

УДК 615.281:615.453.2:615.014.21:615.073

РАМИ ФАРЕС, Л. А. БОБРИЦКАЯ, Е. С. НАЗАРОВА*, Т. В. ЗБОРОВСКАЯ

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков***Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения»*

ФИЗИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ НИФУРОКСАЗИДА

Определены физико-химические, кристаллографические и фармакотехнологические свойства нифуроксазида. Установлено, что субстанция нифуроксазида (фирмы «Coprima SL», Испания) соответствует требованиям Ph. Eur. 7.0 по всем показателям качества. Анализ технологических свойств показал, что порошок нифуроксазида имеет низкое значение текучести, которое подтверждается высоким значением угла естественного откоса и результатами показателей Hausner Index и Carra Index. Обоснована необходимость применения метода влажной грануляции и комплекса вспомогательных веществ для создания комбинированного препарата с субстанцией нифуроксазида.

Ключевые слова: нифуроксазид, антимикробный препарат, технология.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) относятся к самым массовым инфекционным заболеваниям, характеризуются повсеместным распространением, высокой частотой развития тяжелых форм и осложнений, особенно у детей, риском формирования хронических гастроэнтерологических заболеваний. Ежегодно в мире регистрируется до 1-1,2 млрд случаев диарейных заболеваний. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, диарея занимает третье место среди наиболее распространенных заболеваний, представляющих непосредственную угрозу для жизни [1, 6].

Лечение вызванной ОКИ диареи обычно включает 2 этапа — проведение регидратации и уничтожение возбудителя. Для восполнения водного баланса, как правило, используют глюкозо-солевые растворы. Антибактериальные препараты начинают принимать при нарастании симптомов интоксикации и выраженном диарейном синдроме [1, 6].

При выборе такого препарата необходимо учитывать, с одной стороны, наличие у него широкого спектра активности при благоприятном уровне безопасности применения. С другой стороны, при ОКИ целесообразна терапия лекарственными средствами с преимущественно

местным характером действия, действующие вещества которых плохо всасываются или не всасываются совсем.

Среди невсасывающихся в желудочно-кишечном тракте антимикробных препаратов с широким спектром действия и в то же время благоприятным профилем безопасности являются препараты на основе нифуроксазида.

Нифуроксазид — кишечный антисептик, проявляющий активность в отношении некоторых видов грамположительных бактерий из семейства Staphylococcus и грамотрицательных бактерий из семейства Enterobacteriaceae, а также воздействует на штаммы-мутанты, устойчивые к другим противомикробным средствам. Интересно, что в среднетерапевтических дозах нифуроксазид проявляет бактериостатическую активность, а в более высоких — бактерицидную.

Отличительной особенностью нитрофуранов, к которым принадлежит нифуроксазид, является медленное развитие резистентности патогенных и условно-патогенных штаммов микроорганизмов к их действию.

Применение нифуроксазида не вызывает развития резистентных штаммов патогенных микроорганизмов и перекрестной устойчивости бактерий к другим противомикробным средствам, что позволяет при генерализованных инфекциях назначать его в комплексной терапии с системными антибактериальными препара-

тами [2, 4]. При фармакотерапії ОКИ використовуються лікарські комбінації, які включають ферментні препарати і препарати, нормалізують моторику кишечника [2, 4]. Розширення асортименту вітчизняних лікарських засобів шляхом створення нового комбінованого препарату на основі нифуроксазиду, вологого високої ефективністю, якістю і доступністю, є актуальною задачею сучасної медицини і фармації.

АНАЛІЗ ПОСЛЕДНІХ ІСЛЕДОВАНИЙ І ПУБЛІКАЦІЙ

Субстанція нифуроксазиду описана в Європейській фармакопії 7.0 [7], згідно з вимогами якої субстанція є кристалічним порошком яскраво-жовтого кольору, практично нерозчиним у воді, мало розчиним у етанолі (96 %) і практично нерозчиним у метиленхлориді.

