково обґрунтованого підходу щодо вибору кількості допоміжних речовин.

Мета роботи – розробка складу гранул для оральної суспензії на основі німесуліду, вивчення впливу розміру часток АФІ та допоміжних речовин на критичні показники якості препарату.

Матеріали і методи. Для розробки препарату використовували діючу речовину німесулід у кількості 100 мг, з різним розміром часток ($D_{90}=64,0$ мкм та $D_{90}=10,8$ мкм). Як допоміжні речовини використовували цукрову пудру, глюкози моногідрат (наповнювачі); крохмаль кукурудзяний (зв'язувальні речовини); кислота лимонна (стабілізатор рН); кислота лимонна, розчин глюкози, висушений розпиленням (коригенти смаку); ароматизатор із запахом апельсина (ароматизатори) та кетомакрогол 1000 (солюбілізатор). Всі використані речовини мали фармакопейну якість [18, 19].

Приготування гранул здійснювали методом вологої грануляції.

Дослідження АФІ, отриманих порошкових мас та гранул, проводили згідно з фармакопейними методиками [18, 19]. Розмір часток АФІ визначали за допомогою лазерного дифракційного аналізатора (Mastersizer 3000, Німеччина). У роботі використовували сучасне обладнання для визначення фармако-технологічних показників: втрата в масі при висушуванні (Mettler Toledo HB43-S, Швейцарія), насипна густина та густина після ущільнення (ERWEKA SVM 202, Німеччина), текучість та кут природного відкосу порошків (ERWEKA GT, Німеччина). Для аналізу характеристик порошкових мас, готової суспензії використовували органолептичні методи. Вимірювання рН здійснювали за допомогою рН-аналізатора (Mettler Toledo S220 Seven Compact, Швейцарія).

Для визначення вивільнення діючої речовини з готового продукту використовували прилад для розчинення з лопаттю (ERWEKA DT 820, Німеччина). Аналіз кількісного вмісту діючої речовини в гранулах та кількісного вмісту діючої речовини, що розчинилася, проводили методом ВЕРХ (ДФУ, 2.2.29), з використанням рідинного хроматографа зі спектрофотометричним детектором Agilent 1260.

Результати й обговорення. На початку розробки лікарського засобу «Німесулід», гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г було визначено цільовий профіль препарату, що розробляється (табл. 1). Цільовий профіль встановлено на основі досліджень властивостей референтного препарату «Аулін», гранули для оральної суспензії, виробника «Angelini Pharma», Чеська Республіка.

Лікарський засіб, що розробляється, представляє собою гранули для оральної суспензії. Вибір лікарської форми препарату пов'язаний з тим, що референтний препарат має таку саму форму і такий самий спосіб приймання. Дана форма забезпечує точність дозування та високу швидкість вивільнення діючої речовини. Вона компактна, зручна при прийманні, зберіганні та транспортуванні.

Діючою речовиною препарату є німесулід в кількості 100 мг на 2 г маси. Кількість АФІ в препараті, що розробляється, відповідає кількості в референтному препараті «Аулін», гранули для оральної суспензії, виробника «Angelini Pharma», Чеська Республіка.

На наступному етапі було визначено фактори впливу на критичні показники якості препарату. Результати початкової оцінки ризиків змінних складу представлено в таблиці 2.

Таким чином, досліджені властивості референтного препарату дозволили встановити цільовий профіль якості та визначити критичні показники якості (КПЯ) для розробленого препарату. Згідно з оцінкою ризиків проведено дослідження, спрямовані на зниження середніх та високих ризиків змінних формуляції до низького рівня.

Для розробки генеричного препарату реалізовано стратегію використання аналогічного якісного складу оригінального препарату, що зводить до мінімуму ризики, пов'язані з сумісністю, стабільністю та біоеквівалентністю.

