

Рекомендована д.ф.н., професором О.І.Тихоновим

УДК 616. 926-036.1-085.246.2

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ОРАЛЬНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ НІФУРОКСАЗИДУ

Л.Г.Науменок

Національний фармацевтичний університет

Розглянута можливість використання стабілізаторів, які забезпечують необхідну густину, стійкість, однорідність вмісту ніфуроксазиду в одиниці дозованої суспензії для орального застосування на основі ніфуроксазиду згідно з вимогами ДФУ. На етапі фармацевтичної розробки обрано оптимальний стабілізатор, обґрунтована його кількість, а також було обрано буферну систему, яка забезпечує стабільність готової суспензії.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) відносяться до одних з найбільш поширених у світі захворювань, частота розвитку яких, за даними ВООЗ, складає 1-1,2 млрд випадків на рік. Ця проблема особливо актуальна для дитячого віку. Так, за рівнем захворюваності серед дітей молодших вікових груп ГКІ знаходяться на другому місці, поступаючись лише гострим респіраторним вірусним інфекціям, а за рівнем смертності від інфекцій ця патологія займає лідируючу позицію. Щорік у всьому світі від кишкових інфекцій та їх ускладнень вмирає близько 5 мільйонів дітей. Уникнути ускладнень і летальності від цього захворювання дозволяє своєчасно призначена адекватна терапія [3, 6, 7, 12].

Ніфуроксазид являє собою антибактеріальний препарат, діючою речовиною якого є ніфуроксазид – похідне 5-нітрофурану; активний відносно більшості збудників кишкових інфекцій (у тому числі штамів-мутантів, стійких до інших антимікробних засобів): грамположитивних (родина *Staphylococcus*) і грамнегативних (родина *Enterobacteriaceae*: *Escherichia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Yersinia*), а також *Vibrio cholerae* [10, 11]. Препарат гальмує активність дегідрогеназ і порушує синтез білків у патогенних бактеріях. У середньотерапевтичних дозах виявляє бактеріостатичну активність, а в більш високих діє бактерицидно. У терапевтичних дозах практично не порушує рівноваги мікрофлори кишечника; не спричиняє розвитку резистентних штамів патогенних мікроорганізмів і перехресної стійкості бактерій до інших антимікробних засобів, що дозволяє за необхідності при генералізованих інфекціях призначати його в комплексній терапії із системними препаратами. При кишкових інфекціях вірусного генезу запобігає розвитку бактеріальної суперінфекції [3, 4, 8, 9].

В Україні зареєстровані пероральні лікарські форми, що містять ніфуроксазид у вигляді суспензій –

суспензія Ерсефурил (фірма «SANOFI SINTHETHA-BO», Франція); суспензія Ентерофурил (фірма «BOSNALJLEK», Боснія та Герцеговина), суспензія Ніфуроксазид (фірма «Lek», Польща).

Враховуючи все вищезазначене, можна стверджувати, що проблема створення вітчизняного лікарського засобу на основі ніфуроксазиду для орального вживання, особливо в дитячій практиці є актуальною.

Об'єкти та методи

Об'єктом дослідження була оральна лікарська форма – суспензія ніфуроксазиду, 200 мг/5 мл.

Вивчені фізико-хімічні характеристики використовуваних речовин і були визначені оптимальні технологічні параметри приготування суспензії, що забезпечують стабільність лікарського засобу протягом терміну зберігання. При дослідженні стабільності лікарської форми використовували допоміжні речовини, виходячи з їх фізико-хімічних властивостей. У ході науково-дослідної роботи проводився якісний і кількісний контроль зразків препарату. Як показники, що характеризують стабільність лікарського засобу, досліджували густину, стійкість суспензії, рН, вміст діючих речовин, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу.

Результати та їх обговорення

Суспензія – рідка лікарська форма, що містить в дисперсійній фазі одну або декілька подрібнених порошкоподібних речовин, розподілених у рідкому дисперсійному середовищі. Суспензії як мікрогетерогенні системи відносяться до нестійких систем і тому з часом розшаровуються. Швидкість седиментації (осадження) часток твердої фази залежить від міри їх дисперсності і відображена в законі Стокса. Таким чином, стійкість суспензії прямо пропорційна в'язкості дисперсійного середовища, обернено пропорційна квадрату діаметра зважених часток, різниці густини дисперсної фази і дисперсійного середовища і прискоренню сили тяжіння. Тому на деякі величини можна впливати у напрямі досягнення максимальної стійкості суспензій. Ці явища залежать також від величини змочуваності гідрофільних або гідрофобних часток, присутніх у гетерогенній дисперсійній системі [1, 2].