В науковій літературі описані дослідження [5] по вивченню таких фізико-хімічних властивостей субстанції нифуроксазиду, як розчинність субстанції нифуроксазиду в буферних розчинах з різними значеннями рН. На основі цих досліджень встановлено, що в буферному розчині з рН=1,2 відбувається розкладання субстанції нифуроксазиду і отримані розчини нестабільні в часі. Доведено, що в буферних розчинах з рН=4,5 і 6,8 з додаванням натрію додецилсульфату в якості солюбілізатора розчинність субстанції достатня, щоб використовувати ці середовища для проведення досліджень по кінетиці розчинення з твердих лікарських форм (таблеток або капсул). Також встановлено, що в буферному розчині з рН=10,0 без додавання солюбілізатора, ступінь розчинення нифуроксазиду найбільша порівняно з іншими вивченими буферними розчинами.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦЕЛЕЙ СТАТТІ

Ціль роботи — дослідження фізичних і фармако-технологічних властивостей субстанції нифуроксазиду, використовуваної для подальшої розробки складу і технології комбінованого антибактеріального препарату.

ІЗЛОЖЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛА

Об'єктом досліджень є лікарська субстанція нифуроксазиду [7] (фірма «Coprime S. L.», Іспанія). Кристаллографічні властивості порошку нифуроксазиду оцінювали з допомогою мікроскопа Krüss MBL 2100 (Німеччина) з окуляр-мікрометром при збільшенні в 150 і 300 раз. Наповнювальний об'єм визначали на

приборі Pharma Test Apparatebau GmbH (Німеччина); текучість досліджували на вібраційному приборі моделі ВП-12А. Оцінку пресуємості здійснювали на приборі для вимірювання лінійних розмірів і твердості Pharma Test PTV 311 E (Німеччина) [3, 8].

Наблюдення під мікроскопом (рис. 1, рис. 2) показали, що досліджуєма субстанція нифуроксазиду є мелкодисперсним порошком з кристалами неправильної ізодіаметричної форми у вигляді призм і їх осколків. Основна фракція має розмір 30-50 мкм. Виходячи з кристаллографічних даних, можна передположити, що субстанція нифуроксазиду завдяки складній поверхні частинок порошку має велике міжчастичне тертя і сцеплення, які будуть впливати на значення текучості, знижуючи її.

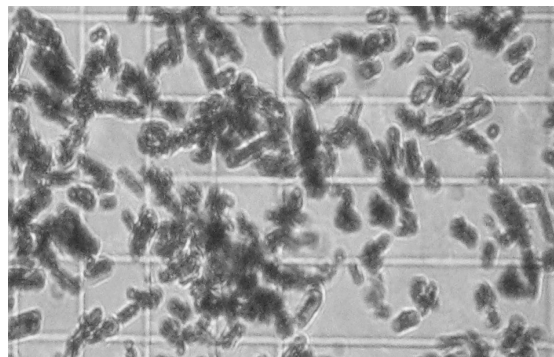


Рис. 1. Микрофотографии субстанции нифуроксазиду при увеличении в 300 раз

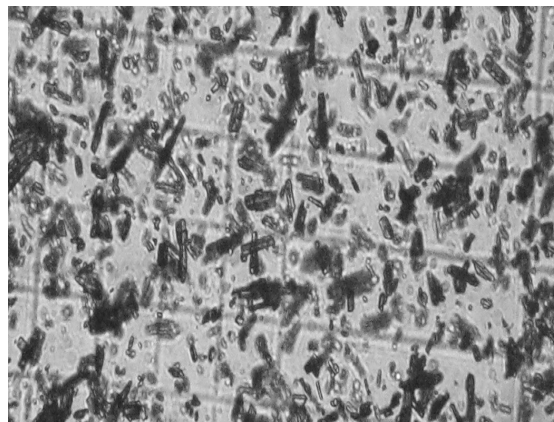


Рис. 2. Микрофотографии субстанции нифуроксазиду при увеличении в 150 раз

Результати досліджень фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей субстанції нифуроксазиду наведені в табл.1 і 2. На рис. 3 і 4 представлені ІК-спектри стандартного зразка нифуроксазиду (EP CRS) і досліджуємої субстанції нифуроксазиду, підтверджуючі відповідність вимогам показателя «Ідентифікація».

