

С. Ж. Менгноров, Н. Э. Маматмусаева
(Ташкентский Международный Университет Кимё, г. Ташкент, Узбекистан)

СТАНДАРТИЗАЦИЯ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА «БИОМАЙРИН»

Аннотация. В статье представлены результаты комплексного исследования новой комбинированной противотуберкулёзной кишечнорастворимой капсульной лекарственной формы – «Биомайрин». Оценка соответствия качества образцов требованиям нормативной документации проведена на основе критических параметров качества с использованием валидированных аналитических методов в соответствии с методами Европейской Фармакопеи (Ph. Eur.). Установлено, что все исследуемые показатели полностью соответствуют установленным стандартам качества. Особое внимание уделено анализу функциональных характеристик лекарственной формы, включая кинетику высвобождения активных фармацевтических субстанций. Полученные результаты подтверждают фармацевтическую состоятельность и технологическую надёжность разработанной лекарственной формы и служат научным обоснованием для её дальнейшего внедрения в клиническую практику.

Введение. Туберкулёз (ТБ) остаётся значимой причиной заболеваемости и смертности во всём мире: по данным ВОЗ, в 2023 году зарегистрировано $\approx 10,6$ млн новых случаев [1]. Распространение мультирезистентных форм *Mycobacterium tuberculosis* (МЛУ-/ШЛУ-ТБ) усложняет лечение, удлиняет курсы терапии и повышает риск неблагоприятных исходов [2–4]. В этих условиях приоритетом становится не только поиск новых молекул, но и фармацевтическая оптимизация уже известных средств для повышения биодоступности, предсказуемости фармакокинетики и приверженности лечению [5–7]. Стандартные режимы чувствительного ТБ опираются на фиксированные дозовые комбинации (ФДК) H/R/Z/E и контролируемый приём (DOT/DOTS) [5,8]. Однако межиндивидуальная вариабельность всасывания, влияние pH, ЖКТ, пищевые и лекарственные взаимодействия приводят к колебаниям экспозиции [9–11]. У рифампицина высвобождение благоприятнее в кислой среде; изониазид высоко растворим в широком диапазоне pH; этамбутол лучше проявляет себя в нейтральных средах [9–12].

Это обосновывает pH-адаптированное проектирование пероральных форм и использование кишечнорастворимых покрытий для согласованного высвобождения компонентов [10–13]. Современная

разработка следует принципам QbD с ранней интеграцией CQA/CPР и опорой на фармакопейные требования к распадаемости, растворению, равномерности массы и аналитике (Ph. Eur. 2.9.1; 2.9.3; 2.9.5; 2.2.25; 2.3) [14–18]. Применение биорелевантных сред и многоскоростных режимов аппаратов 1/2 поддерживает формирование IVIVC [10,11,19]. В этой логике комбинированная кишечнорастворимая капсульная форма «Биомайрин» рассматривается как платформа для рН-зависимого, сегментированного высвобождения и последующей масштабированной реализации по QbD/СМС-подходам [14–18,20].

Объект исследования: Опытная партия кишечнорастворимых капсул «Биомайрин» комбинированного состава (изониазид + рифампицин + этамбутол).

Методы: Все исследования проводили по методикам Европейской Фармакопеи (Ph. Eur.). Аналитические методики валидированы согласно ICH Q2(R1) по специфичности, линейности, правильности, прецизионности и диапазону. Использованы реактивы и стандартные образцы фармакопейного качества.

Количественное определение действующих веществ (Ph. Eur. 2.2.25): Метод УФ-спектрофотометрии с использованием калибровочных графиков.

Испытание на распадаемость (Ph. Eur. 2.9.1): В дезинтеграторе в кишечном буфере (рН ~6.8). Критерий: полное распадание ≤ 15 мин.

Исследование растворения (Ph. Eur. 2.9.3): На аппарате типа 1 («вращающаяся корзинка») в две стадии (среда желудочного сока рН 1.2, 2 ч, затем кишечный буфер рН 6.8). Критерий: высвобождение $\geq 75\%$ каждого вещества.

Равномерность массы дозирования (Ph. Eur. 2.9.5): По массе содержимого 20 индивидуальных капсул. Отклонение от средней массы не должно превышать фармакопейные пределы.

Обсуждение результатов. Проведённые исследования показали, что все критические параметры качества лекарственной формы «Биомайрин» соответствуют установленным требованиям. Особо следует отметить сбалансированный профиль растворения трёх действующих веществ, что представляет собой сложную задачу при разработке фиксированных дозовых комбинаций. Испытанная комбинация характеризуется предсказуемыми и технологически контролируемыми показателями, согласующимися с целевым профилем продукта и регуляторными ожиданиями для пероральных твёрдых лекарственных форм.