Для суспензій важливими показниками якості є густина, стійкість суспензії, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, що відповідає вимогам ДФУ 1 (2.2.5, 2.9.6).

Ці показники досягаються введенням до складу суспензії стабілізаторів. Як стабілізатори суспензій

Таблиця 1

Вибір оптимального режиму замочування карбополу 980

Концентрація карбополу 980, %	Кількість води очищеної, мл	Режими замочування карбополу 980					
		температура, °С	час, год	зовнішній вигляд	температура, °С	час, год	зовнішній вигляд
0,2	50	17-20	12	не однорідний	30-40	12	однорідний
0,5	50	17-20	12	не однорідний	30-40	12	однорідний
0,7	50	17-20	12	не однорідний	30-40	12	однорідний

Таблиця 2

Показники якості суспензії ніфуроксазиду з різним вмістом карбополу 980

Номер серії	Кількість карбополу 980, %	Стійкість суспензії	pH (5,0-6,5)	Кількісне визначення ніфуроксазиду, г/мл (0,036-0,044)	Однорідність вмісту ніфуроксазиду в одиниці дозованої суспензії (ГФУ 1, 2.9.6)
Серія 1	0,2	Розшарування суспензії протягом 5 хв	5,3	0,0351	Не відповідає
Серія 2	0,5	Суспензія не розшарується протягом 5 хв	5,4	0,0425	Відповідає
Серія 3	0,7	Суспензія густа, не технологічна	5,2	0,0398	Не відповідає

застосовують: низькомолекулярні електроліти, колоїдні поверхнево-активні речовини (ПАР) і високомолекулярні речовини (ВМР). До речовин, що збільшують в'язкість і густину, відносять продукти природного і синтетичного походження. Частіше за інших застосовують камедь, пектини, крохмаль, агар-агар, натрію альгінат, аеросили, желатозу, похідні целюлози, карбомери та інші [2, 5].

Як стабілізатори дисперсних систем, у тому числі і суспензій, можна використовувати лише такі ВМР, які є ПАР. Ці речовини відрізняються від колоїдних ПАР тим, що для них характерне виникнення структурно-механічного чинника стійкості. Підвищення агрегативної стійкості суспензії ніфуроксазиду досягалося введенням ВМР карбомера (карбополу 980). Механізм його стабілізуючої дії полягає в тому, що він адсорбується на поверхні твердих часток ніфуроксазиду внаслідок дифільності та наявності диполів у молекулі ВМР. Молекули карбополу 980 орієнтуються на межі поділу фаз таким чином, що своєю полярною частиною вони звернені до полярної фази,

а неполярною – до неполярної, утворюючи таким чином на межі поділу фаз мономолекулярний шар. Навколо цього шару орієнтуються молекули води, утворюючи гідратну оболонку, при цьому знижуються сили поверхневого натягу на межі поділу фаз, що веде до підвищення агрегативної стійкості суспензії [2, 5].

Були приготовані модельні суміші, що містять у своєму складі карбопол 980 в кількостях від 0,2 до 0,7%, з метою вивчення режиму замочування карбополу 980. Карбопол 980 у концентраціях 0,2%, 0,5% і 0,7% замочували у воді очищеній при різних температурних режимах.

Результати проведених досліджень представлені в табл. 1 і 2.

Отримані дані свідчать, що оптимальний режим замочування карбополу 980 наступний: температура складає 30-40°C, тривалість набухання – 12 год.

Уведення до складу суспензії карбополу 980 у кількості 0,5% дозволило одержати суспензію, яка відповідає вимогам МКЯ за показниками: стійкість суспензії, pH, кількісний вміст ніфуроксазиду, од-

Таблиця 3

Показники якості суспензії ніфуроксазиду з різним pH суспензії

Номер серії	Кількість кислоти лимонної: натрію гідроксиду, г	pH суспензії (5,0-6,5)	Густина (1,060-1,100 г/см ³)	Стійкість суспензії	Органолептичний показник (смак)
Серія 4	1: 0,6	5,5	1,08	Суспензія не розшарується протягом 5 хв	Прийнятний
Серія 5	2: 0,78	4,5	1,06	Суспензія не розшарується протягом 5 хв	Кислий
Серія 6	2,5: 0,9	4,0	1,05	Суспензія не розшарується протягом 5 хв	Дуже кислий

норідність вмісту ніфуроксазиду в одиниці дозованої суспензії.