З метою визначення оптимального розміру часток АФІ німесуліду було напрацьовано серію з крупним розміром часток ($D_{10}=2,92$ мкм, $D_{50}=16,7$ мкм,

Таблиця 1

Цільовий профіль якості препарату

Елемент цільового профілю якості	Критерії
Передбачуване застосування в клінічних умовах	Нестероїдний протизапальний та протиревматичний засіб, похідний пропіонової кислоти, АФІ якого зменшує синтез простагландинів за рахунок пригнічення активності циклооксигенази, у результаті чого має виражену анальгетичну активність
Шлях введення	Пероральний
Лікарська форма	Гранули для оральної суспензії
Дозування	По 100 мг/2 г в саше
Вид і розмір упаковки	По 10 саше у пачці
Фармакокінетика	Терапевтично еквівалентний з референтним препаратом
Показники якості	Опис
	Ідентифікація
	pH
	Втрата в масі при висушуванні
	Середня маса вмісту саше
	Однорідність дозованих одиниць
	Розчинення
	Супровідні домішки
	Кількісне визначення
	Герметичність
Мікробіологічна чистота	
Термін придатності	2 роки
Умови зберігання	При температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці

Таблиця 2

Початкова оцінка ризиків варіабельності формуляції

Показник якості препарату	Змінна складу						
	розмір часток АФІ	наповнювач	зв'язувальна речовина	стабілізатор рН	коригент смаку	ароматизатор	солюбілізатор
Опис	Середній	Середній	Середній	Низький	Середній	Середній	Низький
рН	Низький	Низький	Низький	Середній	Низький	Низький	Низький
Розчинення	Високий	Низький	Високий	Низький	Низький	Низький	Середній
Кількісне визначення	Низький	Низький	Середній	Низький	Низький	Низький	Середній

$D_{90}=64,0$ мкм) та серію з мікронізованої субстанції ($D_{10}=1,28$ мкм, $D_{50}=4,22$ мкм, $D_{90}=10,8$ мкм).

При використанні німесулідів з крупним розміром часток у приготуваній суспензії спостерігалось явище седиментації – осідання часток на дно склянки відбувається відразу після припинення процесу перемішування суспензії. Існує декілька методів для підвищення седиментаційної стійкості суспензії. Найрозповсюдженіший – це зменшення розмірів частинок лікарської речовини за рахунок його тоншого подрібнення. Малий розмір часток АФІ зумовлює їх велику питому поверхню, що призводить до збільшення вільної поверхневої енергії. Тобто субстанція із розміром часток $D_{90}=64$ мкм не придатна для даної лікарської форми.

Під час приготування суспензії з мікронізованої субстанції ($D_{90}=10,8$ мкм) отримано задовільні результати візуального контролю: не розчинні часточки рівномірно розподілені в рідкому дисперсійному середовищі. Отже, розмір часток німесулідів $D_{90} < 30$ мкм забезпечує відповідність препарату за показником «Опис».

Вивчення профілів вивільнення АФІ, що проводилось в середовищі рН 6,8 (з додаванням 1 % твін 80), на приладі для розчинення з лопаттю, при 50 об/хв [20], також підтверджує доцільність використання субстанції з меншим розміром часток. Профілі розчинення представлені на рисунку 1.

Вихідний перелік допоміжних речовин брали відповідно до складу референтного препарату «Аулін», гранули для оральної суспензії виробництва «Angelini Pharma», Чеська Республіка.

Відповідно до референтного препарату, як наповнювач використано сахарозу у вигляді цукру подрібненого (пудри). Його перевагою є солодкий смак, що важливо для органолептичних властивостей даної лікарської форми.

При підборі кількості наповнювача (цукрової пудри) досліджували його вплив на характеристики препарату. Додатково вивчали серію з доданою глюкозою моногідратом. Отримані дані показано у вигляді таблиці 3.

Гранулят із сахарозою легко гранулюється. Додавання глюкози моногідрату не дозволяє висушити гранулят менше ніж 1 %, при дослідженні втрати в

