

РАЗРАБОТКА И РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



СТРАТЕГИЧЕСКИЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

pharmtech
2015

ХИМ-ЛАБ-АНАЛИТ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

ФБУ
«ГИЛС и НП»



Тестеры растворения ERWEKA серии DT1610

ВЫСОКАЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТЬ
ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОГО ТЕСТИРОВАНИЯ
2-Х СЕРИЙ ОБРАЗЦОВ В ИДЕНТИЧНЫХ УСЛОВИЯХ

ERWEKA®



В НОМЕРЕ:

РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО
ОБОСНОВАННОГО СОСТАВА
ПЕРОРАЛЬНОГО ПРОЛОНГИРОВАН-
НОГО ГЕЛЯ НИМЕСУЛИДА НА ОСНОВЕ
СОПОЛИМЕРА МЕТАКРИЛОВОЙ
КИСЛОТЫ

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОСТНОЙ
ХРОМАТОГРАФИИ ГИДРОФИЛЬНЫХ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДЛЯ АНАЛИЗА
ГИДРОКСИКАРБАМИДА

ИЗУЧЕНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ
СИЛДЕНАФИЛА ИЗ ТВЕРДЫХ
ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ФОРМ НА РОССИЙСКОМ ТЕСТЕРЕ
РАСТВОРЕНИЯ OL-1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ПРИМЕНЕНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ ПРИ
РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ (ОБЗОР)

ИСКЛЮЧЕНИЕ ТЕСТА НА
АНОМАЛЬНУЮ ТОКСИЧНОСТЬ
В КАЧЕСТВЕ ТЕСТА КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА: ИСТОРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
ДАННЫХ И НАУЧНЫЕ ЗНАНИЯ

ИНТЕГРАЦИЯ ЭЛЕКТРОННОГО
ДОКУМЕНТООБОРОТА НА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
ПРЕДПРИЯТИИ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1 – ГБОУ ВПО
Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова
Минздрава России,
119991, Россия, г. Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2

1 – First Moscow State
Medical University, 8/2,
Trubetskaya str., Moscow,
119991, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: krasnyuk.79@mail.ru

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ТВЁРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ФУРАЦИЛИНА

И.И. Краснюк (мл.)^{1*}, О.И. Степанова¹, А.В. Беляцкая¹,
И.И. Краснюк¹, Л.А. Король¹

Резюме. В статье приведён обзор современных исследований, посвящённых разработке различных лекарственных форм, содержащих фурацилин и его твёрдые дисперсии.

Ключевые слова: фурацилин, твердые дисперсии, биодоступность, фармацевтическая технология.

THE PROSPECTS FOR THE MANUFACTURE OF DRUGS ON THE BASIS OF SOLID DISPERSIONS OF FURACILINUM

I.I. Krasnyuk (Jr.)^{1*}, O.I. Stepanova¹, A.V. Beliatskaya¹, I.I. Krasnyuk¹, L.A. Korol¹

Abstract. The article gives an overview of the recent research devoted to develop various drug forms containing furacilinum and its solid dispersions.

Keywords: furacilinum, solid dispersions, solubility, bioavailability, pharmaceutical technology.

ВВЕДЕНИЕ

Биофармация является теоретической основой технологии лекарственных форм (ЛФ). Впервые основные положения биофармации были сформулированы в работах: Дж. Вагнера (G. Wagner) и Дж. Леви (G. Levy). В нашей стране первые работы по биофармации были опубликованы П.Л. Сеновым, А.И. Тенцовой, И.С. Ажгихиным.

Биофармация в современной технологии ЛФ служит научной основой исследования и создания высокоэффективных лекарственных препаратов (ЛП). Она изучает зависимость эффективности ЛП от комплекса факторов: физико-химической природы лекарственного вещества (ЛВ) и его концентрации; типа и концентрации вспомогательных веществ (ВВ); вида лекарственной формы и способа её введения; технологии производства и применяемого оборудования.

Влияние перечисленных факторов на активность ЛП устанавливают, изучая их биологическую доступность (БД).

При выборе лекарственной формы важно знать цель применения ЛП. Правильный выбор ЛФ – необходимое условие обеспечения оптимального действия ЛВ. Лекарственная форма оказывает значи-

тельное влияние на действие включенного в нее вещества.

Большое значение в технологии лекарственной формы имеет правильный выбор ВВ. Ни один из факторов не оказывает столь сложного и значительного влияния на лекарственное вещество, как ВВ. Они не являются индифферентными и всегда так или иначе влияют на процесс высвобождения и всасывания ЛВ. Поэтому в каждом конкретном случае выбор ВВ должен быть индивидуальным по отношению к лекарственному веществу [1].