Таблица 1

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НИФУРОКСАЗИДА

№ п/п	Показатели	Требования документации (Ph. Eur. 7.0)	Результаты анализа
1	Описание	Кристаллический порошок ярко желтого цвета	Кристаллический порошок ярко желтого цвета
2	Растворимость	Практически не растворим в воде P, мало растворим в этаноле P 96 % и практически не растворим в метилхлориде P	Практически не растворим в воде P, мало растворим в этаноле P 96 % и практически не растворим в метилхлориде P
3	Идентификация Нифуроксазид	Инфракрасный спектр поглощения субстанции, полученный в дисках из калия бромида P (1 мг субстанции в 200 мг калия бромида P), в области от 4000 см ⁻¹ до 400 см ⁻¹ должен иметь полное совпадение положения полос поглощения с полосами поглощения спектра СО нифуроксазида (EP CRS или ФСО ГФУ)	Инфракрасный спектр поглощения субстанции, полученный в дисках из калия бромида P (1 мг субстанции в 200 мг калия бромида P), в области от 4000 см ⁻¹ до 400 см ⁻¹ имеет полное совпадение положения полос поглощения с полосами поглощения спектра EP CRS нифуроксазида
4	Удельный показатель поглощения	От 940 до 1000 при длине волны 367 нм	971
5	Потеря в массе при высушивании	Не более 0,5 %	0,09 %
6	Сульфатная зола	Не более 0,1 %	0,02 %
7	Тяжелые металлы	Не более 0,002 % (20 ppm)	Менее 0,002 % (20 ppm)
8	Примесь А	Не более 0,05 %	Менее 0,05 %
9	Сопутствующие примеси	Не более 0,3 % примеси Е Не более 0,3 % примеси В, С или D Более 0,1 % не более чем одна примесь из В, С, D Не более 0,10 % любой неидентифицированной примеси Не более 0,5 % суммы примесей без примеси Е	Примеси Е 0,2 % Примеси В 0,03 % Примеси С не обнаружено Примеси D не обнаружено Примеси В не более 0,1 % Неидентифицированные примеси не обнаружены Суммы примесей без примеси Е 0,03 %
10	Количественное определение Содержание C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₅ (нифуроксазида)	От 98,5 % до 101,5 %, в пересчете на сухое вещество	99,45 %

Таблица 2

ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОРОШКА СУБСТАНЦИИ НИФУРОКСАЗИДА

№ п/п	Параметры	Единицы измерения	Значения
1	Насыпная плотность	г/мл	0,38±0,01
2	Плотность после усадки	г/мл	0,58±0,01
3	Текучесть	с / 100 г образца	42,10±1,30
4	Угол естественного откоса	град	65±1,0
5	Прессуемость	Н	98,0±1,0
6	Carr Index	%	34,50±0,01
7	Hausner Index	-	1,53±0,01

Прим. n=5, P=95%.

Субстанция нифуроксазида (фирмы «Соргима S. L.», Испания) соответствует требованиям Ph. Eur. 7.0 по всем показателям качества (табл. 1).

Анализ технологических свойств исследуемой субстанции (табл. 2) показал, что порошок субстанции нифуроксазида имеет низкое значение текучести, которое подтверждается высоким значением угла естественного откоса и соответственно, мелкодисперсностью и неправильной формой частиц порошка. Разница в значениях насыпной плотности и плотности после усадки указывает на способность порошка к комкованию с образованием достаточно устойчивых к разрушению систем. Показатели Hausner Index и Carr Index также свидетельствуют о неудовлетворительном значении текучести, которая является комплексной характеристикой, и как функция физических свойств порошка зависит от его формы и размера частиц.

Высокий показатель прессуемости обеспечивает хорошую прочность таблетки, но в то же время может привести к недостаточной распаде-

емости таблетки. Для улучшения распадаемости или растворения применяют разрыхляющие вещества, обеспечивающие механическое разрушение таблеток (капсул) в жидкой среде, что необходимо для скорейшего высвобождения действующего вещества. Разрыхлители добавляют в состав таблеток в том случае, если препарат нерастворим в воде как нифуроксазид или способен цементироваться при хранении. Для обеспечения распадаемости таблеток чаще всего приме-

няют крахмал картофельный или кукурузный. Результаты проведенных физико-химических и фармакотехнологических исследований порошка субстанции нифуроксазида позволяют прогнозировать необходимость применения метода влажной грануляции и комплекса вспомогательных веществ, для создания комбинированного препарата с изученной субстанцией для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кишечника.