Время распадаемости $12,2 \pm 1,5$ мин уверенно укладывается в фармакопейные пределы и обеспечивает технологический запас при

серийном производстве, что косвенно указывает на корректный подбор вспомогательных веществ и режимов сушки. Показатель «Растворение» составил $77,4 \pm 2,1\%$ при критерии приёма не менее 75%, подтверждая обеспеченное высвобождение действующих веществ. Полученный профиль отражает компромисс между различной растворимостью и стабильностью компонентов и свидетельствует об оптимальной толщине покрытия и пористости гранул.

С технологической точки зрения результаты формируют предпосылки для IVVC как минимум уровня В. Применённая УФ-спектрофотометрическая методика показала достаточную линейность, правильность и прецизионность для рутинного контроля, а равномерность массы ($\pm 5\%$) подтверждает воспроизводимость дозирования. На этапе масштабирования целесообразно дополнить контроль тестами на однородность содержания и оценкой влияния критических параметров процесса в рамках подхода QbD.

Заключение. Комплексные исследования подтвердили соответствие капсул «Биомайрин» современным фармакопейным требованиям и фармацевтическую эквивалентность разработанной лекарственной формы, что создаёт основу для дальнейшего масштабирования и подготовки регистрационного досье.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2023.
2. WHO Consolidated Guidelines on TB Treatment, 2022–2023 Updates.
3. Lange C., Chesov D., et al. Lancet. 2022.
4. Dheda K., Gumbo T., et al. Lancet. 2017.
5. ATS/CDC/IDSA Guidelines for Drug-Susceptible TB.
6. Nahid P., et al. Official statements on TB treatment.
7. McIlleron H., et al. Clin Pharmacokinet. 2023;62(4):567–580.
8. TB Alliance/WHO materials on FDC and adherence.
9. Martindale: The Complete Drug Reference — Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol (solubility/stability).
10. Dressman J., Reppas C. Biorelevant dissolution/media. Eur J Pharm Sci.
11. Colombo P., Bettini R., et al. pH-dependent coatings. J Control Release.
12. USP/Ph. Eur. monographs – rifampicin/isoniazid/ethambutol.
13. EMA/ICH reflections on food-effect and GI pH in oral dosage forms.
14. ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development.
15. ICH Q9(R1) Quality Risk Management; ICH Q10 Pharmaceutical Quality System.

16. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 11th Ed.: 2.9.1; 2.9.3; 2.9.5.
17. Ph. Eur. 2.2.25 (UV–Vis absorption spectrophotometry).
18. Ph. Eur. 2.3 (Reagents).
19. FDA/EMA IVIVC Guidance; USP <1092> Dissolution.
20. ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures.
21. McIlleron H et al. Clin Pharmacokinet. 2023;62(4):567–580.

УДК 631.95

Л. А. Неменушая, ст. науч. сотр.
(ФГБНУ «Росинформагротех», р. п. Правдинский, Россия)

БИОТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ОРГАНИЧЕСКОГО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА

Важность применения биотехнологий для развития органического сельского хозяйства заключается, в том числе и обеспечении переработки отходов, вторичного сырья и побочной продукции, которые возвращаются в производственный цикл и используются в других отраслях, например, в производстве ингредиентов для функциональных продуктов питания, удобрений, биотоплива; сокращению экологически вредных выбросов и сбросов [1].

Для определения структуры отходов органического мясного животноводства были проанализированы данные о российских предприятиях-производителях, опубликованные в последнем издании Атласа органического сельского хозяйства [2]. В результате выявлено, что в исследуемом секторе мясного животноводства продукцией являются: мясной КРС, МРС (производят 65% организаций), мясо – 35%, мясные полуфабрикаты – 29%, субпродукты – 24%, колбасы, сосиски и деликатесы – 6%. В данном случае к основным отходам, вторичному сырью и побочной продукции будут относиться – навоз, помет, отходы от производства мясной продукции (кровь, кости, шкуры, кишки, жир-сырец, эндокринно-ферментное и специальное сырье, содержащее желудочно-кишечного тракта и непищевое сырье и др.).

Для выбора перспективных биотехнологий были проанализированы открытые информационные источники по тематике исследований, содержание инженерно-технических справочников наилучших доступных технологий НДТ №№ 41, 42, 43 нормативной документации регламентирующей органическое сельское хозяйство [1].

В результате для переработки навоза и помета в качестве перспективных для применения в органическом животноводстве предлагаются:

- активного компостирования в буртах и внесения твердых ор-