С целью повышения БД малорастворимых в воде лекарственных веществ и преодоления трудностей, связанных с использованием веществ сверхтонкого измельчения, в 1961 г. японские фармацевты Sekiguchi (Секигучи) и Obi (Оби) впервые предложили новый метод введения ЛВ в твердые дисперсии (ТД) или твердые дисперсные системы [2].

ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСИИ (solid dispersions) представляют собой двух- или многокомпонентные системы, включающие лекарственное вещество и носитель, содержащие высокодиспергированную твердую фазу ЛВ или твердые растворы ЛВ в матрице носителя с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [3, 4, 5].

Область применения ТД весьма разнообразна, и получение твердых дисперсий может преследовать различные цели: оптимизацию высвобождения лекарственного вещества из ЛФ; устранение нежелательных свойств лекарственного вещества; совершенствование технологии лекарственной формы; надделение (модификацию) полимерного материала (носителя) заданными фармакологическими свойствами; влияние на биотрансформацию лекарственного вещества в организме и на его биооконверсию в процессе синтеза [2].

ФУРАЦИЛИН

Одним из перспективных и широко распространенных ЛВ (производных нитрофурана), обладающих *противомикробным действием*, является фурацилин (МНН: нитрофурал, nitrofurazone). Синонимы: Amifur, Chemofuran, Flavazone, Furacin, Furaldon, Furosem, Nitrofural, Nitrofurazone, Nitrofurazon, Otofural, Vabrocid, Vatrocin, Vitrocini др. Фурацилин влияет на различные грамположительные и грамотрицательные бактерии: стафилококки (*Staphylococcus* spp.), стрептококки (*Streptococcus* spp.), дизентерийную и кишечную палочки (*Shigella dysenteriae* spp., *Shigella flexneri* spp., *Shigella boydii* spp., *Shigella sonnei* spp., *Escherichia coli*), сальмонеллы (*Salmonella* spp), возбудителей паратифа и газовой гангрены (*Clostridium perfringens*), лямблии, трихомонады, крупные вирусы и др. Эффективен при устойчивости микроорганизмов к другим противомикробным средствам (не из группы производных нитрофурана). Подавляет жизнедеятельность грибковой флоры. Обладает отличным от других химиотерапевтических средств механизмом действия: микробные флавопротеины восстанавливают 5-нитрогруппу, образуя высокоактивные аминопроизводные изменяют конформацию белков, в том числе рибосомальных, и других макромолекул, вызывая гибель клеток. Резистентность развивается медленно и не достигает высокой степени. Увеличивает поглотительную способность ретикулоэндотелиальной системы, усиливает фагоцитоз.

В настоящее время фурацилин выпускается в следующих лекарственных формах: таблетки по 0,02 г для приготовления раствора для местного применения; пластырь бактерицидный; 0,02% водный раствор и 0,067% спиртовой раствор для наружного применения во флаконах темного стекла по 10 мл [6].

ПРИМЕНЕНИЕ ФУРАЦИЛИНА ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ТЕХНОЛОГИЙ

Несмотря на почти 70 лет, прошедшие с момента разработки фурацилина советскими учеными в 40-х годах XX столетия, данное вещество относится к ЛВ со-

циального значения, не потерявшим актуальности и по сей день. В научной литературе за последние 15–20 лет встречается множество запатентованных составов и технологий, включающих в качестве ЛВ именно фурацилин.

Востребован фурацилин при разработке пластырей. В патентах «Бактерицидный пластырь» и «Бактерицидный лейкопластырь» фурацилин входит в состав антисептических перевязочных средств местного действия, предназначенных для использования как в лечебно-профилактических учреждениях, так и в домашних условиях [7, 8]. Пластыри представляют собой трехслойную конструкцию, содержащую воздухо- и паропроницаемую подложку. На подложку наносится слой адгезива, содержащий каучук, окись цинка, ланолин безводный, масло вазелиновое медицинское, канифоль сосновую, антиокислительную присадку «Агидол-1». Следующий слой – гигроскопичная и атравматичная прокладка, выполненная из нетканого материала, на который нанесен антисептический состав: фурацилин, синтомицин, бриллиантовый зеленый. Пластыри обладают улучшенными эксплуатационными характеристиками, ускоряют процесс регенерации раневой поверхности, позволяя проникать водяному пару и воздуху через подложку.