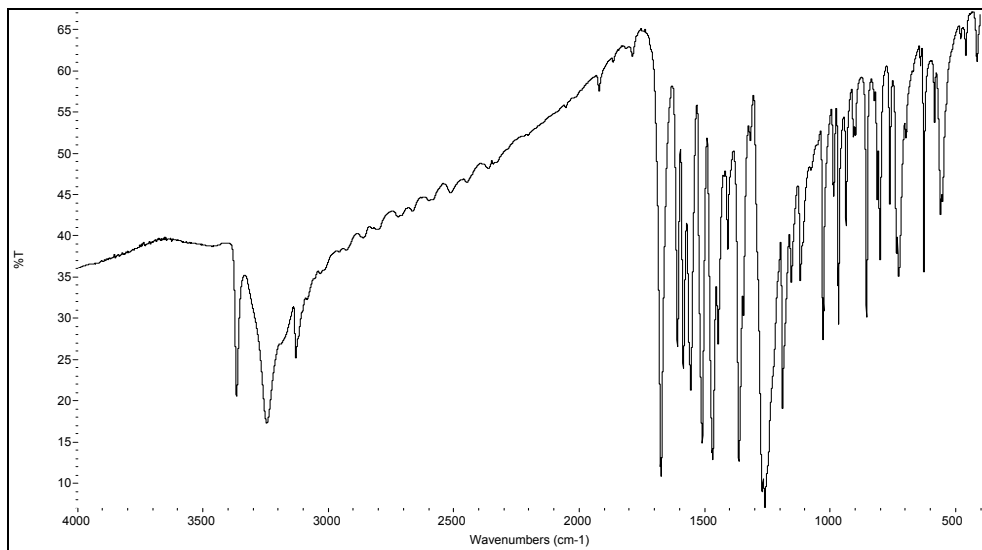


Рис. 3. ИК-спектр стандартного образца нифуроксазида (EP CRS)

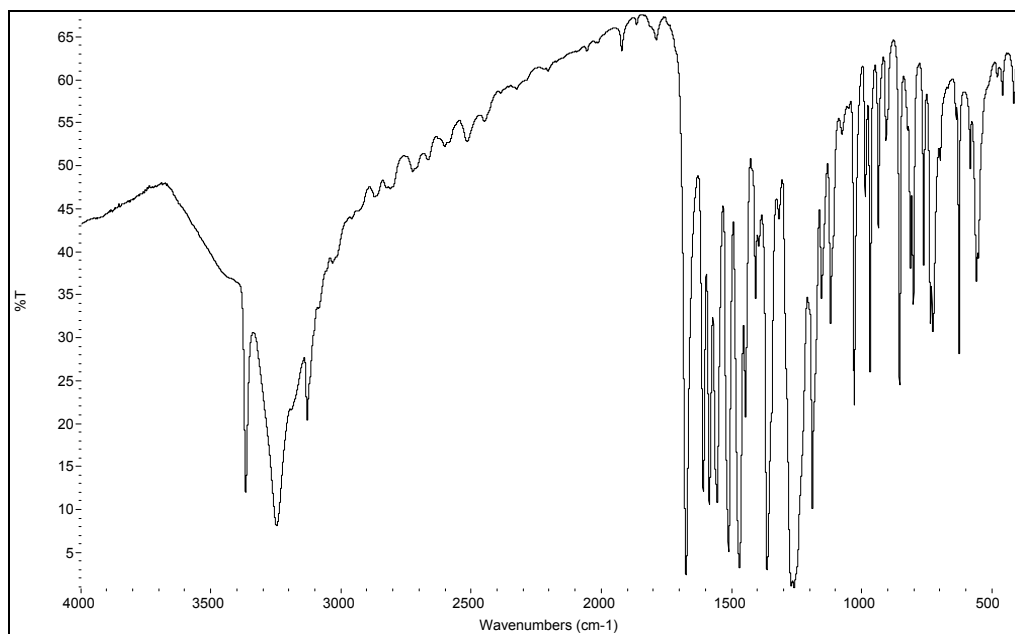


Рис. 4 ИК-спектр образца субстанции нифуроксазида фирмы «Coprifa S. L.», Испания

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ПОИСКОВ

1. Проведенный анализ фармакотерапии острых кишечных инфекций (ОКИ) с использованием антимикробных препаратов показал, что современным и эффективным препаратом для лечения этих заболеваний является нифуроксазид. Для эффективного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кишечника используются лекарственные комбинации, которые включают ферментные и нормализующие моторику кишечника препараты.