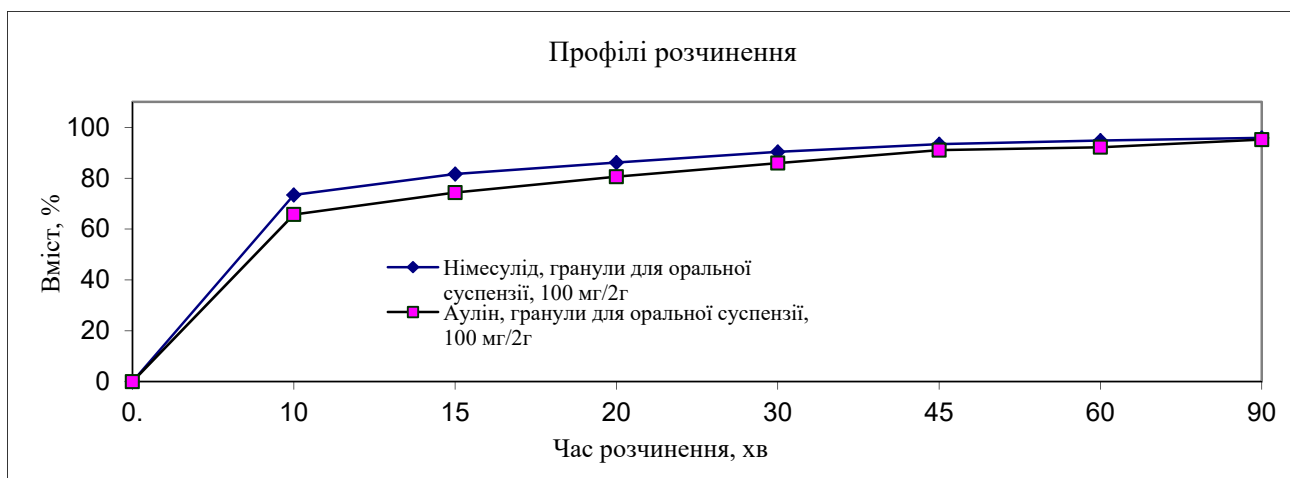


Рис. 1. Профілі розчинення препарату «Німесулід», гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г порівняно з референтним препаратом у середовищі рН 6,8 (з додаванням 1 % твін 80).

Таблиця 3

Вплив природи та кількості наповнювача на характеристики препарату «Німесулід», гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г

Наповнювач	Цукор подрібнений (пудра)	Цукор подрібнений (пудра) + глюкоза моногідрат
Кількість наповнювача	86,00 %	43,03 % + 43,03 %
Втрата в масі при висушуванні грануляту	0,41 %	4,34 %
Опис маси для наповнення саше	Маса насичено жовтого кольору зі сформованими гранулами	Дрібний жовтий порошок.
Опис суспензії	Світло-жовтий колір. Смак кислувато-солодкий без гіркоти, схожий до референтного препарату	Жовтувато-білого кольору. Смак кислувато-солодкий без гіркоти

масі при висушуванні порошок частково плавиться, що негативно впливає на фармако-технологічні показники продукту. Тому як наповнювач обрано цукор подрібнений (пудра).

Експериментальні дослідження підтверджують, що при використанні цукру подрібненого в кількості від 75,50 % в розрахунку від середньої маси одного пакету 2,0 г до 90,00 % зміни опису маси для наповнення саше і органолептичних характеристик суспензії не відмічали. Результати вивчення кількості наповнювача наведено у вигляді таблиці 4.

Отже, до складу препарату як наповнювач обрано цукор подрібнений (пудра). Його додавали в кількості

для отримання середньої маси в розрахунку на один пакет 2,0 г (87,50 %).

Аналогічно референтному препарату, до складу розроблюваного засобу «Німесулід», гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г як зв'язувальної речовини використовували крохмаль кукурудзяний. Кількісний вміст крохмалю в складі лікарського засобу встановлювали експериментально. Результати дослідження кількості зв'язувальної речовини показано в таблиці 5.

Отримані дані свідчать, що кількість крохмалю кукурудзяного не впливає на опис і втрату в масі при висушуванні, результати кількісного визначення

Таблиця 4

Результати дослідження кількості цукру подрібненого у складі препарату «Німесулід», гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г

Кількість цукру подрібненого (пудри), %	Втрата в масі при висушуванні грануляту, %
75,50	0,76
77,50	0,35
80,50	0,38
80,90	0,67
84,50	0,86
86,00	0,41
87,50	0,35
87,80	0,55
88,00	0,45
88,30	0,59
88,50	0,57
88,70	0,38
88,90	0,52
89,00	0,63
89,05	0,62
90,00	0,87

Таблиця 5

Результати дослідження кількості зв'язувальної речовини у складі препарату «Німесулід», гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г