Ряд исследований относится к стоматологии. В «Способе лечения заболеваний парадонта и слизистой оболочки рта» фурацилин входит в состав ферментативно очищающей мази, применяемой в стоматологии и содержащей дополнительно левомецетин, хитотрипсин, сок каланхоэ, полиэтиленгликоль (ПЭГ) и глицерин. Использование такой мази позволяет сократить сроки лечения [9].

К хирургической стоматологии относится «Способ лечения пародонтита» [10]. Согласно патенту выкраивают слизисто-надкостничный лоскут, производят кюретаж и антисептическую обработку. Заполняют костный дефект средством, содержащим фурацилин, аминокaproновую кислоту, диметилсульфоксид, глицерин, хитозан, желатин и воду. Затем накладывают мембрану, содержащую фурацилин, диметилсульфоксид, уксусную кислоту, аэросил, хитозан и воду. Далее укладывают слизисто-надкостничный лоскут и ушивают рану. Такая последовательность согласно патенту обеспечивает эффективное лечение за счет пролонгированного гемостатического, антимикробного и ранозаживляющего действия ЛВ и мембраны.

В патенте RU 2283622 С2 описан «Способ пластического укрытия циркулярных дефектов нижней полой вены» [11]. Согласно патенту одним из этапов хирургического вмешательства является промывание оперируемых участков раствором фурацилина (1:5000).

В патенте «Бумажный санитарно-гигиенический материал» [12] фурацилин входит в состав антисептического раствора для пропитки туалетных гигиенических салфеток, туалетной бумаги и тампонов. Улучшение антисептических свойств перечисленных средств гигиены позволяет использовать их в качестве вспомогательного санитарно-гигиенического материала для лиц, страдающих различными заболеваниями анальной области прямой кишки. Это улучшает самочувствие, уменьшает количество ЛП и время на уход, профилактику и лечение больных.

Фурацилин, как противомикробный агент, активно используется при создании средств гемостатического характера.

В патенте RU 2226406 С1 предложена «Гемостатическая, антисептическая и ранозаживляющая губка», содержащая в качестве основы желатин, а в качестве ЛВ – фурацилин, метилурацил и канамицина сульфат [13]. Губка обладает высокой терапевтической и гемостатической активностью.

Фурацилин и борная кислота в качестве антибактериальных компонентов «Рассасывающегося гемостатического материала» включаются в пористый эластичный коллагеновый материал, представляющий собой гемостатическое средство, применяемое в хирургии для обеспечения гемостаза при резекциях и ранениях печени [14]. Изобретение обеспечивает надёжный гемо- и холестаза путём компрессионно-биологического воздействия на рану, сокращает время выполнения операции, снижает риск развития послеоперационных осложнений и стимулирует заживление раны.

«Антимикробная гемостатическая губка», предложенная в патенте RU 2396984 С2, представляет собой губку из диспергированного коллагена после сублимационной сушки, содержащую коллаген, альгинат кальция, хиноксидин, формальдегид, борную кислоту и фурацилин [15].

Предложен «Способ получения лекарственной мембраны» для оказания кровоостанавливающего, ранозаживляющего, противовоспалительного действия [16]. Мембрана содержит в качестве ЛВ фурацилин, в качестве плёнкообразователя – хитозан, а в качестве ВВ – диметилсульфоксид, аэросил, кислоту уксусную. Предложенная мембрана обладает пролонгированным лечебным воздействием, что расширяет область её применения.

В патенте RU 2417076 С2 предложен «Гемостатический пластырь» [17]. Разработанное перевязочное средство местного действия может быть использовано в лечебно-профилактических учреждениях здравоохранения. Гемостатический пластырь содержит подложку с двумя вариантами исполнения, ориентированными на контакт с кожей разной чувстви-

тельности, и закрепленную на адгезивном слое гигроскопичную прокладку, выполненную из нетканого полотна, пропитанную гемостатическим составом, содержащим натрийкарбоксиметилцеллюлозу, кальция хлорид, фурацилин. Адгезивный слой на подложке нанесен сплошным слоем или в виде отдельных полос, расположенных параллельно друг другу. Технический результат изобретения – обеспечение более высоких гемостатических свойств пластыря и снижение травмируемости кожи пациентов при повышенном пороге болевой чувствительности.

«Состав для санации носителей золотистого стафилококка», предложенный в патенте RU 2187300 С1, содержит фурацилин, отвар травы зверобоя и натрийкарбоксиметилцеллюлозу [18]. Предложенный состав позволяет расширить ассортимент ЛП для лечения носителей указанного возбудителя.