2. Представленные результаты физико-химических, кристаллографических и фармакотехнологических свойств лекарственной субстанции нифуроксазида обосновывают применение технологических подходов с использованием метода влажной грануляции и ассортимента вспомогательных веществ с разными свойствами для создания комбинированного препарата.

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Анализ выбора и эффективности применения антимикробных препаратов при острых кишечных инфекциях в практике участкового педиатра г. Хабаровска [Электронный ресурс] / Е.В. Горбачева, И. В. Мизанова, О. В. Шевелева [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/dmj/20122/2012215.aspx>
2. Григорьев П. Я. Синдром раздраженной кишки, ассоциированный с дисбактериозом / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко // Российский медицинский университет и Федеральный гастроэнтерологический центр. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.nedug.ru/lib/lit/therap/01oct/therap179/therap.htm>
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Летнее расстройство или как правильно лечить диарею? [Электронный ресурс]. – Аптека. – 2014. - № 950 (29). - Режим доступа: www.apteka.ua/article/297832
5. Назарова О.С. Вивчення розчинності субстанції нифуроксазиду в буферних розчинах / О.С. Назарова // Фармаком. - 2014. - № 3. – С. 15-22.
6. Нифуроксазид ООО «Тернофарм» исследование эффективности и безопасности [Электронный ресурс]. – Український медичний часопис.– 2011. - № 3 (83) V -VI. - Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/article/13681/nifuroksazid-ooo-ternofarm-issledovanie-effektivnosti-i-bezopasnosti>.
7. European Pharmacopoeia 7.0: Nifuroxazide. - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2010. – P. 2574.
8. Ritschel W. A. Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung / W. A. Ritschel, A. Bauer–Brandl. – 2. Aufl. – Berlin, 2002. – P. 25.

УДК 615.281:615.453.2:615.014.21:615.073**Рамі Фарес, Л. А. Бобрицька, Е. С. Назарова, Т. В. Зборовська****ФІЗИЧНІ ТА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУБСТАНЦІЇ НІФУРОКСАЗИДА**

Визначено фізико-хімічні, кристалографічні і фармакотехнологічні властивості ніфуроксазиду. Встановлено, що субстанція ніфуроксазиду (фірми «Coprime SL», Іспанія) відповідає вимогам Ph. Eur. 7.0 за всіма показниками якості. Аналіз технологічних властивостей показав, що порошок ніфуроксазиду має низьке значення плинності, яке підтверджується високим значенням кута природного укосу і результатами показників Hausner Index і Carra Index. Обґрунтовано необхідність застосування методу вологої грануляції і комплексу допоміжних речовин для створення комбінованого препарату з субстанцією ніфуроксазиду.

Ключові слова: ніфуроксазид, антимікробний препарат, технологія.

УДК 615.281:615.453.2:615.014.21:615.073**Ramy Fares, L. A. Bobritskaya, E. S. Nazarova, T. V. Zborovskaya****PHYSICAL AND PHARMACOTECHNOLOGICAL RESEARCH SUBSTANCE NIFUROXAZIDE**

Defined physico-chemical, crystallographic and pharmacotechnological properties nifuroxazide . It was found that the substance nifuroxazide (company «Coprime SL», Spain) meet the requirements of Ph. Eur. 7.0 on all indicators of quality. Analysis showed the technological properties of the powder has a low value nifuroxazide fluidity, which is confirmed by the high value of the angle of repose and the results of performance and Hausner Index Carra Index. The necessity of applying the method of wet granulation and complex auxiliaries to create a combined preparation with substance nifuroxazide.

Key words: nifuroxazide, antimicrobial drug, technology.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4

Тел. (0572) 67-88-52

E-mail: loridana2009@mail.ru

Надійшла до редакції:

18.05.2015 р.