Кількість крохмалю кукурудзяного	0,5 %	2 %	3 %	10 %
Втрата в масі при висушуванні грануляту, %	0,50	0,52	0,76	0,67
Опис маси для наповнення саше	Насичено жовтого кольору зі сформованими гранулами			
Опис суспензії	Світло-жовтий колір. Смак кислувато-солодкий без гіркоти			
Фактор подібності в середовищі рН 6,8 + 1 % твін 80	72,6	49,3	42,8	43,1
Кількісне визначення, мг	94,9	94,0	92,2	94,6

залишаються без змін, проте використання 0,5 % крохмалю кукурудзяного забезпечує профіль розчинення найближчий до референтного препарату. Таким чином, до складу розроблюваного препарату як оптимальну кількість зв'язувальної речовини було обрано 0,01 г крохмалю кукурудзяного на 1 саше.

Як стабілізатор рН та коригент смаку обрано кислоту лимонну, що, відповідно до складу референтного препарату, використовується в безводній формі. Результати вимірювань розчинів із різною концентрацією лимонної кислоти безводної дозволили встановити орієнтовний вміст її в препараті: 0,5–3,0 % від загальної маси саше. При цьому значення рН приготованої суспензії знаходиться в межах 2,5–3,5. Показник рН приготовленої суспензії «Ауліну» складає 3,06–3,23. Отже, для забезпечення значення рН аналогічно референтному препарату необхідно до складу розроблюваного лікарського засобу вводити кислоту лимонну безводну в кількості від 0,95 до 1,0 %.

Для коригування смаку приготовленої суспензії до складу лікарського препарату введено розчин глюкози, висушений розпиленням і кислоту лимонну безводну, аналогічно референтному препарату. За своїми фізико-хімічними та фармако-технологічними властивостями вони відповідають вимогам до коригентів: здатні виправляти неприємний смак, добре змішуються з гранулятом не впливаючи на сипучість маси, не знижують активність та стабільність АФІ. З метою підбору їх співвідношення до складу лікарського препарату на стадії опудрення грануляту введено різну кількість коригентів смаку. При цьому намагались мінімізувати їх вплив на фармако-технологічні показники маси для наповнення саше, що у свою чергу, забезпечить ритмічну роботу машини для фасування саше, стабільність маси вмісту пакетиків та точність дозування лікарської речовини. Результати дослідження кількості коригентів смаку показано подані в таблиці 6.

Отримані результати органолептичних характеристик маси для наповнення саше та суспензії порівняно з референтним препаратом підтверджують оптимальне співвідношення коригентів смаку (3:1), а саме 0,06 г розчину глюкози, висушеної розпиленням, та 0,02 г кислоти лимонної безводної.

Для відтворення органолептичних властивостей референтного препарату до складу маси для саше введено ароматизатор із запахом апельсина. При виборі вмісту ароматизатора з запахом апельсина гранулят опудрено різною кількістю. Результати дослідження запаху отриманих гранул та їх розчину наведено в таблиці 7.

Проведені дослідження підтверджують, що для забезпечення запаху гранул і розчину, аналогічного референтному препарату, необхідно використовувати 2 % ароматизатора з запахом апельсина.

Для збільшення розчинності важкорозчинної чи практично нерозчинної АФІ застосовують ПАР, що мають високе значення гідрофільно-ліпофільного балансу. Ці речовини часто називають солюбілізаторами. Солюбілізація – процес мимовільного переходу не розчинної у воді речовини в розведений водний розчин ПАР з утворенням термодинамічно стійкої системи. З підвищенням гідрофільно-ліпофільного балансу поліпшуються гідрофільні властивості ПАР, що супроводжується зростанням їхньої розчинності у воді. У даному випадку солюбілізатором виступає макрогол 20 (поліетиленгліколь) цетостеариловий ефір (Кетомакрогол 1000, Kolliphor 20 CS). Кількісний вміст солюбілізатора кетомакроголу 1000 у складі лікарського засобу розраховано експериментально, з огляду на його розчинність у воді (1:4) та необхідну кількість розчину для зволоження маси (табл. 8).

За профілями розчинення усі серії препарату аналогічні референтному препарату і відповідають вимогам цільового профілю якості, проте кількісний вміст серії з 0,5 % кетомакроголу 1000 знаходиться нижче допустимих меж. Для серії, до складу якої входить 1 % кетомакроголу 1000, спостерігається найбільша подібність за профілями розчинення до референтного препарату і кількісний вміст відповідає встановленим вимогам. Отже, як солюбілізатор обрано макрогол 20 (поліетиленгліколь) цетостеариловий ефір (кетомакрогол 1000) в кількості 0,02 г на 1 саше.