В патенте RU 2347568 С1 предложена «Вагинальная фармацевтическая композиция и способы её получения» [19]. Разработаны pessaries для лечения неспецифических кольпитов, содержащие в качестве ЛВ клотримазол и цефазолин или фурацилин. Технический результат – повышение эффективности ЛФ клотримазола.

Относящийся к пульмонологии «Способ лечения бронхиальной астмы» сокращает сроки лечения и удлиняет ремиссию [20]. Для этого в трахею на входе вводят струйно 1-2 мл раствора, содержащего эуфиллин, димедрол, фурацилин и мумие при определенном соотношении компонентов на 400-500 мл дистиллированной воды.

Ряд изобретений относится к изготовлению лечебно-косметических препаратов. Например, «Крем для ног» [21], содержащий косметическую основу, эфтидерм, малавит и можжевельное масло, дополнительно содержит настойку календулы, масло эвкалипта, нитрофунгин, токоферола ацетат (витамин Е), ретинола ацетат (витамин А), фурацилин, масло мяты и лидазу. Крем устраняет трещины, обеспечивает профилактику их возникновения, сухости и шелушения кожи, грибковых заболеваний и потливости ног, устраняет отеки и нормализует микроциркуляцию, обладает противовоспалительными, репаративными и антигрибковыми свойствами, нормализует обменные процессы в коже.

Изобретение, относящееся к косметическим препаратам, «Косметическая маска и способ её применения» содержит прополис, желатин пищевой, глицерин, мед, соль поваренную, салициловую кислоту и фурацилин [22]. Способ применения маски заключается в том, что ее состав в теплом виде кисточкой наносят на лицо и шею, этим же составом смазывают плоские электроды и избирательно закрепляют их через указанную пленку на лице и шее, а после завершения процедуры удаляют электроды и снимают маску «чулком», начиная с шеи.

Также к лечебно-косметическим препаратам относится «Косметическая маска и способ омоложения кожи» [23]. Маска содержит прополис, желатин пищевой, глицерин, мед, соль поваренную, салициловую кислоту и фурацилин.

В патенте RU 2405535 C1 описано получение «Крема-геля для стоп», содержащего косметическую основу с эфидермом, эфирные масла (можжевельное, мяты, шалфея), фурацилин, пропиленгликолевые экстракты (календулы, алоэ вера, каланхоэ, каштана конского, ромашки), масла (виноградных косточек, жожоба, зародышей пшеницы), бисаболол, лимонную кислоту, ионы цинка и меди, рибофлавин (витамин B2) [24]. Средство усиливает косметические эффекты, а также обладает антигрибковым, противовоспалительным, репаративным и дезодорирующим действием за счет быстрого проникновения в ткани.

Описано получение «Средства для лечения местных аллергических экссудативно-воспалительных и инфильтративно-воспалительных процессов кожи» [25], содержащего лосьон «Элоком» с мометазона фууроатом и водный раствор фурацилина (1:5000).

Весьма активно ведутся разработки ЛП с фурацилином в области ветеринарии.

«Способ получения композиционного средства – мази «СВФ» [26], применяемой в ветеринарии для лечения инфицированных ран, подразумевает использование мёда пчелиного, фурацилина, метилурацила, цитрата натрия трёхзамещённого, кислоты янтарной, фосфадена, масла облепихового, винилина, поливинилпирролидона (ПВП) и дистиллированной воды. Технический результат – повышение эффективности лечения.

Приведенное в патенте RU 2342122 C1 «Лекарственное средство для лечения диареи у телят» содержит ПВП, фурацилин, глюкозу, аскорбиновую кислоту и гипохлорит натрия [27]. Изобретение снижает длительность диареи на 36% (до 2,8 дня), способствует сохранности телят на уровне 95% и на 15–44% повышает привесы после лечения, а также сокращает расход ЛП.

Разработан ряд ЛП, содержащих фурацилин, для лечения эндометритов у животных. Например, авторское свидетельство «Препарат для лечения эндометритов у коров» [28]. Препарат состоит из йодвисмутсульфамидотиазон-фурацилина; масла растительного и воды известковой. Препарат в виде суспензии вводится животным. В авторском свидетельстве SU 1812662 A1 описан «Препарат «Руфэдин» для лечения эндометритов у животных», включающий йоддубовый экстракт, гексаметилентетрамин, фурацилин, этакридинлактат, мочевины и воду [29].