Згідно з проведеними нами дослідженнями і літературними даними ніфуроксазид є стабільним у слабокислих середовищах, тому нами було обрано буферну систему, яка забезпечує його стабільність і прийнятні смакові характеристики готової суспензії за рахунок кислоти лимонної. З метою уточнення оптимального інтервалу рН препарату нами були проведені дослідження суспензії з різним значенням рН, які досягалися додаванням різних кількостей кислоти лимонної та натрію гідроксиду.

Результати проведених досліджень представлені в табл. 3.

Наведені в табл. 3 дані свідчать, що зразки серії 4 мають прийнятний смак і відповідають вимогам МКЯ за показниками: рН, густина, стійкість суспензії. Зразки серій 5 і 6 мають кислий та дуже кислий

смак. Крім того, зразки серій 5 і 6 не відповідають вимогам МКЯ за показником «Густина».

Таким чином, у результаті досліджень була обрана буферна система, яка забезпечує стабільність і прийнятні смакові характеристики готової суспензії.

ВИСНОВКИ

1. У результаті фармацевтичної розробки обрано оптимальний стабілізатор, який забезпечує необхідну густину, стійкість суспензії, однорідність вмісту ніфуроксазиду в одиниці дозованої суспензії відповідно до вимог ДФУ.

2. Результати досліджень, проведених з розробки кількісного складу суспензії, експериментально доводять, що оптимальна кількість карбополу 980 складає 0,5%.

3. Обрано буферну систему, яка забезпечує стабільність і прийнятні смакові характеристики готової суспензії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».* – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ. – Доп. 1. – 2004. – 520 с.
2. *Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довід. посіб. / Ф.Жогло, В.Возняк, В.Попович та ін.* – Львів: Львівський держ. мед. ун-т, 1996. – 95 с.
3. *Плоскирева А.А., Горелов А.В., Усенко Д.В. и др. // Инфекц. болезни.* – 2011. – №4. – С. 79-83.
4. *Соболева Н.Г., Тхакушинова Н.Х. // Фарматека.* – 2011. – №4. – С. 68-72.
5. *Технология и стандартизация лекарств: Сбор. науч. трудов / Под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева.* – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
6. *Bryan G.T. // Carcinogenesis, A Comprehensive Survey.* – New York: Raven Press, 1978. – Vol. 4. – P. 1-11.
7. *Buisson Y., Larribaud J. // Therapie.* – 1989. – Vol. 44. – P. 123-218.
8. *Burke A., Cunha M.D. // Adv. Therap.* – 1989. – Vol. 6. – P. 213-236.
9. *Chamberlain R.E. // J. Antimicrob. Chem.* – 1976. – Vol. 2. – P. 325-336.
10. *Chevrel B. // Med. Chir. Dig.* – 1982. – Vol. 11, №5. – P. 377-379.
11. *Gounot A.M. // Ann. Pharm. Fr.* – 1979. – Vol. 37, №9-10. – P. 421-428.
12. *McCalla D.R. // J. Antimicrob. Chemother.* – 1977. – Vol. 3. – P. 517-520.

УДК 616. 926-036.1-085.246.2

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НА ОСНОВЕ НИФУРОКСАЗИДА

Л.Г.Науменок

Рассмотрена возможность использования стабилизаторов, обеспечивающих необходимую плотность, устойчивость суспензии, однородность содержания нифуроксазида в единице дозированной суспензии для орального применения на основе нифуроксазида в соответствии с требованиями ГФУ. На этапе фармацевтической разработки выбран оптимальный стабилизатор и обосновано его количество, а также была выбрана буферная система, обеспечивающая стабильность готовой суспензии.

UDC 616. 926-036.1-085.246.2

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT OF A MEDICINE FOR ORAL USE BASED ON NIFUROXAZIDE

L.G.Naumenok

The possibility of using stabilizers that provide the required density, resistance of the suspension, uniformity of the content in a unit of a dosed suspension for oral use based on nifuroxazide in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine has been considered. At the stage of pharmaceutical development the optimal stabilizer has been selected and its quantity has been justified, as well as the buffer system that provide stability of the suspension has been chosen.