Враховуючи результати досліджень розробки складу, оновлено аналіз ризиків варіабельності формуляції. Дані наведено у таблиці 9.

Таблиця 6
Результати дослідження кількості коригентів смаку

Кількість мальтодекстрину, %	43,03	-	-	6	3	2	2	-	-	-	-	-
Кількість рідкої глюкози висушеної, %	-	-	-	-	-	-	-	2	2	2	2	3
Кількість кислоти лимонної безводної, %	0,95	0,95	1	1	1	1	1	0,5	0,7	1	1	1
Втрата в масі при висушуванні грануляту, %	1,47	0,62	0,41	0,86	0,35	0,45	0,76	0,57	0,63	0,38	0,36	0,36
Опис маси для наповнення саше	Жовтуватий порошок, більш інтенсивний, ніж РП	Інтенсивно жовтий гранульований порошок	Насичено жовтого кольору зі сформованими гранулами	Світло-жовтий гранульований порошок	Дещо світліший гранульований порошок	Злегка жовтий гранульований порошок	Насичено жовтого кольору зі сформованими гранулами	Жовтий гранульований порошок	Жовтий гранульований порошок	Світло-жовтий гранульований порошок	Гранульований порошок світло-жовтого кольору	
Органолептичні характеристики суспензії	Світліший колір, випадає жовтий осад, смак приторно-солодкий	Світліший жовтий колір, випадає жовтий осад, смак кисло-солодкий без гіркоти	Світліший жовтий колір, випадає жовтий осад, смак кисло-солодкий без гіркоти	Жовте забарвлення, без осаду, більш ніж РП	Дуже насичений жовтий колір, випадає жовтий осад, смак кисло-солодкий без гіркоти	Жовте забарвлення, випадає жовтий осад, смак кисло-солодкий без гіркоти	Світліший жовтий колір, випадає жовтий осад, смак кисло-солодкий без гіркоти	Світло-жовтий колір, смак кисло-солодкий з гіркотою	Світло-жовтий колір, смак кисло-солодкий з гіркотою	Світло-жовтий колір, смак кисло-солодкий з гіркотою	Світло-жовтий колір без осаду, смак схилий до РП	

Таблиця 7

Характеристика запаху гранул і розчину при виборі ароматизатора

Кількість ароматизатора на 1 пакетик, %	Запах гранул	Запах розчину
1	Слабкий запах апельсина	Слабкий запах апельсина
2	Виражений запах апельсина	Виражений запах апельсина

Таблиця 8

Вплив кількості кетомакроголу 1000 на розчинення препарату «Німесулід», гранули для оральної суспензії 100 мг/2 г

Кількість кетомакроголу 1000	0,5 %	0,8 %	1,0 %
Фактор подібності (F2)	64,6	76,1	78,5
Кількісне визначення, %	93,8	97,5	98,3

Таблиця 9

Оцінка ризиків варіабельності формуляції

Показник якості препарату	Змінна складу						
	розмір часток АФІ	наповнювач	зв'язувальна речовина	стабілізатор рН	коригент смаку	ароматизатор	солюбілізатор
Опис	Низький*	Низький*	Низький*	Низький	Низький*	Низький*	Низький
рН	Низький	Низький	Низький	Низький*	Низький	Низький	Низький
Розчинення	Низький*	Низький	Низький*	Низький	Низький	Низький	Низький*
Кількісне визначення	Низький	Низький	Низький*	Низький	Низький	Низький	Низький*

Примітки. * – ризик було знижено.

У результаті проведених досліджень кількість допоміжних речовин у складі препарату розподілено, як наведено в таблиці 10.