Разработанный в патенте RU 2199323 C2 «Препарат «Денагиф» для лечения и профилактики послеродового эндометрита у коров» представляет собой

масляную эмульсию, в состав которой входят деготь березовый, натрий хлористый, глюкоза, фурацилин и масло подсолнечное [30]. Препарат обладает повышенной антимикробной активностью за счет расширения спектра антисептического и антиоксидантного действия.

Описанный в патенте RU 2271199 C1 «Способ отделения последа и профилактики послеродовых эндометритов у коров» состоит в том, что на фоне внутримышечного введения окситоцина вводят 8% раствор натрия хлорида в объеме до 2,0 л, содержащий калий йодистый, фурацилин, метронидазол, анальгин, натрия бикарбонат, крахмал картофельный, кислоту лимонную [31]. Изобретение способствует обезвоживанию и уменьшению в объеме ворсинок котилиноидов последа, в связи с чем они теряют связь с криптами карункулов матки и выходят из них, что, в свою очередь, способствует изгнанию последа из полости матки целиком.

Патент RU 2306135 C2 описывает «Способ профилактики и лечения задержания последа и эндометрита у животных пенообразующим препаратом», который включает введение во влагалище или матку пенообразующего препарата, содержащего калий йодистый, фурацилин, левомицетин, левомицетина стеарат или бициллин, натрия бикарбонат, крахмал картофельный, кислоту лимонную, стеарат кальция и спиртовой раствор эмульгатора [32].

«Способ профилактики и лечения некоторых заболеваний органов размножения животных» для лечения острых и хронических эндометритов, вагинитов, баланопоститов подразумевает введение в полость большого органа пенообразующих свеч, содержащих в своем составе ЛВ, пенообразователи, наполнитель, стабилизаторы пены и другие измельченные вещества [33]. Свечи включают следующие компоненты: калий йодистый, фурацилин, трихопол, лидокаина гидрохлорид, кальция карбонат, натрия гидрокарбонат, кальция стеарат, соль поваренную, кислоту лимонную и спиртовой раствор эмульгатора МГД. Способ обеспечивает длительное комплексное бактерицидное и антипротозойное, противовоспалительное, местно-анестезирующее воздействие, активацию защитной системы организма животного.

В патенте RU 2306938 C1 предложен «Способ профилактики и лечения воспалительных заболеваний полостных органов размножения у животных», включающий введение в полость органа пенообразующих свечей, содержащих в своем составе калий йодистый, фурацилин, кислоту лимонную, кальция стеарат, натрия гидрокарбонат и спиртовой раствор эмульгатора МГД [34]. Перед введением в полость органа пенообразующих свечей животному в полость органа дополнительно вводят не менее 100 мл теплого 0,9% раствора поваренной соли, а в состав пенообразующих свечей дополнительно вводят левомицетин, метронидазол

и кислоту аскорбиновую. Отмечается высокая эффективность описанного способа лечения.

В патенте RU 2270639 С2 предложен «Способ отделения последа, профилактики и лечения некоторых заболеваний органов размножения» для профилактики и лечения послеродовых эндометритов у коров [35]. Для этого в полость матки вводят пену, образующуюся при взаимодействии теплой воды, содержащей окситоцин, со свечой, включающей измельченные ЛВ. Суппозиторий содержит калий йодистый, эфедрина гидрохлорид, фурацилин, метронидазол (трихопол), прозерин (простигмин), анальгин, натрия гидрокарбонат, крахмал картофельный, поваренную соль, кислоту лимонную, кальция стеарат и спиртовой раствор эмульгатора МГД. Способ обеспечивает повышение эффективности местного воздействия ЛВ на патогенную микрофлору матки.

«Средство «Бентокомплекс» для профилактики и лечения эндометрита у коров» решает задачу повышения содержания ЛВ в препарате с последовательным его включением в действие в нарастающей концентрации в полости матки и сокращения компонентного состава формообразующей основы [36]. Кроме того, благодаря изобретению усиливаются противовоспалительный и обезболивающий эффекты и активизируются процессы грануляции слизистой оболочки и мышц матки. Предложенное средство содержит олеандомицина сульфат, норсульфазол натрия, фурацилин и сферофизинабензоат, а формообразующая основа включает борную кислоту, натрия гидрокарбонат, бентонит натрия и глицерин.

«Способ лечения послеродового эндометрита» применяется в гинекологии [37]. Метод включает в себя санацию влагалища водным раствором фурацилина (1:5000). Затем раствором, содержащим хитозана гидрохлорид, метронидазол и диоксидин. Метод обеспечивает длительное антибактериальное, антисептическое и противовоспалительное действие, способствует снижению интоксикации и нормализации микрофлоры влагалища.

Существует ряд зарубежных патентов, связанных с фурацилином. Например, авторское свидетельство CN 101138560 В описывает включение фурацилина в 1% гель [38]. Патент WO 9527517 А1 описывает «Фармацевтическое средство для местного применения и способ его изготовления» [39]. Предлагаемое гемостатическое и бактерицидное средство для местного применения состоит из желатина, фурацилина, гентамицина сульфата, хлорида кальция, сульфонола и воды. Способ получения предлагаемого средства включает смешивание водных растворов желатина, фурацилина, хлористого кальция, формальдегида и сульфонола с получением пены. Затем в пену вводят водный раствор гентамицина сульфата. Полученную пену замораживают, чтобы сформировать кристаллическую структуру. Полученный продукт сушат путем сублимации.

«Наружное средство для лечения детской экземы» описано в патенте CN 101890045 А, содержит оксид цинка, крахмал, фурацилин, миконазола нитрат и вазелин [40]. Средство просто в технологии, обладает слабо выраженными побочными эффектами и высокой активностью.

В литературе описан «Способ лечения хронического тонзилита при беременности», который, кроме физиотерапевтических процедур, включает полоскание раствором фурацилина в комбинации с ротоканом и/или растворами других ЛП [41].

В патенте UA 24024 U описан «Метод комплексного лечения собак с гнойным перитонитом», включающий удаление гнойного экссудата и санацию брюшной полости раствором фурацилина [42].

В авторском свидетельстве SU 1827806 А1 приведено «Средство для обеззараживания кожного покрова и лечения ран у животных», включающее фурацилин, диметилсульфоксид, этоний, глицерин и спирт этиловый [43]. Изобретение повышает обеззараживание кожи животных на 15-25%, а степень излечения ран – на 18–20% с сокращением сроков лечения на 3–4 дня.

Широко применяется фурацилин и в сельском хозяйстве. В патенте RU 2342833 С1 предложен «Состав для предпосевной обработки семян овощных культур и клубней картофеля от бактериальных болезней» [44]. Состав включает полимерный препарат «Катапол», фурацилин, диметилсульфоксид и воду. Изобретение повышает антибактериальную активность состава.

Анализ литературы позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время фурацилин активно используется не только в составе существующих ЛП, но и при разработке новых лекарственных средств. Область применения фурацилина охватывает большое количество ЛФ – растворы, твердые, мягкие лекарственные формы и т.д.

Негативным фактором, значительно затрудняющим применение фурацилина в медицине и фармации, является его крайне низкая растворимость в воде – 1:5000!

Особого внимания заслуживает патент RU 2360673 С1, в котором предложен «Способ получения раствора фурацилина» для наружного, местного и внутривидового применения в качестве противомикробного лекарственного средства [45]. Согласно описанной методике концентрированный раствор фурацилина готовят на очищенной воде в соотношении 1:500–1:400 путем кипячения при 100 °С. Полученный концентрат разводят очищенной водой или раствором натрия хлорида до нужной концентрации в пределах растворимости фурацилина 1:10000–1:1000. Проводят осветляющую фильтрацию полученного раствора через фильтр с пределом разделения 1 мкм. Раствор разливают в стеклянные бутылки, которые стерилизуют при

121 °С в течение 12 минут, маркируют. Способ обеспечивает отклонение от концентрации, заявленной при маркировке, не более $\pm 3\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

И через более чем полвека после внедрения фурацилина в медицину его растворы продолжают получать «традиционным» длительным и неудобным растворением порошка субстанции ЛВ в кипятке. Проблема низкой растворимости фурацилина в воде по-прежнему остаётся актуальной. В научной литературе отсутствуют сведения о получении и исследовании каких-либо комбинаций фурацилина с полимерами для получения ТД с целью повышения его растворимости и/или для дальнейшего включения в лекарственную форму.

В связи с этим на базе ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России проведены детальные исследования возможности получения ТД фурацилина с полимерами для повышения его растворимости с целью дальнейшей разработки его быстрорастворимых лекарственных форм с повышенной БД [46].