При розробці складу і технологічного процесу гранулят і масу для фасування в саше напрацьова-

них серій досліджували за основними фармако-технологічними та фізико-хімічними показниками: втрата в масі при висушуванні грануляту 0,39 %; насипна густина грануляту 0,78 г/мл; густина після усадки грануляту 0,90 г/мл; текучість грануляту

Таблиця 10

Оптимальний склад препарату «Німесулід», гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г

Найменування компоненту	Склад на 1 саше, г	Кількість, %
Німесулід (в перерахунку на 100 % суху речовину)	0,10	5,00
Цукор подрібнений (пудра)	1,75	87,50
Крохмаль кукурудзяний	0,01	0,50
Глюкози розчин, висушений розпиленням	0,06	3,00
Поліетиленгліколю цетостеариловий ефір	0,02	1,00
Кислота лимонна безводна	0,02	1,00
Ароматизатор з запахом апельсина	0,04	2,00
Маса вмісту пакетика	2,00	100,00

9,0 г/с; кут природного укосу грануляту 40,3 °; втрата в масі при висушуванні маси для саше 0,68 %; насипна густина маси для саше 0,75 г/мл; густина після усадки маси для саше 0,89 г/мл; текучість маси для саше 10,0 г/с; кут природного укосу маси для саше 41,6 °; рН 3,24; кількісний вміст 100,1 мг.

Висновки. Проведено дослідження з розробки препарату з діючою речовиною німесулід у формі гранул для оральної суспензії.

У процесі розробки встановлено цільовий профіль препарату, визначено критичні показники якості, проведено оцінку ризиків варіабельності формуляції, згідно з якою проведено експериментальні дослідження, спрямовані на зниження середніх та високих ризиків змінних формуляції до низького рівня.

Встановлено, що для даного препарату одним із критичних показників є розмір часток АФІ. Найкращі показники якості забезпечує мікронізована субстанція німесуліду ($D_{90} < 30$ мкм).

У ході роботи вивчено вплив допоміжних речовин із груп наповнювачів, зв'язувальних речовин, стабілізаторів рН, коригентів смаку, ароматизаторів та солубілізаторів на фармако-технологічними та фізико-хімічними показниками. Вибрано кількості допоміжних речовин, що забезпечують відповідність препарату цільовому профілю.

У результаті проведених досліджень запропоновано науково обґрунтований склад препарату у формі гранул для оральної суспензії на основі німесуліду.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF NIMESULIDE GRANULES FOR ORAL SUSPENSION

K. V. Tarapon¹, T. A. Hroshovyi²

JSC Farmak¹, Kyiv

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University²

k.tarapon@farmak.ua

The aim of the work. Development of the composition of nimesulide granules for oral suspension, study the influence of the particle size of active ingredient as well as excipients on the critical quality attributes of the finished product.

Materials and Methods. The active substance nimesulide and the excipients from the groups of fillers, binders, pH stabilizers, flavor correctors, flavoring agents, and solubilizers were used. Preparation of granules was carried out by the wet granulation. Determination of pharmaco-technological parameters was performed by using of modern equipment. Organoleptic methods were used to analyze the characteristics of powder masses and the finished suspension. Quantitative content of the active substance was determined by the HPLC method.

Results and Discussion. According to the experimental results it was established that the micronized nimesulide substance ($D_{90} < 30$ μm) ensures compliance of Description test of prepared suspension, as well as compliance of the dissolution profile with the reference product. The best organoleptic characteristics of the suspension are obtained when using powdered sugar from 75.50 % to 90.00 % as a filler. pH value similar to the reference product is achieved by adding 0.95 % to 1.0 % of anhydrous citric acid. Cetomacrogol 1000 as a solubilizer in the amount 1 % ensures the dissolution profile and the quantitative content in accordance with the established requirements.

Conclusions. During development of composition of nimesulide granules for oral suspension the target profile was established, critical quality attributes were determined, a risk assessment of the formulation variability were performed. The optimal particle size of the active substance was selected, the influence of excipients on the pharmaco-technological and physico-chemical parameters was studied, and a scientifically based composition of the product, which corresponds to the target profile, was proposed.

Key words: granules; pharmaco-technological parameters; organoleptic characteristics; nimesulide; dissolution profiles.

Перелік бібліографічних посилань

1. Ola M., Bhaskar R., Patil P. Dry syrup: an overview. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*. 2018. Vol. 6, No. 03. P. 30–38. DOI:10.30750/ijpbr.6.3.5.
2. Development and evaluation of a reconstitutable dry suspension to improve the dissolution and oral absorption of poorly water-soluble celecoxib. H.-I. Kim, S. Park, S. Park et al. *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10, No. 3. P. 140. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030140.
3. Aulton M. E. Powders, granules and granulation. *Aulton's pharmaceutics. The design and manufacture of medicines*. ed. by M. Aulton, K. M. Taylor. International Edition: Elsevier, 2018. P. 476–497.
4. Редакція «Українського ревматологічного журналу». НПЗП в ревматології: ефективність, ризики та безпека. *Український ревматологічний журнал*. 2021. № 2 (84). С. 46–51. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.84.16310.

5. Компендіум 2019 – лікарські препарати / за ред. В. М. Коваленка. Київ : МОРИОН, 2019. 2700 с.
6. Efficacy and safety of nimesulide in the complex treatment of patients with knee and hip osteoarthritis. A. Pikhlak, A. Garg, N. Gupta et al. *EC Orthopaedics*. 2018. Vol. 9. P. 12–18.
7. Зазірний І. М. Ефективність застосування препарату Німедар в ортопедичній практиці. *Травма*. 2018. Т. 19. № 2. С. 29–35.
8. Effectiveness of nimesulide in acute fever management in adults: retrospective electronic medical records database study outcome in outpatient department. S. Arulhraj, M. Tiwaskar, M. Sabharwal et al. *J. Assoc. Physicians. India*. 2021. Vol. 69 (7). P. 11–12.
9. Cadet Ch., Maheu E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pharmacological management of osteoarthritis in the very old: prescribe or proscribe? *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. 2021. Vol. 13. P. 1–13. DOI: 10.1177/1759720X211022149.
10. Development of in vitro – in vivo correlations for newly optimized Nimesulide formulations. M. Hanif, M. H Shoaib, R. I. Yousuf, F. Zafar. *PLOS ONE*. 2018. Vol. 13 (8). P. 1–11. DOI: 10.1371/journal.pone.0203123.
11. Design of experiments approach to discriminatory dissolution method development of poorly soluble drug in immediate release dosage form. S. B. Kolla, M. R. Vallabhaneni, S. B. Puttagunta et al. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2019. Vol. 53, No. 3. P. 435–445. DOI: 10.5530/ijper.53.3.76.
12. European Medicines Agency. ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers. Step 5 (EMA/CHMP/ICH/493213/2018). European Union: European Medicines Agency, 2020, 18 p.
13. Шляхи поліпшення біодоступності твердих дозованих лікарських форм на основі німесулідів / О. П. Баула та ін. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин* : зб. наук. пр. / ред. А. Ф. Попов. Київ : КНУТД, 2019. Вип. 2. Т. 1. С. 161–171.
14. The role of functional excipients in solid oral dosage forms to overcome poor drug dissolution and bioavailability. J. van der Merwe, J. Steenekamp, D. Steyn, J. Hamman. *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, No. 5. P. 393. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050393.
15. European Medicines Agency. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development - Step 5 (EMA/CHMP/ICH/167068/2004). European Union: European Medicines Agency, 2017, 24 p.
16. Khamis H. QbD Approach formulation design for poorly soluble drug nimesulid and evaluations : master thesis. Nicosia, 2019. 87 p.
17. Tarapon K.V., Tryhubchak O.V. Development of extended-release formulation based on the quality by design approach. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2022. Vol. 79, No. 2. P. 231–244. DOI: 10.32383/appdr/148114.
18. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1128 с.
19. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2019.
20. Тарапон К. В., Тригубчак О. В. Дослідження фармацевтичних факторів на профілі розчинення гранул для оральної суспензії з німесулідом. *Фармацевтичний журнал*. 2022. Т. 77. № 3. С. 61–70.