Авторами предложен оптимальный полимер-носитель для получения ТД фурацилина – ПВП-10000 \pm 2000. Признано перспективным получение ТД методом «удаления растворителя». Научно обоснованы и экспериментально разработаны оптимальные в биофармацевтическом и технологическом отношении характеристики ТД фурацилина, используемые далее в разработке быстрорастворимых шипучих ЛФ. Определено оптимальное для повышения растворимости и скорости растворения фурацилина соотношение компонентов ТД (ЛВ:ПВП) – 1:10, для введения в состав гранул и таблеток – 1:2 (по массе). Выявлены возможные механизмы изменения растворимости и скорости растворения фурацилина из ТД. Комплексом физико-химических методов анализа доказаны: потеря кристаллической структуры лекарственного вещества в ТД, повышение аморфности и получение твёрдых растворов лекарственного вещества в полимерном матриксе, взаимодействие с полимером по типу водородной связи и высвобождение части лекарственного вещества в виде коллоидного раствора при растворении ТД с ПВП. Доказано в опытах *in vitro* сохранение специфического антимикробного действия растворов фурацилина, полученных из его «шипучих» лекарственных форм, содержащих ТД с ПВП. На основании технологических и биофармацевтических исследований составов, содержащих ТД фурацилина, обоснована и разработана технология быстрорастворимых лекарственных форм – шипучих гранулятов и таблеток, получаемых с применением ТД фурацилина в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

Проведена оценка качества разработанных быстрорастворимых ЛФ по критериям нормативной документации, исследована их стабильность в процессе хранения и определены сроки годности. По результатам работы в Роспатент подана заявка на изобретение № 2014153661/15 от 19.01.2015 г. «Способ получения быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина» [47].

ЛИТЕРАТУРА

1. И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, О.И. Никулина и др. Биофармацевтические аспекты применения твёрдых дисперсий // Антонина Ивановна Тенцова. Эпоха в Фармации / Под ред. Н.Д. Бунатян, Н.Б. Деминой, Г.С. Киселевой и др. – М.: Перо, 2014. С. 62–66.
2. И.И. Краснюк. Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твердых дисперсий: дисс. ... д.фарм.н. – М. 2003. 200 с.
3. И.И. Краснюк (мл.), О.В. Манахова, Р.У. Хабриев, В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, О.И. Краснюк. Повышение растворимости феназепамы путём получения его твёрдых дисперсий // Химико-фармацевтический журнал. 2010. Т. 44. № 5. С. 42–45.
4. И.В. Ковальский, И.И. Краснюк, И.И. Краснюк (мл.), О.И. Никулина и др. Изучение растворимости рутин из твёрдых дисперсий // Химико-фармацевтический журнал. 2013. Т. 47. № 11. С. 42–45.
5. И.И. Краснюк (мл.), А.С. Лапшова, Р.У. Хабриев, В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, С.О. Зверева, О.И. Краснюк. Повышение растворимости мезапама путём получения его твёрдых дисперсий // Химико-фармацевтический журнал. 2010. Т. 44. № 11. С. 25–29.
6. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна; Издатель Умеренков, 2007. 1206 с.
7. RU 2160577 С1. Бактерицидный пластырь / ОАО «Новосибхимфарм».
8. RU 2160576 С1. Бактерицидный лейкопластырь / ОАО «Новосибхимфарм».
9. RU 2151593 С1. Способ лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта / Т.Ф. Маринина, Л.А. Логвинова, Л.Н. Савченко и др.
10. RU 2306925 С2. Способ лечения пародонтита / И.М. Байриков, П.Г. Мизина, Е.В. Афентова.
11. RU 2283622 С2. Способ пластического укрытия циркулярных дефектов нижней полой вены / С.А. Шашин.
12. RU 2144834 С1. Бумажный санитарно-гигиенический материал / В.С. Вагин, Л.К. Мирзаева, Х.А. Майрамукаев.