References

1. Ola M, Bhaskar R, Patil P. Dry syrup: an overview. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*. 2018;6(03):30-8. DOI: 10.30750/ijpbr.6.3.52.
2. Kim HI, Park S, Park S, Lee J, Cho K, Jee JP, Kim HC, Maeng HJ, Jang DJ. Development and evaluation of a reconstitutable dry suspension to improve the dissolution and oral absorption of poorly water-soluble celecoxib. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):140. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030140.
3. Aulton ME. Powders, granules and granulation. In: Aulton M, Taylor KM, editors. *Aulton's pharmaceutics. The design and manufacture of medicines*. International Edition: Elsevier; 2018. p. 476-97.
4. Editorial Board of "Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal". [NSAIDs in rheumatology: efficacy, risks and safety]. *Ukr revmatolohich zhurn*. 2021;2(84):46-51. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.84.16310. Ukrainian.
5. Kovalenko VM, editor. [Compendium 2019 – medicines]. Kyiv: MORION; 2019. Ukrainian.
6. Pikhlak A, Garg A, Gupta N, Khandarkar S. Efficacy and safety of nimesulide in the complex treatment of patients with knee and hip osteoarthritis. *EC Orthopaedics*. 2018;9:12-8.
7. Zazirnyi IM. [The effectiveness of the use of Nimesdar in orthopedic practice]. *Травма*. 2018;(19): 29-35. Ukrainian.
8. Arulhraj S, Tiwaskar M, Sabharwal M, Saikia R, Majid S, Rathod R, Mane A, Petare A, Kale R, Aggarwal KK. Effectiveness of Nimesulide in Acute Fever Management in Adults: Retrospective Electronic Medical Records Database Study Outcome in Outpatient Department. *J Assoc Physicians India*. 2021;69(7):11-12.
9. Cadet C, Maheu E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pharmacological management of osteoarthritis in the very old: prescribe or proscribe? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1-13. DOI: 10.1177/1759720x211022149
10. Hanif M, Shoaib MH, Yousuf RI, Zafar F. Development of in vitro – in vivo correlations for newly optimized Nimesulide formulations. *Plos One*. 2018;13(8):1-11. DOI: 10.1371/journal.pone.0203123.
11. Kolla SB, Vallabhaneni MR, Puttagunta SB, Venkata MS. Design of experiments approach to discrimi-

- natory dissolution method development of poorly soluble drug in immediate release dosage form. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2019;53(3): 435-45. DOI: 10.5530/ijper.53.3.76.
12. European Medicines Agency. ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers. – Step 5 (EMA/CHMP/ICH/493213/2018). European Union: European Medicines Agency; 2020. 18 p.
 13. Baula OP, Ishchenko OV, Kysorets AV, Bessarabov VI. [Ways to improve the bioavailability of solid dosage forms based on nimesulide]. In: Popov AF, editor. *Physical and organic chemistry, pharmacology and pharmaceutical technology of biologically active substances*. Kyiv: KNUTD; 2019. Ukrainian.
 14. van der Merwe J, Steenekamp J, Steyn D, Hamman J. The role of functional excipients in solid oral dosage forms to overcome poor drug dissolution and bioavailability. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):393. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050393.
 15. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development – Step 5 (EMA/CHMP/ICH/167068/2004). European Union: European Medicines Agency; 2017. 24 p.
 16. Khamis H. Qbd approach formulation design for poorly soluble drug nimesulid and evaluations [Master thesis]. Nicosia: Near East University Health Sciences Institute; 2019. 87 p.
 17. Tarapon KV, Tryhubchak OV. Development of extended-release formulation based on the quality by design approach. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2022;79(2): 231-244. DOI: 10.32383/appdr/148114
 18. State Pharmacopoeia of Ukraine: 3 vol. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Vol.3. [Державна Фармакопея України: в 3 т./ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид., Т.3]: Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2014. Ukrainian.
 19. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019.
 20. Tarapon KV, Tryhubchak OV. [Study of pharmaceutical factors on the dissolution profile of nimesulide oral suspension granules]. *Farmatsevt zhurn*. 2022;77(3): 61-70. Ukrainian.

Відомості про автора

Тарапон К. В. – аспірант кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; експерт сектора міжнародної регуляції, відділ фармацевтичної регуляції, АТ «Фармак», м. Київ, Україна. E-mail: k.tarapon@farmak.ua, ORCID 0000-0002-4792-5313.

Грошовий Т. А. – д-р. фарм. наук, професор, завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158.

Information about the authors

Tarapon K. V. – PhD (Pharmacy) of the Pharmacy Management, Economics and Technology Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; Expert of International Regulation Team, Pharmaceutical Regulation Department, JSC Farmak, Kyiv, Ukraine. E-mail: k.tarapon@farmak.ua, ORCID 0000-0002-4792-5313.

Hroshovyi T. A. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158.