13. RU 2226406 C1. Гемостатическая, антисептическая и ранозаживляющая губка / Л.Г. Шканакин, Д.Д. Жук, Т.П. Горбатенко.
14. RU 2419458 C2. Рассасывающийся гемостатический материал / Г.М. Патахов, М.Г. Ахмадулинов.
15. RU 2396984 C2. Антимикробная гемостатическая губка / Л.П. Истранов, Р.К. Абоянц, Е.В. Истранова.
16. RU 2315599 C2. Способ получения лекарственной мембраны / П.Г. Мизина, И.М. Байриков, В.П. Решетникова и др.
17. RU 2417076 C2. Гемостатический пластырь / К.М. Резников, М.А. Толмачев, С.Н. Кулькин и др.
18. RU 2187300 C1. Состав для санации носителей золотистого стафилококка / Л.Н. Ерофеева, В.Д. Затолокин, И.А. Андреев и др.
19. RU 2347568 C1. Вагинальная фармацевтическая композиция и способы её получения / Л.Н. Ерофеева, Н.Д. Афонина, М.А. Захарова.
20. RU 2066182 C1. Способ лечения бронхиальной астмы / С.И. Дембицкий.
21. RU 2284180 C1. Крем для ног / С.Н. Киппер.
22. RU 95102690 A1. Косметическая маска и способ её применения / Л.А. Рудакова, Ю.М. Черкасов.
23. RU 2054285 C1. Косметическая маска и способ омоложения кожи / Л.А. Рудакова, Ю.М. Черкасов.
24. RU 2405535 C1. Крем-гель для стоп / С.Н. Киппер.
25. RU 2417086 C1. Средства для лечения местных аллергических экссудативно-воспалительных и инфильтративно-воспалительных процессов кожи / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, А.И. Аминова и др.
26. RU 2218167 C2. Способ получения композиционного средства – мази «СВФ» / В.Ф. Старцев, Н.И. Старцева, В.В. Старцев.
27. RU 2342122 C1. Лекарственное средство для лечения диареи у телят / В.Г. Луницын, Н.В. Шаньшин, Т.П. Евсеева.
28. SU 1577110 A1. Препарат для лечения эндометритов у коров / А.Н. Турченко, А.Л. Буланкин, Ф.А. Бибиков и др.
29. SU 1812662 A1. Препарат «Руфэдин» для лечения эндометритов у животных / А.Н. Турченко, А.Л. Буланкин, А.Ф. Горидько и др.
30. RU 2199323 C2. Препарат «Денагиф» для лечения и профилактики послеродового эндометрита у коров / Б.В. Рыжов.
31. RU 2271199 C1. Способ отделения последа и профилактики послеродовых эндометритов у коров / О.Н. Моисеев, С.А. Мурзин, А.И. Клименко и др.
32. RU 2306135 C2. Способ профилактики и лечения задержания последа и эндометрита у животных пенообразующим препаратом / О.Н. Моисеев, А.И. Клименко, С.А. Мурзин и др.
33. RU 2267308 C2. Способ профилактики и лечения некоторых заболеваний органов размножения животных / О.Н. Моисеев, А.И. Клименко, Р.В. Клименко и др.
34. RU 2306938 C1. Способ профилактики и лечения воспалительных заболеваний полостных органов размножения у животных / О.Н. Моисеев.
35. RU 2270639 C2. Способ отделения последа, профилактики и лечения некоторых заболеваний органов размножения / О.Н. Моисеев, А.И. Клименко, А.В. Коваленко и др.
36. RU 2052263 C1. Средство «Бентокомплекс» для профилактики и лечения эндометрита у коров / В.Г. Гавриш, Ю.А. Нахов.
37. RU 2309744 C1. Способ лечения послеродового эндометрита / Р.Т. Полянская, И.Н. Большаков, И.В. Бойко.
38. CN 101138560 B. Nitrofurantoin gelling agent and method of preparing the same / D. Zhang, Y. Li, Z. Wang.
39. WO 9527517 A1. Pharmaceutical agent for local application and a method of obtaining same / E.A. Selivanov, M.A. Dembo, E.I. Lambakakhar et al.
40. CN 101890045. A External medicament for treating infantile eczema / Li Wenlin.
41. UA 28504. U method for treating chronic tonsillitis in pregnancy / V.V. Kischuk.
42. UA 24024 U. Method for complex treatment of dogs with purulent peritonitis / M.V. Rublenko, S.V. Rublenko.
43. SU 1827806 A1. Средство для обеззараживания кожного покрова и лечения ран у животных / М.А. Симецкий, В.И. Чупахин, А.А. Шахбанов и др.
44. RU 2342833 C1. Состав для предпосевной обработки семян овощных культур и клубней картофеля от бактериальных болезней / С.Л. Тюттерев, Е.Ф. Панарин, Э.В. Попова и др.
45. RU 2360673 C1. Способ получения раствора фурацилина / А.А. Каровко.
46. О.И. Никулина, И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая и др. Изучение высвобождения фурацилина из твердых дисперсий // Химико-фармацевтический журнал. 2012. Т. 46. № 12. С. 49–52.
47. О.И. Степанова, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.). Разработка состава и технологии быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина // Фармация. 2015. № 3. С. 37–40.